

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2015 年 3 月 8 日 第 23 卷 第 7 期 (Volume 23 Number 7)



7/2015

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》编辑委员会成员，由493位专家组成，分布在中国29个省市，自治区，特别行政区和美国。其中，上海市89位、北京市67位、广东省40位、江苏省30位、辽宁省27位、陕西省27位、黑龙江省24位、山东省20位、湖北省14位、吉林省13位、天津市13位、浙江省13位、福建省12位、贵州省11位、湖南省11位、河北省10位、四川省10位、新疆维吾尔自治区10位、广西壮族自治区8位、江西省8位、云南省8位、安徽省7位、重庆市6位、甘肃省3位、海南省3位、河南省3位、山西省3位、内蒙古自治区1位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
黄志强教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

名誉主编

潘伯荣教授

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈其奎教授
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
程斌教授
迟宝荣教授

迟雁副教授

崔立红教授
戴菲副主任医师
丁士刚教授
董蕾教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇副教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭晓钟教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
季国忠教授
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
林志辉教授
刘冰熔教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师

刘亮明副教授

吕农华教授
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
孟庆华教授
缪应雷主任医师
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
任粉玉教授
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
施瑞华教授
宋军副教授
唐世刚教授
田字彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
王承党教授
王良静研究员
王蔚虹教授
夏时海教授
徐灿副教授
徐可树教授
杨建民教授
姚定康教授
于珮主任医师
张国主任医师
张庆瑜教授
张小晋主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
周国雄主任医师
周力主任医师

消化外科学

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

康春博副主任医师

孔静副教授
兰平教授
李富宇教授
李革副教授
李华教授
李华山主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李小荣教授
李旭副教授
李汛教授
李正荣副教授
李宗芳教授
梁力建教授
刘宝林教授
刘超教授
刘宏鸣副教授
刘金钢教授
刘亮副主任医师
禄韶英副教授
吕云福教授
麻勇副研究员
齐清会教授
秦华东教授
秦建民主任医师
邱伟华主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
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
郭潮潭教授
李军祥教授
李康副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赞副教授
南极星教授
牛英才研究员
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
王富春教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
徐庆教授
许玲教授
袁红霞研究员

消化肿瘤学
曹秀峰教授
曹志成院士
陈锦飞主任医师
崔杰峰副研究员
代智副研究员
侯风刚副教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
李杰主任医师
李苏宜教授
梁国刚教授
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘云鹏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
朴龙镇副教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
王阁教授
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
杨秋蒙副主任医师

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
黄河副教授
黄昆教授
黄文林教授
姜宏教授
黎观红教授
李东辉教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李孟森教授
李文贵副教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授

刘克辛教授
刘起胜副教授
刘长征副教授
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
任浩副教授
沈东炎副教授
沈涛副教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静主管药师
田文静副教授
汪思应教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王秀伶教授
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴志强副教授
夏敏教授
杨金娥副教授
阴赅宏研究员
张红教授
张淑坤副研究员
赵铁建教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员

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

消化护理学
安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭巧珍主管护师

赫玲玲主任护师
黄视萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琰主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
陶然主管护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王晓春副主任护师
王宇副主任护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
赵艳伟副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱颖副主任护师



述评

- 1045 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永

基础研究

- 1052 去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建

- 1059 白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建

- 1068 姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用

侯洪涛, 姜慧卿, 裘艳梅

文献综述

- 1076 胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展

孙美玲, 刘冰熔

- 1083 幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才

- 1090 利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展

叶江锋, 琚坚

- 1097 脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷

研究快报

- 1104 济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀

- 1110 吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元

- 1115 miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷

临床经验

- 1121 面罩吸氧对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的改善效果

黄芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁

- 1125 网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值
林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳
- 1130 参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响
许国彩, 赞梅
- 1136 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响
刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琍
- 1141 急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性
杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞
- 1145 泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值
任喜颂, 陈燕芳
- 1149 比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果
任卫平, 俞明华, 徐萍
- 1154 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果
吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿
- 1159 血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析
冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平
- 1165 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性
刘英华, 范志毅, 金云玉
- 1170 临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效
李金英, 黄丽美, 方珍
- 1174 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响
付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴
- 1180 乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果
苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷
- 1184 陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性
李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐
- 1191 大连地区大肠癌临床流行病学特征
王朝晖, 金玉书, 陈智颖
- 1196 团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响
杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹
- 1202 抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响
孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟

病例报告

- 1208 胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例
何帅, 赵卫, 石滢, 易根发

目次

世界华人消化杂志
2015年3月8日 第23卷 第7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

1075 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1109 《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
1169 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 郑培永, 研究员, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所。上海市中西医结合学会消化病专业委员会副主任委员、上海市中医药学会肝病分会委员兼青年委员会副主任委员、上海市中医药学会脾胃病专业委员会委员、国际生存质量研究协会会员、中国中西医结合学会循证医学专业委员会委员、《药物流行病学杂志》编委。主要从事中医药防治肝病的临床及实验研究, 以及中医临床疗效评价体系及中医证候规范化研究。主持国家自然科学基金、中国博士后基金等7项, 作为骨干参与国家科技部“973”计划、“863”计划等项目的研究工作。作为主要完成人先后获得上海市科技进步奖等各类奖项7项。

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 2015-03-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

主编

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

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

编辑部

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

出版

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

制作

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

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

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 23 Number 7 March 8, 2015

EDITORIAL

- 1045 Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Li M, Wu T, Ji G, Zheng PY

BASIC RESEARCH

- 1052 Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells
Liu N, Mu H, Liang CD, Zheng JM, Zhang J
- 1059 Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L decoction on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats
Duan XL, Wei YF, Liao D, Peng Y, Liu XM, Zhao TJ
- 1068 Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice
Hou HT, Jiang HQ, Qiu YM

REVIEW

- 1076 Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach
Sun ML, Liu BR
- 1083 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer
Li B, Li YM, Guo JW, Wei YC
- 1090 Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy
Ye JF, Ju J
- 1097 Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease
Li MJ, Niu JK, Miao YL

RAPID COMMUNICATION

- 1104 Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats
Liu Y, Zhou XL, Xie S, Li ZP, Hou QK, Chen Q, Li C, Wei JX
- 1110 Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats
Xu JY, Bai WF, Tu P, Liu XY, Yu SY, Luo SY
- 1115 miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells
Liu Y, Zhou HL, Hou YF, Zhang J

CLINICAL PRACTICE

- 1121 Effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients
Huang Q, Le HE, Mu GL, Lu HS, Dai N

- 1125 Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma
Lin LQ, Cao Y, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Zhang GY
- 1130 Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life
Xu GC, Zan M
- 1136 Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9
Liu YP, Li GQ, Chen HH, Xie J, Qu XY, Wang ZG, Zhu LH, Feng YJ, Zhang L
- 1141 Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding
Yang HQ, Zhang RH, Li H, Li YL, Qin J, Bao HX
- 1145 Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer
Ren XS, Chen YF
- 1149 Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis
Ren WP, Yu MH, Xu P
- 1154 Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites
Wu SX, He XC, Chen M, Yan XQ
- 1159 Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk
Feng J, Halida•Xiaerfuhazi, Fan XT, Chen L, He FP
- 1165 Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma
Liu YH, Fan ZY, Jin YY
- 1170 Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy
Li JY, Huang LM, Fang Z
- 1174 Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis
Fu YH, Wen JB, Wang GL, Wen P, Gong M, Han M, Li X
- 1180 Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation
Su YB, Tang JG, Liao RB, Xu T
- 1184 Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi
Li HX, Li YY, Song ZJ, He SX, Guo QY
- 1191 Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian
Wang ZH, Jin YS, Chen ZY
- 1196 Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer
Yang R, Yang HR, Cai WD
- 1202 Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease
Sun YH, Yang XL, Li F, Song LJ, Li J

CASE REPORT

- 1208 Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case
He S, Zhao W, Shi Y, Yi GF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 23 Number 7 March 8, 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*, Pei-Yong Zheng, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, 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 March 8, 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.

代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永

李萌, 季光, 郑培永, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
吴涛, 上海中医药大学中医方证和系统生物学研究中心 上海市 201203

郑培永, 研究员, 研究生导师, 主要从事中医药防治代谢性疾病的基础与临床研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划重大基金资助项目, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析及撰写由李萌完成; 文章修改由吴涛完成; 选题、指导、审校由季光与郑培永完成。

通讯作者: 郑培永, 研究员, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所. zpychina@sina.com

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-29

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-08

Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Meng Li, Tao Wu, Guang Ji, Pei-Yong Zheng

Meng Li, Guang Ji, Pei-Yong Zheng, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Tao Wu, Center of Chinese Medicine Therapy and Systems Biology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: the Major Project of Plan of Three Years Action for Development of Traditional Chinese Medicine Project in Shanghai, No. ZYSNXD-CC-ZDYJ042

Correspondence to: Pei-Yong Zheng, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zpychina@sina.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-29

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has

become the most common chronic liver disease and is related to many insulin resistance-related diseases such as obesity, type 2 diabetes, hyperlipidemia and hypertensive disease, seriously threatening human health. Metabolomics focuses on understanding functional activities from an integrated perspective; it is similar to the holistic thinking of traditional Chinese medicine (TCM). Metabolomics in TCM is mainly applied to the prevention and diagnosis of diseases, classification of syndromes and evaluation of therapeutic efficacy. In this article, we will review the applications of metabolomics technology in disease diagnosis, pathogenesis research, risk evaluation, syndrome classification and therapy of NAFLD based on TCM theory. Furthermore, we suggest that metabolomics could be used to provide a basis for TCM treatment of NAFLD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metabolomics; Non-alcoholic fatty liver disease; Syndrome differentiation

Li M, Wu T, Ji G, Zheng PY. Applications of metabolomics technology in traditional Chinese medicine treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1045-1051
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是常见的慢性肝脏疾病之一, 往往与肥胖、糖尿病、高脂血症、高血压病等胰岛素抵抗相关性疾病并存, 严

背景资料

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性紧密相关的代谢应激性肝损伤。中医药在治疗NAFLD上有着独特的理论和方法。代谢组学作为一门揭示机体生命活动代谢本质的科学, 已逐渐在中医药治疗NAFLD的研究中展现出优势。

同行评议者

陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室

研发前沿

代谢组学在NAFLD现代研究中的运用可涉及证候分类、中药药理、整体疗效、药物安全性、药物质量控制与个性化治疗等方面。如果能用整体性思路的代谢组学技术与中医整体观念进行有效组合,将会进一步加快中医药对NAFLD研究现代化进程。

重威胁着人类的健康。代谢组学从整个生物学系统的角度理解其功能活动,被认为与中医学的整体思维具有高度一致性,已广泛应用于健康监测、疾病诊断、证候分类、疗效评价等各个方面。本文以NAFLD为例,综述了代谢组学在疾病诊断、发病机制、风险评估、证候分类、药物治疗效果评价等各个方面,旨在推动中医药治疗NAFLD的进展。

© 2015年版版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 代谢组学; 非酒精性脂肪性肝病; 证候分类

核心提示: 本文对近年来代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中的研究应用进行了综述,重点强调了代谢组学应用于NAFLD的证候分类及中医药治疗机制研究方面的可行性。

李萌, 吴涛, 季光, 郑培永. 代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1045-1051 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1045.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1045>

0 引言

中医是研究人体生理、病理, 以及疾病的诊断和防治等的一门学科。如今中医药在世界各地越来越受欢迎, 特别是在早期干预、联合治疗、疾病控制、个性化用药方面显示了巨大的优势^[1]。中医治疗的有效性在于辩证的准确性, 辨证以“四诊法”(望、闻、问、切)为基础^[2], 具有主观性、多变性的特点^[3]。由于辨证法缺乏有据可依的理论解释和可靠的证据, 不可避免的需要探索中医辩证的生物学基础。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种临床综合征, 与许多疾病密切相关, 现已经普遍被认为是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的主要组成部分, 是MS在肝脏中的表现^[4]。从整体上把握NAFLD的病理变化以及相关细胞信号通路的变化情况, 研究NAFLD发生时的单一作用机制以及多方面作用机制以及相互的关系, 成为亟待解决的问题。

1999年Nicholson博士首次提出代谢组学概念^[5,6], 代谢组学对生物体内所有代谢物进行定量分析, 以定量描述生物体内代谢物动

态多参数变化为目标, 并寻找代谢物波动与生理病理变化的相关关系, 进而寻找用于疾病早期预测的生物标志物(biomarkers), 这与中医学的整体思维具有高度一致性, 科学家们也渐渐意识到基于代谢组学技术的诊断原则可以作为中医和传统疗法之间的桥梁^[7]。代谢组学已经在某些中医病症中找到了差异物: 如血瘀型冠心病^[8,9], 阳虚型原发性肝癌^[10], 肝阳上亢型、阴虚阳亢型和阴阳两虚型高血压等^[11,12]。目前代谢组学应用于中医药治疗NAFLD的研究并不多。

1 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的诊断、发病机制和风险评估研究

目前广泛应用于医学诊断的标准为存在肝细胞脂肪变的影像学或组织学。肝活检是临床诊断的决定性诊断, 至今仍是NAFLD的诊断和分型的金标准, 但他是一种有创技术, 患者难以接受, 况且因为采样误差和标本穿刺偏移等原因, 他仍存在假阳性的可能^[13]。影像学诊断脂肪肝价格昂贵、非特异性且存在一定程度的假阴性, 无法区分单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[14,15]。代谢组学作为一个新的学科领域, 在NAFLD领域中的应用已具雏形。现有报道运用多种技术, 色谱^[16]、质谱^[17]、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)^[18]等为分离分析手段及其组合都出现在针对NAFLD的代谢组学研究中。目前代谢组学在NAFLD中的应用主要包括疾病诊断、疾病的发病机制和疾病的风险评估3个方面, 从而帮助理解NAFLD的发展进程, 帮助阐明疾病的发生机制, 预测和防止其进一步发展。

1.1 用于NAFLD的诊断 Barr等^[19]对人和小鼠NAFLD血液进行非靶标测定, 发现NAFLD小鼠中有6种不饱和甘油磷脂显著增加, 而在人类NASH患者中也发现两种类似的卵磷脂显著增加, 另外还发现NAFLD机体中胆汁酸的含量也显著上升。Yang等^[20]对肝炎、肝硬化和肝癌患者尿液的代谢指纹图谱进行分析, 能够有效地将肝炎、肝硬化患者从肝癌患者中区分开, 在肝癌诊断方面显示出比传统的肿瘤标志物(甲胎蛋白)更好的相关性。Ariz等^[21]建立了NT(nash test), 运用结合了血清中甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇等13个参数的水平来诊断NAFLD。Li等^[22]采用胆碱和蛋氨

酸缺乏饲料(methionine and choline deficient, MCD)诱导小鼠NAFLD, 取血清样本分析, 选定了血糖、乳酸、谷氨酸/谷氨酰胺、牛磺酸4个潜在的脂肪肝生物标志物. 其不同组合的上升可以区分单纯性脂肪肝、脂肪肝合并坏死性炎症和NASH. Kalhan等^[23]通过分析提出了可用于诊断NAFLD/NASH患者的血浆标志物: 谷胱甘肽代谢物、胆酸和氨基酸, 但他们不能有效区分单纯性脂肪肝和NASH. 这些研究对NAFLD的诊断、监护和治疗提供了新思路.

1.2 用于NAFLD发病机制 García-Cañaveras等^[24]在描述人体组织的NAFLD代谢轮廓, 发现了能量代谢、脂质代谢、胆酸和氨基酸内稳态调节异常, 肝脏的抗氧化能力受损. Dumas等^[25]对易患脂肪肝的129S6小鼠进行血清和尿液代谢表型分析, 显示高脂饮食的129S6小鼠NAFLD的形成与体内胆碱代谢紊乱是相伴随的. 129S6小鼠体内微生物群使得胆碱向甲胺转变, 并且降低了胆碱的生物利用度, 进而引起NAFLD. van Ginneken等^[26]研究了24 h禁食后引起的肝脏脂肪变性大鼠模型发现, 模型组血浆游离胆固醇(free cholesterol, FC)较正常组增长至192%, TG增长至456%, 胆固醇脂类(cholesterol esters, CE)至268%; 同时发现肝组织匀浆中的磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)较正常组降低至90%, CE增长至157%和TG增长至331%. 说明哺乳动物中肝脏脂质是一个动态系统, 容易被如饥饿等环境因素所调节. Debois等^[27]分析了少数NAFLD患者肝组织中的脂质的变化情况, 结果发现TG、甘油二酯、一酰甘油、脂肪酸和豆蔻酸大量积聚, Vitamin-E丢失和选择性的大空泡性胆固醇出现在脂肪肝的脂肪变性区域. Barr等^[28]发现NAFLD患者和小鼠血浆中的有机酸、游离脂肪酸、卵磷脂、溶血卵磷脂、鞘磷脂、胆酸升高, 这些改变可能由肝功能障碍及肝细胞炎症所致.

1.3 用于NAFLD风险评估 Kim等^[16]对高脂和普通饲料喂养的小鼠肝脏和血清进行研究, 发现高脂饮食增加了脂质代谢产物, 但减少了脂类代谢中间体, 降低了NAD/NADH率, 表明高脂饮食引起的血脂和能量代谢异常通过降低 β 氧化从而造成了脂肪堆积. Shi等^[17]检测不同脂肪含量和不同暴露因素组别的小鼠的代谢物峰值, 证实了多氯联苯153(polychlorinated

biphenyl 153, PCB153)致肝脂肪变的作用需要在高脂饮食协同下才可实现. Vinaixa等^[18]研究发现, 饮食中胆固醇能够增加TG、胆固醇和十八烯酸在低密度脂蛋白基因敲除(low density lipoprotein receptor gene knock out, LDLr^{-/-})小鼠肝脏中的浓度, 降低了多不饱和脂肪酸/单不饱和脂肪酸在肝脏中的比例. 他们报道了一些在LDLr^{-/-}小鼠肝脏中浓度具有显著性变化的氨基酸及其衍生物, 如牛磺酸、谷胱甘肽、蛋氨酸和左旋肉碱.

2 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的证候分类研究

辨证法基于中医理论识别和诊断疾病或患者的身体失调, 而证候的发生与发展反映了其在某些阶段的病理变化, 不可避免地影响人类的新陈代谢和改变体液的化学物质. 从系统生物学的角度来看, 一个综合症可能是一个蛋白质网络和基因调控网络被扰乱的特定状态, 这种扰乱可能反映在内源性成分的变化上, 而这些成分可以分泌到血液和尿液中去^[29]. 在传统医学中没有NAFLD的记载, 但根据其临床表现, 众多学者将其归属于中医学的“积证”、“痞满”、“胁痛”、“痰癖”、“眩晕”、“瘀血”、“痰湿”等范畴^[30], 并初步提出辨证分型为: 肝郁脾虚、痰湿阻滞、肝胆湿热、肝阴不足等证^[31]. 代谢组学技术可用于判断NAFLD的不同证型, 为从生物代谢的视角认识中医药在治疗NAFLD领域及其证候特点的现代内涵提供可靠依据.

董姝^[32]发现肝郁脾虚型患者其核酸代谢物、糖代谢物、氨基酸代谢物、脂肪代谢物以及维生素代谢物与正常人的尿代谢组学存在显著差异. 并发现核酸代谢和维生素代谢中的次黄嘌呤和乳清酸含量变化显著, 次黄嘌呤的代谢会导致脂质过氧化^[33], 乳清酸可以引起肝脏内TG积累^[34], 进而导致NAFLD的发生; 而肝胆湿热组患者尿液中的羟谷氨酸、乳清酸和核酸类物质的含量均成下降趋势, 氨基酸代谢中间物含量均升高. 另外还检测到一种磷酸盐的含量升高, Tanaka等^[35]已有研究发现患有NASH的小鼠体内, 磷脂和胆汁酸平衡被打破, 认为可能与肝细胞炎症有一定联系.

袁洋^[36]发现与NAFLD组以及各主要证型

□ 相关报道
NAFLD生物标本的代谢组学分析表明, 不同证型或不同中药治疗的NAFLD患者之间小分子代谢物存在差异, 提示这些差异物可作为NAFLD证候分类的潜在标志物, 从而更有效地指导NAFLD中医药基础和临床研究.

创新盘点

本文总结了近几年有关代谢组学运用于NAFLD的中医药治疗进展及相关机制的研究报道, 同时归纳了代谢组学在NAFLD的诊断、发病机制和风险评估研究中的应用。代谢组学技术将可能为NAFLD的中医药研究提供更广阔的平台和更强有力的支持。

相比, 正常人肌酸酐含量较高, 而肌酸酐是肌酸的代谢产物, 肌酸是一种氨基酸, 是磷酸肌酸的前体物质, 通过人体的肝脏来实现他的功能, 主要存在于肝脏中, 两者均与能量代谢密切相关。肌酸酐等物质的改变可能与NAFLD中线粒体能量产生和储备障碍明显异常引起肝脏能量代谢障碍有关, 他可能既是NAFLD的结果, 也是导致进一步损伤的重要环节。

董姝^[32]发现与肝胆湿热组相比, 肝郁脾虚组患者的尿液中吡啶-3-醋酸、尿酸的含量下降。研究^[34]表明, 尿酸为氧自由基的清除剂, 一定量的尿酸对肝脏细胞具有保护作用。此外, Zalokar等^[37]研究表明, 尿酸与TG的代谢有相关性。NAFLD患者中肝郁脾虚型与肝胆湿热型之间存在着显著的代谢差异, 主要表现为氨基酸类物质的代谢失衡, 可进一步研究, 有望找出用于鉴别此两证型的特异性生物标志物。

Dai等^[38]通过采用血液和尿液代谢组学方法研究湿热型NAFLD和慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病的分子机制的共性, 研究发现湿热型与非湿热型NAFLD患者的代谢物谱有着明显的差别, 湿热型NAFLD主要影响了次生代谢物的生物合成、能量代谢、核苷酸代谢和外源性物质的降解与代谢等的通路。湿热型NAFLD和CHB患者的血清合并尿代谢物谱显示了硫酸代谢、氮代谢、氨基氨基酸代谢和丁酸甲酯代谢受到抑制, 代谢物水平下调, 揭示了两者的相通之处, 这与中医理论中的“异病同治”相吻合, 提示了可以通过探测两种或两种以上具有相同证候的不同疾病的不同点找到潜在的证候标志物。

3 代谢组学应用于非酒精性脂肪肝的中医药治疗机制研究

目前还没有找到有效治疗NAFLD的方法^[39], 中药治疗为中医理论指导下的辩证施治。在对中药单味药及复方的研究中, 发现许多单味药如刺五加^[40]、泽泻^[41]、五味子^[42]、银杏叶^[43]、山楂叶^[44]、葛根^[45]、黄连^[46]、三七^[47]等及复方药如调脂养肝汤^[48]、强肝胶囊^[49]、茵陈蒿汤^[50]等具有防治非酒精性脂肪肝的作用, 从这些治疗作用确切的中药中提取活性成分, 并进行NAFLD代谢机制的干预研究有较为广阔的前景。代谢组学能够帮助考察这

些单味药或复方药如荷叶生物碱、五味子提取物、祛湿化痰方及血府逐瘀汤对NAFLD的作用机制, 以从中找出更有效治疗疾病的药物。

禹志领等^[51]从五味子中分离出了五味子乙素, 并通过代谢组学技术合并分子生物学研究发现五味子乙素在游离脂肪酸诱导的脂肪性变肝细胞模型上能抑制脂肪分化相关蛋白(adipose differentiation related protein, ADRP)与固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)的表达, 而在高脂饲料引起的脂肪肝小鼠模型上能通过 α 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)依赖性地抑制SREBP-1的表达而降低脂肪酸合成酶的表达, 提示他对非酒精性脂肪肝的治疗有潜在价值。

袁洋^[36]借助代谢组学技术发现荷叶生物碱主要通过调节极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的合成和分泌而减少TG在肝内大量堆积, 并能降低外周血中TG, 总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的含量, 同时降低尿液中丙酮、肌酸和肌酸酐等代谢产物含量从而调节脂质和能量代谢紊乱, 缓解氧化应激、脂质过氧化损伤并抑制大鼠肝脏脂肪性病变、炎症反应以及肝脏胶原沉积, 对大鼠NAFLD具有一定治疗作用。

冯琴等^[52]对祛湿化痰方(虎杖、田基黄、姜黄、茵陈、栀子等)干预前后NAFLD患者的尿代谢组学进行研究, 检测到代谢物丁酸、腐胺、甘氨酸在用药后均已恢复正常, 从而表明祛湿化痰方对脂肪肝大鼠尿代谢物谱紊乱有纠偏作用, 并可能与调节脂肪酸代谢、氨基酸代谢有关。

Song等^[53]在研究血府逐瘀汤治疗高脂饮食诱导的高脂血症的血清代谢组学时发现, 多不饱和脂肪酸在高脂血症组中的含量显著下降, 这可能是由于氧化应激使得多不饱和脂肪酸的过氧化反应增多, 氧化应激是NAFLD患者重要的发病机制。血府逐瘀汤能够增加多不饱和脂肪酸的含量, 提示了他有治疗NAFLD的潜能。

这些研究为中医理论指导下的中医药治疗NAFLD提供了依据, 从生物代谢的视角认识中医药治疗NAFLD的本质, 表明代谢组学

技术是从系统生物学角度全面考察中医药治疗NAFLD效果, 开发高效、安全的治疗型药物的科学依据。

4 结论

在探索不同方法评价中医治疗效果的过程中存在一些问题。首先中医辨证研究需要对证型诊断标准化。由于中医主观性的特点, 不同的医生诊断同一患者结果会有较大的变异性, 因此需要保证诊断的一致性。其次由于中医症状动态变化的特点, 尤其是在中医治疗时需要对整个治疗过程进行评价, 发展和应用高通量方法, 如代谢组学技术, 在中医治疗疾病过程的动态研究上很有必要。最后应用代谢组学技术的中医治疗应该更加关注临床实践。以往的大多数研究都是动物实验, 并不能很好的反映人的状况, 而且中医治疗的动物模型并不成熟。

代谢组学技术在之前的中医研究中也存在着问题, 首先, 代谢组学技术还处在发展中, 能检测到的代谢物远少于整个代谢组; 其次, 之前的研究更多的在于定性研究, 缺乏定量研究, 这很难为中医辨证的科学性和准确性提供证据; 再次, NAFLD时, 由于胰岛素抵抗、激素和细胞因子的变化, 脂肪组织、骨骼肌肉系统都可能受影响^[23], 血浆代谢物则代表了不同组织和器官的总变化水平, 无法较好的反映肝脏靶向的特异性变化, 因此其生物标志物的特异性尚有待商榷; 最后, 体液代谢表型易受年龄、性别、昼夜变化等多种混杂因素的潜在影响。而且, 血浆标本相比于肝脏组织学标本易受干扰, 凝固时间、储存时间、温度都可以影响检测结果, 所以需要对标本的处理进行严格的质量控制。

尽管如此, 应用代谢组学技术对中医证候进行研究还是显示出了巨大的优势, 当人体某些生化指标还处于正常范围时, 代谢组学就已经可以检测到代谢异常的物质, 并能对患者与正常人群, 证型之间进行良好的判别。这对于早期预测疾病的发生发展、判断疾病的转归、辅助诊断治疗等方面都具有重要的意义。相信随着技术的进一步革新, 其在中医药治疗NAFLD乃至肝脏疾病领域必有广阔的应用前景, 从而找出新的各阶段肝脏疾病的早期特征性标志, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。因此, 代谢组学技术在中医诊断

和中医治疗上有广阔的应用前景。

5 参考文献

- 1 Zhang A, Sun H, Wang Z, Sun W, Wang P, Wang X. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2026-2035 [PMID: 21058239 DOI: 10.1055/s-0030-1250542]
- 2 Ryu H, Lee H, Kim H, Kim J. Reliability and validity of a cold-heat pattern questionnaire for traditional Chinese medicine. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 663-667 [PMID: 20569034 DOI: 10.1089/acm.2009.0331]
- 3 Hogeboom CJ, Sherman KJ, Cherkin DC. Variation in diagnosis and treatment of chronic low back pain by traditional Chinese medicine acupuncturists. *Complement Ther Med* 2001; 9: 154-166 [PMID: 11926429 DOI: 10.1054/ctim.2001.0457]
- 4 de Wit NJ, Afman LA, Mensink M, Müller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1370-1373 [PMID: 22796155 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.003]
- 5 Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* 1999; 29: 1181-1189 [PMID: 10598751 DOI: 10.1080/004982599238047]
- 6 Goodacre R. Making sense of the metabolome using evolutionary computation: seeing the wood with the trees. *J Exp Bot* 2005; 56: 245-254 [PMID: 15596480 DOI: 10.1093/jxb/eri043]
- 7 van der Greef J, van Wietmarschen H, Schroën J, Wang M, Hankemeier T, Xu G. Systems biology-based diagnostic principles as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *Planta Med* 2010; 76: 2036-2047 [PMID: 20979015 DOI: 10.1055/s-0030-1250450]
- 8 Jian WX, Yuan ZK, Huang XP. [Detection and analysis on plasma metabolomics in patient with coronary heart disease of Xin-blood stasis syndrome pattern]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2010; 30: 579-584 [PMID: 20815270]
- 9 Wang J, Li ZF, Zhao HH, Chen JX, Chan C, Chai XL, Wang W. Characteristics of urine metabonomics in patients with blood stasis syndrome of CHN unstable angina. *J Univ Sci Technol B* 2012; 35: 284-288
- 10 陈群伟, 黄雪强, 杨根金, 戴卫星, 郎庆波, 严诗楷, 周俊, 张卫东, 凌昌全. 原发性肝癌阳虚证患者血清代谢组特征初步研究. *中华中医药学刊* 2012; 30: 526-529
- 11 Lu YH, Hao HP, Wang GJ, Chen XH, Zhu XX, Xiang BR, Huang Q, A JY. Metabolomics approach to the biochemical differentiation of Traditional Chinese Medicine syndrome types of hypertension. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology Therapy* 2007; 12: 1144-1150
- 12 Yang CH, Lin JM, Xie J. [Study on the metabolin difference of hypertension patients of gan-yang hyperactivity syndrome and yin-yang deficiency syndrome]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2012; 32: 1204-1207 [PMID: 23185759]
- 13 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling

应用要点

以代谢组学作为NAFLD现代中医药研究的平台和支撑点, 将有可能对NAFLD的中医内涵和实质进行科学的诠释, 探索出中医学循证研究的新方法、新思维和新途径, 为其诊断、治疗及预后评价提供新的客观依据。

同行评价

该综述题目准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色。摘要明确指出了研究的背景与目的和重点科学问题。文章的科学性、可读性能较好, 能够反映代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的应用情况。论文书写条理分明, 文章指出了代谢组学在中医药治疗非酒精性脂肪肝研究中的未来方向, 对读者具有较好的参考价值。

- C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701]
- 14 Ratzliff V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
- 15 Mato JM, Lu SC. Where are we in the search for noninvasive nonalcoholic steatohepatitis biomarkers? *Hepatology* 2011; 54: 1115-1117 [PMID: 21898494 DOI: 10.1002/hep.24642]
- 16 Kim HJ, Kim JH, Noh S, Hur HJ, Sung MJ, Hwang JT, Park JH, Yang HJ, Kim MS, Kwon DY, Yoon SH. Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice. *J Proteome Res* 2011; 10: 722-731 [PMID: 21047143 DOI: 10.1021/pr100892r]
- 17 Shi X, Wahlang B, Wei X, Yin X, Falkner KC, Prough RA, Kim SH, Mueller EG, McClain CJ, Cave M, Zhang X. Metabolomic analysis of the effects of polychlorinated biphenyls in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2012; 11: 3805-3815 [PMID: 22686559 DOI: 10.1021/pr300297z]
- 18 Vinaixa M, Rodríguez MA, Rull A, Beltrán R, Bladé C, Brezmes J, Cañellas N, Joven J, Correig X. Metabolomic assessment of the effect of dietary cholesterol in the progressive development of fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 2527-2538 [PMID: 20402505 DOI: 10.1021/pr901203w]
- 19 Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, Pérez-Cormenzana M, García-Monzón C, Mayo R, Martín-Duce A, Romero-Gómez M, Lo Iacono O, Tordjman J, Andrade RJ, Pérez-Carreras M, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Fernández-Escalante C, Arévalo E, García-Unzueta M, Clement K, Crespo J, Gual P, Gómez-Fleitas M, Martínez-Chantar ML, Castro A, Lu SC, Vázquez-Chantada M, Mato JM. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res* 2012; 11: 2521-2532 [PMID: 22364559 DOI: 10.1021/pr201223p]
- 20 Yang J, Xu G, Zheng Y, Kong H, Pang T, Lv S, Yang Q. Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabolomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 813: 59-65 [PMID: 15556516 DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.09.032]
- 21 Ariz U, Mato JM, Lu SC, Martínez Chantar ML. Nonalcoholic steatohepatitis, animal models, and biomarkers: what is new? *Methods Mol Biol* 2010; 593: 109-136 [PMID: 19957147 DOI: 10.1007/978-1-60327-194-3_6]
- 22 Li H, Wang L, Yan X, Liu Q, Yu C, Wei H, Li Y, Zhang X, He F, Jiang Y. A proton nuclear magnetic resonance metabolomics approach for biomarker discovery in nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2011; 10: 2797-2806 [PMID: 21563774 DOI: 10.1021/pr200047c]
- 23 Kalhan SC, Guo L, Edmison J, Dasarathy S, McCullough AJ, Hanson RW, Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 404-413 [PMID: 20423748 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006]
- 24 García-Cañaveras JC, Donato MT, Castell JV, Lahoz A. A comprehensive untargeted metabolomic analysis of human steatotic liver tissue by RP and HILIC chromatography coupled to mass spectrometry reveals important metabolic alterations. *J Proteome Res* 2011; 10: 4825-4834 [PMID: 21830829 DOI: 10.1021/pr200629p]
- 25 Dumas ME, Barton RH, Toye A, Cloarec O, Blancher C, Rothwell A, Fearnside J, Tatoud R, Blanc V, Lindon JC, Mitchell SC, Holmes E, McCarthy MI, Scott J, Gauguier D, Nicholson JK. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 12511-12516 [PMID: 16895997 DOI: 10.1073/pnas.0601056103]
- 26 van Ginneken V, Verhey E, Poelmann R, Ramakers R, van Dijk KW, Ham L, Voshol P, Havekes L, Van Eck M, van der Greef J. Metabolomics (liver and blood profiling) in a mouse model in response to fasting: a study of hepatic steatosis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1771: 1263-1270 [PMID: 17904417 DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.07.007]
- 27 Debois D, Bralet MP, Le Naour F, Brunelle A, Laprévotte O. In situ lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver by cluster TOF-SIMS imaging. *Anal Chem* 2009; 81: 2823-2831 [PMID: 19296690 DOI: 10.1021/ac9000045m]
- 28 Barr J, Vázquez-Chantada M, Alonso C, Pérez-Cormenzana M, Mayo R, Galán A, Caballería J, Martín-Duce A, Tran A, Wagner C, Luka Z, Lu SC, Castro A, Le Marchand-Brustel Y, Martínez-Chantar ML, Veyrie N, Clément K, Tordjman J, Gual P, Mato JM. Liquid chromatography-mass spectrometry-based parallel metabolic profiling of human and mouse model serum reveals putative biomarkers associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Proteome Res* 2010; 9: 4501-4512 [PMID: 20684516 DOI: 10.1021/pr1002593]
- 29 Wang X, Sun H, Zhang A, Sun W, Wang P, Wang Z. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine. *J Pharm Biomed Anal* 2011; 55: 859-868 [PMID: 21353755 DOI: 10.1016/j.jpba.2011.01.042]
- 30 谢晶日, 齐妍. 非酒精性脂肪肝病中医药研究进展. *辽宁中医药大学学报* 2010; 12: 5-7
- 31 王灵台. 中西医结合治疗非酒精性脂肪肝现状的思考. *中国中西医结合杂志* 2009; 29: 1061-1063
- 32 董姝. 基于尿代谢组学对非酒精性脂肪肝中医证候的研究. 上海: 上海中医药大学 2013
- 33 钟沚, 周炯亮. 脂质过氧化在再灌注性肝损伤中的作用. *中国药理学与毒理学杂志* 1992; 6: 113-117
- 34 Griffin JL, Bonney SA, Mann C, Hebbachi AM, Gibbons GF, Nicholson JK, Shoulders CC, Scott J. An integrated reverse functional genomic and metabolic approach to understanding orotic acid-induced fatty liver. *Physiol Genomics* 2004; 17: 140-149 [PMID: 14747661]
- 35 Tanaka N, Matsubara T, Krausz KW, Patterson

- AD, Gonzalez FJ. Disruption of phospholipid and bile acid homeostasis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 56: 118-129 [PMID: 22290395 DOI: 10.1002/hep.25630]
- 36 袁洋. 非酒精性脂肪性肝病的代谢组学及荷叶生物碱干预机制研究. 扬州: 扬州大学, 2008
- 37 Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chronic Dis* 1974; 27: 59-75 [PMID: 4815072]
- 38 Dai J, Sun S, Cao J, Zhao Y, Cao H, Zheng N, Fang J, Wang Y, Zhang W, Zhang Y, Hu Y, Cao Z. Similar connotation in chronic hepatitis B and nonalcoholic Fatty liver patients with dampness-heat syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 793820 [PMID: 23690853 DOI: 10.1155/2013/793820]
- 39 Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 141-149 [PMID: 19262374 DOI: 10.1097/MED.0b013e3283293015]
- 40 Park SH, Lee SG, Kang SK, Chung SH. *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Arch Pharm Res* 2006; 29: 768-776 [PMID: 17024851]
- 41 Hong X, Tang H, Wu L, Li L. Protective effects of the *Alisma orientalis* extract on the experimental nonalcoholic fatty liver disease. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1391-1398 [PMID: 17034663 DOI: 10.1211/jpp.57.10.0013]
- 42 Pan SY, Dong H, Zhao XY, Xiang CJ, Fang HY, Fong WF, Yu ZL, Ko KM. Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 2008; 60: 399-403 [PMID: 18284822 DOI: 10.1211/jpp.60.3.0017]
- 43 Gu X, Xie Z, Wang Q, Liu G, Qu Y, Zhang L, Pan J, Zhao G, Zhang Q. Transcriptome profiling analysis reveals multiple modulatory effects of *Ginkgo biloba* extract in the liver of rats on a high-fat diet. *FEBS J* 2009; 276: 1450-1458 [PMID: 19187224 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.06886.x]
- 44 Yan MX, Chen ZY, He BH. Effect of total flavonoids of Chinese hawthorn leaf on expression of NF- κ B and its inhibitor in rat liver with non-alcoholic steato-hepatitis. *J Tradit Chin Med* 2009; 24: 139-143
- 45 Zheng P, Ji G, Ma Z, Liu T, Xin L, Wu H, Liang X, Liu J. Therapeutic effect of puerarin on non-alcoholic rat fatty liver by improving leptin signal transduction through JAK2/STAT3 pathways. *Am J Chin Med* 2009; 37: 69-83 [PMID: 19222113 DOI: 10.1142/S0192415X09006692]
- 46 Xing LJ, Zhang L, Liu T, Hua YQ, Zheng PY, Ji G. Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver. *Eur J Pharmacol* 2011; 668: 467-471 [PMID: 21839075 DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.07.036]
- 47 纳青青, 谢华. 三七总甙对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织细胞色素P450 2E1表达的影响. *实用肝脏病杂志* 2008; 11: 233-235
- 48 Gu CL, Zhang YK, Fu YX, Yang SF, Li XQ. Effect of tiaozhi yanggan decoction in treating patients with non-alcoholic fatty liver. *Chin J Integr Med* 2007; 13: 275-279 [PMID: 18180892 DOI: 10.1007/s11655-007-0275-6]
- 49 Li L, Zhang XJ, Lan Y, Xu L, Zhang XZ, Wang HH. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease by Qianggan Capsule. *Chin J Integr Med* 2010; 16: 23-27 [PMID: 20131032 DOI: 10.1007/s11655-010-0023-1]
- 50 Liang HQ, Chen SD, Zhang QQ, Huang JF. Study intervening effect of Yinchenhao decoction on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) model in rats. *Guangming Journal of Chinese Medicine* 2009; 24: 212
- 51 禹志领, 关晓仪, 潘思源, 方宏勋. 五味子与非酒精性脂肪肝. 中国化学会第9届天然有机化学学术会议论文集, 2012
- 52 冯琴, 张慧, 胡义扬, 陆雄, 刘成海, 刘平. 祛湿化痰方对单纯高脂饮食诱导的大鼠脂肪肝的防治作用. *中西医结合肝病杂志* 2006; 16: 26-29
- 53 Song X, Wang J, Wang P, Tian N, Yang M, Kong L. ^1H NMR-based metabolomics approach to evaluate the effect of Xue-Fu-Zhu-Yu decoction on hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 78-79: 202-210 [PMID: 23501440 DOI: 10.1016/j.jpba.2013.02.014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建

背景资料

瘦素是一种新型的脂肪因子, 已经被广泛认为参与了肝纤维化的进程。瘦素可以促进肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 有丝分裂, 并抑制其凋亡。交感神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 也能增加HSC数目, 促进纤维化的形成。瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节。

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 张建, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

梁传栋, 河北省人民医院功能神经外科 河北省石家庄市 050051

刘娜, 主治医师, 主要从事慢性肝病的研究。

河北省卫生厅基金资助项目, No. ZL20140250

作者贡献分布: 课题设计以及论文撰写由刘娜完成; 细胞培养以及购买试剂由穆华完成; Western blot、免疫组织化学实验、Real-time PCR实验由梁传栋与张建完成; 数据分析及统计由郑吉敏完成。

通讯作者: 刘娜, 主治医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科。1093961170@qq.com

电话: 0311-85989910

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-12

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells

Na Liu, Hua Mu, Chuan-Dong Liang, Ji-Min Zheng, Jian Zhang

Na Liu, Hua Mu, Ji-Min Zheng, Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Chuan-Dong Liang, Department of Functional Neurosurgery, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Supported by: the Hebei Province Health Department Foundation, No. ZL20140250

Correspondence to: Na Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Hebei Provincial People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. 1093961170@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-12

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of sympathetic

neurotransmitter norepinephrine (NE) on the expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells (HSCs) *in vitro*.

METHODS: Different concentrations of NE were applied on HSCs for 24, 48 or 72 h. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) in activated HSCs. Western blot was used to detect the expression of leptin and soluble leptin receptor (sOB-R) proteins. Real-time PCR was used to examine the effect of NE on mRNA expression of leptin and sOB-R in HSCs.

RESULTS: Immunohistochemistry results showed that after 1, 10, or 100 $\mu\text{mol/L}$ NE was used on HSCs, the expression of α -SMA increased significantly at 24 h (14.1 ± 4.4 , 17.5 ± 5.2 , 19.8 ± 4.1 vs 11.3 ± 4.5 ; $P < 0.05$), suggesting that NE could activate HSCs and promote their proliferation. When 10 $\mu\text{mol/L}$ NE was applied for 24, 48 or 72 h, α -SMA expression gradually increased (17.5 ± 5.2 ; 18.5 ± 5.4 ; 19.2 ± 6.2 , $P < 0.05$), indicating that NE induced HSC proliferation in a time-dependent manner. Western blot analysis showed that leptin protein expression was significantly higher in HSCs after treatment with 1, 10 and 100 $\mu\text{mol/L}$ NE for 24 h compared with the control group (1.54 ± 0.08 , 2.72 ± 0.09 , 2.84 ± 0.18 vs 0.85 ± 0.12 , $P < 0.05$); the expression of leptin receptor protein was also significantly higher than that in the control group (1.57 ± 0.18 , 2.51 ± 0.17 , 2.89 ± 0.19 vs 0.98 ± 0.15 , $P < 0.05$). Real-time PCR was used to detect mRNA expression of leptin and leptin receptor, and the results showed that leptin mRNA expression was significantly

同行评议者

李涛, 副主任医师, 北京大学人民医院肝胆外科

higher than that in the control group (1.51 ± 0.08 , 2.58 ± 0.09 , 3.63 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.07 , $P < 0.05$); the expression of leptin receptor mRNA was also significantly higher than that in the control group (1.71 ± 0.08 , 2.87 ± 0.10 , 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: The sympathetic neurotransmitter NE plays a role in the process of liver fibrosis possibly by promoting leptin and sOB-R expression in activated HSCs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stellate cells; Hepatic fibrosis; Norepinephrine; Leptin; sOB-R

Liu N, Mu H, Liang CD, Zheng JM, Zhang J. Effect of norepinephrine on expression of leptin and leptin receptor in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1052-1058 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1052.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1052>

摘要

目的: 探讨交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)对体外培养肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)系表达瘦素以及瘦素受体的影响。

方法: 用不同浓度的NE作用于HSC, 分别于24、48及72 h收集细胞, 免疫组织化学方法检测活化HSC表达 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)情况; Western blot法检测其表达瘦素以及瘦素受体蛋白的影响; real-time PCR检测NE对HSC瘦素以及瘦素受体mRNA的影响。

结果: (1)免疫组织化学结果显示, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度NE作用于HSC 24 h, α -SMA表达明显增加(14.1 ± 4.4 , 17.5 ± 5.2 , 19.8 ± 4.1 vs 11.3 ± 4.5 ; $P < 0.05$); 提示NE可以活化HSC, 并促进HSC增殖。10 $\mu\text{mol/L}$ NE作用HSC 24、48、72 h后, α -SMA表达逐渐增强(17.5 ± 5.2 ; 18.5 ± 5.4 ; 19.2 ± 6.2 , $P < 0.05$); 提示NE对HSC的促增殖作用具有时间依赖性; (2)Western blot结果显示, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素蛋白表达明显高于对照组(1.54 ± 0.08 , 2.72 ± 0.09 , 2.84 ± 0.18 vs 0.85 ± 0.12 , $P < 0.05$); 瘦素受体蛋白表达亦明显高于对照组(1.57 ± 0.18 , 2.51 ± 0.17 , 2.89 ± 0.19 vs 0.98 ± 0.15 , $P < 0.05$); (3)Real-time PCR检

测HSC瘦素以及瘦素受体mRNA的表达增加, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素mRNA表达明显高于对照组(1.51 ± 0.08 , 2.58 ± 0.09 , 3.63 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.07 , $P < 0.05$); 瘦素受体mRNA表达亦明显高于对照组(1.71 ± 0.08 , 2.87 ± 0.10 , 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$).

结论: 交感神经递质NE对体外活化的HSC瘦素以及瘦素受体的表达均有促进作用, 从而参与了肝纤维化的进程。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 去甲肾上腺素; 瘦素; 可溶性瘦素受体

核心提示: 本研究首次检测了交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)对肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)瘦素以及瘦素受体表达的影响。结果证实NE作用于HSC之后, 瘦素以及可溶性瘦素受体蛋白以及mRNA表达均明显增高, 提示NE确实介导了HSC瘦素以及瘦素受体的表达, 从而参与了肝纤维化的过程。

刘娜, 穆华, 梁传栋, 郑吉敏, 张建. 去甲肾上腺素对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1052-1058 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1052.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1052>

0 引言

瘦素(leptin)是一种新型的脂肪因子, 已经被广泛认为参与了肝纤维化的进程^[1]。研究^[2]发现在非酒精性脂肪肝患者中血清瘦素水平增高, 而瘦素是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的强有力促有丝分裂因子, 并抑制HSC的细胞凋亡。交感神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)也能增加HSC数目, 并使其活化, 促进纤维化的形成。瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节。本文旨在探讨NE对活化HSC表达瘦素及其受体表达的影响, 为肝纤维化的临床治疗提供新的理论依据及治疗途径。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI-1640培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自杭州四季青公司; α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)

研究前沿
已经证实交感神经系统参与了肝纤维化的进展, 交感神经递质NE对于肝脏的主要纤维生成细胞HSC有促增殖作用, 并抑制其凋亡, 但具体机制仍不清楚, 对于瘦素以及瘦素受体的表达情况仍不明确。

□ 相关报道

交感神经递质NE能增加HSC数目,并使其活化,促进纤维化的形成。而表达低儿茶酚胺水平或低交感活性的瘦素缺陷性ob/ob小鼠可以产生肝纤维化抵抗,认为NE可以直接作用于HSC,以调节并削弱瘦素对HSC的活化作用。

兔抗人单抗购自美国Abcam公司; β -actin兔抗人单抗购自北京博奥森公司; 兔抗人瘦素抗体、兔抗人瘦素受体抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; ABC免疫组织化学试剂盒为Zymed公司产品; 逆转录反应体系、SYBR Green Real Master Mix、TRIzol试剂盒购自中国北京天根公司; PCR扩增用引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成; NE购自美国Sigma公司; 其他试剂为分析纯。主要仪器有超净工作台、二氧化碳培养箱(Precision Co, 美国), 倒置相差显微镜(Olympus, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 细胞系及细胞培养: 肝星状细胞系CFSC由美国Greenwel教授建系并惠赠, 其表型为活化的HSC, 从CCl₄诱发的肝硬化大鼠中分离并通过培养使细胞自发获得永生性, 冷冻保存于液氮中。将冷冻保存的肝星状细胞系复苏后接种于含10%胎牛血清、100 IU/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素和4 mmol/mL谷氨酰胺的RPMI-1640培养液中, 于37 $^{\circ}$ C、50 mL/L CO₂的培养箱内培养。细胞随机分为4组: (1)空白对照组, 为单纯HSC培养; (2)低浓度NE组(1 μ mol/L); (3)中浓度NE组(10 μ mol/L); (4)高浓度NE组(100 μ mol/L)。

1.2.2 免疫组织化学法测定 α -SMA表达情况: (1)细胞爬片: 取HSC细胞, 制成细胞悬液, 调整细胞密度为 $(1-5) \times 10^5$ /mL。吸取细胞悬液500 μ L, 分别接种于盖玻片上。培养箱孵育4 h, 移去培养液, 对照组加1 mL培养液, 实验组分别加入1 mL含1、10、100 μ mol/L NE的培养液, 培养箱内继续孵育; (2)免疫细胞化学染色: 40 g/L多聚甲醛固定30 min, PBS洗3遍, H₂O₂封闭10 min, PBS洗3遍, 山羊血清封闭(室温下1 h), 加入 α -SMA一抗, 4 $^{\circ}$ C冰箱过夜。加ABC复合物, 室温下30 min, DAB显色, 苏木素复染, 中性树胶封固。显微镜下观察 α -SMA表达情况, 并于400倍镜下选取6个视野进行计分。按照阳性细胞占有细胞的比例计分, 0、<25%、25%-49%、50%-74%、 \geq 75%分别为0、1、2、3、4分。着色强度计分: 细胞无着色, 0分; 浅黄色, 1分; 棕黄色, 2分; 棕褐色, 3分。2项评分结果相加, 各组分别设置4个复孔。

1.2.3 Western blot检测瘦素以及瘦素受体蛋

白的变化: 取对数生长期细胞, 加1、10、100 μ mol/L NE继续培养24、48及72 h后收集细胞, 提取细胞总蛋白, 考马斯亮蓝比色法测定蛋白含量。以8%的SDS-PAGE凝胶作为分离胶电泳, 转膜, 封闭, 分别以兔抗人瘦素抗体、兔抗人瘦素受体抗体(1:200)和兔抗人 β -actin多克隆抗体(1:200)作为第一抗体反应; 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(1:5000)作为第二抗体反应。采用ECL发光剂, 进一步显影、定影, 结果以目的蛋白与 β -actin的积分光密度值的比值表示。密度扫描分析采用美国Kodak公司ID数码成像分析系统软件对Western印迹结果进行定量分析, 灰度值以积分光密度值(OD)表示。

1.2.4 Real-time Q-PCR检测NE对HSC表达瘦素以及瘦素受体的影响: (1)采用TRIzol试剂盒, 提取HSC总RNA, 逆转录合成cDNA; leptin、可溶性瘦素受体(soluble leptin receptor, sOB-R)及内参照甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物参照Genbank基因序列自行设计, 由北京赛百盛基因有限公司合成。引物设计与合成如下: leptin(正义: 5'-CAATGACATTTTCACACACGCAG-3', 反义: 5'-AGATGGAGGAGGTCTCGCAG-3', 扩增产物大小为204 bp)。sOB-R(正义: 5'-GTGTCCTTCCTGACTCCGTAG-3', 反义: 5'-GTTATTCTCTGGAAAGACTGGCT-3', 扩增产物大小为119 bp)。GAPDH(正义: 5'-TCCCTCAAGATTGTCAGCAA-3', 反义: 5'-AGATCCACAACGGATACATT-3', 扩增产物大小为259 bp); (2)在PE5700实时荧光定量PCR仪(美国ABI公司)上进行实时定量扩增。SYBR反应体系25 μ L。反应条件: 93 $^{\circ}$ C 5 min, 1个循环; 93 $^{\circ}$ C 45 s, 55 $^{\circ}$ C 1 min, 10个循环; 93 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 45 s, 30个循环。利用实时荧光定量PCR仪自带软件进行分析, 获得产物的Ct值。采用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法比较leptin、sOB-R基因在各组中的表达差异, 即以对照组leptin、sOB-R mRNA表达量为标准, 各实验组leptin、sOB-R的表达量相对于对照组的表达用以下公式计算: $\Delta Ct_{\text{实验组}} = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{GAPDH}}$, $\Delta Ct_{\text{对照组}} = Ct_{\text{对照基因}} - Ct_{\text{GAPDH}}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$, 目的基因的相对表达量folds = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算瘦素、瘦素受体mRNA相对表达量。

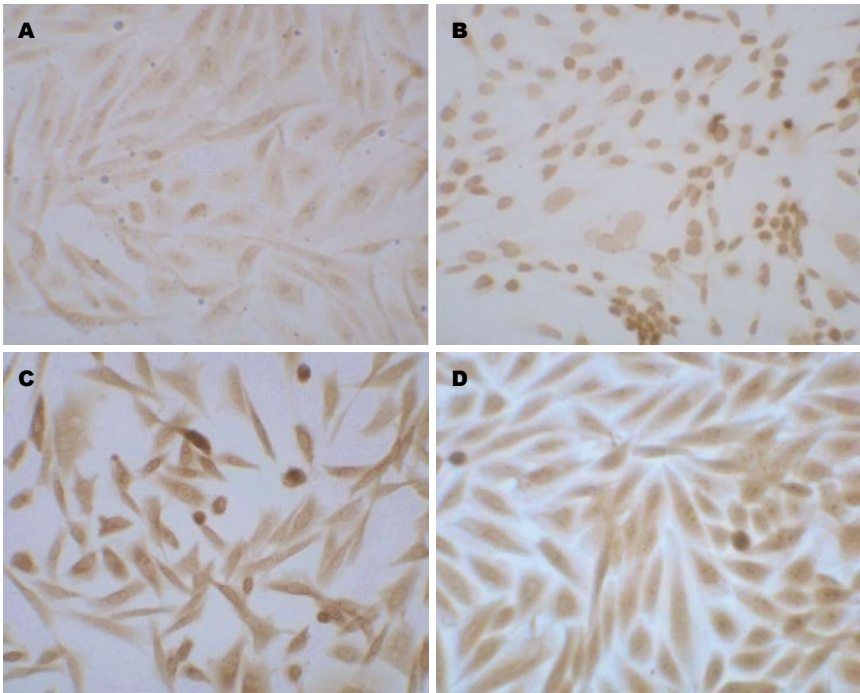


图 1 NE作用HSC 24 h后细胞 α -SMA表达情况(SABC $\times 100$). A: 对照组; B: 1 $\mu\text{mol/L}$ 组; C: 10 $\mu\text{mol/L}$ 组; D: 100 $\mu\text{mol/L}$ 组. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞; α -SMA: α -肌动蛋白.

创新点
本研究首次检测了交感神经递质NE对HSC瘦素以及瘦素受体表达的影响. 从而证实交感神经系统参与了肝纤维化的进程, 可以作为治疗肝纤维化的新靶点.

表 1 各组HSC 24 h表达 α -SMA情况 ($n = 24$, mean \pm SD)

分组	24 h	48 h	72 h
对照组	11.3 \pm 4.5	13.5 \pm 4.8	14.2 \pm 5.6
1 $\mu\text{mol/L}$ NE组	14.1 \pm 4.4	15.2 \pm 3.6	12.2 \pm 5.1
10 $\mu\text{mol/L}$ NE组	17.5 \pm 5.2 ^a	18.5 \pm 5.4 ^b	19.2 \pm 6.2 ^a
100 $\mu\text{mol/L}$ NE组	19.8 \pm 4.1 ^b	17.8 \pm 4.2 ^a	15.1 \pm 4.9

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. HSC: 肝星状细胞; α -SMA: α -肌动蛋白.

统计学处理 受试样品数据以mean \pm SD表示. 用SPSS12.0软件进行统计分析, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间比较采用 q 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NE对HSC作用后的 α -SMA表达情况 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度NE作用于HSC 24 h, α -SMA表达明显增加(14.1 \pm 4.4, 17.5 \pm 5.2, 19.8 \pm 4.1 vs 11.3 \pm 4.5; $P < 0.05$); 提示NE可以活化HSC, 并促进HSC增殖. 10 $\mu\text{mol/L}$ NE作用HSC 24、48、72 h后, α -SMA表达逐渐增强(17.5 \pm 5.2, 18.5 \pm 5.4, 19.2 \pm 6.2, $P < 0.05$)(表1, 图1).

2.2 NE对HSC作用后的瘦素以及瘦素受体蛋白表达的影响 Western blot分析显示, 分别在大约16.0、5.1 kDa位置出现leptin、sOB-R特

异性条带, 在43 kDa位置可见 β -actin条带. 结果证实, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素蛋白表达明显高于对照组(1.54 \pm 0.08, 2.72 \pm 0.09, 2.84 \pm 0.18 vs 0.85 \pm 0.12, F 值为499.733, $P < 0.05$); 瘦素受体蛋白表达亦明显高于对照组(1.57 \pm 0.18, 2.51 \pm 0.17, 2.89 \pm 0.19 vs 0.98 \pm 0.15, F 值为196.334, $P < 0.05$)(图2).

2.3 NE对HSC作用后的瘦素以及瘦素受体mRNA表达的影响 在实时荧光定量PCR过程中, 以荧光值和循环数作图, 自动得到mRNA水平扩增曲线, 可见各样品的重复性较好, 扩增效率基本一致. 应用相对定量 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法比较leptin、sOB-R基因在各组HSC中的表达. 结果证实, 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ NE作用于HSC 24 h后, 瘦素mRNA表达明显高于对照组(1.51 \pm 0.08, 2.58 \pm 0.09, 3.63 \pm 0.12 vs 1.00 \pm 0.07, F 值为1394.213, $P < 0.05$); 瘦素受体mRNA表达亦明显高于对照

应用要点

本研究发现, NE 作用于HSC后, 瘦素以及可溶性瘦素受体表达均明显增高, 提示 NE 确实介导了HSC瘦素以及瘦素受体的表达, 参与了肝纤维化的过程. 从而为临床上肝纤维化的治疗提供新策略和新途径.

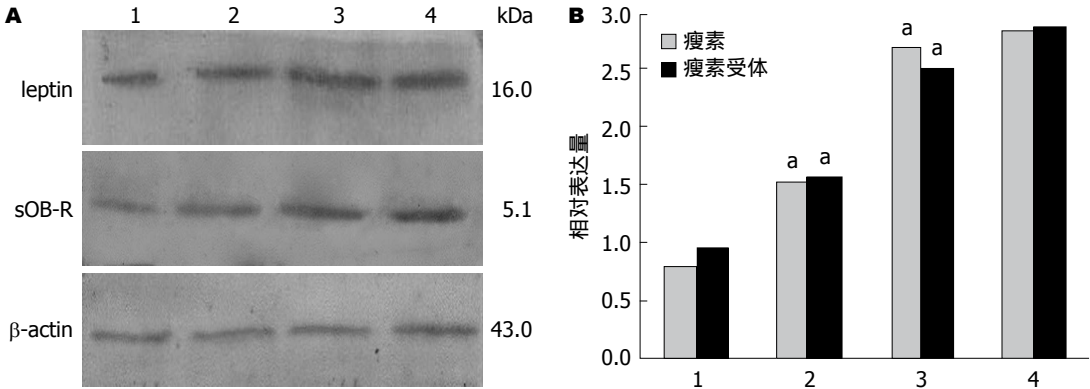


图 2 Western blot检测NE作用24 h后HSC表达瘦素以及瘦素受体情况. 1: 对照组; 2: 1 μ mol/L组; 3: 10 μ mol/L组; 4: 100 μ mol/L组. ^a $P < 0.05$ vs 对照组. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞; leptin: 瘦素; sOB-R: 可溶性瘦素受体.

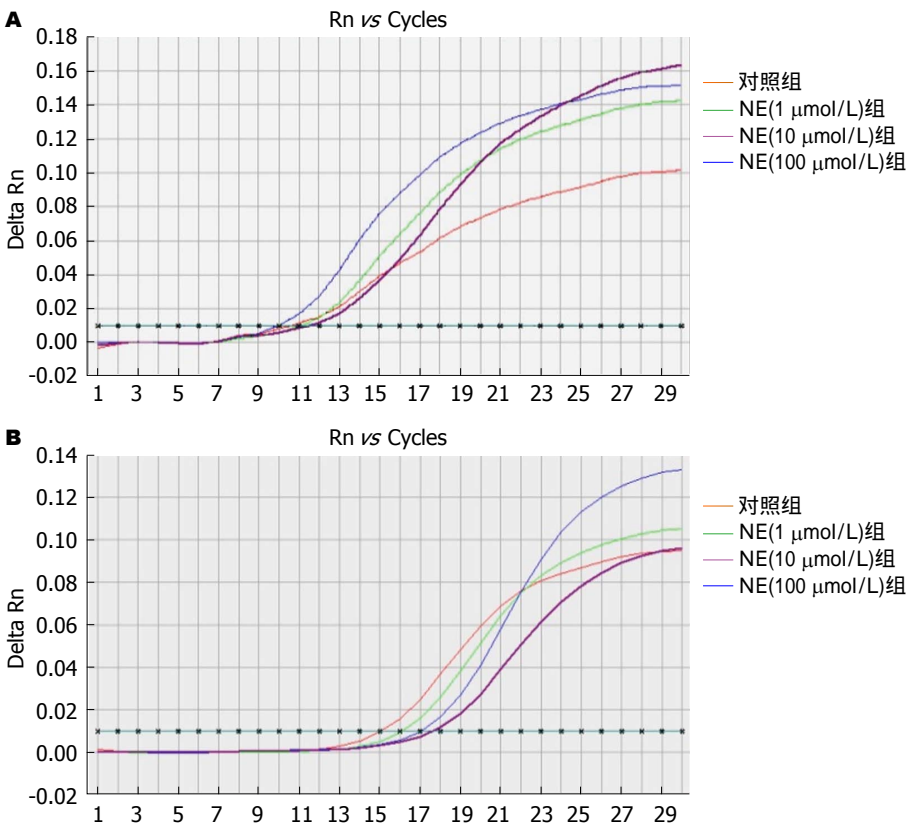


图 3 NE对HSC 表达瘦素以及瘦素受体mRNA 的影响. A: 瘦素; B: 瘦素受体. NE: 去甲肾上腺素; HSC: 肝星状细胞.

表 2 NE对肝星状细胞表达瘦素以及瘦素受体mRNA 的影响 ($n = 4$)

分组	瘦素	瘦素受体
对照组	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.08
NE(1 μ mol/L)组	1.51 ± 0.08	1.71 ± 0.08
NE(10 μ mol/L)组	2.58 ± 0.09 ^a	2.87 ± 0.10 ^a
NE(100 μ mol/L)组	3.63 ± 0.12 ^b	4.01 ± 0.14 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. NE: 去甲肾上腺素.

组(1.71 ± 0.08, 2.87 ± 0.10, 4.01 ± 0.14 vs 1.00 ± 0.08, F 值为904.241, $P < 0.05$)(表2, 图3).

3 讨论

瘦素是新发现的重要脂肪因子^[3-5]. 近年来瘦素在非酒精性脂肪肝、丙型肝炎及肝硬化等慢性肝病中的作用已引起众多学者的关注^[6-9]. 而HSC作为肝脏主要的纤维生成细胞, 在肝损伤时活化转变为肌纤维母细胞并导致多种胶原的表达和细胞外基质的过度堆积是肝纤维化的重要机制^[10-12]. 研究^[13-16]发现在非酒精性脂肪肝患者中血清瘦素水平增高, 而瘦素是HSC的强有力促有丝分裂因子, 并抑制HSC的细胞凋亡, 从而在肝病的进展中扮演了重要角色. Oben等^[17]通过动物实验发现瘦素缺

陷性ob/ob大鼠形成肝损伤, 但HSC数目却减少, 如补充瘦素可增加HSC数目, 肝纤维化加重; 但对于对照大鼠注射同样剂量的瘦素却不能增加HSC数量, 说明依赖瘦素且与损伤关联的因素可使HSC增加^[18]. 近年来, 交感神经系统与肝脏疾病的关系受到越来越多的关注^[19]. 交感神经系统过度活化参与了肝脏损伤后修复和纤维化的调节^[20,21]. 交感神经递质NE能增加HSC数目, 并使其活化, 从而促进纤维化的形成^[22,23]. 表达低儿茶酚胺水平或低交感活性的瘦素缺陷性ob/ob小鼠经研究显示可以产生肝纤维化抵抗, 当给予动物肝细胞毒性饮食, NE缺乏的大鼠不能出现活化HSC的积累, 纤维化形成过程减慢, 当给予补充促肾上腺素释放物质时, 这种现象消失, 认为NE直接作用于HSC, 以调节并削弱瘦素对HSC的活化作用^[24]. 由此可见, 瘦素对HSC的活化及促进纤维化的形成作用可能需要NE参与调节^[25]. 在我们的前期研究中发现, HSC可以合成和释放NE, 还表达 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 等肾上腺素受体, HSC表达肾上腺素受体各亚型随着肝纤维化的进展而增加^[26]. NE还可以抑制活化HSC的凋亡, 并促进其增殖^[27,28]. 而瘦素对于HSC的作用是否需要NE的介导仍不明确. 本研究首次检测了交感神经递质NE对HSC瘦素以及瘦素受体表达的影响. 研究发现, NE作用于HSC之后, 瘦素以及可溶性瘦素受体蛋白以及mRNA表达均明显增高, 提示NE确实介导了HSC瘦素的表达, 从而参与了肝纤维化的过程.

但是NE调节肝纤维化的具体机制仍需要进一步的探讨, 以期临床为肝纤维化的治疗提供新策略和新途径^[29,30].

4 参考文献

- 1 Yamamoto-Kataoka S, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Nishio M, Kusakabe T, Yamamoto Y, Aotani D, Sakai T, Zhao M, Ebihara C, Gumbilal VM, Hosoda K, Suzuki A, Nakao K. Leptin Improves Fatty Liver Independently of Insulin Sensitization and Appetite Suppression in Hepatocyte-Specific Pten-Deficient Mice with Insulin Hypersensitivity. *Horm Metab Res* 2014 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 25415231]
- 2 Mehta R, Bireddi A, Wang L, Younoszai Z, Moazzez A, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Baranova A, Younoszai ZM. Expression of energy metabolism related genes in the gastric tissue of obese individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 72 [PMID: 24716593 DOI: 10.1186/1471-230X-14-72]
- 3 Rachakonda V, Gabbert C, Raina A, Li H, Malik S, DeLany JP, Behari J. Stratification of risk of death in severe acute alcoholic hepatitis using a panel of adipokines and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2712-2721 [PMID: 25421508 DOI: 10.1111/acer.12558]
- 4 Goldenberg D, Santos JL, Hodgson MI, Cortés VA. [Novel physiological and therapeutic implications of leptin]. *Rev Med Chil* 2014; 142: 738-747 [PMID: 25327319 DOI: 10.4067/S0034-98872014000600008]
- 5 Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism* 2015; 64: 146-156 [PMID: 25156686 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.07.014]
- 6 Abenavoli L, Peta V. Role of Adipokines and Cytokines in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9: 134-140 [PMID: 25514909]
- 7 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
- 8 Wójcik K, Jabłonowska E, Omulecka A, Piekarska A. Insulin resistance, adipokine profile and hepatic expression of SOCS-3 gene in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10449-10456 [PMID: 25132761 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10449]
- 9 Liu Y, Brymora J, Zhang H, Smith B, Ramezani-Moghadam M, George J, Wang J. Leptin and acetaldehyde synergistically promotes α SMA expression in hepatic stellate cells by an interleukin 6-dependent mechanism. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 921-928 [PMID: 21294755 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01422.x]
- 10 Oh S, Shida T, Sawai A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, Okamoto Y, Someya N, Tanaka K, Arai E, Tozawa A, Shoda J. Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 925-936 [PMID: 25404857 DOI: 10.2147/TCRM.S68322]
- 11 Zhou Q, Guan W, Qiao H, Cheng Y, Li Z, Zhai X, Zhou Y. GATA binding protein 2 mediates leptin inhibition of PPAR γ 1 expression in hepatic stellate cells and contributes to hepatic stellate cell activation. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 2367-2377 [PMID: 25305367 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.10.001]
- 12 Weiskirchen R, Tacke F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 344-363 [PMID: 25568859 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.03]
- 13 Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 570-579 [PMID: 25232450 DOI: 10.4254/wjh.v6.i8.570]
- 14 Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18070-18091 [PMID: 25561778]
- 15 Tang Y, Zheng S, Chen A. Curcumin eliminates leptin's effects on hepatic stellate cell activation

名词解释

瘦素: 瘦素由肥胖基因编码, 主要由脂肪组织合成, 通过受体介导, 作用于靶组织, 抑制食欲并参与调节能量代谢、神经内分泌和免疫反应等; 可溶性瘦素受体: 是主要的瘦素结合蛋白, 影响游离瘦素指数, 调节瘦素的生物活性, 并参与瘦素的自分泌调节。

同行评价

本研究结果可信, 具有一定的科学价值.

- via interrupting leptin signaling. *Endocrinology* 2009; 150: 3011-3020 [PMID: 19299451 DOI: 10.1210/en.2008-1601]
- 16 Choi SS, Syn WK, Karaca GF, Omenetti A, Moylan CA, Witek RP, Agboola KM, Jung Y, Michelotti GA, Diehl AM. Leptin promotes the myofibroblastic phenotype in hepatic stellate cells by activating the hedgehog pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 36551-36560 [PMID: 20843817 DOI: 10.1074/jbc.M110.168542]
- 17 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531]
- 18 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Thomas SA, Diehl AM. Norepinephrine induces hepatic fibrogenesis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 284-292 [PMID: 12901866]
- 19 Bruinstroop E, Fliers E, Kalsbeek A. Hypothalamic control of hepatic lipid metabolism via the autonomic nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 673-684 [PMID: 25256763 DOI: 10.1016/j.beem.2014.05.001]
- 20 刘娜, 张晓岚. 交感神经系统与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 389-391
- 21 Oben JA, Diehl AM. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 874-883 [PMID: 15382023]
- 22 Sigala B, McKee C, Soeda J, Pazienza V, Morgan M, Lin CI, Selden C, Vander Borgh S, Mazzocchi G, Roskams T, Vinciguerra M, Oben JA. Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide Y neurotransmitters are upregulated in human NAFLD and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e72928 [PMID: 24019886 DOI: 10.1371/journal.pone.0072928]
- 23 McKee C, Soeda J, Asilmaz E, Sigalla B, Morgan M, Sinelli N, Roskams T, Oben JA. Propranolol, a β -adrenoceptor antagonist, worsens liver injury in a model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437: 597-602 [PMID: 23850676 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.005]
- 24 Mazzocchi G, Vinciguerra M, Oben J, Tarquini R, De Cosmo S. Non-alcoholic fatty liver disease: the role of nuclear receptors and circadian rhythmicity. *Liver Int* 2014; 34: 1133-1152 [PMID: 24649929 DOI: 10.1111/liv.12534]
- 25 Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 345-352 [PMID: 22617751 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283541cf]
- 26 刘娜, 张晓岚, 梁传栋, 姚冬梅, 刘蕾, 赵东强, 田晓鹏. 肝纤维化过程中去甲肾上腺素各受体亚型表达的动态变化. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 653-656
- 27 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. *基础医学与临床* 2008; 28: 64-69
- 28 刘娜, 张晓岚, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对肝星状细胞增殖和凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 746-748
- 29 刘娜, 张晓岚. 肝纤维化的基因治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 284-288
- 30 Bartneck M, Warzecha KT, Tacke F. Therapeutic targeting of liver inflammation and fibrosis by nanomedicine. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 364-376 [PMID: 25568860 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.02]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建, 广西中医药大学基础医学院生理教研室 广西壮族自治区南宁市 530001

段雪琳, 讲师, 主要从事中医药防治肝纤维化的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160553, 81260675

广西科技开发课题基金资助项目, No. [桂科攻]133490005

广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019154

广西教育厅研究生教育教学专项基金资助项目,

No. 2014082

作者贡献分布: 此课题由赵铁建与韦燕飞设计主持; 由段雪琳、刘雪梅及廖丹操作完成并撰写论文; 由彭岳完成数据分析。

通讯作者: 赵铁建, 教授, 硕士研究生导师, 530001, 广西壮族自治区南宁市青秀区五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理教研室. ztj-nanning@163.com

电话: 0771-4733794

收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2014-12-15

接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-03-08

Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction on CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats

Xue-Lin Duan, Yan-Fei Wei, Dan Liao, Yue Peng, Xue-Mei Liu, Tie-Jian Zhao

Xue-Lin Duan, Yan-Fei Wei, Dan Liao, Yue Peng, Xue-Mei Liu, Tie-Jian Zhao, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160553 and 81260675; the Scientific and Technical Development Project of Guangxi, No. 133490005; the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China, No. 2013GXNSFAA019154; and the Postgraduate Education Research Project of Guangxi, No. 2014082

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi Traditional Chinese Medicine University, 13 Wuhe Avenue, Qingxiu District, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2014-11-24 Revised: 2014-12-15

Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the intervention effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction (PZL) on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatic fibrosis in rats.

METHODS: A model of hepatic fibrosis was established by subcutaneous injection of 40% CCl₄ in rats. SD rats were randomly divided into five groups (10 rats in each group): a model group, a positive control group (colchicines 0.25 mg/kg), high-, medium- and low-dose PZL groups. A blank control group was also established. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were tested using a ultraviolet-visible spectrophotometer (UV). Serum levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were detected by the method of vanadate oxidation. The contents of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen type III (P3NP), and type IV collagen (CIV) were detected by radioimmunoassay. HE staining was used to examine the degree of hepatic fibrosis, and the expression of collagen type I and III and α -SMA in hepatic tissues was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with the model group, the levels of ALT, AST, TBIL, DBIL and IBIL were significantly decreased in the PZL groups. PZL could also significantly reduce the contents of HA, LN, P3NP, and CIV. HE staining showed that PZL could significantly reduce the degree of hepatic fibrosis. Immunohistochemistry showed that the expression of collagen type I and III and α -SMA in hepatic tissues was decreased by

□背景资料

肝纤维化发生过程中, 肝脏中胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增生与降解失去平衡, 以I型胶原和III型胶原最为显著。另外, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)被激活转化为肌成纤维样细胞后, 可发生大量增殖并表达平滑肌 α -肌动蛋白, 该蛋白成为肝纤维化形成的另一重要因素。

□同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

□ 研发前沿

白花丹具有祛风、散瘀、解毒等功效, 用于治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤等, 研究表明白花丹对化学性肝损伤的动物模型有一定的保护作用, 具有抑制四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)所致慢性肝损伤小鼠的肝组织脂质过氧化的作用, 然而白花丹抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少ECM的沉积和促进ECM的降解是亟需解决的问题。

PZL ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the effect was dose-dependent.

CONCLUSION: PZL has a protective effect against CCl_4 -induced liver fibrosis in rats possibly by improving the liver function, inhibiting liver cell degeneration and necrosis, reducing secretion of collagen by hepatic stellate cells and promoting extracellular matrix degradation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Plumbago zeylanica* L. decoction; Hepatic fibrosis; CCl_4 ; Interventional effects

Duan XL, Wei YF, Liao D, Peng Y, Liu XM, Zhao TJ. Interventional effects of *Plumbago zeylanica* L. decoction on CCl_4 -induced hepatic fibrosis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1059-1067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1059.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1059>

摘要

目的: 观察白花丹水煎液对四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导肝纤维化大鼠的干预作用。

方法: 采用 CCl_4 花生油溶液皮下注射诱导SD大鼠肝纤维化造模, 随机分成6组, 分别为空白对照组, 模型对照组, 秋水仙碱阳性对照组(0.25 mg/kg), 白花丹水煎液高、中、低剂量组(8、4、2 g/kg)。用紫外-乳酸脱氢酶法及紫外-苹果酸脱氢酶法分别测定血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的含量, 用钒酸盐氧化法测定血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)的含量; 用放射免疫法观察血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen type III, P3NP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)的含量。HE染色法检测肝组织纤维化程度。用免疫组织化学法染色观察肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达。

结果: 与模型组比较, 白花丹水煎液能显著降低血清ALT、AST、TBIL、DBIL及IBIL含量, 同时也能显著降低血清HA、P3NP、LN、CIV的含量; HE染色病理结果显示白花丹水煎液能显著减轻大鼠肝纤维化程度;

免疫组织化学结果显示白花丹水煎液能明显降低大鼠肝脏内I型、III型胶原蛋白和 α -SMA的含量。

结论: 白花丹水煎液具有很好的抗肝纤维化作用, 其机制可能与改善肝功能, 抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积和促进ECM的降解有关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 白花丹水煎液; 肝纤维化; 四氯化碳; 干预作用

核心提示: 白花丹水煎液具有很好的抗肝纤维化作用, 其机制与改善肝功能, 抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积, 减少细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积和促进ECM的降解有关。

段雪琳, 韦燕飞, 廖丹, 彭岳, 刘雪梅, 赵铁建. 白花丹水煎液对四氯化碳诱导肝纤维化大鼠的干预作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1059-1067 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1059.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1059>

0 引言

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生, 导致肝内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉淀的病理过程, 是多种慢性肝病发展的共同病理基础, 进一步恶化将会演变为肝硬化、肝癌等, 其发生发展的机制目前尚未完全明确, 因此研究和寻找各种有效途径阻止肝纤维化的发生发展进而防治肝硬化和肝癌具有重要的临床意义^[1]。

目前研究^[2,3]证实肝纤维化发生的中心环节肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)增生和激活, 激活后的HSC进一步转化为肌成纤维细胞, 后者可大量合成ECM蛋白, 而ECM的大量沉积最终导致了肝纤维化形成。肝纤维化产生的共同的机制包括坏死、凋亡、可溶性生长因子、转录因子及其信号转导途径在调节HSC行为和促纤维化形成的反应中均发挥着重要作用^[4]。近年来, 有证据^[5,6]表明还存在其他不同的ECM生成细胞, 他们都有独特的肝内定位、免疫组织化学和电镜下的表型, 如门静脉

区的成纤维细胞和肌成纤维细胞, 位于血管的平滑肌细胞和中央静脉周围的肌成纤维细胞等, 这些细胞在肝纤维化的发生机制中也起了重要作用^[7]. 可见肝纤维化的发展是一个有多种细胞因子、多种细胞信号传导通路参与的复杂的全身性病理过程.

我国中草药资源丰富, 在治疗肝纤维化方面具有特色和优势, 白花丹(*Plumbago zeylanica* L.)具有祛风、散瘀、解毒等功效, 用于治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤等, 本课题组前期实验表明白花丹对化学性肝损害的动物模型有一定的保护作用^[8], 具有抑制四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)所致慢性肝损伤小鼠的肝组织脂质过氧化的作用^[9], 体外实验证实白花丹含药血清可以抑制HSC-T6增殖, 诱导其凋亡^[10]. 本实验通过CCl₄诱导大鼠建立肝纤维化模型, 检测大鼠肝功能、肝纤维化指标以及肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达, 为阐明白花丹抗肝纤维化的机制提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 白花丹全草, 购自广西中医药大学国医药店, 经鉴定为白花丹科植物白花丹(*Plumbago zeylanica* L.); 秋水仙碱, 西双版纳药业有限公司产品, 批号: 090205; CCl₄, 广东汕头达濠精细化学品公司生产, 批号: 20090513; 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)试剂盒, 上海科华东菱诊断用品有限公司产品, 批号: 20100318; 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原(procollagen type III, P3NP)、IV型胶原(type IV collagen, CIV)放射免疫分析药盒, 北京北方生物技术研究所产品, 批号: 100320; 胶原I第一抗体(Collagen I, Ab-2), 美国Santa Cruz公司生产, 批号: 20090315; 胶原III第一抗体(Collagen III), 武汉博士德生物工程有限公司生产, 批号: 20090505; α -SMA, 福建迈新生物工程有限公司生产, 批号: 20090323. Sprague Dawley(SD)大鼠, SPF级, 雌雄各半, 体质量150-180 g, 2月龄. 由广西中医学院动物实验中心繁殖生产

(实验动物使用许可证: SYXK桂2003-0001). BeckmanSJ-21型冷冻离心机, 北京光明医疗仪器厂; 7180型全自动生化分析仪, 日本日立公司; SN-697型全自动双探头放射免疫 γ 计数器, 上海核所日环光电仪器有限公司; Cx31-12L02型生物显微镜, 日本Olympus公司; AG135型精密电子天平仪, 瑞士Nikon公司; Z-7803型全自动组织包埋机, 上海跃进医疗器械厂.

1.2 方法

1.2.1 动物模型复制及分组给药: SD大鼠, 雌雄各半, 随机分为正常对照组和肝纤维化模型组, 正常对照组皮下注射生理盐水, 余下皮下注射40 g/L CCl₄花生油溶液造模, 用量0.3 mL/100 g, 首剂加倍, 2次/wk, 连续4 wk. 4 wk后, 随机抽取大鼠进行肝组织病理学检查, 证实肝纤维化模型已经建立成功. 将造模成功的SD大鼠50只随机分为5组, 即: 模型对照组, 秋水仙碱阳性对照组(0.25 mg/kg), 白花丹水煎液高、中、低剂量组(8、4、2 g/kg). 另外设正常对照组10只, 实验期间各组动物标准饲料, 在同样条件下饲养, 空腹灌胃给药1次/d, 连续灌胃给药5 wk, 空白组和模型组给予等剂量的生理盐水. 末次给药后, 禁食不禁水, 24 h后戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉采血, 分离得血清, 并迅速取出肝组织放入液氮中迅速冷冻后, 转移放置于-80 °C超低温冰箱保存, 用于相关指标检测.

1.2.2 肝功能指标的测定: 在日立7180全自动生化分析仪(波长340 nm), 分别用紫外-乳酸脱氢酶法及紫外-苹果酸脱氢酶法, 严格按照使用说明要求, 测定血清ALT、AST的含量. 采用钒酸盐氧化法, 测定TBIL及DBIL含量. 并计算间接胆红素. IBIL含量 = TBIL含量-DBIL含量.

1.2.3 肝纤维化指标的测定: 在SN-697全自动双探头放射免疫 γ 计数器上, 采用放射免疫法测定各组血清HA、LN、P3NP、CIV的含量.

1.2.4 肝组织病理学检查: 处死大鼠后迅速取肝组织, 取距离肝门2 cm处肝组织0.5 cm×1.0 cm大小, 用4%多聚甲醛溶液中固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 经石蜡包埋后切片, HE染色, 光镜下观察肝组织纤维化程度.

1.2.5 免疫组织化学方法检测肝组织I型和III型胶原蛋白、 α -SMA的表达: 采用SABC法严格按试剂盒说明书依次操作, 用PBS代替一抗

□ 相关报道

李荣华等通过体外实验证实白花丹能抑制大鼠HSC增殖、促进活化的HSC-LX2凋亡. Srinivas等研究表明其能明显抑制ME-180细胞增殖, 诱导子宫癌细胞凋亡.

创新亮点

白花丹能否通过抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积,减少ECM的沉积和促进ECM的降解目前未见报道,而本文通过CCl₄诱导大鼠建立肝纤维化模型,探讨了白花丹抗肝纤维化的作用机制。

表 1 白花丹水煎液对大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的影响 (n = 10, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(mol/L)	DBIL(mol/L)	IBIL(mol/L)
空白组	43.36 ± 6.82	150.05 ± 12.41	2.56 ± 1.42	1.02 ± 0.72	1.54 ± 0.60
模型组	116.25 ± 9.62 ^d	416.07 ± 18.67 ^d	9.78 ± 1.42 ^d	4.27 ± 0.76 ^d	5.26 ± 1.56 ^d
阳性组	67.83 ± 18.27 ^a	215.06 ± 16.82 ^a	5.07 ± 1.37 ^a	2.38 ± 1.48 ^a	2.77 ± 1.14 ^a
白花丹水煎液(g/kg)					
8	45.68 ± 10.55 ^a	154.39 ± 20.06 ^a	2.86 ± 0.81 ^a	1.51 ± 0.77 ^a	1.44 ± 0.91 ^a
4	56.14 ± 18.11 ^a	181.57 ± 21.53 ^a	4.34 ± 1.54 ^a	2.51 ± 1.71 ^a	2.92 ± 1.02 ^a
2	78.46 ± 15.74 ^a	257.67 ± 10.87 ^a	5.09 ± 0.92 ^a	2.54 ± 1.41 ^a	2.67 ± 0.71 ^a

^aP<0.05 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 空白组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; IBIL: 间接胆红素.

表 2 白花丹水煎液对大鼠血清HA、LN、P3NP、CIV的影响 (n = 10, mean ± SD, ng/mL)

分组	HA	P3NP	LN	CIV
空白组	50.17 ± 16.25	5.67 ± 2.01	18.41 ± 1.63	8.59 ± 1.68
模型组	310.05 ± 24.52 ^d	39.17 ± 0.98 ^d	92.68 ± 3.57 ^d	51.68 ± 3.82 ^d
阳性组	125.19 ± 5.13 ^b	12.11 ± 1.61 ^b	29.98 ± 4.11 ^b	16.27 ± 1.81 ^b
白花丹水煎液(g/kg)				
8	54.61 ± 12.39 ^b	5.12 ± 1.04 ^b	16.97 ± 2.26 ^b	7.65 ± 1.51 ^b
4	105.21 ± 14.61 ^b	9.83 ± 0.88 ^b	28.41 ± 1.75 ^b	14.16 ± 1.68 ^b
2	138.77 ± 16.25 ^a	13.14 ± 1.81 ^a	32.92 ± 1.63 ^a	17.12 ± 3.76 ^a

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 模型组; ^dP<0.01 vs 空白组. HA: 透明质酸; P3NP: III型前胶原; LN: 层黏连蛋白; CIV: IV型胶原.

作为阴性对照. 采用Motic Med 6.0 CMIAS彩色图像分析软件, 以细胞浆染成棕黄色细胞为阳性, 选取阳性部位明显的区域采图, 通过显微摄像系统测定其平均光密度值, 计算阳性面积百分比(%).

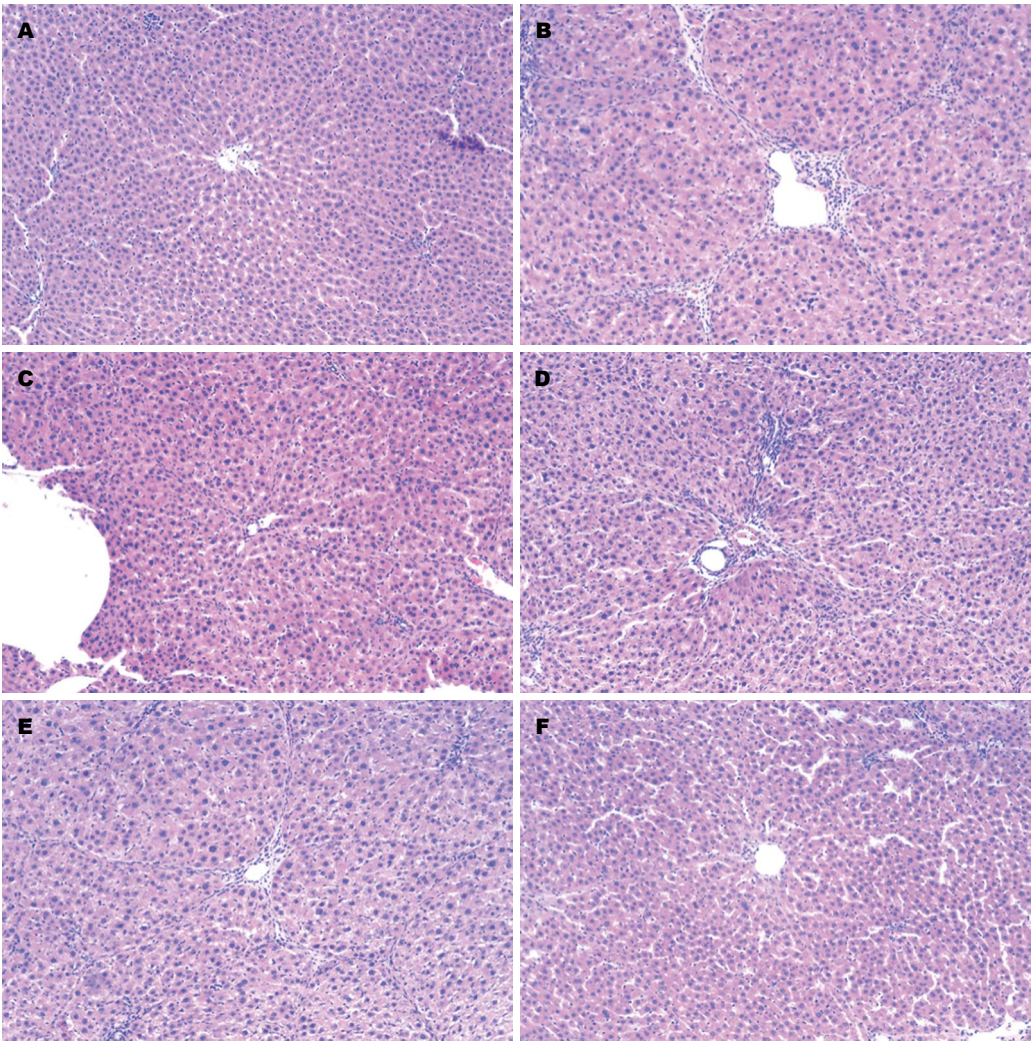
统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计学处理, 计量资料均采用mean±SD表示, 多组均数比较采用方差分析, 组间差异的显著性采用t检验. 计数资料采用秩和检验, α = 0.05为显著性检验水准. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 白花丹水煎液对大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的影响 与空白组比较, 模型组ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的含量显著升高(P<0.01), 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组均能显著降低大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL的含量(P<0.05), 表明白花丹可以通过抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生来逆转肝纤维化过程(表1).

2.2 白花丹水煎液对大鼠血清HA、LN、P3NP、CIV的影响 结果显示模型组大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量显著高于空白组(P<0.01), 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组均能显著降低大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量, 差异有统计学意义(P<0.05或P<0.01). 表明白花丹水煎液能通过降低HSC细胞的胶原蛋白分泌功能、促进ECM降解等途径逆转肝纤维化过程(表2).

2.3 白花丹水煎液对肝纤维化大鼠肝组织病理学变化的影响 空白组大鼠肝组织肝小叶与汇管区结构正常, 肝细胞呈索状排列, 无明显肝细胞坏死, 无间质扩增, 纤维主要分布于汇管区和中央静脉周围. 模型组肝小叶正常结构严重破坏, 肝索排列紊乱, 可见肝细胞点状坏死, 有少量炎性细胞浸润, 肝细胞空泡变性散在分布, 间质增生明显, 纤维间隔形成明显, 其界板破坏严重, 分割、包绕肝小叶, 有半数以上样本形成较完整的假小叶. 使用白花丹干预后, 肝小叶结构明显改善, 肝小叶多呈放射状分布, 纤维间隔较少, 肝细胞坏死、炎性细胞浸润少



应用要点
本文从改善肝功能、抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生以及抑制胶原合成与沉积、减少ECM的沉积和促进ECM的降解等方面阐明了白花丹的抗肝纤维化的作用及机制, 为防治肝纤维化提供了参考。

图 1 大鼠肝组织病理学检测结果(H&E × 10). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组.

表 3 白花丹水煎液对大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	I 型胶原	III型胶原	α -SMA
空白组	6.02 \pm 1.07	7.81 \pm 0.91	3.95 \pm 0.87
模型组	17.27 \pm 1.61 ^d	16.71 \pm 1.84 ^d	12.11 \pm 1.40 ^d
阳性组	9.06 \pm 1.28 ^a	10.02 \pm 1.21 ^a	5.99 \pm 0.86 ^b
白花丹水煎液(g/kg)			
8	5.85 \pm 1.30 ^b	7.58 \pm 0.93 ^b	3.84 \pm 1.04 ^b
4	8.24 \pm 1.13 ^b	9.49 \pm 1.07 ^a	5.72 \pm 1.01 ^b
2	9.67 \pm 1.47 ^b	10.65 \pm 1.51 ^a	6.50 \pm 1.28 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型组; ^d $P < 0.01$ vs 空白组. α -SMA: α -肌动蛋白.

见, 汇管区结缔组织增生不明显, 仅少数低浓度组样本有不完全性假小叶(图1).

2.4 白花丹水煎液对大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达的影响 免疫组织化学结果表明, 模型组大鼠肝组织 I 型和III型胶原蛋

白、 α -SMA表达呈强阳性, 与空白组比较差异有统计学意义($P < 0.01$). 与模型组比较, 白花丹水煎液各剂量组肝组织 I 型和III型胶原蛋白、 α -SMA表达水平显著下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表3, 图2-4).

名词解释

细胞外基质: 是由动物细胞合成并分泌到胞外、分布在细胞表面或细胞之间的大分子, 主要是一些多糖和蛋白, 或蛋白聚糖。

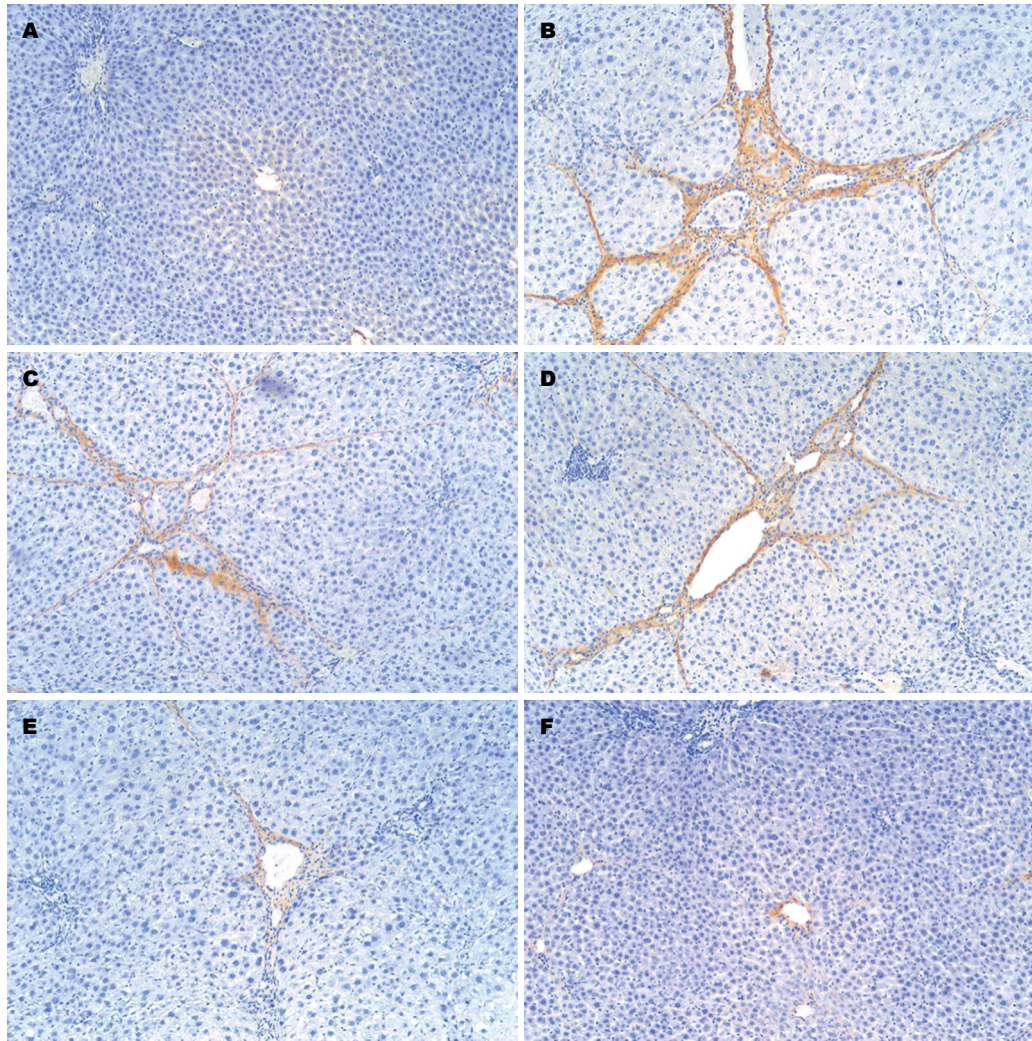


图 2 大鼠肝组织中 I 型胶原表达的改变(SABC法 × 10). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组。

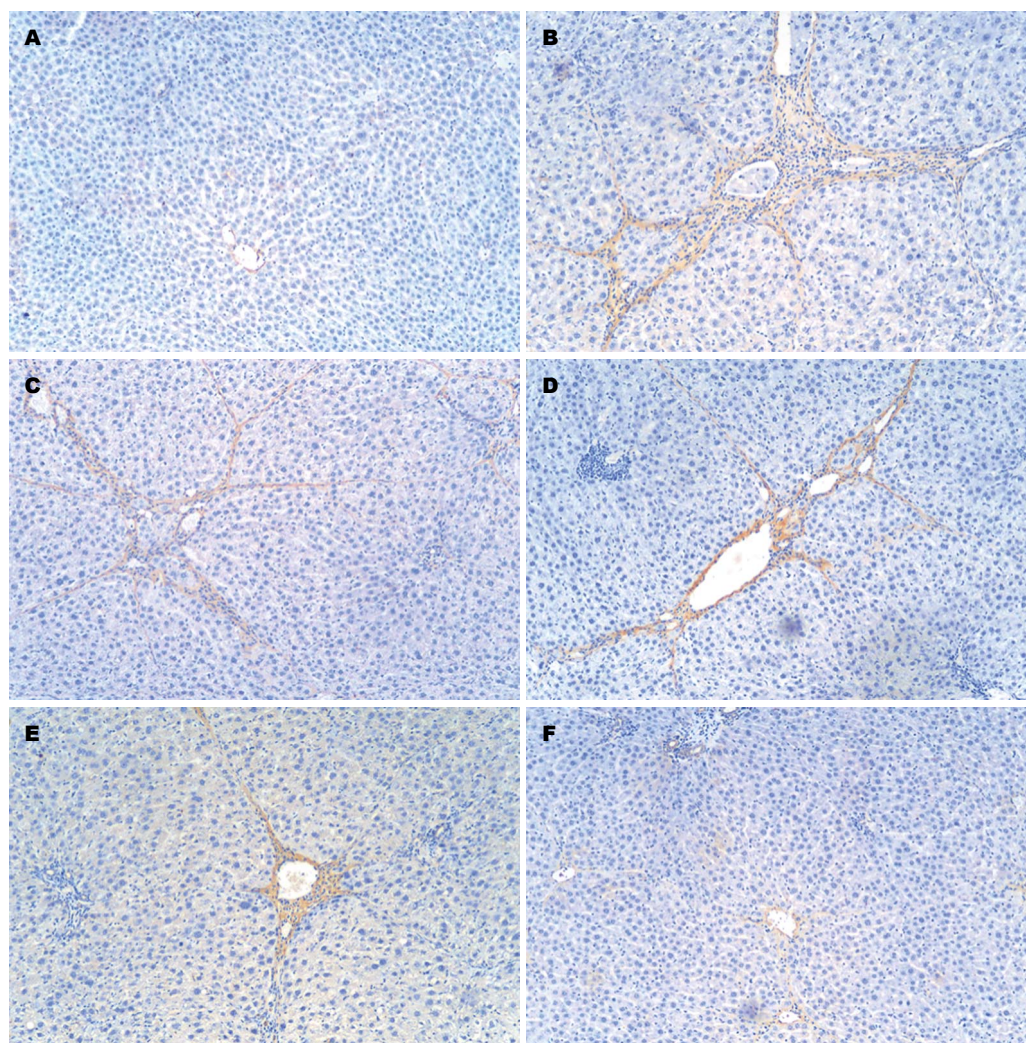
3 讨论

肝纤维化, 是指肝脏受到炎症等损伤因素的持续刺激肝细胞发生坏死, 肝脏中胶原蛋白等 ECM 的增生与降解失去平衡, 导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程^[11]。目前, 其形成的机制普遍认为是由于某些致病因子(如病毒、酒精、胆汁淤积、血吸虫、Wilson 病、亲肝毒性物质、脂肪肝及心衰等)引起肝枯否氏细胞的激活, 进而分泌多种细胞因子, 并与血小板、肝窦内皮细胞和肝细胞等分泌多种细胞因子共同作用于 HSC, 使其激活, 转化为肌纤维细胞(myofibroblast, MFB), 并通过旁分泌与自分泌作用方式, 使 HSC 增殖, 随之合成产生大量的 ECM, 最终导致其在肝内大量沉积, 逐渐形成肝纤维化^[12-14]。

化学损伤模型是最为常用的肝纤维化动物模型, 而 CCl₄ 是最常用、最可靠的诱导动

物形成化学损伤肝纤维化模型的药物。该药诱导的模型具有方法简便、易操作、模型稳定、容易重复等优点^[15,16]。CCl₄ 腹腔注射后, 可以直接进入肝细胞, 破坏肝细胞膜及其结构, 使肝细胞变性坏死^[17]。CCl₄ 也是诱导大鼠肝纤维化模型的最经典和最广泛的应用的肝毒性物质^[18], 经肝细胞细胞色素 P450 依赖性混合功能氧化酶的代谢, 生成活性的三氯甲基自由基及氯甲基自由基, 启动脂质过氧化作用, 导致肝细胞损伤、变性、坏死。长期反复刺激可以诱导肝纤维化形成。CCl₄ 诱导的肝纤维化动物模型在形态学、生物化学、细胞和分子改变等方面与人肝纤维化相似^[19]。故本实验选择 CCl₄ 成功复制了肝纤维化的动物造模。

目前肝纤维化的血清标志物主要有 HA、LN、CIV、P3NP^[20,21]。HA 是一种广泛存在于



同行评价
本文研究设计合理, 方法正确, 结果可信, 具有一定的创新性和学术价值, 为开发利用白花丹治疗肝纤维化作出理论和实验依据。

图 3 大鼠肝组织中Ⅲ型胶原表达的改变(SABC法×10)。A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组。

细胞外基质中的高分子多糖, 肝纤维化时HSC合成HA增加, 而肝内皮细胞对HA降解能力下降, 导致血清中HA水平明显增高, 其增高程度与肝组织炎症和纤维化程度呈正相关, 可作为抗肝纤维化药物治疗动态观察指标^[22]。LN是一种糖蛋白, 主要存在于基底膜, 反映基底膜的更新率。星状细胞可大量分泌LN和CIV, 随着肝纤维化进展而合成增加, 血清中LN明显增高。CIV在肝内合成和代谢, 在肝纤维化发展过程中, 肝组织CIV过量合成, 出现肝窦毛细血管瘤化, 使血液中CIV异常增加, 可能是最早增生的纤维, CIV被认为是反映胶原蛋白生成出现最早的重要指标^[23]。LN及CIV是血管胆管基底膜骨架的主要胶原成分, 肝窦内无明显沉着。PCⅢ反映肝内Ⅲ型胶原的合成情况, 其血清含量与肝纤维化程度一致, 并与血清T-球蛋白水平明显相关。所以测定HA、LN、CIV、P3NP的

含量是观察白花丹提取物对肝纤维化治疗的直接指标。

在肝纤维化时, ECM的量 and 质均发生显著变化, 以Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原为主的ECM成分可较正常肝脏增加3-8倍^[24,25]。另外, 肝脏在受损时, HSC被激活转化为肌成纤维样细胞(myofibroblast-like cells, MFBLC)后, 可发生大量增殖并表达平滑肌 α -SMA, 该蛋白具有收缩功能, 成为肝纤维化形成的另一重要因素。所以测定Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原、 α -SMA的表达水平是观察白花丹提取物对肝纤维化治疗的最直接指标^[26,27]。

白花丹来源于蓝雪科蓝雪属, 主要分布于我国西南省份, 是广西特产的药用植物^[28]。性味: 辛苦涩、温有毒。功能: 祛风、散瘀、解毒。广西壮医称其为“颠邦”(dien bang)或“裸端”(godon), 民间用于散疮, 消肿, 通经

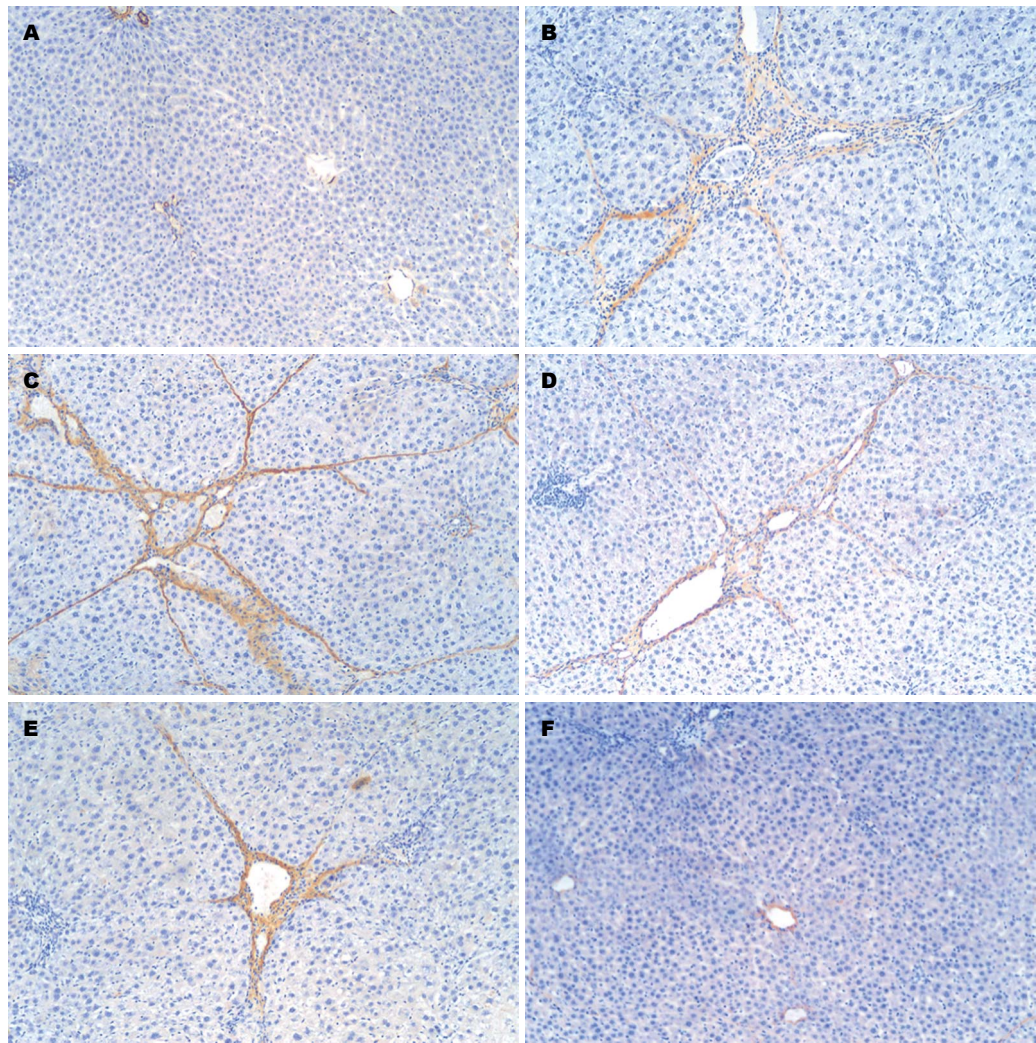


图 4 大鼠肝组织中 α -SMA表达的改变(SABC法 $\times 10$). A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性组; D: 白花丹水煎液低剂量组; E: 白花丹水煎液中剂量组; F: 白花丹水煎液高剂量组. α -SMA: α -肌动蛋白.

活络, 治疗蛇伤, 风湿乳腺炎以及慢性气管炎等症^[29]. 现代药理学研究^[10,30]表明, 白花丹具有治疗肝炎、肝硬化和跌打扭伤的功效, 对肝癌细胞生长呈现明显抑制作用; 本实验研究发现, 能显著降低大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL及IBIL的含量, 提示其具有很好的保肝作用, 可能与抑制肝细胞变性坏死、促进肝细胞再生来逆转肝纤维化过程有关. 同时白花丹水煎液也能显著降低大鼠血清HA、P3NP、LN、CIV的含量, 降低大鼠肝脏内I型、III型胶原蛋白和 α -SMA的含量, 表明其抗肝纤维化的作用可能与抑制胶原合成与沉积, 减少ECM的沉积和促进ECM的降解有关.

4 参考文献

1 张园, 王玖恒, 李景强, 彭岳, 赵铁建. 八桂民族药防治肝纤维化研究的进展. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1881-1883

2 邵祥强, 肖华胜. 肝纤维化发病机制与临床诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 268-274

3 杨新疆, 齐翠花, 郑勇, 曹玉文, 李睿, 宋丽秀, 赵强, 陈卫刚. SB203580对肝纤维化大鼠肝脏、型胶原蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 310-318

4 王心蕊, 鲁玉辉. Wnt/ β -catenin通路与肝星状细胞的活化、增殖. 世界华人消化杂志 2014; 22: 609-614

5 张贵彪, 孙明瑜, 宋雅楠, 陆奕宇, 刘平, 苏式兵. 基于基因表达谱分析黄芪汤改善大鼠肝纤维化的分子机制研究. 中华中医药杂志 2014; 29: 1634-1639

6 丁彦光, 郑如恒, 肖祥之. 硫化氢对大鼠肝纤维化的抑制作用及机制探讨. 山东医药 2014; 54: 31-34

7 王宝恩. 当前肝纤维化研究的若干动向. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 167-168

8 赵铁建, 钟振国, 方卓, 覃玉智, 段雪琳, 付杰军, 廖丹. 白花丹水煎液对小鼠四氯化碳肝损害的影响. 广西中医学院学报 2004; 7: 43-45

9 赵铁建, 钟振国, 方卓, 付杰军, 覃玉智, 段雪琳, 廖丹. 白花丹水煎液对四氯化碳慢性肝损伤小鼠肝组织脂质过氧化的影响. 广西医科大学学报 2006; 23: 725-726

10 李荣华, 彭岳, 赵铁建, 韦燕飞, 谢海源, 廖丹, 方卓, 刘雪梅. 白花丹对大鼠肝星状细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17:

- 1171-1177
- 11 Perez Aguilar RC, Honoré SM, Genta SB, Sánchez SS. Hepatic fibrogenesis and transforming growth factor/Smad signaling activation in rats chronically exposed to low doses of lead. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 1320-1331 [PMID: 25493318 DOI: 10.1002/jat.2955]
 - 12 Hintermann E, Ehser J, Bayer M, Pfeilschifter JM, Christen U. Mechanism of autoimmune hepatic fibrogenesis induced by an adenovirus encoding the human liver autoantigen cytochrome P450 2D6. *J Autoimmun* 2013; 44: 49-60 [PMID: 23809878 DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.001]
 - 13 Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S79-S84 [PMID: 17567474 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04659.x]
 - 14 Friedman SL. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis. *Hepatology* 2004; 40: 1041-1043 [PMID: 15486918 DOI: 10.1002/hep.20476]
 - 15 陈玮, 陈维雄, 陆允敏, 陈金联, 姚惠香. 川芎嗪干预大鼠实验性肝纤维化的研究. *世界临床药物* 2007; 28: 522-525
 - 16 黄小丽, 郭晓云, 姜海行, 覃山羽, 罗薇, 马诗家, 卢东红, 陈梅, 王家旭, 杨显文. Th17及Th1细胞在四氯化碳致肝纤维化小鼠模型中的表达及关系. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1826-1833
 - 17 马周旺, 杨俊杰, 程卫东, 耿文. 强肝丸预防CCl4诱导的大鼠肝纤维化的实验研究. *陕西中医* 2007; 28: 1561-1563
 - 18 Lee HS, Huang GT, Chen CH, Chiou LL, Lee CC, Yang PM, Chen DS, Sheu JC. Less reversal of liver fibrosis after prolonged carbon tetrachloride injection. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1312-1315 [PMID: 11677953]
 - 19 Constandinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250 [PMID: 16118456 DOI: 10.1385/1-59259-940-0: 237]
 - 20 王颖, 陈立宇, 冯萍. 肝纤维化的无创诊断技术研究进展. *华西医学* 2014; 29: 1783-1786
 - 21 Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, Di Marco V, Pirisi M, Voiculescu M, Bourliere M, Alberti A. The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1202-1216 [PMID: 21981787 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04861.x]
 - 22 Qu W, Huang H, Li K, Qin C. Danshensu-mediated protective effect against hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Pathol Biol (Paris)* 2014; 62: 348-353 [PMID: 25201143 DOI: 10.1016/j.patbio.2014.07.008]
 - 23 程红春. 血清 -C水平检测对肝病患者肝纤维化的诊断价值. *实用医药杂志* 2014; 31: 618
 - 24 Lu J, Chen B, Li S, Sun Q. Tryptase inhibitor APC 366 prevents hepatic fibrosis by inhibiting collagen synthesis induced by tryptase/protease-activated receptor 2 interactions in hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2014; 20: 352-357 [PMID: 24735816 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.04.001]
 - 25 苑同业, 刘国凤, 张立营. 血清 型前胶原测定在肝纤维化诊断中的应用. *中国疗养医学* 2014; 23: 830-831
 - 26 郑亚江, 周振华, 杜艳芹, 吴樱, 任朦, 祝峻峰. 补肾柔肝方对肝纤维化大鼠肝组织纤维化的影响及机制研究. *上海中医药大学学报* 2014; 28: 70-73
 - 27 杨娟, 徐胜南, 王敏, 彭丽萍, 周琦. 阿魏酸钠对大鼠肝纤维化的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1676-1681
 - 28 缪剑华. 广西药用植物资源的保护与开发利用. *广西科学院学报* 2007; 23: 113-116
 - 29 秦贻强, 蔡小玲. 白花丹的研究近况. *中国民族民间医药* 2011; 4: 30-31
 - 30 徐东伟, 刘同祥, 东珍, 路畅. 民族药白花丹化学成分及抗肿瘤作用的研究进展. *中央民族大学学报(自然科学版)* 2014; 23: 63-66

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用

侯洪涛, 姜慧卿, 裘艳梅

□背景资料

梗阻性黄疸是临床上常见的胆道疾病, 其并发症发生率和病死率较高。肠黏膜屏障功能障碍是导致其发生的重要因素。近年来危重患者的肠屏障功能已成为研究热点问题。细胞因子和炎症介质是导致肠黏膜屏障损伤的重要机制。姜黄素具有抗炎、抗氧化等多种生物学作用。本研究通过观察姜黄素对梗阻性黄疸大鼠小肠黏膜屏障的保护作用, 为临床防治梗阻性黄疸引起的小肠黏膜屏障损伤提供了理论依据。

侯洪涛, 姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

侯洪涛, 河北省人民医院消化科 河北省石家庄市 050051
裘艳梅, 河北医科大学第二医院儿科 河北省石家庄市 050000

侯洪涛, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床与基础研究。
作者贡献分布: 侯洪涛与姜慧卿对此论文的贡献均等; 此课题由侯洪涛与姜慧卿设计; 研究过程由侯洪涛与裘艳梅操作完成; 数据分析和论文撰写由侯洪涛完成; 姜慧卿审阅。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路 215号, 河北医科大学第二医院消化科。jianghq@aliyun.com
电话: 0311-66002955

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice

Hong-Tao Hou, Hui-Qing Jiang, Yan-Mei Qiu

Hong-Tao Hou, Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Hong-Tao Hou, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Yan-Mei Qiu, Department of Pediatrics, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianghq@aliyun.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-25

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the protective action of curcumin on small intestinal mucosal barrier

in rats with obstructive jaundice.

METHODS: Thirty-six male SD rats were randomly divided into a sham operated group (SO), an obstructive jaundice group (OJ) and a curcumin treatment group (Cur). Using a light microscope, small intestinal tissue morphological changes were observed, the intestinal villus height and mucosal thickness were measured, the levels of plasma endotoxin were determined by limulus reagent method, the levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were determined by radioimmunoassay, intestinal diamine oxidase (DAO) activity was determined by spectrophotometric method, and the expression of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) was detected by immunohistochemical method.

RESULTS: In the OJ group, intestinal villi were disordered, sparse and showed fracture and edema, and intestinal mucosal atrophy, epithelial cell necrosis and shedding, and inflammatory cell infiltration were observed. Intestinal mucosal changes in the Cur group were significantly reduced compared with the OJ group: intestinal villi were neatly arranged, intestinal mucosa was thickened, villous edema was mild, there was no obvious epithelial cell loss, and inflammatory cell infiltration was reduced. Compared with the SO group, the levels of endotoxin, TNF- α and IL-6 in the OJ group were significantly increased ($P < 0.01$), and the intestinal DAO activity, intestinal villus height and mucosal thickness were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the OJ group, the levels of endotoxin, TNF- α and IL-6 in the

□同行评议者

黎观红, 教授, 江西农业大学动物科技学院

Cur group were significantly decreased ($P < 0.05$ or 0.01), and the intestinal DAO activity, intestinal villus height and mucosal thickness were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the SO group, the expression of NF- κ B and ICAM-1 in the OJ group was significantly up-regulated ($P < 0.01$); however, the expression of NF- κ B and ICAM-1 in the Cur group was significantly down-regulated compared with the OJ group ($P < 0.05$ or 0.01).

CONCLUSION: Curcumin protects against intestinal mucosal barrier injury in rats with obstructive jaundice possibly by inhibiting expression of NF- κ B, TNF- α , IL-6 and ICAM-1.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive jaundice; Curcumin; Intestinal mucosa; Intestinal mucosal barrier; Nuclear factor kappa B

Hou HT, Jiang HQ, Qiu YM. Protective effect of curcumin on intestinal mucosal barrier in rats with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1068-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1068>

摘要

目的: 探讨姜黄素对梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)大鼠小肠黏膜屏障的保护作用。

方法: 将♂SD大鼠随机分为3组: 假手术对照(sham operation, SO)组、OJ组、姜黄素治疗(curcumin treatment, Cur)组。光镜下观察小肠组织形态学改变, 测量肠绒毛高度和黏膜厚度, 采用鲎试剂法检测血浆内毒素水平, 采用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 应用分光光度法测定肠组织二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)活性, 采用免疫组织化学方法检测小肠组织中核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达。

结果: OJ组肠黏膜绒毛排列紊乱, 绒毛稀疏、断裂, 肠黏膜萎缩, 绒毛水肿, 部分上皮细胞坏死脱落, 并可见炎性细胞浸润; Cur组肠黏膜病变较OJ组明显减轻, 肠黏膜绒毛

排列整齐, 肠黏膜增厚, 绒毛轻度水肿, 未见明显上皮细胞脱落, 炎性细胞浸润减少; 与SO组比较, OJ组内毒素、TNF- α 、IL-6明显增高($P < 0.01$), DAO活性、肠绒毛高度及黏膜厚度明显降低($P < 0.01$); Cur组较OJ组内毒素、TNF- α 、IL-6明显下降($P < 0.05$ 或 0.01), DAO活性、肠绒毛高度及黏膜厚度明显升高($P < 0.05$)。OJ组回肠黏膜NF- κ B及ICAM-1表达明显高于SO组($P < 0.01$); Cur组NF- κ B及ICAM-1表达明显低于OJ组($P < 0.05$ 或 0.01)。

结论: 姜黄素通过抑制NF- κ B、TNF- α 、IL-6和ICAM-1等炎症介质, 对小肠黏膜屏障具有保护作用。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 梗阻性黄疸; 姜黄素; 肠黏膜; 肠黏膜屏障; 核因子- κ B

核心提示: 本研究通过观察梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)大鼠应用姜黄素前后肠组织病理学变化, 应用免疫组织化学方法观察肠组织中核因子- κ B(nuclear factor kappa B)、细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1)的表达情况, 检测血浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、白介素-6(interleukin-6)含量, 证明了姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用。

侯洪涛, 姜慧卿, 袁艳梅. 姜黄素对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的保护作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1068-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1068.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1068>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是临床上常见的胆道系统疾病, OJ患者可产生脓毒血症、多器官功能障碍等严重并发症, 近年来, 尽管其诊治技术不断革新, 但并发症发生率和病死率仍然较高, 肠源性内毒素血症及革兰氏阴性细菌败血症是其发生的重要因素^[1,2]。人们已经认识到危重患者肠屏障功能是判断预后的重要条件。近年来危重患者的肠屏障功能已成为研究热点问题, OJ导致肠黏膜屏障功能障碍的机制尚不十分明确, 氧化损伤、胆汁缺乏及肝脏受损等因素参与其中^[3-5], 细胞因子和炎症介质是导致肠黏膜屏

□ 相关报道
梗阻性黄疸时常伴有肠道菌群失调, 补充益生菌后可改善肠道菌群, 还可减轻肠黏膜损伤, 降低病菌移位。

障功能损伤的重要机制之一^[6]。姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种生物学作用^[7,8]。本研究采用OJ大鼠模型, 观察姜黄素对OJ小肠黏膜屏障的保护作用, 并探讨其可能的机制, 为临床防治OJ引起的小肠黏膜屏障破坏提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂SD大鼠36只, 体质量 $250\text{ g} \pm 25\text{ g}$, 由河北医科大学实验动物中心提供。随机分为3组。I: 假手术对照(sham operation, SO)组(10只): 开腹后游离胆总管, 但不结扎; II: OJ组(13只): 开腹后双重结扎胆总管, 造成肝内外胆管完全梗阻; III: 姜黄素治疗(curcumin treatment, Cur)组(13只): 动物模型同OJ组, 自造模当天起用姜黄素灌胃 $100\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 连续14 d。姜黄素购自美国Sigma公司; 内毒素试剂盒购自湛江安度斯公司, 血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)放免试剂盒购自北京普尔伟业公司, 白介素-6(interleukin-6, IL-6)放免试剂盒购自天津九鼎医学公司; 核因子- κB (nuclear factor kappa B, NF- κB)p65多克隆抗体、细胞黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)多克隆抗体均购自北京中山生物公司; O-dianisidine、Gadaverine Dihydrochloride、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)购自美国Sigma公司。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及标本采集: 实验动物术前12 h禁食, 自由饮水。用10%水合氯醛($0.3\text{ g}/\text{kg}$)腹腔注射麻醉后, 于上腹正中作3 cm切口进入腹腔, 显露第一肝门, 钝性游离并用3-0号丝线双重结扎胆总管, 然后在两结扎线间横断, 分2层缝合腹壁。术后第15天, 分别自门静脉、下腔静脉抽血1、2 mL, 于4℃下3000 r/min离心15 min, 得待测血浆及血清, 置-20℃冰箱保存备用。处死动物后, 迅速切取距回盲瓣约10 cm的小肠数段, 每段2 cm, 一部分用生理盐水漂洗后, 迅速放入40 g/L甲醛液中固定, 石蜡包埋; 另一部分小肠经PBS处理后, 立即投入液氮中, 后保存于-70℃冰箱内备用。

1.2.2 检测指标: 组织病理学: 将回肠末段组织固定于中性甲醛溶液中, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片, HE染色后光镜下观察并摄像。在单盲情

况下用图像分析仪分别测量切片肠黏膜厚度和绒毛高度各10次, 取其均数。

血浆内毒素、血清TNF- α 和IL-6测定: 于术后15 d从门静脉抽血1 mL, 采用鲎试剂终点显色法测定血浆内毒素; 自下腔静脉抽2 mL, 采用放射免疫法测定血清TNF- α 、IL-6。

小肠组织DAO活性测定: 取肠组织制成组织匀浆, 采用分光光度法, 检测肠组织匀浆DAO活性。

小肠组织NF- κB 、ICAM-1蛋白表达的测定: 采用免疫组织化学SP法。光镜下400倍随机选取5个视野, 采集图像, 应用Image pro plus 6.0专业图像分析软件进行测量, 以阳性细胞染色的平均光密度值来表示抗原的相对表达量。

统计学处理 实验数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用SPSS13.0软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA), 两组之间比较用SNK- q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状态 胆总管结扎48 h后大鼠尿液颜色开始变黄, 4-5 d时全身皮毛开始转黄, 进食量逐渐减少。术后1 wk及2 wk, OJ大鼠近肝侧胆总管囊状扩张, 肝脏弥漫性肿大, 呈黄褐色。SO组大鼠无死亡, OJ组及Cur组大鼠因黄疸、腹腔感染等原因各死亡3只。

2.2 回肠黏膜组织病理学检查 肉眼观察, 大体标本见OJ大鼠小肠黏膜暗褐色色素沉着。光镜下观察, SO组肠黏膜绒毛排列整齐, 高度一致, 绒毛黏膜完整; OJ组肠黏膜绒毛排列紊乱, 绒毛稀疏、断裂, 肠黏膜萎缩, 绒毛水肿, 部分上皮细胞坏死脱落, 并可见炎性细胞浸润; 与SO组相比, OJ组大鼠回肠黏膜高度及厚度, 变小、变薄, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。Cur组肠黏膜病变较OJ组明显减轻, 肠黏膜绒毛排列整齐, 肠黏膜增厚, 绒毛轻度水肿, 未见明显上皮细胞脱落, 炎性细胞浸润减少; 应用姜黄素后肠黏膜高度及厚度情况明显好转, 与OJ组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1, 图1)。

2.3 血清内毒素的测定 OJ组内毒素浓度比SO组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组内毒素浓度与OJ组比较明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(表2)。

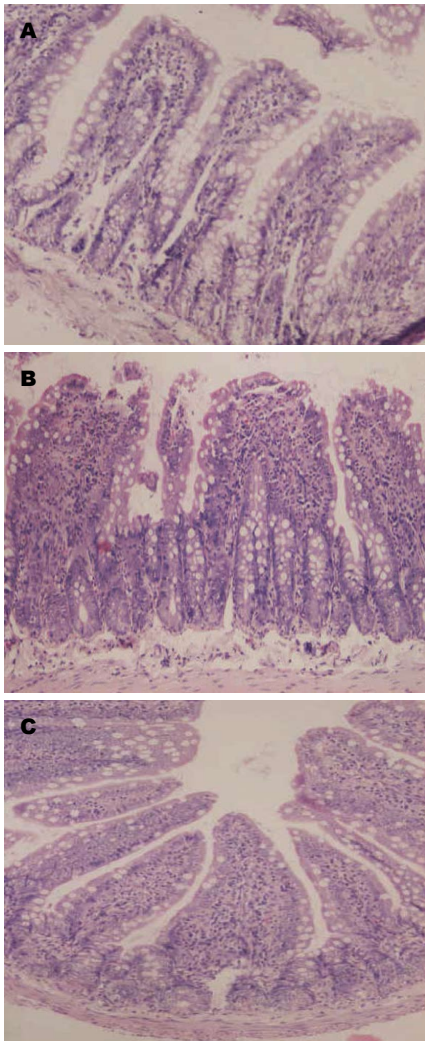


图 1 光镜下回肠黏膜组织病理学表现(HE × 100). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组.

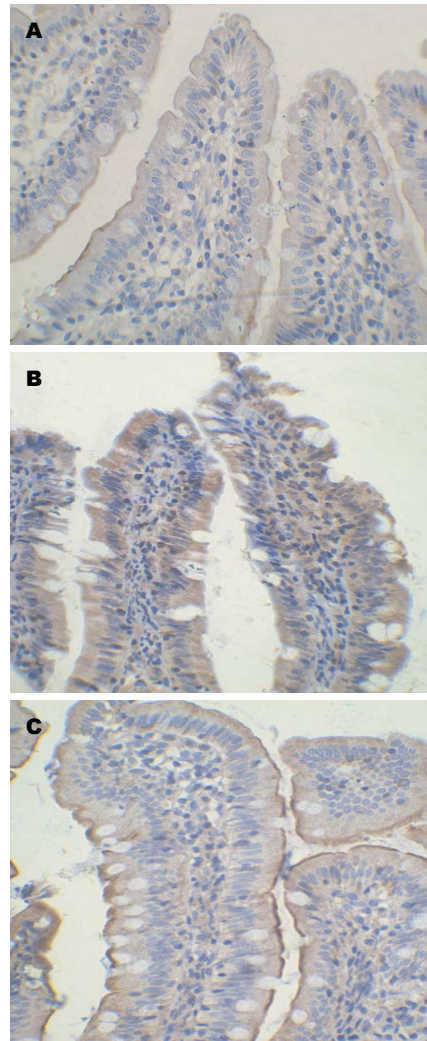


图 2 NF-κB在肠组织中的表达(HE × 400). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组. NF-κB: 核因子-κB.

创新点
姜黄素对溃疡性结肠炎及肠炎大鼠肠黏膜屏障保护作用的研究较多, 本研究采用梗阻性黄疸大鼠模型, 相关研究鲜有报道.

2.4 血浆TNF-α、IL-6的测定 OJ组TNF-α、IL-6浓度比SO组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.01$); Cur组比OJ组明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.5 小肠组织DAO活性测定 OJ组、Cur组肠组织DAO活性较SO组明显降低, 差异有统计学意义($P<0.01$); Cur组较OJ组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.6 NF-κB在肠组织中的表达 SO组少见NF-κB阳性表达细胞, OJ组中可见大量肠上皮细胞及炎性细胞胞浆及胞核表达NF-κB, 差异有统计学意义($P<0.01$), Cur组NF-κB表达低于OJ组($P<0.01$), Cur组与SO组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(表3, 图2).

2.7 ICAM-1在肠组织中的表达 ICAM-1主要表达于腺体细胞及炎性细胞胞浆, 以细胞浆呈

棕黄色为阳性表达. OJ组表达明显高于SO组($P<0.01$), Cur处理后, ICAM-1表达降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表3, 图3).

3 讨论

OJ时肠道的机械屏障和功能屏障会受到不同程度的损伤^[9,10]. 肠道是机体最大的细菌和病毒库, 肠道屏障是多器官功能障碍发生发展的动力器官. NF-κB作为参与炎症反应的重要转录调节因子, 在许多炎症反应中发挥枢纽作用^[11,12]. 在OJ中, NF-κB对炎症反应的发生、发展以及调控起着重要作用. 当细胞受到细菌产物、细胞因子、氧化应激等胞外信号刺激时, 可激活NF-κB, 活化后的NF-κB, 可增强TNF-α和IL-1β的基因转录, TNF-α和IL-1β进而再激活NF-κB, 还使得IL-6、IL-8产生释放增多, 通过活化NF-κB触发炎症介

应用要点
姜黄素为纯天然植物提取物, 安全性高, 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肝损伤、免疫调节等多种生物学作用, 姜黄素对梗阻性黄疸肠黏膜保护作用的具体机制还有待进一步研究。

表 1 大鼠肠组织中DAO活性、肠黏膜厚度、绒毛高度 (mean ± SD)

分组	DAO(U/mg)	黏膜厚度(μm)	绒毛高度(μm)
假手术组	0.91 ± 0.15	363.71 ± 35.74	268.22 ± 39.17
梗阻性黄疸组	0.56 ± 0.15 ^b	261.28 ± 30.57 ^b	176.01 ± 21.70 ^b
姜黄素组	0.72 ± 0.14 ^{bc}	297.73 ± 29.79 ^{bc}	211.10 ± 30.85 ^{bc}

^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05 vs 梗阻性黄疸组. DAO: 二胺氧化酶.

表 2 大鼠血液中内毒素、TNF-α、IL-6含量的变化 (mean ± SD)

分组	内毒素(EU/L)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)
假手术组	58.90 ± 22.67	0.86 ± 0.21	165.64 ± 48.10
梗阻性黄疸组	155.04 ± 34.99 ^b	1.55 ± 0.40 ^b	275.62 ± 49.86 ^b
姜黄素组	100.57 ± 24.28 ^{bd}	1.19 ± 0.33 ^{bc}	217.62 ± 52.74 ^{bc}

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 梗阻性黄疸组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

表 3 肠组织NF-κB、ICAM-1阳性表达细胞平均光密度值 (mean ± SD)

分组	NF-κB平均光密度值	ICAM-1平均光密度值
假手术组	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.01
梗阻性黄疸组	0.17 ± 0.01 ^b	0.19 ± 0.02 ^b
姜黄素组	0.15 ± 0.01 ^d	0.17 ± 0.02 ^c

^b*P*<0.01 vs 假手术组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 梗阻性黄疸组. NF-κB: 核因子-κB; ICAM-1: 细胞黏附分子-1.

质的瀑布样反应, 从而使炎症不断扩大、恶化^[13,14]. 这些炎性细胞因子均具有细胞毒性作用, 可直接引起肠黏膜组织的水肿及破坏, 还会诱导肠上皮细胞的凋亡并破坏紧密连接的结构和功能, 减弱肠黏膜屏障的功能^[15-17]. 姜黄素能够明显抑制NF-κB的激活, 是NF-κB的非特异性抑制剂^[18]. 有研究^[19]表明OJ时肠黏膜机械屏障的损伤与肠黏膜细胞中NF-κB的表达增加有关. 本实验研究结果显示, 姜黄素能够抑制肠上皮细胞及炎性细胞NF-κB的活化.

TNF-α可激活多形核细胞, 所释放的多种致损伤物质进入血液可造成脏器损伤^[20]. 在体外肠上皮细胞株的实验表明, TNF-α可破坏单层细胞的完整性, 减少occludin启动子的活性^[21]. TNF-α可诱导肠上皮细胞间紧密连接蛋白分解和功能改变^[22], 从而导致肠上皮通透性增加. 此外, TNF-α可上调

claudin-2^[23], 并诱导上皮细胞凋亡^[24], 造成肠上皮通透性增加. 也有研究^[25]显示, 在老鼠体内TNF-α的水平升高可导致肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)磷酸化, 从而增加肠上皮的通透性. IL-6是启动炎症反应的关键细胞因子, 可间接地反映机体各器官组织损伤的严重程度. 很多致炎因素和炎症介质如TNF-α、IL-1等均可诱导单核细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞产生并释放IL-6, 进一步趋化中性粒细胞, 导致组织细胞浸润, 促进肠黏膜炎性损伤. IL-6可使claudin-2的表达增加, 增加了肠上皮通透性^[26]. DAO存在于哺乳类动物小肠黏膜绒毛上层, 其活性与黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关, 其活性变化反映了小肠黏膜的完整性和损伤程度. 本实验结果表明, 姜黄素可以使OJ大鼠TNF-α、IL-6水平降低, 姜黄素可能通过抑制促进TNF-α转录的过氧化物酶

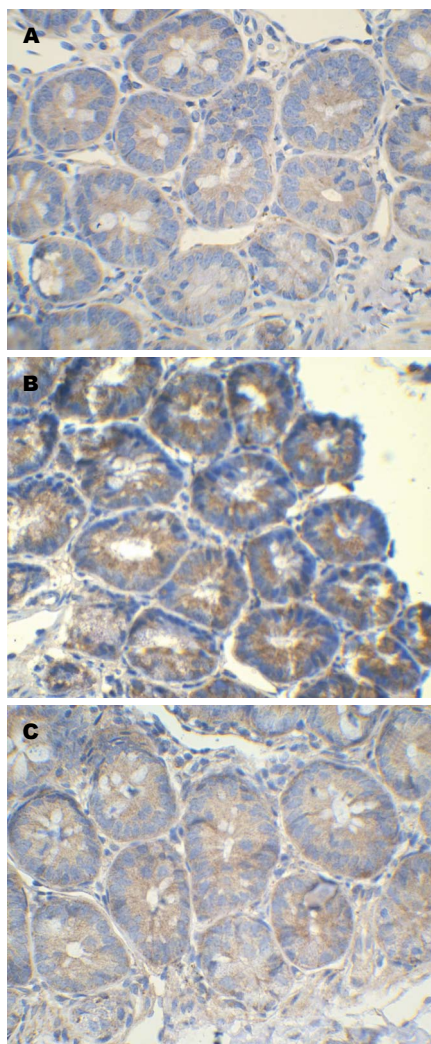


图 3 ICAM-1在肠组织中的表达(HE × 400). A: 假手术组; B: 梗阻性黄疸组; C: 姜黄素组. ICAM-1: 细胞黏附分子-1.

体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)、NF- κ B的活性,从而减少TNF- α 基因的转录^[27],并进一步减少了IL-6表达. OJ大鼠小肠绒毛高度降低,黏膜厚度变薄,与既往研究^[28]结果一致,且血浆内毒素水平升高,小肠DAO活性下降,小肠黏膜结构和功能受到了严重破坏,姜黄素干预后小肠黏膜厚度、绒毛高度均得到改善,内毒素水平下降,DAO活性上升,说明姜黄素能够减轻肠组织结构损害,改善肠道黏膜屏障的损伤.

ICAM-1属于免疫球蛋白超家族,作为免疫调节因子,通过与受配体的相互作用,介导白细胞不同亚群间的接触和黏附,调节白细胞的功能活性和免疫反应. 有研究^[29]发现,组织ICAM-1在OJ引起的小肠黏膜损伤中发

挥重要作用,在OJ时小肠形态和功能的变化与肠组织ICAM-1变化相一致,肠黏膜上皮细胞的ICAM-1上调,可促使多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)与上皮细胞黏附和激活,产生大量炎症介质和溶蛋白酶造成小肠黏膜的直接损伤,从而增高肠黏膜的通透性,导致肠道屏障功能失调. 本试验结果显示,应用姜黄素后, OJ大鼠ICAM-1表达明显降低,这提示了姜黄素抑制了ICAM-1的表达,从而降低了PMN的黏附,阻断了PMN的激活途径,从而保护小肠的黏膜屏障. 有研究^[30]表明NF- κ B是ICAM-1的上游调控因子, NF- κ B可能从基因转录水平上调调控着ICAM-1的表达.

总之,不同的细胞因子和炎症介质在OJ发展的不同阶段中相互重叠、相互联系、相互影响,细胞因子和炎症介质是导致OJ肠黏膜屏障损伤的重要机制之一. 小肠形态结构和DAO活性变化表明姜黄素能够保护肠黏膜屏障功能,减少肠源性内毒素血症的发生. 姜黄素通过抑制NF- κ B及TNF- α 表达,减轻了炎症因子引起的肠道损伤作用,降低了肠黏膜的通透性,减轻了肠道黏膜屏障的损伤.

4 参考文献

- 1 Bedirli A, Kerem M, Ofluoglu E, Salman B, Katircioglu H, Bedirli N, Yilmazer D, Alper M, Pasaoglu H. Administration of Chlorella sp. microalgae reduces endotoxemia, intestinal oxidative stress and bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *Clin Nutr* 2009; 28: 674-678 [PMID: 19589628 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.06.001]
- 2 Gencay C, Kilicoglu SS, Kismet K, Kilicoglu B, Erel S, Muratoglu S, Sunay AE, Erdemli E, Akkus MA. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3410-3415 [PMID: 18528939 DOI: 10.3748/wjg.14.3410]
- 3 Assimakopoulos SF, Maroulis I, Patsoukis N, Vagenas K, Scopa CD, Georgiou CD, Vagianos CE. Effect of antioxidant treatments on the gut-liver axis oxidative status and function in bile duct-ligated rats. *World J Surg* 2007; 31: 2023-2032 [PMID: 17665241 DOI: 10.1007/s00268-007-9191-3]
- 4 Assimakopoulos SF, Vagianos CE, Patsoukis N, Georgiou C, Nikolopoulou V, Scopa CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 2004; 180: 177-185 [PMID: 14738476 DOI: 10.1046/j.0001-6772.2003.01229.x]
- 5 Keating N, Keely SJ. Bile acids in regulation of intestinal physiology. *Curr Gastroenterol Rep*

名词解释

肠黏膜屏障: 包括机械屏障、生物屏障、免疫屏障、化学屏障.

同行评价

本研究为临床防治梗阻性黄疸引起的肠黏膜屏障损伤提供了理论依据。论文写作简洁、流畅, 数据分析合理正确, 结果可靠。

- 6 Badger SA, Jones C, McCaigue M, Clements BW, Parks RW, Diamond T, McCallion K, Taylor MA. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 25-32 [PMID: 22027701 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834b0d d3]
- 7 Schaffer M, Schaffer PM, Zidan J, Bar Sela G. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 588-597 [PMID: 21986478 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834bfe94]
- 8 Karatepe O, Acet E, Battal M, Adas G, Kemik A, Altioek M, Kamali G, Koculu S, Catay A, Kamali S, Karahan S. Effects of glutamine and curcumin on bacterial translocation in jaundiced rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4313-4320 [PMID: 20818815 DOI: 10.3748/wjg.v16.i34.4313]
- 9 Gümüş M, Tekin R, Firat U, Onder A, Kapan M, Böyük A, Aldemir M, Kiliç C. The effects of pomegranate on bacterial translocation in rats with obstructive jaundice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1488-1494 [PMID: 23771537]
- 10 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6458-6464 [PMID: 18161914 DOI: 10.3748/wjg.13.6458]
- 11 Rodrigues CE, Sanches TR, Volpini RA, Shimizu MH, Kuriki PS, Camara NO, Seguro AC, Andrade L. Effects of continuous erythropoietin receptor activator in sepsis-induced acute kidney injury and multi-organ dysfunction. *PLoS One* 2012; 7: e29893 [PMID: 22235348 DOI: 10.1371/journal.pone.0029893]
- 12 Chen X, Ji B, Han B, Ernst SA, Simeone D, Logsdon CD. NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 2002; 122: 448-457 [PMID: 11832459 DOI: 10.1053/gast.2002.31060]
- 13 Sun Z, Andersson R. NF-kappaB activation and inhibition: a review. *Shock* 2002; 18: 99-106 [PMID: 12166787 DOI: 10.1097/00024382-200208000-0000 1]
- 14 Fujishima Y, Nishiumi S, Masuda A, Inoue J, Nguyen NM, Irino Y, Komatsu M, Tanaka K, Kutsumi H, Azuma T, Yoshida M. Autophagy in the intestinal epithelium reduces endotoxin-induced inflammatory responses by inhibiting NF-kB activation. *Arch Biochem Biophys* 2011; 506: 223-235 [PMID: 21156154 DOI: 10.1016/j.ab.2010.12.009]
- 15 Shen ZY, Zhang J, Song HL, Zheng WP. Bone-marrow mesenchymal stem cells reduce rat intestinal ischemia-reperfusion injury, ZO-1 downregulation and tight junction disruption via a TNF- α -regulated mechanism. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3583-3595 [PMID: 23801859 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3583]
- 16 Pijls KE, Jonkers DM, Elamin EE, Masclee AA, Koek GH. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature. *Liver Int* 2013; 33: 1457-1469 [PMID: 23879434 DOI: 10.1111/liv.12271]
- 17 Zhang Y, Li J. Carbachol ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction damage by down-regulating NF- κ B and myosin light-chain kinase pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 428: 321-326 [PMID: 23098909 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.10.056]
- 18 Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, Sartor RB. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol* 1999; 163: 3474-3483 [PMID: 10477620]
- 19 Xiping Z, Ke W, Yaping Y, Hongchan Z, Qihui C. Protective effect and mechanisms of radix astragali injection on the intestinal mucosa of rats with obstructive jaundice. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 757191 [PMID: 20300591 DOI: 10.1155/2010/757191]
- 20 Mole DJ, Taylor MA, McFerran NV, Diamond T. The isolated perfused liver response to a 'second hit' of portal endotoxin during severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 475-485 [PMID: 15985775 DOI: 10.1159/000086614]
- 21 Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, Schulzke JD. Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Cell Sci* 2000; 113: 2085-2090 [PMID: 10806119]
- 22 Schmitz H, Fromm M, Bentzel CJ, Scholz P, Detjen K, Mankertz J, Bode H, Eppler HJ, Riecken EO, Schulzke JD. Tumor necrosis factor-alpha (TNFalpha) regulates the epithelial barrier in the human intestinal cell line HT-29/B6. *J Cell Sci* 1999; 112: 137-146 [PMID: 9841910]
- 23 Mankertz J, Amasheh M, Krug SM, Fromm A, Amasheh S, Hillenbrand B, Tavalali S, Fromm M, Schulzke JD. TNFalpha up-regulates claudin-2 expression in epithelial HT-29/B6 cells via phosphatidylinositol-3-kinase signaling. *Cell Tissue Res* 2009; 336: 67-77 [PMID: 19214581 DOI: 10.1007/s00441-009-0751-8]
- 24 Gitter AH, Bendfeldt K, Schulzke JD, Fromm M. Leaks in the epithelial barrier caused by spontaneous and TNF-alpha-induced single-cell apoptosis. *FASEB J* 2000; 14: 1749-1753 [PMID: 10973924 DOI: 10.1096/fj.99-0898com]
- 25 Clayburgh DR, Barrett TA, Tang Y, Meddings JB, Van Eldik LJ, Watterson DM, Clarke LL, Msrny RJ, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115: 2702-2715 [PMID: 16184195 DOI: 10.1172/JCI24970]
- 26 Suzuki T, Yoshinaga N, Tanabe S. Interleukin-6 (IL-6) regulates claudin-2 expression and tight junction permeability in intestinal epithelium. *J Biol Chem* 2011; 286: 31263-31271 [PMID: 21771795 DOI: 10.1074/jbc.M111.238147]
- 27 Yu WG, Xu G, Ren GJ, Xu X, Yuan HQ, Qi XL, Tian KL. Preventive action of curcumin in experimental acute pancreatitis in mouse. *Indian J Med Res* 2011; 134: 717-724 [PMID: 22199113 DOI: 10.4103/0971-5916.91009]
- 28 Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, Mylonas PG, Georgiou C, Nikolopoulou V,

- Vagianos CE. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg* 2005; 241: 159-167 [PMID: 15622004]
- 29 林木生, 缪辉来, 包仕廷, 陈明, 伊新, 魏洪吉. 组织细胞间黏附分子-1在阻塞性黄疸小肠黏膜损伤中的作用及丹参防治机制的研究. *中华实验外科杂志* 2003; 20: 130-131
- 30 Tian XF, Yao JH, Li YH, Zhang XS, Feng BA, Yang CM, Zheng SS. Effect of nuclear factor kappa B on intercellular adhesion molecule-1 expression and neutrophil infiltration in lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 388-392 [PMID: 16489637]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展

孙美玲, 刘冰熔

背景资料

黏膜下肿瘤分为恶性肿瘤及良性肿瘤。最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤。间质瘤的大小、部位及高倍镜视野下有丝分裂像影响切除的预后。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。

孙美玲, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150000

孙美玲, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由孙美玲完成; 刘冰熔审校。

通讯作者: 刘冰熔, 教授, 主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。liubingrong@medmail.com.cn

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-01-13

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach

Mei-Ling Sun, Bing-Rong Liu

Mei-Ling Sun, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn

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

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

Submucosal tumors (SMTs) of the gastrointestinal tract, which may be an occasional finding on routine upper gastrointestinal (GI) endoscopy, represent a diagnostic and therapeutic challenge. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract and have the potential to progress to malignancy. The primary treatment goal for localized GISTs is surgical resection with achievement of a negative margin (R0 resection). This is the effective way to achieve complete

treatment. Minimally invasive surgery has become common in the surgical resection of gastrointestinal SMTs. Recent advances in endoscopic technology provide various treatment modalities for gastric SMTs. Moreover, investigators have developed laparoscopic and endoscopic cooperative procedures. In addition, robotic surgery for SMTs is another choice. The purpose of this article is to review recent trends in minimally invasive surgery for gastric SMTs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimally invasive surgery; Submucosal tumor; Endoscopic procedure; Robot; Laparoscopic and endoscopic cooperative procedure

Sun ML, Liu BR. Minimally invasive surgeries for submucosal tumors of the stomach. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1076-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1076>

摘要

胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战。最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面。随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案。有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗。除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能。本文主要介绍微

同行评议者

程树群, 教授, 第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗六科

创治疗胃黏膜下肿瘤的进展.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微创治疗; 黏膜下肿瘤; 内镜切除; 机器人; 腹腔镜和内镜联合治疗

核心提示: 胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战. 胃黏膜下肿瘤为间质瘤因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤且存在潜在恶性的可能. 治疗的主要目标是达到边缘阴性的切除. 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案.

孙美玲, 刘冰熔. 胃黏膜下肿瘤微创治疗的进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1076-1082 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1076>

0 引言

胃黏膜下肿瘤经常于胃镜检查中被发现, 给诊断及治疗带来了挑战. 黏膜下肿瘤分为恶性肿瘤及良性肿瘤. 恶性肿瘤如胃肠道间质瘤、恶性淋巴瘤、类癌及胃癌, 良性肿瘤如平滑肌瘤、异位胰腺及脂肪瘤等^[1]. 最值得讨论的胃黏膜下肿瘤为间质瘤, 因其为胃肠道最常见的间质性肿瘤^[2]. 胃肠道间质瘤起源于间质中的Cajal细胞^[2], 最常见于胃, 约占55%-60%, 小肠约占30%, 十二指肠约占5%, 结直肠约占5%^[3]. 间质瘤的大小、部位及高倍镜视野下有丝分裂像影响切除的预后^[4]. 由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法^[5]. 这主要是因为其不侵及胃壁, 不需要广泛切除, 而且较少累计淋巴结, 不需要淋巴结清扫^[2]. 目前为止, 诊断及治疗黏膜下肿瘤最主要的方式是完全切除, 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案. 有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗. 除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能. 本文主要介绍微创治疗胃黏膜下肿瘤的进展.

1 内镜下治疗

最近随着内镜进展, 出现了多种形式的内镜

切除术(endoscopic resection, ER), 包括标准圈套器息肉切除术^[6]、用生理盐水和圈套器的剥离活检术^[7]、用结扎装置的内镜黏膜下切除术(endoscopic submucosal resection with ligation device, ESMR-L)^[8]、用透明帽的内镜黏膜下肿瘤切除术(endoscopic submucosal tumor resection with a transparent cap, ESMR-C)^[9]、去顶术^[10]、用圈套器或切割器的内镜摘除术^[6]、用IT电凝刀的内镜摘除术^[11]、内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[12]、内镜下固有肌层剥离术(endoscopic muscularis dissection, EMD)^[13]、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)^[14]、黏膜下内镜肿瘤切除术(submucosal endoscopic tumor resection, SET)^[15]、内镜黏膜下隧道切除术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)^[16]、经隧道内镜固有肌层剥离术(tunneling endoscopic muscularis dissection, tEMD)^[17]、内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)^[18].

1.1 早期ER 标准圈套器息肉切除术、用生理盐水和圈套器的剥离活检、ESMR-L、ESMR-C、去顶术仅适用于小的黏膜下肿瘤(直径<2 cm)^[19]. 需要指出的是去顶术经常用于黏膜下肿瘤的活检^[20]. 针对其治疗目的, 去顶术仅用于治疗脂肪瘤及囊性淋巴管瘤, 这是因为他们是良性肿瘤且能自行溶解. 虽然Fukuda等^[10]报道去顶术成功地切除胃体后壁大的脂肪瘤(5 cm×3 cm), 但我们仍需要仔细评估是否该术式适合黏膜下肿瘤的治疗. ESMR-C中提及的透明帽在内镜中得到广泛应用. 刘素芹等^[21]提出透明帽不仅可以用于内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)中, 也可以用于ESD中. 透明帽可以起到支撑作用, 使得黏膜与黏膜下层之间留有一定空隙, 从而保持整个操作过程视野清晰^[22], 然后将电刀放置于该空隙进行操作, 可以更好的剥离病变组织, 减少并发症的发生.

1.2 ESD ESD作为一种新型的内镜治疗方法从EMR发展而来, 被广泛认可用于表浅胃肠道肿瘤的治疗^[23]. 近几年随着ESD技术进一步提高, 已用于深及黏膜下层病变的治疗, 如胃黏膜下肿瘤及胃癌. 标准ESD技术涉及病变周围环形切除及黏膜下层的剥离. 直视下直接剥离肿瘤

□ 研发前沿

本文主要介绍微创治疗胃黏膜下肿瘤的进展. 微创治疗已经广泛应用在切除胃肠道黏膜下肿瘤方面. 随着内镜技术的迅猛发展, 内镜下切除为胃黏膜下肿瘤的治疗提供了不同的方案. 有些专家还提出了内镜与腔镜的联合治疗. 除此以外, 机器人切除黏膜下肿瘤也成为可能.

□ 相关报道

黏膜下内镜肿瘤切除术(submucosal endoscopic tumor resection, SET)、内镜黏膜下隧道切除术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD)、黏膜下隧道内镜肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)及经隧道内镜固有肌层剥离术(tunneling endoscopic muscularis dissection, tEMD)最大的优点是在完整切除黏膜下肿瘤的同时保证消化系黏膜的完整性,降低了术后消化系发生渗漏及继发感染的风险。对于食管及贲门<3 cm黏膜下肿瘤,可考虑应用tEMD,尽管术后患者可能会出现皮下气肿、气胸等并发症,但均在保守治疗后得到改善。

以下的黏膜下层可以达到完整的切除并保证样本的完整性^[24]。不仅如此,还可以得到准确的组织病理分型^[25],尤其对于有症状且起源于黏膜下层的黏膜下肿瘤,ESD是较好的治疗方案^[1]。对于起源于或侵及固有肌层的胃黏膜下肿瘤,用标准ESD术完整安全的切除似乎并不可能。考虑到后续的剥离深及固有肌层,故应该仔细剥离肿瘤下的固有肌层。有研究^[26,27]报道ESD用于起源于固有肌层的黏膜下肿瘤的切除,完整切除率为64%-74.3%。但是最近有个关于143例黏膜下肿瘤切除的报道,肿瘤均在胃食管交界处且起源于固有肌层的,完整切除率为94.4%^[12]。其中有126例患者接受标准ESD术,并达到完整切除。考虑到上述报道的安全性及有效性,即使对于起源于固有肌层胃黏膜下肿瘤,标准ESD术也可以作为可考虑的治疗方案。而对于有较高风险穿孔的肿瘤,如肿瘤较大、广基或突出于腔外,均不考虑行标准ESD术^[12]。

1.3 EMD 正如上述描述的那样,对于起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤,内镜下切除需要剥离肿瘤周围的固有肌层。因此这个治疗过程不再称为ESD, Liu等^[13]命名为EMD,不同于ESD的情况如下: (1)用圈套器切除覆盖在病变上的黏膜层或者用纵型切口代替环形切口; (2)用电切结合钝性分离的方法将病变从黏膜下层及固有肌层完整剥离; (3)用钛夹闭合黏膜层^[13]。在31例起源于固有肌层的黏膜下肿瘤中,其中有30例肿瘤被完整切除,有4例发生穿孔,完整切除率达97%,穿孔率达13%^[13]。穿孔的患者均在保守治疗的情况下成功闭合。尽管穿孔率相对较高,但是其纵型切口省时且减少黏膜损伤,同时有利于钛夹闭合黏膜层。

1.4 黏膜下隧道术 在2010年, Inoue等^[28]报道了经口内镜下环形肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM),即内镜下形成黏膜下隧道并切开食管环形肌治疗贲门失弛缓。在POEM术基础上, 2011年徐美东等^[14]首次报道STER治疗上消化道黏膜下肿瘤。STER治疗方法如下: (1)内镜寻找到肿瘤,并准确定位; (2)选择距离黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMTs)近口侧直线距离5 cm处食管或胃黏膜作为切口建立黏膜下隧道,显露肿瘤; (3)胃镜直视下完整切除肿瘤; (4)缝合黏膜切口。STER成功切除26例来源于固有肌层的上消化道SMTs,完

整切除率达100%。Inoue等^[15]又报道了SET用于食管及贲门的黏膜下肿瘤。除此以外, Gong等^[16]行ESTD切除起源于固有肌层的食管及贲门黏膜下肿瘤。SET和ESTD过程与STER类似。以上3种术式最大的优点是在完整切除黏膜下肿瘤的同时保证消化系黏膜的完整性,降低了术后消化系发生渗漏及继发感染的风险^[12]。对于食管及贲门起源于固有肌层的黏膜下肿瘤,可优先考虑SET及ESTD术式。此后, Liu等^[17]提出tEMD切除起源于固有肌层的食管及贲门上皮下肿瘤。当病变侵及固有肌层深层时应用EMD会伴随有高风险的穿孔、慢性瘘管形成及继发感染^[17],于是在此基础上Liu等^[17]提出tEMD。尽管术后患者可能会出现皮下气肿、气胸等并发症,但均在保守治疗后得到改善。对于食管及贲门<3 cm黏膜下肿瘤,可考虑应用tEMD。

1.5 EFTR Suzuki等^[29]在2001年首次报道用圈套器内镜下全层切除胃壁^[29],但此种方法不能用于完整切除>15 mm的病变。Ikeda等^[30]已经报道了用ESD的EFTR。此种术式扩大经自然腔道的内镜下治疗(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)的潜在适应症。2011年, Zhou等^[18]用EFTR切除26例起源于固有肌层的胃黏膜下肿瘤。EFTR起源于ESD并包括4步: (1)深及固有肌层环形切除病变周围组织; (2)切入病变周围浆膜层造成活动性穿孔; (3)用圈套器切除病变及其周围的固有肌层和浆膜层; (4)用金属夹闭合胃壁缺口^[16]。EFTR虽为胃黏膜下肿瘤提供有效、安全、微创的治疗,但这需要先进的胃镜技术,尤其是胃镜下应用金属夹闭合穿孔创面。而且为证明此种术式切除肿瘤的可行性及有效性,仍需要来自多中心机构的进一步研究。2014年, Schmidt等^[31]报道了用缝合装置的EFTR。在黏膜下肿瘤底部用缝合装置形成浆膜层与浆膜层的缝合,然后用圈套器切除缝合处以上的肿瘤。此种术式有如下优点: (1)可用于接近4 cm的肿瘤切除; (2)可用于胃任意部位的黏膜下肿瘤切除; (3)对于潜在恶性的肿瘤,与浅层切除及ESD相比,此术式能够提供更充分的治疗^[31]。然而对于4 cm以上的黏膜下肿瘤或腔外生长的病变,无法内镜下切除。因为无法于肿瘤底部形成安全缝合,同时穿孔及不完全切除的风险也较高。

2 腹腔镜手术

很多研究^[32,33]对比腹腔镜治疗与开放手术治疗黏膜下肿瘤, 提出腹腔镜治疗的优点: 疼痛轻、炎症反应小, 失血量少, 术后进食早, 住院时间短。然而, 用腹腔镜治疗黏膜下肿瘤仍有许多问题需要考虑。2011年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[34]及日本胃肠道间质瘤临床操作指南^[35]建议 ≤ 5 cm肿瘤腹腔镜切除是安全的, 对于 >5 cm胃肠道间质瘤腹腔镜切除的可行性及安全性仍不明确。但是仍有一些研究人员报道了腹腔镜切除较大的肿瘤(>5 cm, <10 cm)也是可行的^[32,36]。Hirano等^[37]报道了首例单孔腹腔镜术切除胃间质瘤, 需在脐部形成一个25 mm切口, 同时还需要一个2 mm的额外切口, 此种方法的优点是达到美观效果, 同时降低了出血、切口疝及器官损害的风险, 缺点是影响操作及操作角度变小增加了技术的复杂性。Sasaki等^[38]报道了用单孔腹腔镜术切除胃黏膜下肿瘤的临床经验, 但是用的仅仅是传统的腹腔镜器械, 所以为了更好地应用此技术需要改进器械。Henckens等^[39]报道了用双曲仪器采用单孔腹腔镜技术切除胃后壁的肿瘤, 双曲仪器有两个固定的弯曲, 使术者操作起来更加自然, 对于切除位于贲门或者幽门的病变仍较困难。目前仍需要发明更创新的仪器克服减孔治疗带来的困难。

3 内镜与腹腔镜联合治疗

Izumi等^[40]首次报道了用内镜及腹腔镜移除食管黏膜下肿瘤, 用内镜将肿瘤推出并用腹腔镜将其摘除。最近, Hiki等^[41]也报道了运用ESD成功协助腹腔镜局部切除胃间质瘤。这项技术被称作腹腔镜与内镜联合术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS), 即内镜下行ESD并用腹腔镜将肿瘤剥离后用缝合装置切除肿瘤的同时闭合创面。Tsujimoto等^[42]也证实了LECS治疗胃黏膜下肿瘤的可行性并达到令人满意的预后。与传统腹腔镜用线性缝合器的楔形切除相比, LECS的主要优势是减少了胃壁切除面积。腹腔镜辅助的内镜下全层切除术(laparoscopic assisted endoscopic full-thickness resection, LAEFR), 作为腹腔镜与内镜联合术的改进术式, 也可用于胃黏膜下肿瘤的治疗^[43]。包括4个主要过程: (1)用ESD环形切至病变周围的黏膜下层; (2)在腹腔镜的辅助下, 用EFTR从肌层全层切至浆膜层3/4或

2/3周; (3)用腹腔镜于腹腔侧将剩下的1/4或1/3全层切除; (4)用间断缝合或连续缝合闭合创面。与LECS相比, LAEFR包括EFTR以及代替线性缝合器的腹腔镜下缝合。对于LECS和LAEFR, 起源于固有肌层的腔内生长型胃黏膜下肿瘤是最好的适应症。

4 机器人治疗

最初用于胸心外科微血管切开的达芬奇手术系统目前一直用于腹腔手术, 有文章报道了其用于黏膜下肿瘤切除的疗效^[44,45]。Moriyama等^[45]表明达芬奇手术系统为外科医生的手及器械提供更自然的界面, 这些特点能更精确的切除肿瘤, 保证合适的切缘并准确缝合。此外, 对于位于贲门或者幽门较大的黏膜下肿瘤, 机器人治疗可以完成楔形切除并保留贲门或幽门^[44]。但是此种优势并不十分明确^[2], 有经验的外科医生亦可以通过传统腹腔镜达到准确的切除^[46]。此外, 联合治疗也可以达到以上效果。可见评定机器人治疗准确的效果仍需要长期随访观察以及结合其他手术中心的经验, 并将其与传统术式进行比较。

5 结论

胃黏膜下肿瘤的患者无特殊临床表现, 经常于常规胃镜检查中被发现, 但其来源性质很难确定^[47]。超声胃镜可以了解病变起源及大小, 但无法准确判断其良恶性。对于高度怀疑的胃肠道间质瘤, 并不常规推荐应用超声引导活检术, 但仍有一些专家倾向于用此种方式获得样本行组织病理学诊断^[48]。一旦获取足够的样本, 免疫组织化学分析的准确率可高达80%-91%^[49-51]。但是用超声引导活检术获取样本, 不充分率高达33.3%^[52,53]。故行微创切除不仅可以得到完整的样本行组织病理分析明确诊断, 同时可以达到治疗的目的。由于胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能, 治疗局限胃间质瘤的主要目标是达到边缘阴性的切除, 这是一种获得完全治疗的有效方法。随着微创技术的发展, 黏膜下肿瘤的切除不仅保留胃正常的容积及功能, 而且大大提高患者生活质量。尤其是ESD、EMD、ESTD、STER、SET、tEMD、EFTR等内镜下治疗的发展, 即使对于较大的黏膜下肿瘤, 也可将其完整切除。对于手中及术后出现的出血、穿孔等并发症, 均可用内镜下电凝止血及金属夹夹闭创面等保守

创新盘点

本文着重列举了微创治疗黏膜下肿瘤的术式, 包括早期内镜切除术(endoscopic resection, ER), 内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 内镜下固有肌层剥离术(endoscopic muscularis dissection, EMD), 黏膜下隧道术, 内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 腹腔镜手术, 内镜与腹腔镜联合治疗及机器人治疗。尤其是随着内镜技术的进展, 各种各样的内镜治疗为消化系统黏膜下肿瘤的患者提供了微创的治疗。

应用要点

微创治疗为消化系统黏膜下肿瘤的患者带来了福音, 在明确诊断及达到治疗目的的同时, 使得患者术后恢复快、疼痛轻、炎症反应小、失血量少、术后进食早, 住院时间短。但是微创治疗黏膜下肿瘤的报道仅限于个案报道或小样本量、单中心的回顾性分析。因此, 仍需要进一步研究证实以上微创治疗黏膜下肿瘤的可行性, 尤其在安全、完全切除方面予以重视。

治疗的方法予以处理。除此以外对于 ≤ 5 cm肿瘤腹腔镜切除是安全的, 也有一些研究人员报道了腹腔镜切除较大的肿瘤(>5 cm, <10 cm)也是可行的。内镜与腹腔镜联合治疗及机器人治疗也用于胃黏膜下肿瘤。但是微创治疗黏膜下肿瘤的报道仅限于个案报道或小样本量、单中心的回顾性分析。因此, 仍需要进一步研究证实以上微创治疗黏膜下肿瘤的可行性, 尤其在安全、完全切除方面予以重视。

6 参考文献

- Kobara H, Mori H, Rafiq K, Fujihara S, Nishiyama N, Ayaki M, Yachida T, Tani J, Miyoshi H, Kamada H, Morishita A, Oryu M, Tsutsui K, Haba R, Masaki T. Indications of endoscopic submucosal dissection for symptomatic benign gastrointestinal subepithelial or carcinoid tumors originating in the submucosa. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 1002-1008 [PMID: 24649284 DOI: 10.3892/mco.2013.177]
- Kong SH, Yang HK. Surgical treatment of gastric gastrointestinal stromal tumor. *J Gastric Cancer* 2013; 13: 3-18 [PMID: 23610714 DOI: 10.5230/jgc.2013.13.1.3]
- Cho MY, Sohn JH, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH, Jung JS, Jung ES, Jin SY, Kang DY, Park JB, Park HS, Choi YD, Sung SH, Kim YB, Kim H, Bae YK, Kang M, Chang HJ, Chae YS, Lee HE, Park do Y, Lee YS, Kang YK, Kim HK, Chang HK, Hong SW, Choi YH, Shin O, Gu M, Kim YW, Kim GI, Chang SJ. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 853-862 [PMID: 20514305]
- Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, Singer S, Besmer P, Brennan MF, Antonescu CR. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608-615 [PMID: 18076015]
- Honda M, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Kiyokawa T, Sano T, Yamaguchi T. Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2014; 28: 2317-2322 [PMID: 24566748]
- Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Song CW, Choi JH, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy* 1997; 29: 165-170 [PMID: 9201464]
- Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 44-49 [PMID: 11756913]
- Kajiyama T, Hajiro K, Sakai M, Inoue K, Konishi Y, Takakuwa H, Ueda S, Okuma M. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal lesions: a comparison between strip biopsy and aspiration lumpectomy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 404-410 [PMID: 8905358]
- Matsuzaki K, Nagao S, Kawaguchi A, Miyazaki J, Yoshida Y, Kitagawa Y, Nakajima H, Kato S, Hokari R, Tsuzuki Y, Itoh K, Niwa H, Miura S. Newly designed soft prelooped cap for endoscopic mucosal resection of gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 242-246 [PMID: 12556795]
- Fukuda S, Yamagata R, Mikami T, T Shimoyama, M Sawaya, Y Uno, M Tanaka, A Munakata. Gastric lipoma successfully treated by endoscopic unroofing. *Dig Endosc* 2003; 15: 228-231 [DOI: 10.1046/j.1443-1661.2003.00252.x]
- Park YS, Park SW, Kim TI, Song SY, Choi EH, Chung JB, Kang JK. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electrosurgical knife. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 409-415 [PMID: 14997145]
- Li QL, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen SY, Zhong YS, Zhang YQ, Chen WF, Ma LL, Qin WZ. Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1153-1158 [PMID: 22459663 DOI: 10.1016/j.gie.2012.01.037]
- Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin JB, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2012; 26: 3141-3148 [PMID: 22580875 DOI: 10.1007/s00464-012-2305-5]
- 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, 陈世耀. 经黏膜下隧道内镜肿瘤切除术治疗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
- Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
- Gong W, Xiong Y, Zhi F, Liu S, Wang A, Jiang B. Preliminary experience of endoscopic submucosal tunnel dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2012; 44: 231-235 [PMID: 22354823 DOI: 10.1055/s-0031-129172]
- Liu BR, Song JT, Kong LJ, Pei FH, Wang XH, Du YJ. Tunneling endoscopic muscularis dissection for subepithelial tumors originating from the muscularis propria of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 2013; 27: 4354-4359 [PMID: 23765425 DOI: 10.1007/s00464-013-3023-3]
- Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- Shim CS, Jung IS. Endoscopic removal of submucosal tumors: preprocedure diagnosis, technical options, and results. *Endoscopy* 2005; 37: 646-654 [PMID: 16010609]
- Lee CK, Chung IK, Lee SH, Lee SH, Lee TH, Park SH, Kim HS, Kim SJ, Cho HD. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors

- originating from the muscularis propria on EUS (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 188-194 [PMID: 19879567 DOI: 10.1016/j.gie.2009.07.029]
- 21 刘素芹, 刘冰熔. 透明帽在消化内镜诊疗中的应用进展. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 121-123
 - 22 Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3585-3590 [PMID: 21987604 DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3585]
 - 23 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
 - 24 Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Endoscopic submucosal dissection for gastric submucosal tumor, endoscopic sub-tumoral dissection. *Dig Endosc* 2009; 21: 266-269 [PMID: 19961528 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00905.x]
 - 25 Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, Polkowski M, Milkiewicz P, Karpińska K, Ławniczak M, Starzyńska T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286 [PMID: 22032850 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.029]
 - 26 Hwang JC, Kim JH, Kim JH, Shin SJ, Cheong JY, Lee KM, Yoo BM, Lee KJ, Cho SW. Endoscopic resection for the treatment of gastric subepithelial tumors originated from the muscularis propria layer. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 1281-1286 [PMID: 19950778]
 - 27 Chun SY, Kim KO, Park DS, Lee IJ, Park JW, Moon SH, Baek IH, Kim JH, Park CK, Kwon MJ. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc* 2013; 27: 3271-3279 [PMID: 23519491 DOI: 10.1007/s00464-013-2904-9]
 - 28 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
 - 29 Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001; 33: 437-439 [PMID: 11396763]
 - 30 Ikeda K, Mosse CA, Park PO, Fritscher-Ravens A, Bergström M, Mills T, Tajiri H, Swain CP. Endoscopic full-thickness resection: circumferential cutting method. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 82-89 [PMID: 16813808]
 - 31 Schmidt A, Bauder M, Riecken B, von Renteln D, Muehleisen H, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors: a single-center series. *Endoscopy* 2015; 47: 154-158 [PMID: 25380509 DOI: 10.1055/s-0034-1390786]
 - 32 Karakousis GC, Singer S, Zheng J, Gonen M, Coit D, DeMatteo RP, Strong VE. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1599-1605 [PMID: 21207158 DOI: 10.1245/s10434-010-1517-y]
 - 33 De Vogelaere K, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic versus open resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2013; 27: 1546-1554 [PMID: 23233005 DOI: 10.1007/s00464-012-2622-8]
 - 34 National Comprehensive Cancer Network. The NCCN soft tissue sarcoma clinical practice guidelines in oncology (version 1, 2011). Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
 - 35 Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, Otani Y, Shimada Y, Takahashi F, Kubota T. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 416-430 [PMID: 18946752 DOI: 10.1007/s10147-008-0798-7]
 - 36 Thakkar DV, Wani SV, Shetty V, Patankar RV. Laparoscopic sleeve gastrectomy for a large gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e61-e62 [PMID: 22487640 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318244ec34]
 - 37 Hirano Y, Watanabe T, Uchida T, Yoshida S, Kato H, Hosokawa O. Laparoendoscopic single site partial resection of the stomach for gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 262-264 [PMID: 20729698 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181e36a5b]
 - 38 Sasaki A, Koeda K, Nakajima J, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. Single-incision laparoscopic gastric resection for submucosal tumors: report of three cases. *Surg Today* 2011; 41: 133-136 [PMID: 21191706 DOI: 10.1007/s00595-009-4204]
 - 39 Henckens T, Van de Putte D, Van Renterghem K, Ceelen W, Pattyn P, Van Nieuwenhove Y. Laparoendoscopic single-site gastrectomy for a gastric GIST using double-bended instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20: 469-471 [PMID: 20565304 DOI: 10.1089/lap.2009.0391]
 - 40 Izumi Y, Inoue H, Endo M. Combined endoluminal-intracavitary thoracoscopic enucleation of leiomyoma of the esophagus. A new method. *Surg Endosc* 1996; 10: 457-458 [PMID: 8661804]
 - 41 Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miaki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; 22: 1729-1735 [PMID: 18074180]
 - 42 Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg* 2012; 36: 327-330 [PMID: 22187132 DOI: 10.1007/s00268-011-1387-x]
 - 43 Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23: 1908-1913 [PMID: 19184206 DOI: 10.1007/s00464-008-0317-y]
 - 44 Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Hagen ME, Morel P. Robot-assisted oncologic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor: a preliminary case series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;

■名词解释

黏膜下肿瘤: 分为恶性肿瘤及良性肿瘤。恶性肿瘤如胃肠道间质瘤、恶性淋巴瘤、类癌及胃癌, 良性肿瘤如平滑肌瘤、异位胰腺及脂肪瘤等。胃肠道间质瘤起源于间质中的Cajal细胞, 最常见于胃, 约占55%-60%, 小肠约占30%, 十二指肠约占5%, 结肠约占5%。胃肠道间质瘤存在潜在恶性的可能。

同行评价

这是一篇有关胃黏膜下肿瘤微创治疗进展的综述, 总结了各种微创方法治疗黏膜下肿瘤, 有一定的前沿性, 内容全面丰富, 对临床有一定的指导意义。

- 20: 411-415 [PMID: 20459328 DOI: 10.1089/lap.2009.0385]
- 45 Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G. Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e155-e156 [PMID: 22678340 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182491ff6]
- 46 Hwang SH, Park do J, Kim YH, Lee KH, Lee HS, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Laparoscopic surgery for submucosal tumors located at the esophagogastric junction and the prepylorus. *Surg Endosc* 2009; 23: 1980-1987 [PMID: 18470554 DOI: 10.1007/s00464-008-9955-3]
- 47 Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3311-3315 [PMID: 17659669]
- 48 Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, Swallow CJ, Verma S. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 157-163 [PMID: 16550259]
- 49 Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43 [PMID: 11756912]
- 50 Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala D, Jhala N, Syed S, Chhieng DC. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004; 102: 157-163 [PMID: 15211474]
- 51 Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC, Jhala D, Chhieng DC, Eltoun IE. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy--a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 294-301 [PMID: 12376922]
- 52 Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 539-543 [PMID: 17762560]
- 53 Wiersema MJ, Wiersema LM, Khusro Q, Cramer HM, Tao LC. Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 199-206 [PMID: 8013822]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展

李 斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才, 兰州大学第二医院 甘肃省兰州市 730030

李斌, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 31270532

中央高校基本科研业务费专项基金资助项目,

No. lzujbky-2013-m04

作者贡献分布: 本文综述由李斌、郭继武及魏育才完成; 李玉民审校。

通讯作者: 李玉民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院。

liym@lzu.edu.cn

电话: 0931-8942279

收稿日期: 2014-11-09 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer

Bin Li, Yu-Min Li, Ji-Wu Guo, Yu-Cai Wei

Bin Li, Yu-Min Li, Ji-Wu Guo, Yu-Cai Wei, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31270532; the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. lzujbky-2013-m04

Correspondence to: Yu-Min Li, Professor, Chief Physician, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. liym@lzu.edu.cn

Received: 2014-11-09 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the most important risk factor. More than 50% of the world population is infected by *H. pylori*, but less than 2% develop gastric cancer. Other risk factors like host and environmental factors also play a role in the occurrence of gastric cancer. The pathogenesis of gastric cancer is a

multi-factorial and multi-step process, and its outcome is influenced by a combination of host, bacterial, and environmental factors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; MicroRNA; Environment

Li B, Li YM, Guo JW, Wei YC. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1083-1089 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1083.aspx> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1083>

摘要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是最重要的危险因素。全球超过50%的人口感染 *H. pylori*, 但只有不到2%最终患胃癌。宿主因素, 环境因素也起着非常重要的作用, 因此胃癌的发生是一个多因素、多步骤的过程, 是 *H. pylori*、宿主、环境因素共同作用的结果。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; MicroRNA; 环境

核心提示: 胃癌的发生是一个长期的, 多阶段及多因素的过程, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是最重要的病因学因素。但只有很少一部分感染 *H. pylori* 的患者最终发展为胃癌。胃癌的肿瘤风险是 *H. pylori* 自然多态性, 宿主基因型, 环境暴露因素综合作用的结果。

李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才. 幽门螺杆菌与胃癌相关机制

背景资料

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤, 发病率位于第5位, 在肿瘤相关性死亡中排名第3位。每年大约有100万胃癌新发病例, 男女比例大约为2:1, 每年大约有70万人死于胃癌。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 是胃癌最重要的致病因子, 在每年新发的胃癌病例中, 至少75%与 *H. pylori* 有密切关系。

同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

研发前沿

*H. pylori*是胃癌最重要的致病因子,但感染*H. pylori*的患者只有很少一部分最终发展为胃癌。*H. pylori*自然多态性,以及*H. pylori*与宿主、环境因素的相互作用对胃癌发生的影响需进一步深入研究。

的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1083-1089
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1083.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1083>

0 引言

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤,发病率位于第5位,在肿瘤相关性死亡中排名第3位. 每年大约有100万胃癌新发病例,男女比例大约为2:1,每年大约有70万人死于胃癌. >70%的新发病例及胃癌相关的死亡发生在发展中国家,尤其是在东亚^[1,2]. 在每年新发的胃癌病例中,至少75%与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)有密切关系^[3]. 胃癌是一个多步骤过程,最开始*H. pylori*使正常胃黏膜变为慢性浅表性胃炎,慢性浅表性胃炎进展为慢性萎缩性胃炎,肠上皮化生,不典型增生,最终发展为胃癌^[4]. 胃癌的发生是受宿主、细菌和环境因素综合影响的结果^[5]. 现将从*H. pylori*毒力因子、microRNA(miRNA)及环境因素3个方面将近年来*H. pylori*与胃癌相关机制研究进展做一简要综述.

1 *H. pylori*毒力因子

1.1 细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA) CagA是目前研究最广泛的*H. pylori*毒力因子,大约有60%-70%的西方*H. pylori*菌株和几乎100%的东亚菌株表达CagA^[6-8]. CagA干扰多种宿主信号通路. 一方面,被CagA异常上调的信号被整合直接致癌;而另一方面因为他们所造成遗传的不稳定性. 尽管在胃癌的发展过程起决定性作用, CagA不需要在癌细胞中维持一个肿瘤表型. 因此, CagA在诱导胃癌发生过程中通过一种“打了就跑”的机制,在CagA⁺ *H. pylori*长期的感染过程中,通过遗传或表观遗传改变编译肿瘤易感细胞使之癌变^[9]. Chaturvedi等^[10]证实CagA⁺菌株能导致精胺氧化酶(spermine oxidase, SMO)、细胞凋亡、胃上皮细胞DNA损伤的水平增加;而敲除或抑制SMO可以阻碍细胞凋亡和DNA损伤. 在*H. pylori* CagA⁺菌株感染的人类胃组织中观察到同样的情况. CagA能通过诱导SMO生成导致细胞的氧化性DNA损伤,使这些细胞亚群抗细胞凋亡,发生胃恶性肿瘤风险增高. 在CagA⁺ *H. pylori*感染的人胃癌组织中磷脂酶D1的表达异常上调,其可能通过上调磷脂酶D1的表达诱导核因子-κB

(nuclear factor-κB, NF-κB)激活,导致胃癌的发生^[11]. CagA能促进细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路下游信号级联细胞功能异常,导致胃癌的发生, CagA与细胞的相互作用激活ERK信号通路可能是胃癌发展一个起点^[12]. 烯醇酶-1(enolase-1, ENO1)是一种新近发现的癌蛋白,在许多肿瘤呈高表达. CagA通过激活Src家族激酶和MEK/ERK信号通路上调ENO1的表达,是*H. pylori*介导胃疾病发生的一种新的机制^[13]. 一旦进入细胞, CagA将位于细胞膜,通过Src家族激酶和非受体酪氨酸激酶(cellular-abelson gene, C-Abl)进行酪氨酸磷酸化^[14], CagA的酪氨酸磷酸化具有特异的5个氨基酸序列,称为EPIYA基序,位于CagA C-端可变区域^[15]. 迄今为止已经描述出4种不同的EPIYA基序(A, B, C和D)^[16]. Batista等^[17]的研究结果表明, *H. pylori*菌株携带一个以上的CagA EPIYA C基序与胃癌的发生明显相关,有较多EPIYA C片段也与胃癌癌前病变密切相关. *H. pylori*菌株含有越多的CagA EPIYA C基序,发生胃萎缩和胃癌的风险明显增大,而那些不含有EPIYA C基序的*H. pylori* CagA⁺菌株同CagA⁻菌株相比并没有显著增加胃癌风险^[18].

1.2 空泡毒素A(vacuolating cytotoxin A, VacA) VacA是*H. pylori*另一个重要的毒力因子,能被几乎所有的菌株产生和分泌. VacA通过V型自转运蛋白通路到细胞外,并且一部分黏附到细胞表面^[19]. 分泌的VacA蛋白在细胞平面脂双层形成阴离子选择性膜通路^[20]. 因此VacA被认为是一种成孔毒素,目前已经有3个VacA多态性区域被确认,分别为s、i和m区域. 每一个多态性区域进一步分为1型和2型(s1, s2; i1, i2; m1, m2)^[21,22]. s区域编码N端信号序列, s区域的多态性影响阴离子通路形成毒素的效力^[23]. m区域的多态性影响毒素的细胞趋向性^[24]. Rahimian等^[25]认为感染*H. pylori* VacA s1和s1 m1基因型的菌株能诱导转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β) mRNA表达水平显著提高,从而抑制T细胞的增殖和免疫反应,有助于*H. pylori*长期感染. VacA通过引起胃黏膜细胞程序化坏死,并且以释放促炎症蛋白高迁移率族蛋白1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)的方式促进*H. pylori*诱导的人胃黏膜炎症. 可能是胃癌和消化性溃疡的发病机制之一^[26]. VacA能

激活启动相关蛋白1(dynamin-related protein 1, drp1)介导线粒体分裂导致其形态动力学改变, 从而使胃黏膜细胞发生凋亡^[27]. Winter等^[28]证实小鼠的胃中VacA s1/i1菌株相比s2/i2菌株产生更高活性的毒素, 诱导更严重的化生和炎症. 同样在人胃黏膜内镜标本中VacA i1等位基因同肠上皮化生明显相关, 而感染VacA i2型菌株几乎完全没有发生肠上皮化生, 甚至在VacA s1和CagA⁺的背景下. González等^[29]随访研究了西班牙一个胃癌高发省份的312例患者, 认为*H. pylori* CagA⁺菌株以及VacA s1和m1基因型的菌株与胃癌癌前病变的关系更为密切. Memon等^[30]研究发现在比利时人中VacA s1和i1基因型是更好的胃癌相关标记, 认为VacA s和i区域是其活性决定区域. Ferreira等^[31]认为葡萄牙人感染VacA i1菌株发生萎缩性胃炎和胃癌的风险会增加.

1.3 其他毒力因子 外膜炎性蛋白A(outer inflammatory protein, OipA)是一种*H. pylori*的外膜蛋白(outer membrane protein, OMP), 与*H. pylori*黏附和定植胃黏膜细胞有关, 并且与CagA关系密切, 有助于CagA⁺菌株在体内的适应性^[32]. OipA和血型抗原结合黏附素(blood group antigen-binding adhesin, BabA)能导致更严重的*H. pylori*感染并增加白介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-11的表达水平, 导致更严重的炎症和细胞浸润, 增加*H. pylori*引起胃肠道疾病的危险^[33]. BabA也是*H. pylori*外膜蛋白, 其在胃上皮细胞的表面结合岩藻糖基聚糖, 如路易斯乙血型抗原(Leb), 影响宿主黏膜的糖基化方式, 使*H. pylori*适应并长久定植于宿主^[34]. BabA-Leb相互作用不仅对*H. pylori*黏附于宿主细胞表面非常重要, 而且有助于在细胞表面锚定细菌分泌系统, 使细菌毒力因子有效的注入细胞中. 因此, *H. pylori*能通过BabA-Leb结合触发IV型分泌系统依赖的宿主细胞信号诱导基因转录, 增加炎症, 肠化生的发展以及癌前病变的转化^[35]. 十二指肠溃疡促进因子(duodenal ulcer promoting gene, dupA)位于*H. pylori*的“可塑性区域”, dupA作为一个标记能增加十二指肠溃疡的危险, 并减少胃黏膜萎缩和胃癌的风险^[36]. *H. pylori* dupA⁺菌株有更好的胃酸耐受性, 更容易定植于胃酸更强部位, 比如胃窦部. 从而与十二指肠溃疡的发生呈正相关, 同胃溃疡和胃癌的发生呈负相关^[37].

毒力因子似乎在*H. pylori*感染的结果中的起着决定性的作用, 不同的毒力因子在疾病进程中发挥不同的作用, 其基因多态性有助于适应宿主环境并长期定植感染. 感染*H. pylori* CagA⁺菌株, 特别是含有高数量的EPIYA C基序, 发生胃癌的风险明显增高, 而相对于VacA s2, i2, m2基因型, s1, i1, m1基因型与*H. pylori*诱导的胃十二指肠疾病关系更为密切.

2 miRNA

miRNA是很小的非编码RNA, 通过翻译抑制和信使RNA降解调节目标基因的表达^[38]. miRNA参与很多重要的生物学过程, 包括细胞生长, 凋亡, 分化以及组织器官生长等^[39]. 在人胃黏膜中*H. pylori*感染可以通过免疫和炎症反应影响miRNA的表达模式^[40]. *H. pylori* CagA能上调miRNA-584和miRNA-1290表达, 而过表达的miRNA-584和miRNA-1290诱导小鼠胃上皮细胞发生肠上皮化生. 并且证实CagA能通过上调miRNA-584和miRNA-1290表达促进上皮细胞间质转化和干扰干细胞分化. 认为miRNA是CagA导致胃癌新的致病机制^[41]. *H. pylori*在胃上皮细胞及胃黏膜组织中上调miRNA-146a表达, 而miRNA-146a下调目的基因白介素1受体相关激酶1(interleukin 1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)表达. 此外, miRNA-146a通过减少NF-κB活性负调控*H. pylori*引起的IL-8, 生长相关癌基因1(growth-regulated oncogene 1, GRO1), 巨噬细胞炎性蛋白-3α(macrophage inflammatory protein, MIP)表达. 总之, *H. pylori*诱导的miRNA-146a表达通过目的基因IRAK1和TRAF6调节炎症反应, 起着一个负反馈回路的作用^[42]. Wu等^[43]发现通过转染使miRNA-146a过表达可以显著上调胃癌的细胞凋亡, 而这是通过抑制环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)的表达引起的. 他们发现miRNA-146a的密度同*H. pylori*感染阳性的胃癌组织的凋亡率呈正相关, 位于肿瘤内的miRNA-146a的密度与*H. pylori*感染阳性的胃癌患者淋巴结转移呈负相关. Kiga等^[44]证实*H. pylori*感染可引miRNA-210表观遗传沉默并促进胃上皮细胞增殖, 认为在*H. pylori*感染过程中炎症诱导miRNA-210沉默是慢性胃疾病包括肿瘤发展的风险因素. Li等^[45]发现在*H. pylori*感染的

□ 相关报道

近年来有研究表明, 高盐饮食对于*H. pylori*增殖、黏附以及毒力因子表达均有影响, 对*H. pylori*感染患者患胃癌有促进作用; 多个前瞻性病例对照研究证实吸烟能增加*H. pylori*感染者患胃癌的风险.

创新亮点

该文从*H. pylori*毒力因子, *H. pylori*与宿主miRNA以及*H. pylori*与环境因素3个方面较系统的总结了*H. pylori*与胃癌发生的相关机制。

胃癌黏膜中miRNA-222表达上调, 并且认为*RECK*基因是miRNA-222的目标基因, RNA干扰技术沉默*RECK*基因可以模仿miRNA-222的致癌作用. 从而证实*H. pylori*可以作为启动因子使miR-222表达上调, 进一步通过促进细胞增殖和抑制*RECK*基因表达参与肿瘤进程.

miRNA在细胞分化, 生物发育及肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, 这些miRNA所起的作用类似于抑癌基因或致癌基因, 多重调控肿瘤发展过程. *H. pylori*相关性胃炎和胃癌中miRNA常常表达异常, 这或许说明干扰miRNA途径是*H. pylori*导致胃癌发生的致病机制之一.

3 环境因素

3.1 高盐 Gaddy等^[46]将蒙古沙鼠分别感染*H. pylori*野生型CagA⁺菌株和同基因CagA突变菌株, 持续给沙鼠喂养高盐饮食或正常饮食. 4 mo后高盐饮食喂养的野生型CagA⁺菌株感染沙鼠100%发生胃腺癌, 正常饮食喂养的野生型CagA⁺菌株感染沙鼠58%发生胃腺癌, 而同基因CagA突变菌株感染沙鼠没有发生胃腺癌. 那些高盐饮食喂养的沙鼠同正常喂食的相比发生更严重的胃炎, 更高的胃酸pH值, 失去更多的壁细胞, IL-1 β 表达更高, H⁺-K⁺ ATP酶表达更低. 证实高盐饮食可以增加*H. pylori* CagA⁺菌株致癌的能力. Gamboa-Dominguez等^[47]研究指出*H. pylori*感染的长爪沙鼠喂食高盐饮食相比普通饮食能引起更严重的胃窦炎和更高水平的胃黏膜上皮细胞增殖. Sun等^[48]报道在*H. pylori*感染的长爪沙鼠喂食高盐饮食相比普通饮食3种促炎细胞因子IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的表达水平更高. 而Lee等^[49]分别给感染*H. pylori* SS1菌株的C57BL/6小鼠喂养普通饮食及高盐饮食, 他们发现4 wk后高盐饮食组小鼠的胃黏膜细菌密度明显增加, 但两组小鼠的胃黏膜炎症程度没有明显差异, 高盐饮食组小鼠的胃黏膜髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及TNF- α 水平并没有增加. Peleteiro等^[50]在葡萄牙问卷调查了422例胃癌患者及649名社区对照人群, 认为盐摄入是胃癌重要的饮食危险因素, 但和*H. pylori*感染及其毒力因子, 吸烟, 肿瘤位置及组织分型无关.

3.2 吸烟 吸烟可增加*H. pylori*相关胃癌的风险. Kim等^[51]认为在韩国感染*H. pylori*的吸烟者携

带IL-10-1082G或IL-10-592C等位基因相对于未感染*H. pylori*的非吸烟者携带纯合子IL-10-1082A和IL-10-592A能明显增加肠型胃癌的患病风险. 日本以人群为基础的前瞻性研究^[52]认为, 男性吸烟和*H. pylori*是胃癌的风险因素, 两者的结合进一步增加了患胃癌的风险. 在中国西安的一个病例对照研究^[53]表明吸烟和*H. pylori* CagA⁺菌株感染被认为是非贲门胃癌重要的危险因素. 当这两个风险因素存在时, 非贲门胃癌的风险协同增高, 表明吸烟可能以某种方式影响*H. pylori* CagA⁺菌株的致癌过程, 从而增加了胃癌的风险. 在德国一个病例对照研究^[54]发现, 吸烟增加感染*H. pylori* CagA⁺菌株者患胃癌的风险. 然而在日本一项病例对照研究^[55]报道,*H. pylori*和吸烟与胃癌相关联是个别现象,*H. pylori*及吸烟之间的没有显著相关性.

高盐饮食以及吸烟是胃癌常见的两种环境风险因素. 对于患胃癌的风险,*H. pylori*感染与高盐饮食以及吸烟之间似乎是呈正相关, 并且可能是所有的环境因素的综合作用.

4 结论

胃癌仍然是目前世界上发生率和死亡率最高的恶性肿瘤之一. 而*H. pylori*作为其中最重要的致癌因子已经被广泛研究几十年, *H. pylori*感染十分普遍, 但只有很少一部分人最终发展为胃癌. 感染*H. pylori* CagA⁺菌株, 特别是有高数量的EPIYA C基序; 以及VacA的s1, m1和i1菌株, 被认为增加患胃癌的风险. 这些因素可以用于识别高风险患者, 进行紧密的随访, 并及时行根除*H. pylori*治疗, 以期能降低胃癌的发病率. 另外, 宿主因素和环境因素同样在*H. pylori*相关的胃癌发生中起到重要作用. *H. pylori*感染阳性的胃癌患者中miRNA可能表达异常, 这或许说明干扰miRNA途径是*H. pylori*导致胃癌发生的致病机制之一. 肿瘤风险应该是*H. pylori*自然多态性, 宿主基因型, 环境暴露因素的综合. 在*H. pylori*诱导胃癌的发病机制方面能有更多深入研究, 不仅能提供更有效的治疗措施, 而且能在预防胃癌方面给予更多的帮助.

5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

- 2 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014
- 3 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607-615 [PMID: 22575588 DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70137-7]
- 4 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
- 5 Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest* 2009; 119: 2475-2487 [PMID: 19729845 DOI: 10.1172/JCI38605]
- 6 Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-180 [PMID: 9923682 DOI: 10.1038/16495]
- 7 Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 14648-14653 [PMID: 8962108]
- 8 Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547 [PMID: 9252185 DOI: 10.1038/41483]
- 9 Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 306-316 [PMID: 24629337 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.008]
- 10 Chaturvedi R, Asim M, Romero-Gallo J, Barry DP, Hoge S, de Sablet T, Delgado AG, Wroblewski LE, Piazzuelo MB, Yan F, Israel DA, Casero RA, Correa P, Gobert AP, Polk DB, Peek RM, Wilson KT. Spermine oxidase mediates the gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology* 2011; 141: 1696-1708.e1-2 [PMID: 21839041 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.045]
- 11 Kang DW, Hwang WC, Park MH, Ko GH, Ha WS, Kim KS, Lee YC, Choi KY, Min DS. Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NFκB and suppresses invasion of gastric cancer cells. *Oncogene* 2013; 32: 3531-3542 [PMID: 22890316 DOI: 10.1038/onc.2012.358]
- 12 Yang JJ, Cho LY, Ma SH, Ko KP, Shin A, Choi BY, Han DS, Song KS, Kim YS, Chang SH, Shin HR, Kang D, Yoo KY, Park SK. Oncogenic CagA promotes gastric cancer risk via activating ERK signaling pathways: a nested case-control study. *PLoS One* 2011; 6: e21155 [PMID: 21698158 DOI: 10.1371/journal.pone.0021155]
- 13 Chen S, Duan G, Zhang R, Fan Q. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A protein upregulates α-enolase expression via Src/MEK/ERK pathway: implication for progression of gastric cancer. *Int J Oncol* 2014; 45: 764-770 [PMID: 24841372 DOI: 10.3892/ijo.2014.2444]
- 14 Backert S, Selbach M. Tyrosine-phosphorylated bacterial effector proteins: the enemies within. *Trends Microbiol* 2005; 13: 476-484 [PMID: 16099656 DOI: 10.1016/j.tim.2005.08.002]
- 15 Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002; 295: 683-686 [PMID: 11743164 DOI: 10.1126/science.1067147]
- 16 Hatakeyama M. Anthropological and clinical implications for the structural diversity of the *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein. *Cancer Sci* 2011; 102: 36-43 [PMID: 20942897 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01743.x]
- 17 Batista SA, Rocha GA, Rocha AM, Saraiva IE, Cabral MM, Oliveira RC, Queiroz DM. Higher number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer, but not duodenal ulcer. *BMC Microbiol* 2011; 11: 61 [PMID: 21435255 DOI: 10.1186/1471-2180-11-61]
- 18 Ferreira RM, Machado JC, Leite M, Carneiro F, Figueiredo C. The number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C tyrosine phosphorylation motifs influences the pattern of gastritis and the development of gastric carcinoma. *Histopathology* 2012; 60: 992-998 [PMID: 22348604 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04190.x]
- 19 Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 320-332 [PMID: 15759043 DOI: 10.1038/nrmicro1095]
- 20 Szabó I, Brutsche S, Tombola F, Moschioni M, Satin B, Telford JL, Rappuoli R, Montecucco C, Papini E, Zoratti M. Formation of anion-selective channels in the cell plasma membrane by the toxin VacA of *Helicobacter pylori* is required for its biological activity. *EMBO J* 1999; 18: 5517-5527 [PMID: 10523296 DOI: 10.1093/emboj/18.20.5517]
- 21 Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936 [PMID: 17854597 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.056]
- 22 Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating

应用要点

*H. pylori*感染十分普遍,但只有很少一部分人最终发展为胃癌。感染*H. pylori* CagA⁺菌株,特别是有高数量的EPIYA C基序;以及VacA的s1, m1和i1菌株,被认为增加患胃癌的风险。这些因素可以用于识别高风险患者,进行紧密的随访,并及时行根除*H. pylori*治疗,以期能降低胃癌的发病率。另外,宿主因素和环境因素同样在*H. pylori*相关的胃癌发生中起到重要作用。

■ 名词解释

MicroRNAs(miRNAs): 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA, 其大小长约20-25个核苷酸。成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进RNA诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译。

- cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777 [PMID: 7629077 DOI: 10.1074/jbc.270.30.17771]
- 23 McClain MS, Cao P, Iwamoto H, Vinion-Dubiel AD, Szabo G, Shao Z, Cover TL. A 12-amino-acid segment, present in type s2 but not type s1 *Helicobacter pylori* VacA proteins, abolishes cytotoxin activity and alters membrane channel formation. *J Bacteriol* 2001; 183: 6499-6508 [PMID: 11673417 DOI: 10.1128/JB.183.22.6499-6508.2001]
- 24 Ji X, Fernandez T, Burrone D, Pagliaccia C, Atherton JC, Reyrat JM, Rappuoli R, Telford JL. Cell specificity of *Helicobacter pylori* cytotoxin is determined by a short region in the polymorphic midregion. *Infect Immun* 2000; 68: 3754-3757 [PMID: 10816542 DOI: 10.1128/IAI.68.6.3754-3757.2000]
- 25 Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N. Virulence factors of *Helicobacter pylori* vacA increase markedly gastric mucosal TGF- β 1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog* 2014; 67-68: 1-7 [PMID: 24462401 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.12.006]
- 26 Radin JN, González-Rivera C, Ivie SE, McClain MS, Cover TL. *Helicobacter pylori* VacA induces programmed necrosis in gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2011; 79: 2535-2543 [PMID: 21482684 DOI: 10.1128/IAI.01370-10]
- 27 Jain P, Luo ZQ, Blanke SR. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16032-16037 [PMID: 21903925 DOI: 10.1073/pnas.1105175108]
- 28 Winter JA, Letley DP, Cook KW, Rhead JL, Zaitoun AA, Ingram RJ, Amilon KR, Croxall NJ, Kaye PV, Robinson K, Atherton JC. A role for the vacuolating cytotoxin, VacA, in colonization and *Helicobacter pylori*-induced metaplasia in the stomach. *J Infect Dis* 2014; 210: 954-963 [PMID: 24625807 DOI: 10.1093/infdis/jiu154]
- 29 González CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, Alonso P, Sala N, Capella G, Sanz-Anquela JM. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 867-874 [PMID: 21285949 DOI: 10.1038/ajg.2011.1]
- 30 Memon AA, Hussein NR, Miendje Deyi VY, Burette A, Atherton JC. Vacuolating cytotoxin genotypes are strong markers of gastric cancer and duodenal ulcer-associated *Helicobacter pylori* strains: a matched case-control study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2984-2989 [PMID: 24920772 DOI: 10.1128/JCM.00551-14]
- 31 Ferreira RM, Machado JC, Letley D, Atherton JC, Pardo ML, Gonzalez CA, Carneiro F, Figueiredo C. A novel method for genotyping the *Helicobacter pylori* vacA intermediate region directly in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3983-3989 [PMID: 23035185 DOI: 10.1128/JCM.02087-12]
- 32 Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Van Vliet AH, Reindl W, Backert S, Saur D, Schmid RM, Rad R. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194: 1346-1355 [PMID: 17054063 DOI: 10.1086/508426]
- 33 Sugimoto M, Ohno T, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins on gastric mucosal interleukin 6 and 11 expression in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1677-1684 [PMID: 21679252 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06817.x]
- 34 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377 [PMID: 9430586 DOI: 10.1126/science.279.5349.373]
- 35 Ishijima N, Suzuki M, Ashida H, Ichikawa Y, Kanegae Y, Saito I, Borén T, Haas R, Sasakawa C, Mimuro H. BabA-mediated adherence is a potentiator of the *Helicobacter pylori* type IV secretion system activity. *J Biol Chem* 2011; 286: 25256-25264 [PMID: 21596743 DOI: 10.1074/jbc.M111.233601]
- 36 Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848 [PMID: 15825067 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.01.009]
- 37 Abadi AT, Taghvaei T, Wolfram L, Kusters JG. Infection with *Helicobacter pylori* strains lacking dupA is associated with an increased risk of gastric ulcer and gastric cancer development. *J Med Microbiol* 2012; 61: 23-30 [PMID: 21903829 DOI: 10.1099/jmm.0.027052-0]
- 38 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 39 Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11: 441-450 [PMID: 17011485 DOI: 10.1016/j.devcel.2006.09.009]
- 40 Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, Nakayama T, Hayashi T, Nakayama M, Nakao K, Hirayama T, Kohno S. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int J Cancer* 2011; 128: 361-370 [PMID: 20333682 DOI: 10.1002/ijc.25348]
- 41 Zhu Y, Jiang Q, Lou X, Ji X, Wen Z, Wu J, Tao H, Jiang T, He W, Wang C, Du Q, Zheng S, Mao J, Huang J. MicroRNAs up-regulated by CagA of *Helicobacter pylori* induce intestinal metaplasia of gastric epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e35147 [PMID: 22536353 DOI: 10.1371/journal.pone.0035147]
- 42 Liu Z, Xiao B, Tang B, Li B, Li N, Zhu E, Guo G, Gu J, Zhuang Y, Liu X, Ding H, Zhao X, Guo H, Mao X, Zou Q. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes Infect* 2010; 12: 854-863 [PMID: 20542134 DOI: 10.1016/j.micinf.2010.06.002]
- 43 Wu K, Yang L, Li C, Zhu CH, Wang X, Yao Y, Jia YJ. MicroRNA-146a enhances *Helicobacter pylori*

- induced cell apoptosis in human gastric cancer epithelial cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5583-5586 [PMID: 25081668 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5583]
- 44 Kiga K, Mimuro H, Suzuki M, Shinozaki-Ushiku A, Kobayashi T, Sanada T, Kim M, Ogawa M, Iwasaki YW, Kayo H, Fukuda-Yuzawa Y, Yashiro M, Fukayama M, Fukao T, Sasakawa C. Epigenetic silencing of miR-210 increases the proliferation of gastric epithelium during chronic *Helicobacter pylori* infection. *Nat Commun* 2014; 5: 4497 [PMID: 25187177 DOI: 10.1038/ncomms5497]
 - 45 Li N, Tang B, Zhu ED, Li BS, Zhuang Y, Yu S, Lu DS, Zou QM, Xiao B, Mao XH. Increased miR-222 in *H. pylori*-associated gastric cancer correlated with tumor progression by promoting cancer cell proliferation and targeting RECK. *FEBS Lett* 2012; 586: 722-728 [PMID: 22321642 DOI: 10.1016/j.febslet.2012.01.025]
 - 46 Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM, Algood HM, Cover TL. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun* 2013; 81: 2258-2267 [PMID: 23569116 DOI: 10.1128/IAI.01271-12]
 - 47 Gamboa-Dominguez A, Ubbelohde T, Saqui-Salces M, Romano-Mazzoti L, Cervantes M, Domínguez-Fonseca C, de la Luz Estreber M, Ruiz-Palacios GM. Salt and stress synergize *H. pylori*-induced gastric lesions, cell proliferation, and p21 expression in Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1517-1526 [PMID: 17404882 DOI: 10.1007/s10620-006-9524-3]
 - 48 Sun J, Aoki K, Zheng JX, Su BZ, Ouyang XH, Misumi J. Effect of NaCl and *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin on cytokine expression and viability. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2174-2180 [PMID: 16610017 DOI: 10.3748/wjg.v12.i14.2174]
 - 49 Lee JY, Kim N, Nam RH, Choi YJ, Seo JH, Lee HS, Oh JC, Lee DH. No Correlation of Inflammation With Colonization of *Helicobacter pylori* in the Stomach of Mice Fed High-salt Diet. *J Cancer Prev* 2014; 19: 144-151 [PMID: 25337583 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.2.144]
 - 50 Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104: 198-207 [PMID: 21081930 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605993]
 - 51 Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, Cho SJ, Kook MC, Nam JH, Ryu KW, Lee JH, Kim YW. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e29643 [PMID: 22235320 DOI: 10.1371/journal.pone.0029643]
 - 52 Shikata K, Doi Y, Yonemoto K, Arima H, Ninomiya T, Kubo M, Tanizaki Y, Matsumoto T, Iida M, Kiyohara Y. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1409-1415 [PMID: 18945691 DOI: 10.1093/aje/kwn276]
 - 53 Wang XQ, Yan H, Terry PD, Wang JS, Cheng L, Wu WA, Hu SK. Interactions between CagA and smoking in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3330-3334 [PMID: 21876621 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3330]
 - 54 Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stümer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2002; 98: 446-449 [PMID: 11920598 DOI: 10.1002/ijc.10201]
 - 55 Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Hanaoka T, Tsugane S. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7: 46-53 [PMID: 15052440 DOI: 10.1007/s10120-004-0268-5]

同行评价

本文从*H. pylori*、miRNA、环境因素较系统阐述了*H. pylori*与胃癌的相关机制, 信息量较大, 结构较清晰, 具有一定的科学意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展

叶江锋, 琚坚

背景资料
肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病机制尚不明确, 其中氨中毒学说占主要地位, 因此, 减少和降低氨的产生和吸收一直是治疗的关键。本文旨在讨论利福昔明作为口服抗生素预防和治疗HE疗效的分析。

叶江锋, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101
叶江锋, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。
作者贡献分布: 本文综述由叶江锋完成; 琚坚负责修改与审校。
通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281
收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-06
接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy

Jiang-Feng Ye, Jian Ju

Jiang-Feng Ye, Jian Ju, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China
Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com
Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-06
Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a serious neuropsychiatric syndrome of the central nervous system caused by liver failure or portosystemic shunt, seriously affecting patients' physical and mental well being. Although the pathogenesis of HE is still unclear at present, ammonia poisoning is believed to play a dominant role. Thus, reduction of ammonia is an important treatment for HE. This paper discusses the role of rifaximin in the prevention and treatment of HE.

同行评议者
郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Rifaximin; Prevention; Treatment

Ye JF, Ju J. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是肝脏功能衰竭或门体分流引起的严重中枢神经系统神经精神综合症, 严重影响着人们的身心健康。其发病机制目前尚不明确, 但是氨中毒学说占主要地位, 那么围绕着降氨的治疗是治疗HE的重要方法之一。本文旨在讨论利福昔明预防和治疗HE疗效的进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝性脑病; 利福昔明; 预防; 治疗

核心提示: 本文较为系统地结合国内外最新进展, 综述了利福昔明预防和治疗肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的应用, 比较了其优缺点。目前利福昔明作为口服抗生素治疗HE的疗效尚无统一的意见, 绝大多数研究显示利福昔明有效, 但也有少部分提示无效, 说明可以在以后的治疗过程中进一步探讨其疗效。

叶江锋, 琚坚. 利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)主要的临床表现可以从注意力下降、人格改变、行为失常、扑翼样震颤到出现意识障碍、昏迷和死亡, 最常见于终末期肝硬化. HE是肝硬化第2个最常见的主要并发症, 而且显著影响患者的生活质量^[1]. 肝硬化和腹水患者中有15%的在1年内发展成为HE, 一旦HE形成1年内的死亡率超过60%^[2]. HE危害性极大, 在美国报道的由于HE引起的住院死亡率在15%左右^[3]. 如果肝脏功能衰竭和门体分流得以纠正, 则HE常可以逆转, 但是容易反复发作^[4].

HE的发病机制迄今为止尚不清楚. 目前认为HE不是单一学说基础上发生的, 而是多种因素共同作用的结果. 主要涉及3个环节: 肝功能损伤和/或门体侧支分流的病理生理基础存在; 循环毒素与炎症介质的产生; 突破血-脑屏障的循环毒素和炎症介质在不同水平对脑功能的损害. 围绕氨代谢紊乱提出的氨中毒学说在HE的发病机制中仍占最主要的地位, 因此治疗HE在及早识别并纠正或去除诱因的基础上, 减少肠道氨的生成和吸收在治疗中就显得尤为重要.

基于现有的证据, 非吸收性双糖(乳果糖和乳糖)应作为一线药物治疗临床显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)和轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)^[5]. 然而近期发表的一项系统综述提示乳果糖或乳梨醇虽然能有效地改善HE症状, 但是对生存率并无明显改善, 与抗生素相比, 口服不吸收双糖并不优于抗生素, 这使口服不吸收双糖的防治价值受到了一定的质疑; 其次是口服肠道不宜吸收的抗生素, 常用的有新霉素、甲硝唑、万古霉素等, 但是长期使用这类抗生素存在潜在的毒性和导致耐药株产生的风险, 故这些药物多作为对口服不吸收的双糖不能耐受或有抵抗患者的替代治疗, 不作为首选, 更不主张长期应用^[4].

因此, 近年来, 另外一种肠道选择性的口服抗菌素利福昔明(rifaximin)的应用受到了广泛关注, 在2005年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准利福昔明用于HE的治疗. 利福昔明的作用机制: 利福昔明是从利福霉素钠得到的非氨基糖苷类半合成抗菌药, 他通过与细菌DNA-依赖RNA

聚合酶的 β -亚单位不可逆地结合而抑制细菌RNA的合成, 最终抑制细菌蛋白质的合成^[6]. 肠道菌群参与了许多器质性和功能性胃肠道疾病, 这表明利福昔明可以应用在不同的疾病, 如感染性腹泻、HE、小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结肠憩室病(colonic diverticular disease, DD)^[7]. Odena等^[8]在2012年进行的一项动物试验中研究发现利福昔明通过减少肠道细菌的过度生长, 使血氨和脑氨正常, 从而改善脑水肿和HE的变化.

近年来, 国内外进行了一系列关于利福昔明治疗HE的试验, 但是试验结果却不相同. 从试验的结果来分析, 大部分试验结果都显示利福昔明对HE的预防和治疗是有效的, 且不良事件的发生率较低.

1 利福昔明预防和治疗HE疗效的研究

1.1 利福昔明治疗MHE Sidhu等^[9]在2011年对94例(49例给予利福昔明1200 mg/d, 45例给予安慰剂)患者研究后发现相对于安慰剂组, 利福昔明组有更多的患者MHE明显好转[75.5%(37/49) vs 20.0%(9/45), $P < 0.0001$]; 利福昔明组也显示异常神经心理学测试(neuropsychological test, NP测试)的平均次数显著减少; 同时Bajaj等^[10]也于2011年对42例患者进行随机对照试验, 8 wk的研究期间, 利福昔明组在模拟驾驶时明显比安慰剂组减少驾驶错误总数(76% vs 31%; $P = 0.013$)、超速(81% vs 33%; $P = 0.005$)和非法转弯(62% vs 19%; $P = 0.01$); 利福昔明组91%的患者与安慰剂组61%的患者相比, 提高了其认知的表现($P = 0.01$); 后Bajaj等^[11]又于2013年对20例患者进行研究后也发现利福昔明改善了MHE患者的认知能力. 此外, 另一项关于MHE随机对照试验还显示: 使用利福昔明、L-鸟氨酸-L-门冬氨酸、益生菌分别与安慰剂组相比, 肝硬化患者临界视觉闪烁频率分数(critical flicker-fusion frequency, CFF)和治疗后心理测试均改善($P < 0.05$)^[12]. MHE患者虽然看似正常, 但操作能力和应急反应能力减低, 从事高空作业或驾驶时非常容易发生意外, 由此可见对于MHE的诊断和早期治疗显得十分关键, 上述研究表明利福昔明对MHE患者的注意力、行为能力、神经运动功能和心理智能测试等有

研发前沿
对于降低和减少氨的生成和吸收, 不吸收双糖和口服抗生素是研究的重点和热点.

□ 相关报道

Bass等的研究相对于其他研究来说, 样本量较大, 同时采取了随机、双盲、安慰剂的对照试验, 具有较大的临床意义。

良好的改善作用, 因此可以减少MHE患者发生意外的风险。

1.2 利福昔明和乳果糖治疗HE同样有效 Paik等^[13]2005年对54例韩国慢性肝病和HE患者进行的一项前瞻性研究发现, 利福昔明和乳果糖在治疗韩国患者时被证明同样有效; Eltawil等^[14]和Jiang等^[15]发表的两个Meta分析比较了口服非吸收性双糖与利福昔明在HE治疗的结果表明: 乳果糖和利福昔明都同样有效, 利福昔明有更好耐受性, 与Wu等^[16]的研究结果—利福昔明与不可吸收的二糖至少是一样有效的[根据统计数据, 利福昔明的疗效等同于不可吸收的双糖(RR = 1.06, 95%CI: 0.94-1.19; $P = 0.34$)]基本类似, 同时安全性更好。利福昔明和乳果糖作为目前有效治疗HE的药物, 其主要机制都在于减少肠道氨的形成, 减少血氨和脑氨, 从而缓解HE的症状。

1.3 利福昔明联合乳果糖治疗降低HE的发作的风险 Bass等^[17]在2010年对299例(包括美国、加拿大和俄罗斯)的慢性肝病反复发作HE的患者采取为期6 mo的随机、双盲、安慰剂的对照试验, 其中超过90%的患者同时给予乳果糖口服。试验对患者进行随机分组, 接受利福昔明治疗者140例(550 mg, 2次/d), 接受安慰剂者为159例, 试验结果表明: 利福昔联合乳果糖治疗显著降低HE发作的风险(RR = 0.42, 95%CI: 0.28-0.64; $P < 0.001$); HE发生后住院的患者在利福昔明组中为22.1%, 安慰剂组患者为45.9%; 同时, 2组发生不良反应的发生率也相似。而Patel等^[18]在2014年进行了一项多中心(四所医院)共计170例患者[最常见的病因是酒精性肝硬化90/170(53%)与25(28%)过度饮酒]的试验, 74%的患者联合乳果糖治疗, 23.5%的患者利福昔明单药治疗。英国多中心的经验是, 利福昔明有很好的耐受性和二级预防HE的有效治疗方法, 利福昔明显著减少3 mo治疗后的再住院率和英国全民健康服务体系(National Health Service System, NHS)关于HE的财力负担的影响, 而且还减少了整体肝脏疾病严重性提高的可能性, 其治疗的效果可能超过减少肠道氨的产生的疗效。利福昔明联合乳果糖治疗增强了降氨的效果, 对HE发作的风险有较强的预防作用, 但是不良反应并没有随着联合用药而明显增加。

1.4 利福昔明联合乳果糖治疗HE 高志明^[19]在2012年对62例肝硬化合并HE患者分为2组, 2组患者均给予乳果糖治疗(能口服者口服每次20 mL, 3次/d; 不能口服者保留灌肠, 每次60-120 mL, 1-2次/d), 治疗组在上述基础上给予利福昔明550 mg/次, 2次/d, 疗程10-15 d。结果显示: 治疗组丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(serum total bilirubin, TBIL)、血氨指标明显优于对照组($P < 0.05$), 神经精神、运动状态以及扑翼样症状也明显优于对照组($P < 0.05$); 治疗组总有效率为93%, 对照组为76%, 且两组不良反应差异无统计学意义。Sharma等^[20]对2013年印度120例[利福昔+乳果糖组63例, 其中40例(63.4%)是酒精性肝硬化; 乳果糖+安慰剂组57例, 其中32例(56.1%)是酒精性肝硬化]OHE患者的进行双盲随机对照试验研究, 研究表明: 利福昔明联合乳果糖组相对于乳果糖+安慰剂组更有效地治疗OHE(76% vs 50.8%, $P = 0.007$); 类似地, 利福昔明联合乳果糖的治疗后死亡率相对于乳果糖+安慰剂组显著下降(49.1% vs 23.8%, $P < 0.05$); 在利福昔明+乳果糖组的患者住院日短于乳果糖+安慰剂组(5.8 d ± 3.4 d vs 8.2 d ± 4.6 d, $P = 0.001$)。上述两项研究的结果显示: 联合利福昔明和乳果糖治疗HE效果良好, 且可以降低住院率和减少住院日与Mantry等^[21]的研究所提示的利福昔明联合乳果糖治疗显著降低HE风险和住院治疗持续时间基本一致。以往的研究表明利福昔明和乳果糖都可以单独作为HE的治疗药物, 但是通过上述研究发现联合用药可以增强疗效, 对HE无论在症状缓解还是在实验室检查方面都优于对照组。

1.5 利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的对比 Neff等^[22]对203例患者使用利福昔明治疗HE 1年的疗效进行研究, 其中给予149例患者单独利福昔明治疗(400-1600 mg), 给予54例患者利福昔明(600-1600 mg)联合乳果糖(90 mL/d)治疗。这项试验相比于以上试验设计的优点在于研究时间相对较长(1年), 并且对比了利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的疗效, 研究提示: 利福昔明单独治疗组HE维持缓解率(81%)高于联合组(67%), 由此是否可以做出推断: 利福昔明对HE的治疗效果类似于乳果糖甚至优于乳果糖, 需要进

一步的研究来证实。

上述研究基本上都表明利福昔明可以有效地预防HE发作和维持HE的缓解以及治疗,但也有人对此提出了质疑。

2 质疑

Guslandi等^[23]等指出利福昔明和非吸收双糖两种治疗方法对HE的疗效差异无统计学意义。而Ridola等^[24]在阅读了由Bleibel等^[25]2012年发表的文献,文献中提示治疗HE,口服不吸收抗生素利福昔明的疗效优于口服不吸收双糖,然而Ridola等^[24]却发现明确支持利福昔明优于双糖的文献没有令人信服的数据;同时肝硬化患者长期使用利福昔明的安全性仍然是一个令人关注的问题,肝硬化增加了利福昔明的吸收显著升高了这些患者血药浓度,并导致潜在的全身不良反应^[1]。此外,利福昔明治疗未能防止肝硬化患者高风险的发展,例如经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPS)后HE^[26]。

Ali等^[27]对巴基斯坦拉合尔谢赫·扎耶德医院,消化肝病内科从2012-10/2013-04的126例患者进行了三盲,随机,安慰剂对照试验。患者随机分为2组,每组各63例,多数患有慢性丙型肝炎所致的肝硬化,患者的基本特征是相似的(年龄:对照组40.21岁±2.33岁,治疗组42.87岁±4.54岁; MELD评分范围:对照组16.34分±2.87分,治疗组15.45分±3.45分),HE首次发作的报道,治疗组16/63例,安慰剂组14/63例,两组的差异无统计学意义($P = 0.023$)。在研究过程中的不良事件的发生率在两组相似。研究结果显示:这项为期6 mo的研究没有发现利福昔明对肝硬化患者反复发作HE有保护作用。到目前为止,类似于Ali等^[27]的研究结果的报道还比较少,但是并不代表Ali等^[27]的研究没有意义,恰好说明关于利福昔明治疗HE疗效的研究还需要更进一步的进行。

3 利福昔明的不良反应和耐药性

利福昔明通过减少肠道中生成氨的细菌而减少氨的生成且全身不良反应较少^[28],其作为一种口服吸收极少的广谱抗生素^[29,30],抗炎作用对肠道菌群的整体构成影响很小^[31],常见的不良反应包括外周性水肿、恶心、腹水、疲劳和头晕;其他不利影响是腹部疼痛和压痛、胸

部疼痛、流感样症状、电解质紊乱^[32]。两项研究显示使用利福昔明不良事件的风险类似于安慰剂组,并没有在6 mo的治疗中增加^[10,17]且长期治疗具有良好的耐受性,不会产生耐药^[33]。一项包括211例患者的研究提示在接受利福昔明超过6 mo的治疗中没有发现艰难梭菌的感染^[34]。另外两项研究^[1,17]显示该药物是相对安全的,不良反应只要停药就会消失,这一发现类似于其他的随机对照试验。但是,长期使用利福昔明治疗导致了艰难梭菌结肠炎的报道和其他细菌耐药的可能并建议谨慎地长期使用利福昔明^[1]。Valentin等^[35]也指出利福昔明应该避免使用在有感染风险的患者;同时Patel等^[36]报道一例62岁的女性患者发生中毒性表皮坏死松解症可能与接受利福昔明治疗HE有关。

4 结论

自2005年美国FDA批准利福昔明用于HE的治疗以来,国内外很多学者进行了关于利福昔明治疗HE(包括OHE、MHE)的研究,其大部分结果倾向于利福昔明可以减少肝硬化患者门脉高压并发症发展的风险^[37],显著改善肝硬化和复发性HE患者的健康相关的生活质量(health-related quality of life, HRQL)^[38],有效地维持HE的缓解减少复发^[39-41]和治疗^[42-44],并可以降低住院率和住院时间^[45],但是也存在一些不同的观点^[46]。综合上述文献总结影响试验结果的原因可能有:(1)HE的基础病因不同,所纳入研究的患者的HE等级有差异;(2)患者种族不同,肠道菌群的构成不同,对利福昔明的反应也不同;(3)患者的依从性不相同。

HE的基础病因,在西方国家,肝硬化多继发于酒精性肝病,而在我国肝硬化多继发于病毒性肝炎(特别是乙型肝炎后肝硬化),在Ali等^[27]进行的研究中多数患者是丙型肝炎后肝硬化,Bass等^[17]和Kalambokis等^[47]进行的研究中患者更多的来自于酒精性肝硬化,因此研究的结果不同是否与病因的不同相关需要进一步的研究;同时患者被纳入研究时的疾病程度也可能会影响研究结果。

关于患者种族的问题,在东方人群肠道微生物菌群有别于西方人群。肠道菌群变化与遗传基因、饮食和环境因素相关^[48]。因此,一个族裔群体肠道菌群的组成不同于另一个族裔群体。就有一种可能性—利福昔明作为口服抗

创新盘点

本文通过对利福昔明预防和治疗轻、中、重度肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)和显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy)的大量文献研究,总结了目前这方面最新研究的结果,对利福昔明疗效的评价作出了客观的总结和分析。

应用要点

自2005年美国食品和药物管理局批准利福昔明用于HE以来, 利福昔明虽然广泛应用于HE, 且疗效较为肯定, 但是仍然需要大量研究来确定其预防和治疗HE的效果。

生素无法作用于被研究人群中的肠道菌群或利福昔明对肠道菌群的作用弱于其他族裔从而导致无效或者疗效欠佳。同时还发现高剂量2400 mg/d的利福昔明有更好的治疗效果的趋势^[49], 在治疗小肠细菌过度生长需要较高的剂量(1600 mg/d)^[50], 那么就存在一种可能性, 即较高的剂量将会对这个群体更有效。

最后是患者的依从性, 由于患者的年龄、受教育程度、个人及家庭对疾病的认知度、疾病的发展程度(如一期或二期HE轻度行为异常)、治疗费用都可能会导致患者的依从性下降从而导致药物疗效的下降。因此, 依从性也可能会影响试验结果。

鉴于以上可能影响研究结果的因素, 需要以后在设计科研的时候综合考虑病因学、种族、依从性等全面而可靠的设计研究方案, 并积极预防在试验中可能会出现各种偏倚, 从而获得科学而真实的研究结果用于指导临床; 另一方面, 以上涉及的研究还普遍存在一个共性—纳入研究的患者数量普遍偏低, 有必要进行大样本、多中心、随机化对照研究。

总之, HE是一种严重的疾病, 致死率和致残率都比较高, 且容易反复发作, 给患者及其家属带来沉重的经济负担和心理负担, 甚至对社会造成影响。利福昔明作为目前用于HE的主要药物之一, 预防和治疗HE的疗效究竟如何; 小剂量的利福昔明是否安全有效; 单独用药还是联合用药更有效; 对持续性MHE可否间断用药; 是否存在耐药或潜在的致癌性均需要广大医务工作者和科研人员进一步的研究。

5 参考文献

- Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62-67 [PMID: 22966484 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62]
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682 [PMID: 20186844 DOI: 10.1002/hep.23500]
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1034-1041.e1 [PMID: 22642955 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.016]
- 谢渭芬, 陈岳群. 临床肝脏病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 277-285
- Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Aagaard NK, Vilstrup H. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013; 28: 221-225 [PMID: 23275147 DOI: 10.1007/s11011-012-9372-0]
- 苏芳华. 预防肝性脑病复发药-利福昔明. *齐鲁药事* 2010; 29: 572
- Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, Gabrielli M, Gasbarrini A. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 675-682 [PMID: 19442033 DOI: 10.1517/17425250902973695]
- Odena G, Miquel M, Serafin A, Galan A, Morillas R, Planas R, Bartoli R. Rifaximin, but not growth factor 1, reduces brain edema in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2084-2091 [PMID: 22563196 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2084]
- Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316 [PMID: 21157444 DOI: 10.1038/ajg.2010.455]
- Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.e1 [PMID: 20849805 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.061]
- Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 225-232 [PMID: 25038208 DOI: 10.4103/1319-3767.136975]
- Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005; 46: 399-407 [PMID: 15988813]
- Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 767-777 [PMID: 22371636 DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767]
- Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064-1070 [PMID: 19047837 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328302f470]

- 16 Wu D, Wu SM, Lu J, Zhou YQ, Xu L, Guo CY. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 236963 [PMID: 23653636 DOI: 10.1155/2013/236963]
- 17 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 18 Patel V, Orr J, Sturgeon J, Habtemariam Z, Preedy H, Richardson P, Aspinall R, Hudson M, Shawcross D. OC-029 Rifaximin is efficacious in the treatment of chronic overt hepatic encephalopathy: a uk liver multi-centre experience. *Gut* 2014; 63: A14-A15 [DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307263.29]
- 19 高志明. 利福昔明联合乳果糖用于肝性脑病的疗效观察. *中国中医药咨讯* 2012; 4: 381
- 20 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463 [PMID: 23877348 DOI: 10.1038/ajg.2013.219]
- 21 Mantry PS, Munsaf S. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2010; 42: 4543-4547 [PMID: 21168733 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.173]
- 22 Neff GW, Jones M, Broda T, Jonas M, Ravi R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 168-171 [PMID: 22011586 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318231faae]
- 23 Guslandi M, Cella A. Rifaximin and nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 376 [PMID: 20134260 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328320009e]
- 24 Ridola L, Zullo A, Hassan C. Rifaximin as treatment for hepatic encephalopathy: some considerations. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 56 [PMID: 23319040 DOI: 10.4103/1319-3767.105930]
- 25 Bleibel W, Al-Osaimi AM. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 301-309 [PMID: 23006457 DOI: 10.4103/1319-3767.101123]
- 26 Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-679 [PMID: 15826716 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.028]
- 27 Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 269-273 [PMID: 24709242 DOI: 10.4103/JCPSP.269273]
- 28 Anonymous. Improving treatments for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 291-292 [PMID: 22847290 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31825ad583]
- 29 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 30 Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 36-66 [PMID: 15855748 DOI: 10.1159/000081990]
- 31 Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67: 667-670 [PMID: 25095806 DOI: 10.1038/ja.2014.106]
- 32 Belavic JM. A new use for Xifaxan. *Nurse Pract* 2011; 36: 8-9 [PMID: 21685772 DOI: 10.1097/01.NPR.0000398828.65237.db]
- 33 Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1317-1327 [PMID: 20384539 DOI: 10.1517/14656561003724721]
- 34 Neff GW, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Lack of Clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 188-192 [PMID: 23314671 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318276be13]
- 35 Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJ, Krause R. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* 2011; 62: 34-38 [PMID: 21073894 DOI: 10.1016/j.jinf.2010.11.004]
- 36 Patel AS, Supan EM, Ali SN. Toxic epidermal necrolysis associated with rifaximin. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 874-876 [PMID: 23640348 DOI: 10.2146/ajhp120137]
- 37 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455 [PMID: 23216382 DOI: 10.1111/jgh.12070]
- 38 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 853-861 [PMID: 21848797 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x]
- 39 Flamm SL. Rifaximin treatment for reduction of risk of overt hepatic encephalopathy recurrence. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 199-206 [PMID: 21694804 DOI: 10.1177/1756283X11401774]
- 40 Deltente P, Moradpour D. [Hepatic encephalopathy: recent developments]. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 1612, 1614-1616 [PMID: 25277000]
- 41 Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45 [PMID: 25339518 DOI: 10.1111/apt.12993]
- 42 Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy.

同行评价

本文作者对于利福昔明在HE中的治疗作用做了综述, 有一定临床意义。

- Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123-132 [PMID: 24849268 DOI: 10.1111/apt.12803]
- 43 Welliver M. Rifaximin: a nonsystemic antibiotic for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 140-142 [PMID: 23549218 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31828a02a0]
- 44 Kok B, Foxton MR, Clough C, Shawcross DL. Rifaximin is an efficacious treatment for the Parkinsonian phenotype of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58: 1516-1517 [PMID: 23471844 DOI: 10.1002/hep.26364]
- 45 Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241-253 [PMID: 24411831 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009]
- 46 Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 25320105 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308521]
- 47 Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815-818 [PMID: 22391344 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.025]
- 48 Marathe N, Shetty S, Lanjekar V, Ranade D, Shouche Y. Changes in human gut flora with age: an Indian familial study. *BMC Microbiol* 2012; 12: 222 [PMID: 23013146 DOI: 10.1186/1471-2180-12-222]
- 49 Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203-208 [PMID: 10741936]
- 50 Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 781-786 [PMID: 17373916 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷, 云南省消化疾病研究所 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032
李茂涓, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074
云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215
云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021
作者贡献分布: 本文综述由李茂涓与牛俊坤完成; 缪应雷审校。
通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 云南省消化疾病研究所, 昆明医科大学第一附属医院消化内科. myldu@sina.com
电话: 0871-5324888-2532
收稿日期: 2015-01-01 修回日期: 2015-01-20
接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Mao-Juan Li, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Medical Academic Leader of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development of Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Yunnan Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2015-01-01 Revised: 2015-01-20

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD), including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), is a chronic relapsing inflammatory disease affecting the gastrointestinal tract. The

incidence of IBD has increased dramatically year by year in China. Currently, the IBD research is focused on genetically predisposed factors, immune response, environmental triggers and infections. However, the etiology of IBD is still unclear. Recently, more attention has been paid to the research of neural regulation affecting the progression of IBD. Previous research has revealed that psycho-neuro-endocrine-immune modulation through the brain-gut axis plays a crucial role in the pathogenesis of IBD. It is important to explore other psychotherapies applied to adjunct therapy in IBD. This review reviews the recent advances in understanding the relationship between the brain-gut axis and inflammatory bowel disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Brain-gut axis; Enteric nervous system; Progression

Li MJ, Niu JK, Miao YL. Relationship between brain-gut axis and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1097>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种慢性、复发性肠道炎症性疾病。在我国, IBD发病率逐年上升。现阶段对于IBD发病机制的研究, 焦点多集中于遗传易感性、免疫调节、环境、感染等方面, 但其病因仍未完全明确。近期IBD神经调节机制的研究

■背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)病因及发病机制迄今尚不明确, 部分患者传统治疗效果不佳, 常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良等。近期IBD神经调节机制的研究提示脑-肠轴可能成为IBD治疗的又一突破口。

■同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿
探索新的脑-肠轴功能检测指标, 研发特异性的神经刺激药物, 观察迷走神经刺激及药物刺激对于IBD患者的治疗效果都是今后研究中亟待解决的问题。

也逐渐引起学者的关注。目前, 诸多研究发现脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发病中起着重要的作用, 探讨其他心理治疗方法可能会成为IBD重要的辅助治疗方案。本文就近年来关于脑-肠轴与IBD的研究进展进行阐述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 炎症性肠病; 脑-肠轴; 肠神经系统; 研究进展

核心提示: 脑-肠轴可通过心理-神经-内分泌-免疫调节在炎症性肠病发生、发展中发挥重要作用。通过神经刺激、药物刺激等方法可有效减轻肠道炎症。

李茂涓, 牛俊坤, 缪应雷. 脑-肠轴与炎症性肠病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1097-1103 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1097.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1097>

0 引言

脑-肠轴即指中枢神经系统(central nervous system, CNS)与肠道通过神经递质、化学或者电信号相互影响和控制的生理及病理生理现象, 其在功能、动力性及免疫相关性等多种胃肠道疾病中均发挥作用^[1]。精神、心理因素及肠道菌群通过脑-肠轴参与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的疾病过程。IBD患者常出现情绪障碍、对应激过度反应、适应不良以及肠道菌群失调。而保持良好的情绪、给患者心理疏导及肠道菌群调节则可减少疾病复发频率、提高活动期诱导缓解效率。这些证据提示脑-肠轴的心理-神经-内分泌-免疫调节在IBD的发生、发展中起着重要作用^[2]。脑-肠轴功能失调可能参与IBD的发病、病情进展及复发各个环节, 维持脑-肠轴平衡有望成为IBD一个新的治疗靶点。

1 脑-肠轴的神经解剖学基础

在脑-肠轴中, CNS释放神经递质到达食管、胃及肠道, 影响后者的分泌及运动功能。同样, 胃肠道也可通过化学或者电信号反馈于大脑, 继而出现饥饿、疼痛及不适等感觉^[3]。脑-肠轴除了受中枢、副交感神经、交感神经及肠神经系统调节外, 也受肾上腺髓质和皮质产生的神经内分泌因子的调节。脑肠之间的交流在健康或

疾病状态都持续进行着。通常情况下, 消化系统的大多数信息传递至CNS尚未达到能让人所感知的水平, 但内脏信息仍持续不断的传送至大脑。在病理状态下, 肠道信号传至大脑皮质可让人们感知, 引起不适感、腹泻或疼痛等感觉。在传统的观点认为脑-肠轴通过3个主要途径实现脑肠间的信息传递: (1)迷走神经及脊髓传入神经元传递神经信号; (2)细胞因子传递免疫信号; (3)肠道激素传递内分泌信号。胃肠道因此也被认为是一个神经、内分泌及免疫器官。近来越来越多的观点认为, 肠道微生物通过第四条通路将肠道与包括大脑在内的远隔器官联系起来, 其除可调节肠免疫系统细胞因子的产生, 也可释放脂多糖和肽聚糖等信号分子, 直接作用于CNS^[4]。

2 脑-肠轴与IBD相互作用机制

2.1 交感神经系统与IBD 交感神经纤维不仅位于肠神经丛, 还分布于肠黏膜和肠相关淋巴组织^[5]。交感神经通过释放去甲肾上腺素、神经肽Y、ATP及相关嘌呤等递质与相应配体结合, 调节胃肠道的运动、分泌、感觉及免疫活动等^[5]。而肠道炎症可干扰上述递质的释放、配体结合及递质代谢等过程。在关节炎和糖尿病的研究中发现炎症区域交感神经纤维的消失^[6-8]。在克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者中也发现肠黏膜及黏膜下层交感神经纤维消失, 同样的现象也在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎小鼠中发现^[9,10], 并伴有去甲肾上腺素和儿茶酚胺等交感神经递质分泌减少^[11]。这一现象与在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者中所观察到的相反, 在UC患者结肠黏膜中发现交感神经纤维增加, 交感神经活性增强, 运用可乐宁降低交感神经活性后可改善患者病情, 降低疾病的活动指数^[12], 提示CD和UC的交感神经支配可能存在显著的不同^[5]。目前对于交感神经在肠道炎症中作用, 不同疾病模型研究结果尚存在矛盾之处。如6-羟多巴胺阻断交感神经功能后, 可加重DSS诱导的小鼠慢性结肠炎及白介素-10(interleukin-10, *IL-10*)基因敲出小鼠IBD模型的肠道炎症, 却可以减轻DSS和三硝基苯磺酸诱导大鼠IBD模型的肠道炎症^[13]。因此, 交感神经可能兼具促炎与抗炎的双重作用, 相关机制尚需进一步研究。

2.2 迷走神经 Tracey^[14]在脓毒症动物模型中发现, 通过迷走神经刺激可抑制细胞因子的产

生, 这一发现也使人们开始认识到胆碱能抗炎通路这一概念^[14,15]. 即系统性炎症存在时, 可通过环脑室器官及迷走神经传入纤维激活CNS, 这些信息经过整合后, 触发CNS的传出端活动, 通过腹腔肠系膜上神经节调节脾脏免疫反应, 脾脏胆碱能神经激活后可刺激去甲肾上腺素的释放, 继而使乙酰胆碱释放增加, 后者与表达于巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)相互作用, 引起 α -肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、IL-1、IL-18及其他炎症因子的表达量减少. 肠道炎症时可经迷走神经传入神经激活CNS, 使迷走神经传出神经激活, 继而激活与其相连的肠肌层神经元, 使乙酰胆碱及其他神经递质释放增加, 从而减少炎症因子的释放、控制肠道炎症、恢复肠道稳态. O'Mahony等^[16]在动物模型中发现, 迷走神经切断后, 用DSS可诱导出更为严重的UC, 而这一现象可被提前运用烟碱所逆转. 而运用乙酰胆碱酯酶抑制剂新斯的明及毒扁豆碱则可减轻二硝基苯磺酸诱导的结肠炎^[17]. $\alpha 7$ nAChR基因敲出小鼠运用DSS可诱导出较野生型小鼠更为严重的结肠炎, 而运用 $\alpha 7$ nAChR激动剂可减轻小鼠的肠道炎症^[18]. 在临床实践中, 不难发现许多重症UC患者均存在抑郁症状或精神压力. 抑郁症动物模型发现其肠道内乙酰胆碱量减少, 更为有趣的是, 这一模型更易诱导出UC, 而这一现象又可被抗抑郁药所逆转^[19]. 因此, 迷走神经可能成为一个新的治疗靶点. Ingram等^[20]基于此开展了一项药物试验, 运用烟碱灌肠评估对UC患者治疗作用, 但试验的结果却存在争议. 主要原因在于烟碱可作用于所有亚型的烟碱能受体, 使治疗中产生不良反应. $\alpha 7$ nAChR特异性的激动剂已经研发, 其作用也尚需进一步试验及临床研究.

2.3 肠道微生态 肠道菌群可影响肠道消化、吸收、黏膜功能及局部免疫活动, 还参与了代谢平衡、系统免疫、大脑情感及认知的调节. 胃肠道早已被证实对应激敏感, 溃疡和胃肠动力异常是较早被认识到的应激相关胃肠道表现, 但随后的研究表明应激同样也能影响肠道黏膜及其表面的菌群分布, 甚至引起肠炎^[21]. Goehler等^[22]研究发现, 给小鼠口服空肠弯曲菌后c-Fos(神经激活标志物)表达显著升高, 这一表现早于循环中促炎因子水平的升高, 并可经迷走神经介导孤束核活化, 而不引起肠道炎症.

在无菌小鼠中观察到应激时可引起HPA轴过度反应, 这一现象可在重建肠道菌群后逆转^[23], 运用益生菌可减轻大鼠面对急性心理应激时HPA轴的过度反应^[24], 运用抗生素可消除应激引起的循环细胞因子的增加^[25]. 此外, 肠道菌群影响中枢脑源性神经生长因子的水平, 该因子又可调节自主神经系统的独立行为、胃肠道特异的神经递质及炎症^[26].

IBD患者粪便和肠道黏膜菌群组成与正常人相比存在差异, 在疾病不同时期其组成也存在差异, IBD患者存在着微生态失衡这一观点已得到公认^[27]. 肠道微生物在脑肠交流中可能扮演着介质的作用, 在整合肠与CNS活动中起着十分重要的作用. 中枢可通过调节食欲控制食物摄入的种类, 影响肠道微生物的营养摄入, 继而影响菌群分布. 此外, CNS还可通过神经及内分泌途径直接或间接的影响肠道微生态. 同样地, 肠道菌群也可对CNS起到调节作用, 外源致病菌的感染可促进大脑功能预调, 抗生素对菌群的调节可影响神经递质的功能. CNS通过肠道菌群调节肠道神经、内分泌、代谢及免疫活动^[28], 中枢神经系统、肠道菌群及肠道三者相互作用形成了微生态-脑-肠轴^[29]. 在IBD中所出现的病态的压力反应是肠道炎症及肠道菌群共同改变的结果, 许多研究证实肠道菌群与IBD有关, 而这一改变是疾病的原因还是疾病的结果仍未完全阐明^[30].

2.4 促肾上腺皮质激素释放因子系统(CRFergic system) CRFergic系统包括外周CRFergic系统和下丘脑CRFergic系统, 在外周CRFergic系统, 促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)配体和受体在胃肠道炎症细胞中均有表达, 外周CRF能系统是一个相互影响而保持平衡的系统, 其在肠道炎症中充当抗炎或促炎作用在不同研究中尚存在分歧. Sakai等^[31]认为CRF的促炎与抗炎的双重作用与其受体上调或者下调有关, Cantarella等^[32]认为研究中所观察到得CRF矛盾的作用可能与其受体CRH-R1和CRH-R2表达的不同有关, 而有学者认为CRF在炎症中的作用分为两个阶段: 在低组织浓度时其充当抗炎物质, 当其浓度持续增加达一定水平时就发挥促炎作用^[33].

IBD中HPA轴倾向于低反应性, 抑制了中枢对慢性应激的反应. 在避水应激实验中, 大鼠慢性结肠炎减弱下丘脑CRF基因的活性, 减

□ 相关报道
大脑功能运作的载体神经递质, 在胃肠道发挥调控运动、分泌和感觉作用, 脑肠肽和肠道菌群也同样参与了中枢神经功能调控. 通过迷走神经刺激等方法可抑制炎症因子的产生, 减轻IBD患者肠道炎症.

创新盘点

本文阐述了MRI和心率变异性可作为脑-肠轴功能监测指标, 调节脑肠肽治疗IBD的迷走神经刺激和药物治疗, 以及探讨其他心理治疗方法可为今后IBD治疗开辟新思路。

少血浆皮质激素的水平, 减弱负反馈的抗炎机制^[34]。通常Lewis大鼠HPA轴作用减弱, 而Fischer大鼠则表现为HPA轴活性增强, 对比应激对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠结肠炎的严重程度的影响时, 可发现与Fischer大鼠相比, 慢性应激更容易引起Lewis/N大鼠结肠炎病情加重。予Lewis/N大鼠和Fischer344/N大鼠每日经侧脑室注射CRF均可抑制结肠炎的发生, 而经侧脑室注射CRF拮抗剂时, 会加重结肠炎, 甚至引起小鼠死亡^[35]。这说明在结肠炎中, 中枢CRF抑制了应激引起的促炎活动。

2.5 精神因素 神经胃肠病学研究, 采用PET-CT、功能性磁共振等检查方法发现, 功能性消化不良出现的功能异常几乎与掌管情绪的大脑区域完全重叠^[36]。多巴胺和五羟色胺等影响和参与中枢神经功能调控的神经递质也直接参与胃肠运动、分泌和感觉功能。抑郁和压力等精神因素在IBD患者中也可能充当触发或者放大症状的角色。IBD患者的疼痛、疲劳等症状会被患者的心理健康状况所影响, 肠道炎症消除后有时仍不能消除这些症状。此外, 早期生活事件也会对结肠炎产生影响, 新生大鼠经G⁻细菌内毒素感染后, 可引起HPA轴活动、免疫调节发生长期改变^[37]。母婴过早分离的大鼠动物模型(早期生活应激模型), 可长期引起HPA轴对应激过度反应及中枢CRF能系统异常, 继而引起肠道菌群改变及肠上皮屏障功能失调, 使肠固有层细菌渗透、黏膜肥大细胞及肠道细胞因子表达增加等^[38,39]。因此, 心理疏导及必要时适当的精神药物干预可能使IBD患者获益。

3 脑-肠轴功能监测指标

3.1 影像学研究 目前对于脑-肠轴的影像学研究多集中于大脑MRI的研究。Agostini等^[40]通过对比缓解期CD患者与正常对照组功能性磁共振成像发现, 在CD患者中, 与痛觉过敏、情绪、认知相关的大脑皮质及皮质下层出现形态改变。研究还发现CD患者对应激存在适应不良, 杏仁核、海马、小脑区域等部位的神经活性在CD中与正常人间存在差异, 而这些结构恰好可通过调节神经内分泌及自主应激反应来控制炎症反应^[41]。IBD等慢性炎症性疾病可引起局部皮质厚度发生改变, Hong等^[42]研究表明UC患者眼窝前额皮质和中后岛叶皮质

厚度较健康对照组减低, 且中央后回和眼窝前额皮质的厚度与UC症状持续时间有明显的相关性。

3.2 心率变异性(heart rate variability, HRV) HRV是指心率节奏快慢随时间所发生的变化, 主要反映中枢通过自主神经系统对心脏节律的调节, 目前胃肠道生理研究中, HRV是广泛用于评价自主神经失衡的一种无创性检查方法。HRV大体分为高频(high frequency, HF)成分和低频(low frequency, LF)成分, HF成分反映了副交感功能, 而LF成分和HF成分的比值(LF/HF)反映交感活动。反应副交感神经系统功能的HRV与促炎标志物之间存在反比关系, 迷走神经功能及HRV减低后会出现夜尿皮质醇、促炎因子及急性期蛋白的增加^[2]。Pellissier等^[43]通过HRV反应交感迷走神经的研究表明, UC患者中, 消极情绪状态的患者存在副交感神经迟钝, 而积极情绪状态的患者交感神经与副交感神经间保持平衡。因此, HRV可成为IBD患者一项疾病活动情况的检测指标。

4 辅助治疗

4.1 迷走神经刺激 HF(20-30 Hz)迷走神经刺激已用于药物依赖性癫痫和抑郁症的治疗, 而LF(5 Hz)迷走神经刺激用于激活胆碱能抗炎通路而发挥其抗炎作用^[44]。迷走神经刺激主要是通过调节迷走神经末梢乙酰胆碱的释放, 继而激活巨噬细胞而发挥作用, 动物实验研究表明迷走神经刺激可减轻大鼠结肠炎的症状、肠道炎症及组织学评分等指标^[45], 还可减轻炎症细胞的聚集及大鼠结肠炎病死率^[46]。这也提示迷走神经刺激可能是IBD一个潜在的治疗措施。目前运用的迷走神经刺激术是一个有创性的操作, 由外科手术将线圈置于左颈部内的迷走神经上, 并且将刺激装置埋在胸前, 透过仪器来调整刺激装置中的参数与模式, 机器会依照预设模式, 自动刺激迷走神经。一项CD患者迷走神经刺激治疗研究正在进行中。此外, 营养加强胆碱能抗炎通路, 即摄入高脂饮食刺激CCK受体, 也可经迷走神经传出神经及烟碱样受体减轻炎症反应^[47]。

4.2 药物刺激 Galantamine: 是运用于治疗阿尔茨海默病的药物, 为乙酰胆碱酯酶抑制剂及包括 $\alpha 7$ nAChR在内的烟碱能受体变构调节剂, 能通过刺激迷走神经活性, 抑制TNF- α 和IL-6释

放,可抑制炎症反应^[48]。

CNI-1493: 一种被称为CNI-1493的四价丙脒脲,可抑制p38 MAPK磷酸化而减少巨噬细胞炎症因子的释放,其可在炎症因子翻译过程中起抑制作用, Hommes等^[49]临床研究发现,CD患者经CNI-1493治疗12 d,在第4周和第8周,分别有25%和42%的患者达到临床缓解,除1例外内镜下表现均有改善。

GTS-21: 为nAChRs激动剂,在志愿者中,GTS-21予150 mg的剂量,3次/d,治疗3 d,经静脉予小剂量(2 ng/kg)LPS注射,可发现GTS-21血清浓度与TNF- α 、IL-6及IL-1ra血清浓度呈反比^[50,51],提示GTS-21可抑制炎症因子产生,有望成为IBD可能的治疗药物,但尚需进一步研究结果证实。

此外抗抑郁药在小样本的临床研究中发现,其具有改善IBD患者症状的作用^[52]。抗抑郁药用于IBD患者,不仅可以改善、疼痛、抑郁、焦虑、失眠等症状,还可以减轻炎症反应^[53],但其一定的不良反应及患者的接受程度不同限制其在临床上的使用。

5 结论

脑-肠轴可调节胃肠道免疫系统、黏膜炎症和肠道菌群对应激、情绪、环境影响的反应,从而调节胃肠道功能。脑-肠轴中任何环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,尽管还缺乏大样本的人体研究证据,但脑-肠轴仍然被认为是IBD治疗的一个潜在的突破点,保持和重建脑-肠轴平衡可能成为治疗IBD及其他相关肠道炎症的又一革新性的治疗措施。

6 参考文献

- 1 Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? *Bioessays* 2014; 36: 933-939 [PMID: 25145752 DOI: 10.1002/bies.201400075]
- 2 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
- 3 Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 19-30 [PMID: 23123053 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.027]
- 4 Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]

- 5 Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Härle P, Schölmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut* 2006; 55: 1640-1649 [PMID: 17047110 DOI: 10.1136/gut.2006.091322]
- 6 Miller LE, Jüsten HP, Schölmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J* 2000; 14: 2097-2107 [PMID: 11023994 DOI: 10.1096/fj.99-1082com]
- 7 Weidler C, Holzer C, Harbuz M, Hofbauer R, Angele P, Schölmerich J, Straub RH. Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 13-20 [PMID: 15608299 DOI: 10.1136/ard.2003.016154]
- 8 Mei Q, Mundinger TO, Lernmark A, Taborsky GJ. Early, selective, and marked loss of sympathetic nerves from the islets of BioBreeder diabetic rats. *Diabetes* 2002; 51: 2997-3002 [PMID: 12351439 DOI: 10.2337/diabetes.51.10.2997]
- 9 Straub RH, Grum F, Strauch U, Capellino S, Bataille F, Bleich A, Falk W, Schölmerich J, Obermeier F. Anti-inflammatory role of sympathetic nerves in chronic intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 911-921 [PMID: 18308830 DOI: 10.1136/gut.2007.125401]
- 10 Straub RH, Stebner K, Härle P, Kees F, Falk W, Schölmerich J. Key role of the sympathetic microenvironment for the interplay of tumour necrosis factor and interleukin 6 in normal but not in inflamed mouse colon mucosa. *Gut* 2005; 54: 1098-1106 [PMID: 15845563 DOI: 10.1136/gut.2004.062877]
- 11 Magro F, Vieira-Coelho MA, Fraga S, Serrão MP, Veloso FT, Ribeiro T, Soares-da-Silva P. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 216-224 [PMID: 11837726]
- 12 Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Bianchi Porro G, Malliani A. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R224-R232 [PMID: 16123227 DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2005]
- 13 Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, Lomax AE. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 1026-1033 [PMID: 19566829 DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05242.x]
- 14 Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-859 [PMID: 12490958 DOI: 10.1038/nature01321]
- 15 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462 [PMID: 10839541 DOI: 10.1038/35013070]
- 16 O'Mahony C, van der Kleij H, Bienenstock J, Shanahan F, O'Mahony L. Loss of vagal anti-

应用要点

实验研究表明脑-肠轴中任一环节出现问题都会引起肠道结构或者功能的异常,使得将保持和重建脑-肠轴平衡,用于治疗IBD成为可能。

同行评价

本研究立题有依据, 综述内容集中, 观点明确, 阐述了脑-肠轴是IBD治疗的一个潜在的突破点, 对IBD的临床防治有参考意义。

- inflammatory effect: in vivo visualization and adoptive transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1118-R1126 [PMID: 19675277 DOI: 10.1152/ajpregu.90904.2008]
- 17 Miceli PC, Jacobson K. Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24 [PMID: 12742187 DOI: 10.1016/S1566-0702(03)00023-7]
- 18 Ghia JE, Blennerhassett P, Deng Y, Verdu EF, Khan WI, Collins SM. Reactivation of inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2280-2288.e1-4 [PMID: 19272381 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.069]
- 19 Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-2218 [PMID: 18451995 DOI: 10.1172/JCI32849]
- 20 Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, Green JT, Hawkes ND, Swift JL, Srivastava ED, Evans BK, Williams GT, Newcombe RG, Courtney E, Pillai S. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1107-1114 [PMID: 16271342 DOI: 10.1016/S1542-3565(05)00849-9]
- 21 Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2017-2028 [PMID: 12452934 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01359.x]
- 22 Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 334-344 [PMID: 15944073 DOI: 10.1016/j.bbi.2004.09.002]
- 23 Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-275 [PMID: 15133062 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.063388]
- 24 Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1885-1895 [PMID: 22541937 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024]
- 25 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 397-407 [PMID: 21040780 DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023]
- 26 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]
- 27 钱家鸣, 沈冰冰. 肠道菌群与炎症性肠病. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 161-162
- 28 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 29 Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5212-5225 [PMID: 24833851 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5212]
- 30 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 31 Sakai Y, Horiba N, Sakai K, Tozawa F, Kuwayama A, Demura H, Suda T. Corticotropin-releasing factor up-regulates its own receptor gene expression in corticotropic adenoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1229-1234 [PMID: 9100600 DOI: 10.1210/jcem.82.4.3883]
- 32 Cantarella G, Lempereur L, Lombardo G, Chiarenza A, Pafumi C, Zappalà G, Bernardini R. Divergent effects of corticotropin releasing hormone on endothelial cell nitric oxide synthase are associated with different expression of CRH type 1 and 2 receptors. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 837-844 [PMID: 11606324 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704322]
- 33 Correa SG, Riera CM, Spiess J, Bianco ID. Modulation of the inflammatory response by corticotropin-releasing factor. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 85-90 [PMID: 9030902 DOI: 10.1016/S0014-2999(96)00824-2]
- 34 Kresse AE, Million M, Saperas E, Taché Y. Colitis induces CRF expression in hypothalamic magnocellular neurons and blunts CRF gene response to stress in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1203-G1213 [PMID: 11668029]
- 35 Million M, Taché Y, Anton P. Susceptibility of Lewis and Fischer rats to stress-induced worsening of TNB-colitis: protective role of brain CRF. *Am J Physiol* 1999; 276: G1027-G1036 [PMID: 10198347]
- 36 Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407-411.e1 [PMID: 21167161 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.014]
- 37 Shanks N, Windle RJ, Perks PA, Harbuz MS, Jessop DS, Ingram CD, Lightman SL. Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 5645-5650 [PMID: 10779563 DOI: 10.1073/pnas.090571897]
- 38 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]
- 39 Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004; 53: 501-506 [PMID: 15016743 DOI: 10.1136/gut.2003.024174]
- 40 Agostini A, Benuzzi F, Filippini N, Bertani A, Scarcelli A, Farinelli V, Marchetta C, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Campieri M, Nichelli P. New insights into the

- brain involvement in patients with Crohn's disease: a voxel-based morphometry study. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 147-e82 [PMID: 22998431 DOI: 10.1111/nmo.12017]
- 41 Agostini A, Filippini N, Benuzzi F, Bertani A, Scarcelli A, Leoni C, Farinelli V, Riso D, Tambasco R, Calabrese C, Rizzello F, Gionchetti P, Ercolani M, Nichelli P, Campieri M. Functional magnetic resonance imaging study reveals differences in the habituation to psychological stress in patients with Crohn's disease versus healthy controls. *J Behav Med* 2013; 36: 477-487 [PMID: 22752251 DOI: 10.1007/s10865-012-9441-1]
 - 42 Hong JY, Labus JS, Jiang Z, Ashe-McNalley C, Dinov I, Gupta A, Shi Y, Stains J, Heendeniya N, Smith SR, Tillisch K, Mayer EA. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PLoS One* 2014; 9: e84564 [PMID: 24416245 DOI: 10.1371/journal.pone.0084564]
 - 43 Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 653-662 [PMID: 19910123 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004]
 - 44 Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 208-221 [PMID: 23360102 DOI: 10.1111/nmo.12076]
 - 45 Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci* 2011; 160: 82-89 [PMID: 21071287 DOI: 10.1016/j.autneu.2010.10.007]
 - 46 de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, Berthoud HR, Uematsu S, Akira S, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol* 2005; 6: 844-851 [PMID: 16025117 DOI: 10.1038/ni1229]
 - 47 Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029 [PMID: 16216887 DOI: 10.1084/jem.20042397]
 - 48 Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al-Abed Y, Tracey KJ. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 41-45 [PMID: 18639629 DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.011]
 - 49 Hommes D, van den Blink B, Plasse T, Bartelsman J, Xu C, Macpherson B, Tytgat G, Peppelenbosch M, Van Deventer S. Inhibition of stress-activated MAP kinases induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 7-14 [PMID: 11781274]
 - 50 Kox M, Pompe JC, Gordinou de Gouberville MC, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CW, Pickkers P. Effects of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on the innate immune response in humans. *Shock* 2011; 36: 5-11 [PMID: 21368716 DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182168d56]
 - 51 The FO, Boeckxstaens GE, Snoek SA, Cash JL, Bennink R, Larosa GJ, van den Wijngaard RM, Greaves DR, de Jonge WJ. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* 2007; 133: 1219-1228 [PMID: 17919496 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.022]
 - 52 Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, Andrews JM. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 93 [PMID: 22816728 DOI: 10.1186/1471-230X-12-93]
 - 53 Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. "It doesn't do any harm, but patients feel better": a qualitative exploratory study on gastroenterologists' perspectives on the role of antidepressants in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 38 [PMID: 17892587 DOI: 10.1186/1471-230X-7-38]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀

背景资料

近些年关于干细胞移植临床治疗肝硬化的研究报道越来越多, 其临床疗效逐渐得到证实, 但仍有一些问题尚未解决, 比如如何促进干细胞向肝脏归巢定植。

刘莹, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

周晓玲, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀, 柳州市中医医院脾胃病科 广西壮族自治区柳州市 545001

谢胜, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530023

刘莹, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肝病的研究。

广西科学研究与技术开发计划基金资助项目,

No. 桂科攻1298003-2-10

作者贡献分布: 刘莹与周晓玲对此文所作贡献均等; 周晓玲为课题总负责人; 此课题由周晓玲与谢胜设计; 实验过程由刘莹、李泽鹏、侯秋科、陈峭、李灿及韦金秀操作完成; 周晓玲、谢胜及侯秋科进行实验指导; 数据分析由刘莹与李泽鹏完成; 本论文写作由刘莹、周晓玲及李泽鹏完成。

通讯作者: 周晓玲, 副主任医师, 硕士生导师, 545001, 广西壮族自治区柳州市解放北路32号, 柳州市中医医院脾胃病科。
zxl_lz@163.com

电话: 0772-5357201

收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2015-01-10

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 1298003-2-10

Correspondence to: Xiao-Ling Zhou, Associate Chief Physician, Department of Spleen and Stomach Diseases, TCM Hospital of Liuzhou City, 32 Jiefang North Road, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zxl_lz@163.com

Received: 2014-12-11 Revised: 2015-01-10

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) in cirrhotic rats.

METHODS: BMSCs were labeled with DAPI. Forty cirrhotic rats were randomly divided into four groups (15 cirrhotic rats in each group): A, B, C and D. Group A underwent BMSC transplantation, group B was given Jisheng Shenqi decoction combined with BMSC transplantation, group C received injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) combined with BMSC transplantation, and group D was treated with Jisheng Shenqi decoction. After 4 wk of treatment, liver tissues of rats in each group were taken to observe pathological changes, and cells labeled with DAPI were counted under a fluorescence microscope.

RESULTS: After treatment, two rats were dead in each of groups A and B. In group C, 4 rats were dead. Under the fluorescence microscope ($\times 100$), the counts of cells labeled with DAPI in the four groups were 7.31 ± 1.55 , 20.85 ± 3.21 , 15.82 ± 1.89 , and 0.00 ± 0.00 ,

Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats

Ying Liu, Xiao-Ling Zhou, Sheng Xie, Ze-Peng Li, Qiu-Ke Hou, Qiao Chen, Can Li, Jin-Xiu Wei

Ying Liu, Postgraduate Research Institute, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Xiao-Ling Zhou, Ze-Peng Li, Qiu-Ke Hou, Qiao Chen, Can Li, Jin-Xiu Wei, Department of Spleen and Stomach Diseases, TCM Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Sheng Xie, Department of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Science and Technology Development

同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

respectively. The numbers of cells labeled with DAPI in groups B and C were significantly higher than that in group A ($P < 0.01$), and the number in group B was significantly higher than that in group C ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Jisheng Shenqi decoction can effectively promote BMSC homing to the liver after BMSC transplantation, and is safe and feasible.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jisheng Shenqi decoction; Stem cell transplantation; Liver cirrhosis; Homing; Animal experiment

Liu Y, Zhou XL, Xie S, Li ZP, Hou QK, Chen Q, Li C, Wei JX. Effect of Jisheng Shenqi decoction on homing of stem cells to the liver after bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in cirrhotic rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1104-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1104>

摘要

目的: 探究济生肾气汤对移植后的干细胞在肝硬化大鼠肝脏中归巢定植能力的影响。

方法: 将分离培养得到的大鼠骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)采用DAPI荧光标记, 然后将造模成功的肝硬化大鼠随机分为A、B、C、D 4组, 每组各15只。A组大鼠单纯采用BMSCs移植治疗; B组采用济生肾气汤中药灌胃联合BMSCs移植治疗; C组采用注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)联合BMSCs移植治疗; D组单纯采用济生肾气汤中药灌胃作为对照。4 wk后分别取4组大鼠肝组织做冰冻切片, 并于荧光显微镜下观察肝组织中DAPI标记的细胞计数。

结果: 治疗后, A、B、C、D组大鼠死亡数量分别为2、2、4、0只。A、B、C、D 4组大鼠荧光显微镜(100倍视野)下观察到细胞计数分别为 7.31 ± 1.55 个、 20.85 ± 3.21 个、 15.82 ± 1.89 个、 0.00 ± 0.00 个。组间比较显示: B组、C组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于A组($P < 0.01$); B组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于C组($P < 0.01$)。

结论: 济生肾气汤可有效促进移植后的干细

胞向肝脏归巢定植且安全性良好。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 济生肾气汤; 干细胞移植; 肝硬化; 归巢; 动物实验

核心提示: 本研究通过观察联合不同干预条件下骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells)移植后大鼠肝组织内DAPI标记的细胞计数, 证实了济生肾气汤可有效促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植且安全性良好。

刘莹, 周晓玲, 谢胜, 李泽鹏, 侯秋科, 陈峭, 李灿, 韦金秀. 济生肾气汤对干细胞移植后肝硬化大鼠干细胞归巢能力的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1104-1109 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1104.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1104>

0 引言

肝硬化(liver cirrhosis)是由一种或多种病因引起肝脏慢性、进行性、弥漫性病变。其主要病理变化是在肝细胞广泛变性坏死的基础上产生肝脏纤维组织大量增生, 并形成再生结节和假小叶, 导致正常肝小叶结构和血管解剖的破坏。该病早期可无明显临床症状, 逐渐发展则可出现肝功能损害和门静脉高压的相应表现, 晚期可出现上消化道出血、肝性脑病等多种并发症。肝硬化是一种全球性疾病, 每年全世界有数十万人死于肝硬化。对于肝硬化的治疗, 除了肝移植之外, 迄今没有令人满意的治疗方法, 而肝移植由于存在供肝短缺、手术损伤、免疫排斥、高额费用等缺点, 其临床应用严重受限。

近些年来多项研究^[1-5]均表明, 干细胞移植对于改善终末期肝病患者的症状、肝脏炎症以及纤维化评分、肝功能指标等方面具有良好的临床疗效。但干细胞移植治疗仍存在一些问題亟待解决, 其中如何促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植即是亟待解决的问题之一。我们进行的前期研究^[6]表明, 联合济生肾气汤的干细胞移植较单纯的干细胞移植能够更好的改善肝硬化患者的生化指标及肝脏的病理状态。因此我们提出假设, 济生肾气汤提高干细胞移植疗效的机制是否与改善移植后的干细胞向肝脏定植归巢能力相关, 并设计此次研究予以验证。

□ 研发前沿

多项临床研究表明: 粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)可以有效的促进骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠的肝脏迁移。但其临床有效性及安全性尚未得以验证。近些年逐渐涌现一些关于中药在干细胞移植过程中协同增效的临床报道, 但机制尚未明确。

□ 相关报道

临床研究表明, 联合济生肾气汤的干细胞移植较单纯的干细胞移植能够更好的改善肝硬化患者的生化指标及肝脏的病理状态。

创新亮点

本研究通过与疗效得到认可的G-CSF相对比, 证实济生肾气汤改善干细胞归巢的有效性和安全性, 同时验证了济生肾气汤在干细胞移植当中协同增效的机制之一。

1 材料和方法

1.1 材料 4周龄大鼠10只, 雌雄不限, 质量为70-92 g[提取骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)用]; 健康成年SD大鼠68只, 雌雄不限, 体质量为192-236 g. 所有动物均由广西中医药大学实验动物中心提供. 动物合格证号: 桂医动字第11004号. 分离干细胞采用的低糖DMEM培养基、胎牛血清及胰蛋白酶均购自美国Gibico公司; 抗大鼠CD29-PE、抗大鼠CD45-PE、抗大鼠CD90.1-PE、CD34-PE均购自美国BioLegend公司; 4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)购自美国Roche公司; 荧光显微镜购自日本Olympus公司; 流式细胞仪购自美国BD公司. 济生肾气汤的制备: 熟地黄80 g、山茱萸40 g、山药40 g、泽泻30 g、茯苓30 g、丹皮30 g、肉桂10 g、附子10 g、车前子20 g、牛膝20 g(以上药物由天津三延公司生产的三延牌中药煎煮机进行煎煮). 以上中药以大火煎开, 文火水煎2次过滤去渣, 合并水煎液后在中药液体包装机中浓缩成后放入4℃冰箱保存备用.

1.2 方法

1.2.1 肝硬化大鼠造模: 参照文献[7,8], 对健康成年SD大鼠腹腔注射50%的橄榄油CCl₄溶液(橄榄油与CCl₄的体积比为1:1), 剂量以1 mL/kg大鼠腹部皮下注射起始, 1次/3 d, 逐渐增加到3 mL/kg, 根据大鼠体质量变化调整剂量, 以体质量不增加或者轻度降低为准, 注射2 mo后取肝组织活检, 通过肝脏组织病理学证实模型成功.

1.2.2 BMSCs分离、培养和鉴定: 将4周龄大鼠, 用异氟烷腹腔注射深度麻醉处死后, 于无菌条件下分离出大鼠的股骨和胫骨, 取其骨髓细胞制成单细胞悬液, 用加10%胎牛血清DMEM/F12细胞培养液, 接种于75 cm²的培养瓶中, 置于37℃, 50 mL/L CO₂饱和湿度的恒温培养箱中培养, 3 d后首次换液, 以后每2-3 d换液1次, 7-10 d细胞生长融合, 经0.25%胰酶消化, 1:2传代, 其后一般3 d传代1次, 选取生长良好的P3代细胞进行实验. 之后分别加入PE标记的CD29、CD34、CD45和CD90单克隆荧光抗体, 同型对照, 室温避光孵育, 应用流式细胞仪检测BMSCs的表面标志.

1.2.3 BMSCs的标记: 取P3代BMSCs, 待细胞60%-70%融合时, 培养液中加入浓度为1 μg/

mL DAPI溶液, 孵育12 h后用PBS洗涤至少6次, 去除未与细胞结合的DAPI, 在荧光显微镜下观察细胞标记情况.

1.2.4 BMSCs移植: 分别将分离、培养、鉴定并标记好的P3代BMSCs悬液1.5 mL, 经大鼠的鼠尾静脉缓慢的注入大鼠体内中. 移植数量为2×10⁶/只.

1.2.5 分组处理及观察: 将造模成功的肝硬化大鼠随机分为A、B、C、D 4组. (1)A组大鼠单纯采用BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; (2)B组采用济生肾气汤中药灌胃联合BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; 灌胃: 分别于干细胞移植前后各1 wk, 采用浓煎保存的济生肾气汤中药灌胃, 3 mL/次, 1次/d(上午9点), 共灌胃14次; (3)C组采用注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)联合BMSCs移植治疗. 经尾静脉注入1.5 mL约含2×10⁶的BMSCs; G-CSF注射方法: 于干细胞移植后1 wk内采用G-CSF皮下注射, 1次/d(上午9点), 共注射7次, 每次注射10 μg/(kg·d); (4)D组采用济生肾气汤中药灌胃治疗, 1次/d. 治疗4 wk后分别取4组大鼠肝组织做冰冻切片, 并于荧光显微镜下观察肝组织中DAPI标记的细胞计数.

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件进行相关统计分析. 观察到的荧光干细胞数以mean±SD表示, 组间均数比较采用单因素方差分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验动物情况 肝硬化造模过程中共死亡大鼠8只, 存活60只. 造模成功的肝硬化大鼠肝组织病理学可见假小叶的形成(图1), 日常表现为精神差, 食欲差, 喜卧少动. 将造模成功的60只大鼠随机分为A、B、C、D 4组, 每组各15例. 在治疗过程中, A组大鼠死亡2只, 均发生在干细胞移植后第2天; B组大鼠死亡2只, 1只发生在干细胞移植后第2天, 1只发生在干细胞移植后第3天; C组死亡4只, 1只死亡在干细胞移植后第2天, 2只发生在干细胞移植后第3天, 1只发生在干细胞移植后第4天. D组死亡0只.

2.2 BMSCs分离、培养和鉴定结果 原代培养的BMSCs, 多为不规则形状, 胞核较大, 此后贴壁生长的细胞呈集落样生长, 悬浮的细胞随着换液逐渐被去掉, 生长良好的P3代细胞呈梭状,

表 1 4 wk后4组大鼠肝组织中DAPI标记的细胞计数情况

分组	大鼠数量(n)	DAPI标记的细胞计数(个/100倍视野)
A组	13	7.31 ± 1.55
B组	13	20.85 ± 3.21 ^b
C组	11	15.82 ± 1.89 ^{bd}
D组	15	0.00 ± 0.00

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 单纯骨髓间充质干细胞移植组; B组: 济生肾气汤中药灌胃联合骨髓间充质干细胞移植; C组: 注射G-CSF联合骨髓间充质干细胞移植; D组: 济生肾气汤灌胃对照组.

应用要点

本研究通过小样本研究证实了济生肾气汤可以有效改善干细胞的归巢, 而且安全可行, 对于其进一步的临床研究以及联合中药治疗的干细胞移植治疗肝硬化的中西医结合方案的初定提供了一定的依据.

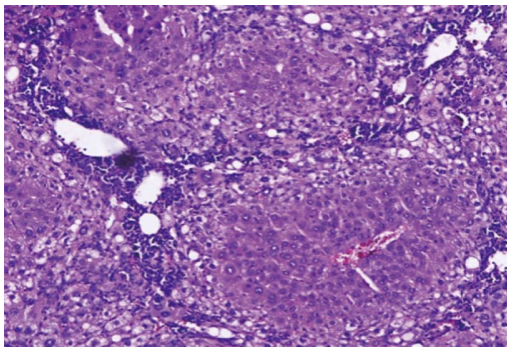


图 1 造模成功的肝硬化大鼠肝脏病理情况.

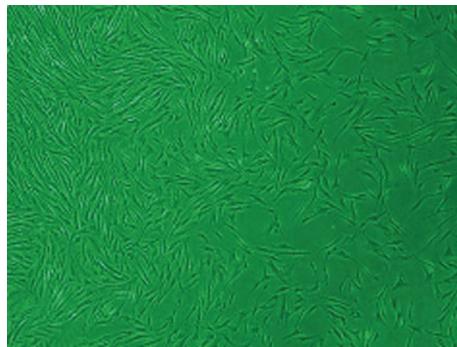


图 2 生长良好的P3代细胞呈形态一致的梭状.

且细胞形态更趋于一致(图2). 流式细胞仪检测表面抗原特性, 结果显示CD34、CD45的阳性率分别为0.38%、0.62%, CD29、CD90的阳性率分别为97.30%、98.50%, 说明传代贴壁生长的梭形细胞是骨髓中区别于造血干细胞的另一群处于未分化状态的非定向干细胞-BMSCs.

2.3 DAPI标记的干细胞计数情况 干细胞移植4 wk后, A、B、C、D 4组大鼠荧光显微镜(100倍视野)下观察到肝组织中DAPI标记的细胞计数分别为7.31个±1.55个、20.85个±3.21个、15.82个±1.89个、0.00个±0.00个. 组间比较显示: B组、C组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于A组($P < 0.01$); 且B组大鼠荧光显微镜下观察到的细胞计数明显多于C组($P < 0.01$)(表1).

3 讨论

干细胞是指具有无限增殖和自我更新能力, 并能产生至少一种高度分化子代细胞的细胞群体. 目前用于疾病治疗的干细胞主要包括骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)及未分类的混合细胞. MSCs来源广泛, 可由多种组织(如骨髓、脐血、胎

肝、肺及脂肪等) 中分离得到, 并具有分化为多种组织(如骨、脂肪、心肌、肝等)的能力^[9-13], 已成为组织修复工程的研究热点. 研究^[14]证实: MSCs经静脉注射到体内后, 可迁移定植到很多组织当中, 如肝脏、脾脏、肌肉、骨髓、肾脏以及肺脏. 我国是一个肝炎大国, 而肝硬化是大多数肝病患者疾病进展的终末阶段, 患者疾病进展至肝功能失代偿, 出现腹水、黄疸、消化系出血、感染、肝肾综合征和肝性脑病等严重并发症, 进而危及患者生命. 迄今为止, 肝移植被认为是肝硬化唯一有效的治疗方法, 但存在肝源短缺、费用昂贵和手术风险大等问题, 难以推广应用. 干细胞在一定条件下能够分化为肝样细胞, 替代和补充损伤肝细胞的作用, 为肝硬化患者的细胞治疗提供了新思路. 目前干细胞移植治疗肝硬化已在国内多家医院开展, 并展现出良好的临床疗效^[2-5].

移植后的干细胞定植于肝脏, 并分化为肝组织细胞, 从而代替损伤及死亡的肝细胞, 恢复肝脏的功能, 这是我们预期的目标. 但如何促进移植后的干细胞有效的向损伤的肝组织中归巢定植仍是一个需要解决的问题. G-CSF能与粒细胞及单核巨噬细胞系的前体细胞表

名词解释

DAPI: 是一种荧光染料, 脂溶性, 能够穿透细胞膜深入细胞核, 染色较牢固, 是观测细胞在体内分布和存在的重要手段, 缺点是不能观测细胞动态; 干细胞的归巢能力: 指移植后的BMSCs向肝脏组织迁移和定植的能力。

面特异性受体结合, 促进其增殖分化, 产生中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及单核巨噬细胞。有研究^[15,16]显示了G-CSF可以促进骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠的肝脏迁移。其机制被认为是: G-CSF可以改变细胞因子的水平, 而肝脏是多种细胞因子的靶器官, 故可能通过细胞因子对肝脏产生直接或间接的影响; 同时, G-CSF可以动员干细胞入血, 故动员的肝系相关的干细胞可能归巢入肝脏, 参与肝再生^[17]。在本研究中, 我们可以看出联合注射G-CSF组的BMSCs移植组较单纯采用BMSCs移植组, 在移植后2 wk观察到的DAPI标记的细胞计数明显增多, 也证实了G-CSF有促进干细胞向肝脏定植归巢的能力。

肝硬化在祖国医学中称为积聚、痞块、水臌、单臌胀等。通过临床实践, 观察到肝硬化的患者久病以“正虚”为特点, 可表现为肝、脾、肾的亏虚。济生肾气丸源于宋代严用和的《济生方》, 是在张仲景创制的经方金匱肾气丸基础上加用车前子、牛膝化裁而成, 该方组方严谨, 配伍精当, 方药组成包括: 熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、茯苓、丹皮、肉桂、附子、车前子、牛膝。本方有填精补肾、温阳利水的功效, 对于临床上肝硬化有肝肾不足兼水湿不化者尤其合适。本方通过填补肾水以滋养肝木, 温通肾阳以助肝气升发, 虽以补为主, 但补中有泻无壅滞之嫌; 虽可利水, 但利中有补无伤阴之弊。我们多年临床观察发现, 济生肾气汤治疗肝硬化安全有效, 前期研究^[6]表明, 联合济生肾气丸能够明显提高干细胞移植的临床治疗效果, 包括肝功能、肝Child-Pugh评分以及肝脏病理的改善。但作用机制尚不明确, 我们考虑是否与促进干细胞向肝脏定位移植有关。本研究中, 联合济生肾气汤中药灌胃组的大鼠肝组织中观察到的DAPI标记的细胞计数较单纯采用干细胞移植及联合注射G-CSF组明显增多, 可以证实济生肾气汤可以促进移植后的干细胞向肝脏定植归巢。

在安全性方面, 4组当中C组(联合注射G-CSF组)大鼠死亡最多, 死亡4只; A、B组均为死亡2只, 大鼠死亡均发生在干细胞移植后2-3天内(考虑与干细胞移植相关); D组无大鼠死亡。由此可以看出联合济生肾气汤灌胃的干细胞移植较联合注射G-CSF的干细胞移植更加安全。

尽管如此, 本研究仍为小样本量的研究,

对于济生肾气汤改善移植后干细胞肝脏归巢定植能力的机制, 也需进一步深化研究。且出于伦理学考虑, 目前关于干细胞归巢的研究尚停留在动物试验层面, 其在人体内的情况是否相同或类似, 仍有待将来的研究不断的完善和证实。

参考文献

- 1 张在祺, 姚鹏, 杨大伟, 张成平. Fibroscan对自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化的疗效评估. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1630-1637
- 2 乔飞, 张馨, 盛云峰, 耿家宝, 陈小军, 钟晶, 赵颖, 隋云华, 何长伦, 高蕾, 汪茂荣. 脐带血干细胞治疗肝硬化失代偿期疗效观察. 中国肝脏病杂志 2011; 3: 10-13
- 3 梁丽, 顾福嘉, 黄国美, 杨大平, 张玲玲, 袁军. 脐血干细胞移植治疗失代偿期肝硬化效果观察. 郑州大学学报(医学版) 2014; 49: 552-555
- 4 郭健, 陈洪, 王智. 干细胞移植治疗肝硬化Meta分析. 东南大学学报(医学版) 2013; 32: 429-436
- 5 周晓玲, 谢胜, 侯秋科, 李灿. 脐血干细胞移植治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究. 成都医学院学报 2013; 8: 571-574
- 6 周晓玲, 谢胜, 陈峭, 侯秋科. 脐血干细胞移植结合补益肾气利湿法治疗ChildA、B级肝硬化的疗效及机制探讨. 实用临床医药杂志 2014; 18: 25-28
- 7 高琳琳, 关方霞, 郑鹏远, 杨波, 迟连凯, 梁硕, 邹润钦, 刘志强. 人羊膜脐带源性间充质干细胞对大鼠肝硬化的治疗作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 916-922
- 8 张贵阳, 杨卫平, 陈皓. 肝硬化动物模型构建的研究进展. 外科理论与实践 2008; 3: 26-29
- 9 Battiwalla M, Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2009; 11: 503-515 [PMID: 19728189 DOI: 10.1080/14653240903193806]
- 10 Ni WF, Yin LH, Lu J, Xu HZ, Chi YL, Wu JB, Zhang N. In vitro neural differentiation of bone marrow stromal cells induced by cocultured olfactory ensheathing cells. *Neurosci Lett* 2010; 475: 99-103 [PMID: 20347932 DOI: 10.1016/j.neulet.2010.03.056]
- 11 Gang EJ, Hong SH, Jeong JA, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H. In vitro mesengenic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 102-108 [PMID: 15358221 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.06.111]
- 12 Goodwin HS, Bicknese AR, Chien SN, Bogucki BD, Quinn CO, Wall DA. Multilineage differentiation activity by cells isolated from umbilical cord blood: expression of bone, fat, and neural markers. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 581-588 [PMID: 11760145 DOI: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11760145]
- 13 Gang EJ, Jeong JA, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H. Skeletal myogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood. *Stem Cells* 2004; 22: 617-624 [PMID: 15277707 DOI: 10.1634/stemcells.22-4-617]
- 14 Rochefort GY, Delorme B, Lopez A, Hérault O, Bonnet P, Charbord P, Eder V, Domenech J. Multipotential mesenchymal stem cells are

- mobilized into peripheral blood by hypoxia. *Stem Cells* 2006; 24: 2202-2208 [PMID: 16778152 DOI: 10.1634/stemcells.2006-0164]
- 15 金世柱, 韩明子, 王新红. 分泌型与包涵体型G-CSF促进骨髓单个核细胞向肝脏迁移比较. *胃肠病学与肝脏病学杂志* 2008; 17: 639-641
- 16 金世柱, 韩明子, 孙立影, 耿莹, 洪钰. 粒细胞集落刺激因子促进自体骨髓单个核细胞向急性肝损伤小鼠肝脏迁移的实验研究. *胃肠病学与肝脏病学杂志* 2008; 17: 230-233
- 17 金世柱, 韩明子. 骨髓间充质干细胞免疫调节作用的研究进展. *胃肠病学* 2007; 12: 308-310

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价
本文就济生肾气汤提高干细胞移植疗效的机制展开研究, 创新性较好。本文发现济生肾气汤可有效促进移植后的干细胞向肝脏归巢定植且安全性良好, 对进一步的临床研究提供了实验依据, 学术价值较好。

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。

吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元

背景资料

鉴于阿片类依赖胃肠道的损伤得不到及时纠正, 可影响阿片类依赖患者的整体戒毒治疗水平, 因此, 非常有必要全面揭示阿片类依赖(包括躯体依赖和精神依赖)状态下消化系统损伤的机制, 又特别因为溃疡性上消化道出血已成为吸毒者临床致死原因之一, 而多巴胺(dopamine, DA)作为胃肠道的一种重要神经递质通过与其受体结合, 在消化系统多种功能中发挥着重要的作用, 同时胃肠多巴胺系统(递质及其受体)的改变亦与消化系统多种疾病如溃疡、出血等密切相关, 但目前在阿片类依赖消化系统损害中, 关于DA递质及其受体变化的研究尚未见文献报道。

徐靖宇, 遵义医学院附属医院消化内科 贵州省遵义市 563099

白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元, 遵义医学院细胞生物学与遗传学教研室 贵州省遵义市 563003

徐靖宇, 讲师, 主要从事消化系统癌症及阿片类药物成瘾的研究。国家自然科学基金资助项目, No. 30860373

作者贡献分布: 本课题由徐靖宇、余守洋及罗素元设计; 研究过程由徐靖宇、白威峰、涂平及刘兴宇完成; 研究所用试剂由罗素元提供; 数据分析由徐靖宇与白威峰完成; 本论文写作由徐靖宇与罗素元完成。

通讯作者: 罗素元, 教授, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路201路, 遵义医学院细胞生物学与遗传学教研室。swx_100@163.com

电话: 0851-28609552

收稿日期: 2014-12-10 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats

Jing-Yu Xu, Wei-Feng Bai, Ping Tu, Xing-Yu Liu, Shou-Yang Yu, Su-Yuan Luo

Jing-Yu Xu, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563099, Guizhou Province, China

Wei-Feng Bai, Ping Tu, Xing-Yu Liu, Shou-Yang Yu, Su-Yuan Luo, Department of Cell Biology and Genetics, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30860373

Correspondence to: Su-Yuan Luo, Professor, Department of Cell Biology and Genetics, Zunyi Medical College, 201 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. swx_100@163.com

Received: 2014-12-10 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of action of dopamine in gastrointestinal injury in morphine-dependent rats.

METHODS: A conditioned place preference (CPP) model was established by injecting rats with increasing doses of morphine. The rats were divided into two groups: a model group (M) and a saline group (N). Ten rats in each group were killed to detect the DA contents in the stomach and duodenum with a fluorescence spectrophotometer. The other 10 rats were used to test the expression levels of D2 receptor in the gastric cardia, body, pylorus and duodenum by Western blot.

RESULTS: The expression of DA in the stomach and duodenum was significantly lower in the model group than in the control group ($18.41 \text{ ng/g} \pm 0.62 \text{ ng/g}$ vs $32.01 \text{ ng/g} \pm 0.61 \text{ ng/g}$, $9.01 \text{ ng/g} \pm 2.37 \text{ ng/g}$ vs $17.31 \text{ ng/g} \pm 2.58 \text{ ng/g}$, $P < 0.01$). The expression of D2R in the gastric cardia, gastric body and duodenum was significantly higher in the morphine dependent group than in the control group (0.67 ± 0.05 vs 0.43 ± 0.08 , 0.53 ± 0.08 vs 0.33 ± 0.07 , 0.61 ± 0.07 vs 0.44 ± 0.05 , $P < 0.01$).

CONCLUSION: There is an obvious link between the pathological injury in gastrointestinal tissue and the DA system change in morphine-dependent rats.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Morphine dependence; Stomach; Duodenum; Dopamine; Dopamine D2 receptor

Xu JY, Bai WF, Tu P, Liu XY, Yu SY, Luo SY. Changes of dopamine content and D2 receptor expression in gastrointestinal tissues of morphine-dependent rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1110-1114
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1110.asp>
 DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1110>

同行评议者
 吴云飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

摘要

目的: 探讨吗啡依赖胃肠损伤的多巴胺(dopamine, DA)能作用机制。

方法: 吗啡剂量递增皮下注射训练10 d, 建立大鼠吗啡条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)模型, 生理盐水对照组(normal saline, NS)组和吗啡模型组(模型组)各取10只断头处死, 取胃和十二指肠黏膜, 荧光分光光度法检测其DA含量; 另再取10只, 采用Western blot检测其胃(胃贲门、胃体和幽门)和十二指肠组织多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R)蛋白的表达。两组计量资料比较采用 t 检验。

结果: 模型组大鼠胃、十二指肠DA含量($18.41 \text{ ng/g} \pm 0.62 \text{ ng/g}$ 、 $9.01 \text{ ng/g} \pm 2.37 \text{ ng/g}$)较NS组($32.01 \text{ ng/g} \pm 0.61 \text{ ng/g}$ 、 $17.31 \text{ ng/g} \pm 2.58 \text{ ng/g}$)显著减少(胃: $t = 49.765$, $P = 0.000$; 十二指肠: $t = 7.485$, $P = 0.000$); 而模型组胃贲门、胃体和十二指肠的D2R平均光密度值(0.67 ± 0.05 、 0.53 ± 0.08 和 0.61 ± 0.07)较NS组(0.43 ± 0.08 、 0.33 ± 0.07 和 0.44 ± 0.05)明显升高(胃贲门: $t = 7.557$, $P = 0.001$; 胃体: $t = 6.859$, $P = 0.000$; 十二指肠: $t = 6.188$, $P = 0.001$); 胃幽门变化差异无统计学意义($t = 0.84$, $P = 0.43$)。

结论: 吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变(递质和D2R受体)具有一定的相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吗啡依赖; 胃; 十二指肠; 多巴胺; 多巴胺D2受体

核心提示: 既往研究数据显示, 阿片类(海洛因、吗啡、鸦片等)依赖者脱(戒)毒期间上消化道疾病检出率明显增高, 而胃肠道多巴胺及其受体的改变与消化系统多种疾病的发生密切相关。据此, 推测吗啡依赖胃肠损伤与胃肠多巴胺系统的改变具有一定的相关性。

徐靖宇, 白威峰, 涂平, 刘兴宇, 余守洋, 罗素元. 吗啡依赖大鼠胃肠多巴胺递质和D2受体的改变. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1110-1114 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1110.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1110>

0 引言

阿片类(鸦片、海洛因、吗啡等)滥用对人体

的危害涉及机体的多个系统, 虽然神经系统首当其冲, 但消化系统的损害也相当严重及普遍。阿片类依赖者脱(戒)毒期间上消化道疾病(胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等)检出率明显增高^[1], 溃疡性上消化道出血已成为吸毒者临床致死原因之一^[2]。因此, 非常有必要全面揭示阿片类依赖(包括躯体依赖和精神依赖)状态下消化系统损伤的机制, 但目前相关的研究主要集中在消化系统的细胞因子、神经肽以及个别胃肠激素等。多巴胺(dopamine, DA)作为胃肠道的一种重要神经递质通过与其受体结合, 在消化系统多种功能中发挥着重要的作用^[3], 同时胃肠多巴胺系统(递质和其受体)的改变亦与消化系疾病密切相关^[4], 但目前在阿片类依赖消化系统损害中, 关于DA递质及其受体变化的研究尚未见文献报道。本文通过观察吗啡诱导条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)(一种精神依赖动物模型)大鼠胃和十二指肠DA递质和多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R)的变化(说明: 选取D2R是因为已发现在吗啡依赖大鼠脑的多个部位有改变), 探讨吗啡依赖胃肠损伤的DA能作用机制, 旨在为阿片类依赖消化系统功能紊乱的临床治疗提供相应的依据。

1 材料和方法

1.1 材料 8周龄♂SD大鼠(Sprague-Dawley rats, SD)(120-140 g), 购自第三军医大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(渝)20007-0005。盐酸吗啡注射液, 规格10 mg/mL, 沈阳第一制药厂, 批号: TD2006-0028; D2受体一抗(Chemicon公司); 荧光分光光度计(HITACHI公司); 条件性位置偏爱装置(上海吉量软件科技有限公司); 通用型电泳仪(Bio-Rad, USA); JY92-II 超声波细胞粉碎机(上海新芝生物技术研究所)。

1.2 方法

1.2.1 建立大鼠吗啡CPP模型: 大鼠在动物房适应性饲养1 wk后, 首先进行天然偏爱测试(d1-3): 打开CPP箱隔板, 将数十只大鼠放入其中每天自由穿梭15 min, 连续3 d, 每天记录大鼠在黑白箱中的时间, 剔除对白箱或黑箱有明显偏爱的大鼠, 确定大鼠自然偏爱黑箱, 故将白箱作为伴药箱。取40只筛选合格的大鼠按随机数字表法分为2组, 即生理盐水对照组(NS组)和吗啡模型组(模型组), 每组20只。条件训练(d4-13): 插上隔板使黑白箱分隔, 模型组大

■研究前沿

阿片类依赖的机制及其治疗一直是国内外戒毒领域研究的重点和热点, 尤其是脱(戒)毒后复吸的原因和机制。然而, 如何减轻阿片类戒断后精神依赖并防止复吸仍是目前亟待解决的难题。吗啡作为临床常用的一种镇痛药, 虽然有相当的医疗价值, 但其成瘾性及其脱毒后的复吸阻碍了其在临床的广泛应用。

■相关报道

DA及其一系列类似物能防止大鼠实验性胃溃疡和十二指肠溃疡的产生, 而多巴胺受体拮抗剂则能诱发大鼠产生胃溃疡和十二指肠溃疡; 十二指肠溃疡患者的十二指肠黏膜DA含量减少, 而受体结合部位却明显增加。

■创新亮点

本实验观察到正常大鼠胃和十二指肠含有一定量的DA递质和多巴胺受体亚型2(dopamine D2 receptor, D2R),但在吗啡精神依赖模型大鼠胃和十二指肠黏膜组织中的DA含量均减少;而胃贲门、胃体和十二指肠组织中D2R的表达量上调,再结合在模型组大鼠胃和十二指肠出血明显多于NS对照组的肉眼所见,提示吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变具有一定的相关性。

表 1 各时间点两组大鼠白箱停留时间 ($n = 20$, mean \pm SD, min)

分组	训练前	训练后	t 值	P 值
生理盐水对照组	453 \pm 54	464 \pm 43		
模型组	448 \pm 47	530 \pm 36	3.305	0.004
t 值		2.579		
P 值		0.020		

鼠采用吗啡剂量递增法颈背部皮下注射,连续10 d(起始剂量为10 mg/kg,至d13为100 mg/kg),每天注射吗啡20 min后放入白箱训练40 min,NS组注射等量NS同法训练。测试(d15):在末次训练后48 h,两组大鼠行CPP测试,以确认吗啡CPP模型建立成功。

1.2.2 多巴胺递质含量检测: CPP测试确认模型建立成功后各组取10只大鼠麻醉剖腹,首先肉眼观察两组大鼠胃和十二指肠出血情况后,置冰盒取胃和十二指肠(近幽门1.5 cm长),用生理盐水冲洗其内容物,滤纸擦干,再取胃和十二指肠黏膜组织,称其质量,采用荧光分光光度法测定^[5]:加入3 mL酸化正丁醇,冰水中超声粉碎匀浆,震荡5 min后离心5 min (3000 r/min);取上清液2.5 mL,加3 mL正庚烷、1.2 mL 0.1 mol/L盐酸,震荡5 min后离心5 min(3000 r/min);取水相0.5 mL,加入1/15 mol/L, pH 7.2 PBS 1.7 mL、碘试剂0.1 mL,再静置2 min;加0.5 mL碱性亚硫酸钠,再静置2 min;加入0.6 mL的6 mol/L醋酸,在沸水中2 min,在冷水中冷却;最后加入0.1 mL 45%磷酸并沸水浴15 min,在荧光计上以325 nm激发,在375 nm处测量荧光强度,比照DA标准品,计算各样品中DA的含量。

1.2.3 Western blot检测D2R的表达: 各组剩余之10只大鼠麻醉剖腹,在冰盒上取其胃贲门、胃体和幽门各约0.5 cm²(每只大鼠所取部位相同)和十二指肠(近幽门1.0 cm长),用生理盐水冲洗,滤纸擦干,按100:1加入SDS蛋白裂解液和蛋白质抑制剂的混合液,超声粉碎,4℃ 15000 r/min离心5 min,取上清液,用BCA法测定蛋白浓度。蛋白标本以4:1加入5×上样缓冲液,95℃灭活5 min。行SDS-PAGE电泳,转膜到PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭1 h,加一抗(1:1000)4℃过夜。用TBST洗膜3次,加二抗(1:2000)1 h, TBST洗膜3次。加上ECL发光剂进行曝光,显影。应用Quantity One软件进行分析并检测其光密

表 2 两组大鼠胃、十二指肠多巴胺递质含量 ($n = 10$, mean \pm SD, ng/g)

分组	胃	十二指肠
生理盐水对照组	32.01 \pm 0.61	17.31 \pm 2.58
模型组	18.41 \pm 0.62	9.01 \pm 2.37
t 值	49.765	7.485
P 值	0.000	0.000

度值。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件对数据进行处理,以mean \pm SD表示,组间比较采用两独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPP测试情况 如表1所示,与NS对照组以及训练前比较,训练后模型组大鼠在白箱停留时间明显延长($P < 0.05$),表明吗啡CPP模型建立成功。

2.2 两组大鼠胃和十二指肠DA递质测定 与生理盐水对照组比较,模型组大鼠胃和十二指肠多巴胺递质含量显著减少($P < 0.01$)(表2)。

2.3 各组大鼠胃和十二指肠D2R的表达 与生理盐水对照组比较,模型组大鼠胃贲门、胃体和十二指肠D2R平均光密度值明显升高($P \leq 0.001$),说明表达量增多;而胃幽门无改变($P > 0.05$)(表3,图1)。

3 讨论

自1965年Hankanson在胃黏膜中发现DA以来,研究者们后续又在胃和十二指肠黏膜发现并证实是一种重要的胃肠道神经递质,不仅如此,胃肠道还存在有多巴胺受体(DR)^[6],DA通过作用于DR,在胃肠运动、胃肠胰分泌、胃肠黏膜保护、胃肠黏膜下血流调节等多方面发挥重要的生理功能。病理情况下,也参与胃肠道动力疾病、消化性溃疡、胰腺疾病及消化系统肿瘤等的发生和发展。本实验结果显示,正常大鼠胃和十二指肠含有一定量的DA递质D2R,与邓小英等^[7,8]的报道一致,但在吗啡精神依赖模型大鼠胃和十二指肠黏膜组织中的DA含量均减少;而胃贲门、胃体和十二指肠组织中D2R的表达量上调,再结合在模型组大鼠胃和十二指肠出血明显多于NS对照组的肉眼所见(模型组: 8/20只; NS对照组: 3/20只),提示: 吗啡依赖胃肠的损伤与胃肠DA系统的改变(递质

表 3 胃不同部位和十二指肠D2R平均光密度值 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	平均光密度值			
	贲门	胃体	幽门	十二指肠
生理盐水对照组	0.43 \pm 0.08	0.33 \pm 0.07	0.85 \pm 0.06	0.44 \pm 0.05
模型组	0.67 \pm 0.05	0.53 \pm 0.08	0.83 \pm 0.09	0.61 \pm 0.07
<i>t</i> 值	7.557	6.859	0.840	6.188
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.430	0.001

D2R: 多巴胺受体亚型2.

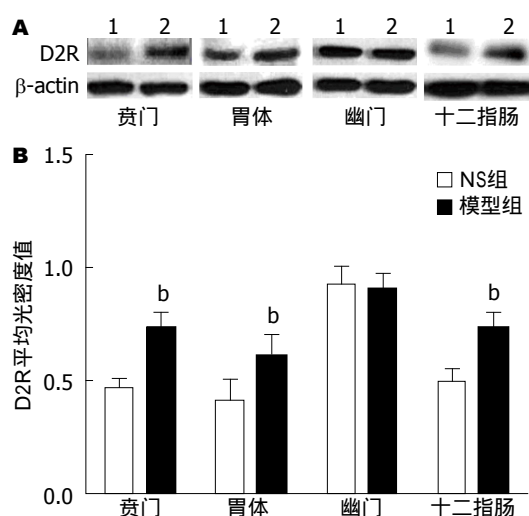


图 1 各组大鼠胃和十二指肠D2R表达变化。A: Western blot检测贲门、胃体、幽门和十二指肠D2R蛋白表达水平; B: D2R平均光密度值。^b $P < 0.01$ vs NS组。NS: 生理盐水对照组; D2R: 多巴胺受体亚型2。1: NS组; 2: 模型组。

和D2R受体)具有一定的相关性。

正常胃肠道组织中阿片受体分布广泛^[9], 他们对消化功能起着重要调节作用, 当长期大量摄取外源性阿片物质, 可使整个阿片肽系统功能受到抑制, 一旦外源阿片物质戒断(自然戒断、或用纳洛酮等竞争性的拮抗各类阿片受体), 而内源性阿片肽又不能及时补充, 则导致阿片肽系统效能降低, 从而出现胃肠功能紊乱, 明显的临床表现就是胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等的发生较正常增加^[10]。本实验大鼠的取材时间是在末次吗啡训练后48 h(即吗啡停药自然戒断49 h左右), 此时间点正处于胃肠功能紊乱期间, 虽然临床是以胃及十二指肠炎症、出血、溃疡等病变呈现, 但其发生则涉及到诸多生理生化指标的异常改变, 而胃肠道DA系统就是其中之一。因为对于胃和十二指肠出血或溃疡, 不管何种原因导致, 都表现为黏膜的完整性受到损害, 而胃肠黏膜完整性的维护又与黏液/碳酸氢盐屏

障、黏膜屏障、黏膜血流量、细胞更新、前列腺素、胃黏膜保护作用因子(如生长抑素、表皮生长因子)等因素有关。根据既往研究所证实, DA通过作用于胃肠道DR, 具有增加胃肠黏膜血液供应的作用^[11]、能减少胃酸的分泌^[12]、能刺激胃肠道前列腺素合成(前列腺素则具有确定的细胞保护作用, 特别是对胃肠黏膜)^[13], 表明胃肠道DA系统对胃肠黏膜具有保护作用; 而且, 早年就有研究^[14]发现, 多巴胺及其一系列类似物能防止大鼠实验性胃溃疡和十二指肠溃疡的产生, 而DR拮抗剂则能诱发大鼠产生胃溃疡和十二指肠溃疡; 十二指肠溃疡患者的十二指肠黏膜DA含量减少, 而受体结合部位却明显增加^[15], 此则表明胃肠道DA递质减少及其受体表达量增多, 是胃肠损伤的因素之一。因此, 在吗啡依赖(包括躯体依赖和精神依赖)胃肠损伤过程中, 胃肠道可呈现出DA递质减少, 以及D2R受体表达量上调的改变, 这也是在阿片类依赖消化系统损害机制研究中的首次发现。本文从胃和十二指肠DA递质和受体调控角度所揭示的阿片类依赖消化系统功能紊乱的机制, 可为阿片类依赖消化系统损害的临床治疗用药提供新的思路, 这对于提高阿片类依赖患者的整体戒毒治疗水平, 降低复吸率具有一定的意义。

4 参考文献

- 张文林, 叶士生. 1115例海洛因依赖者脱毒期上消化道出血情况调查. 中国药物滥用防治杂志 2000; 6: 20-22
- 杨良. 海洛因的毒性及危害. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 107-108
- Mezey E, Eisenhofer G, Hansson S, Hunyady B, Hoffman BJ. Dopamine produced by the stomach may act as a paracrine/autocrine hormone in the rat. *Neuroendocrinology* 1998; 67: 336-348 [PMID: 9641616]
- Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installé E. Effect of dopamine on gastrointestinal motility

应用要点

本文以胃和十二指肠DA递质及其D2受体为切入点, 从胃肠生化和受体角度所揭示的阿片类依赖消化系统功能紊乱的机制, 为临床通过利用调控多巴胺系统功能紊乱所引起的消化系统功能异常提供了相应的理论依据, 并为其临床用药提供了新的思路。

□ 同行评价

DA作为胃肠道的
一种重要神经递
质通过与其受体
结合, 在消化系
统多种功能中发
挥着重要的作用,
并与消化系统疾
病密切相关。探
讨吗啡依赖胃肠
损伤的DA能作用
机制, 为阿片类
依赖消化系统功
能紊乱的临床治
疗提供相应的依
据, 有一定的应
用价值。本文总
体研究内容清晰,
思路明确, 结果
可信。

- 5 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 459-464
- 6 王静, 侯晓华. 多巴胺和多巴胺受体与胃黏膜保护. 临床消化病杂志 2004; 16: 231-233
- 7 邓小英, 耿秋明, 郑芝田. 实验性溃疡大鼠胃肠道单胺类物质含量的变化. 中国医学科学院学报 1996; 18: 229-233
- 8 邓小英, 郑芝田, 叶嗣懋, 张黎. 多巴胺受体在大鼠胃和十二指肠的定位及表达. 中华医学杂志 1997; 77: 103-105
- 9 Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11-17 [PMID: 19345246 DOI: 10.1016/j.regpep.2009.03.012]
- 10 Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 103-113 [PMID: 17981003 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.01.017]
- 11 Kaise M, Echizen H, Ishizaki T. Dopaminergic control of gastric mucosal blood flow in humans. A study with endoscopic laser Doppler flowmetry coupled with gastric submucosal drug injection. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1169-1174 [PMID: 8325178]
- 12 Costall B, Naylor RJ, Tan CC. A central site of dopamine agonist action to modify gastric secretion in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985; 117: 61-69 [PMID: 2867911 DOI: 0014-2999(85)90472-8]
- 13 Nagahata Y, Urakawa T, Saitoh Y. Effect of dopamine on prostaglandin E2 content in gastric mucosa. *Gastroenterol Jpn* 1990; 25: 681-684 [PMID: 2279628]
- 14 Wegner IC, Dawirs RR, Grond C, Teuchert-Noodt G. Dopamine and the regulation of cell proliferation in gerbil (*Meriones unguiculatus*) pyloric mucosa. *Life Sci* 1997; 60: 2005-2011 [PMID: 9180354 DOI: S0024320597001653]
- 15 陈新, 张国亮, 栾建革, 高立平, 温士旺, 刘俊峰. 多巴胺受体的分子生物学及相关胃肠疾病研究. 河北医药 2008; 30: 364-365

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷

刘洋, 周红林, 侯友芳, 昆明医科大学第二附属医院妇科
 云南省昆明市 650101

张捷, 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科 云南省昆明市 650101

刘洋, 主治医师, 在读博士, 主要从事妇科肿瘤与生殖内分泌的研究。

2014云南省教育厅科研基金重点资助项目, No. 2014Z075
 作者贡献分布: 刘洋、周红林及侯友芳对此文所作贡献均等;
 此课题由刘洋、周红林、侯友芳及张捷设计; 研究过程由刘洋、周红林及侯友芳共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张捷提供; 数据分析由刘洋、周红林及侯友芳共同完成; 本论文写作由刘洋、周红林、侯友芳及张捷共同完成。

通讯作者: 张捷, 教授, 主任医师, 650101, 云南省昆明市滇滇大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科。

24069343@qq.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-02-02

接受日期: 2015-02-06 在线出版日期: 2015-03-08

miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells

Yang Liu, Hong-Lin Zhou, You-Fang Hou, Jie Zhang

Yang Liu, Hong-Lin Zhou, You-Fang Hou, Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Jie Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Key Project of Research Fund of Department of Education of Yunnan Province, No. 2014Z075

Correspondence to: Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650101, Yunnan Province, China. 24069343@qq.com

Received: 2015-01-08 Revised: 2015-02-02

Accepted: 2015-02-06 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To observe the effect of miR-214 on

Sema4D expression in human colon cancer cell line LoVo.

METHODS: miR-214 mimic, miR-214 inhibitor, and two control sequences (mi-control, in-control) were designed, synthesized and transfected into LoVo cells, respectively. RT-PCR was used to detect the expression changes of miR-214 and Sema4D mRNA in transfected cells, and the expression change of Sema4D protein was detected by Western blot.

RESULTS: The relative expression levels of miR-214 in LoVo cells transfected with miR-214 mimic, mi-control, miR-214 inhibitor, and in-control were 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , 0.740 ± 0.088 , and 2.620 ± 0.166 , respectively. The expression of miR-214 increased significantly in the mimic group compared with the control group, but was significantly lower in the inhibitor group than in the control group ($P < 0.05$). The relative expression levels of Sema4D mRNA in LoVo cells transfected with miR-214 mimic, mi-control, miR-214 inhibitor, and in-control were 0.420 ± 0.027 , 0.851 ± 0.062 , 1.243 ± 0.087 , and 0.660 ± 0.042 , respectively, and the relative expression levels of Sema4D protein were 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , and 0.457 ± 0.046 , respectively. Sema4D mRNA and protein expression in the mimic group was decreased significantly compared with the control group, but was significantly increased in the inhibitor group compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Sema4D expression is regulated by miR-214 in human colon cancer cell line LoVo, and miR-214 can down-regulate

□背景资料
 轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)最初的研究是集中在神经系统功能方面, 但近年的研究发现Sema4D在肿瘤的发生、肿瘤细胞的运动、转移、肿瘤血管生成中也发挥着重要的作用。Sema4D在多种恶性肿瘤包括结肠癌中已被证明高表达, 并且能通过结合其受体Plexin-B1而发挥促进血管生成的作用, 致肿瘤的发生、发展。miR-214是microRNAs中重要的一员, 在许多生理病理过程中发挥重要作用, miR-214调控的靶基因及相关信号途径众多, 通过对不同靶基因发挥不同的调控作用, 发挥癌基因或抑癌基因的作用。

□同行评议者
 王良静, 研究员, 副主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科

□ 研发前沿

在恶性肿瘤中, miRNAs是通过调控不同的基因而发挥作用的, 寻找并完善miRNAs的调控的基因, 对阐明miRNAs的作用机制有重要意义. 在LoVo中, 明确miR-214对Sema4D的调控作用, 为结肠癌的临床治疗提供有价值的理论依据.

the expression of Sema4D mRNA and thereby influence the protein expression. miR-214 could be used as a new target for treatment of colon carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-214; Semaphorin 4D; Colon cancer; LoVo

Liu Y, Zhou HL, Hou YF, Zhang J. miR-214 down-regulates Sema4D expression in colon cancer LoVo cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1115-1120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1115.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1115>

摘要

目的: 观察miR-214对人结肠癌细胞株LoVo中轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)表达水平的影响, 探讨miR-214对Sema4D的调控作用.

方法: 设计并合成miR-214模拟物(miR-214 mimics), miR-214抑制剂(miR-214 inhibitor), 二者对照序列(mi-control, in-control), 分别与以脂质体lipofectamine 2000包裹后转染人结肠癌细胞株LoVo. RT-PCR检测转染24 h后各细胞株内miR-214的表达及Sema4D mRNA的表达变化, 并用Western blot检测Sema4D蛋白的表达变化.

结果: LoVo细胞株转染miR-214 mimics、mi-control, inhibitor、in-control 24 h后miR-214的相对表达量为 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , 0.740 ± 0.088 , 2.620 ± 0.166 , mimics组miR-214表达较其对照组升高, inhibitor组表达较其对照组降低($P < 0.05$). Sema4D mRNA的相对表达量为: 0.420 ± 0.027 , 0.851 ± 0.062 , 1.243 ± 0.087 , 0.660 ± 0.042 ; Sema4D蛋白/ β -actin分别为: 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , 0.457 ± 0.046 . Sema4D mRNA及蛋白mimics组表达较其对照组降低, inhibitor组较其对照组升高($P < 0.05$).

结论: 人结肠癌细胞株LoVo中, Sema4D受miR-214的调控, miR-214可负向调控Sema4D mRNA的表达水平进而影响其蛋白的表达. miR-214可能作为结肠癌治疗的新靶点.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: miR-214; 轴突导向因子4D; 结肠癌; LoVo

核心提示: 探讨了在结肠癌细胞株LoVo中, miR-214对轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)的负性调控作用, 证明了Sema4D能被miR-214负性调控. 对阐明miR-214的作用机制以及结肠癌的治疗提供重要的理论依据.

刘洋, 周红林, 侯友芳, 张捷. miR-214负向调控结肠癌细胞株LoVo中Sema4D的表达. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1115-1120 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1115.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1115>

0 引言

调查^[1]显示, 我国结直肠癌发病率为20.9/10万, 是第六大常见的癌症, 已成为严重影响人类健康的疾病之一. 近年的研究^[2]发现, 轴突导向因子4D(semaphorin 4D, Sema4D)在肿瘤的发生、肿瘤细胞的运动、转移、肿瘤血管生成中发挥着重要的作用. Mu等^[3]研究表明Sema4D在结直肠癌中的表达明显高于正常组织, 并与患者的预后相关. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类新近发现的具有调控基因作用的内源性非编码短序列RNA, miRNA表达谱的变化与肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、浸润、转移密切相关^[4]. miR-214属于miRNAs的一员, Shih等^[5]研究发现在肝癌中下调的miR-214与肝癌的转移、复发和不良预后有关, 并参与调控细胞凋亡, 影响细胞周期, 并能抑制肿瘤血管生成, 并有研究^[6]发现miR-214能抑制肿瘤细胞的迁徙及侵袭能力.

miR-214与Sema4D是否存在相关性, 在结肠癌中miR-214对Sema4D所起的调控作用如何? 本研究采用脂质体包裹的方法将miR-214模拟物及空白对照物转染至人结肠上皮性癌细胞株LoVo, 通过上调和下调胞内miR-214表达水平的方法, 探讨miR-214与Sema4D作用关系, 为该病的发病机制和治疗开辟新思路.

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠腺癌细胞株LoVo购自长沙赢润生物技术有限公司; RPMI 1640培养基购自美国Hyclone公司; OPTI-MEM培养基购自美国Gibco公司; 转染脂质体Lipofectamine 2000

□ 相关报道

Qiang等研究报道, 在宫颈癌细胞株Hela中, miR-214能够靶定Plexin-B1的表达而抑制肿瘤细胞的运动及增殖能力. Tamagnone研究表明Plexin-B1是Sema4D的主要受体, Sema4D通过结合Plexin-B1在很多方面参与了肿瘤的发生、发展, 包括促进肿瘤血管生成, 调控肿瘤相关巨噬细胞进而促进肿瘤侵袭等.

购自美国Invitrogen公司; miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control序列委托广州复能公司合成。TRIzol购自美国MRC公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天(beyotime)生物技术有限公司; Sema4D兔抗人抗体购英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 mg/mL链霉素的RPMI 1640细胞培养液, 置于37 °C, 50 mL/L CO₂的恒温细胞培养箱。待细胞密度达80%-90%时, 用胰酶消化细胞, 传代培养。

1.2.2 细胞转染: 转染前1 d, 接种适当数量的细胞至6孔培养板中, 每孔中加入不含抗生素的培养基, 使转染时的细胞密度能够达到30%-50%。按Lipofectamine 2000说明书转染细胞。用250 μL不含血清培养基Opti-MEM稀释100 pmol miRNA mimics、mi-control、inhibitor、in-control(加入细胞中的终浓度50 nmol/L, 轻轻混匀, 室温孵育5 min; 用250 μL不含血清培养基Opti-MEM稀释5 μL Lipofectamine 2000, 轻轻混匀并室温孵育5 min; 将以上2者混匀室温孵育20 min。将混合液加入含有细胞以及培养液的培养孔中, 轻轻混匀; 将培养板置于37 °C的CO₂培养箱中培养24 h做相关检测。

1.2.3 实时荧光定量(RT-PCR)法检测miR-214及Sema4D mRNA的表达: 转染24 h后, 采用TRIzol试剂盒提取细胞总RNA的A值测定, 电泳检测, 逆转录反应, 定量PCR检测LoVo mimics组、mi-control组, inhibitor组、in-control组中miR-214及Sema4D mRNA表达。并以公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算出最后数值。

1.2.4 Western blot检测各组细胞内Sema4D蛋白的表达: 细胞总蛋白的提取与变性, 用BCA蛋白定量试剂盒测定样品中蛋白含量, 电泳、转膜、孵育抗体及显影一抗孵育60 min后, 用TBST洗至无脱脂奶粉。随后, 室温孵育二抗60 min。二抗均使用通用二抗, 二抗浓度使用1:5000, 二抗孵育完后, TBST洗3次, 每次5 min。随后, 即可进行显影。将化学发光底物A液和B液各500 μL混合好, 置于避光的盒子中。3 min后, 将要显影的PVDF膜用纸吸干多余的TBST后置于裁剪好的保鲜膜上, 滴加混合好的化学发光底物, 2 min后, 用保鲜膜将

PVDF膜包好置于暗盒中用透明胶固定好, 关灯, 根据肉眼看到的荧光效果确定压片时间, 时间到后, 将片子置于显影液中, 待显出条带后, 置于蒸馏水中洗片, 洗好后再置于定影液中定影, 最后再置于蒸馏水中洗片, 晾干, 做好相应的标记。检测各组细胞中Sema4D蛋白质的表达。

统计学处理 统计学处理采用SPSS19.0软件进行处理, 实验数据以mean±SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR法检测转染前后的结肠癌细胞株LoVo中miR-214表达情况 LoVo转染miR-214 mimics及其对照mi-control 24 h后, miR-214的相对表达量为: 8.003 ± 0.651 , 3.464 ± 0.332 , $P = 0.003$ 。转染miR-214 inhibitor及in-control 24 h后miR-214的相对表达量为: 0.740 ± 0.088 , 2.620 ± 0.166 , $P = 0.0006$ 。与对照组相比, 成功上调LoVo mimics组内miR-214的表达, 下调LoVo inhibitor组miR-214的表达(图1)。

2.2 RT-PCR检测转染后Sema4D mRNA表达的变化 转染24 h后, LoVo mimics组及mi-control组Sema4D mRNA相对表达量分别为 0.420 ± 0.027 和 0.851 ± 0.062 , mimics组较mi-control组表达明显下降, $P = 0.003$ 。LoVo inhibitor组及in-control组Sema4D mRNA相对表达量分别为 1.243 ± 0.087 和 0.660 ± 0.042 , inhibitor组较in-control组表达明显升高($P = 0.003$)(图2)。

2.3 Western blot检测转染后Sema4D蛋白表达的变化 Western blot结果显示, LoVo转染miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control 24 h后, Sema4D/β-actin的表达分别为 0.163 ± 0.037 , 0.550 ± 0.038 , 1.137 ± 0.112 , 0.457 ± 0.046 。Sema4D蛋白mimics组较mi-control组明显下降($P = 0.0019$), inhibitor组较in-control组明显升高($P = 0.005$)(图3)。

3 讨论

1993年Lee等^[7]及其研究小组成员第1次发现miRNAs, 目前其家族成员近3000种。其能够识别特定的目标基因, 通过与目标mRNA互补配对导致mRNA降解或抑制转录后翻译诱

创新盘点

近年来, 关于肿瘤机制的研究热点多集中在表观遗传学方面, miRNA是表观遗传学中一种新颖的基因表达调控机制, miR-214是其家族重要成员之一。同时Sema4D已被多个研究证明在癌症发生发展过程中有重要作用, 而其被调控的机制鲜有说明。探讨miR-214对Sema4D的调控作用, 结合了当下肿瘤调控机制的热点, 并能够开启探讨Sema4D被调控机制的新篇章。

应用要点

Sema4D作为已被证明促进肿瘤发生发展的重要因子, 在本研究中验证了其表达受miR-214的负向调控. 这为探讨Sema4D在肿瘤中表达升高的机制提供思路. miR-214对Sema4D的负向调控作用也可能使其成为将来治疗结肠癌的新靶点.

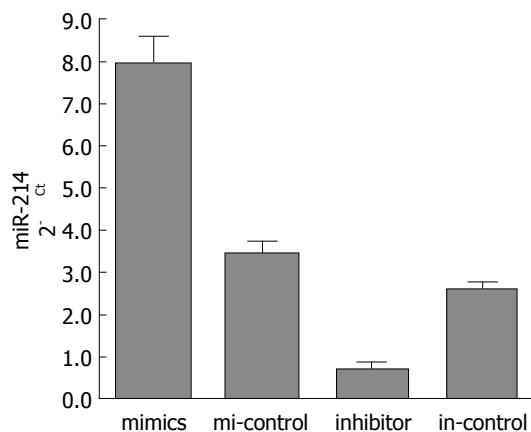


图1 LoVo转染miR-214 mimics、mi-control、inhibitor、in-control 24 h后各组细胞miR-214的表达.

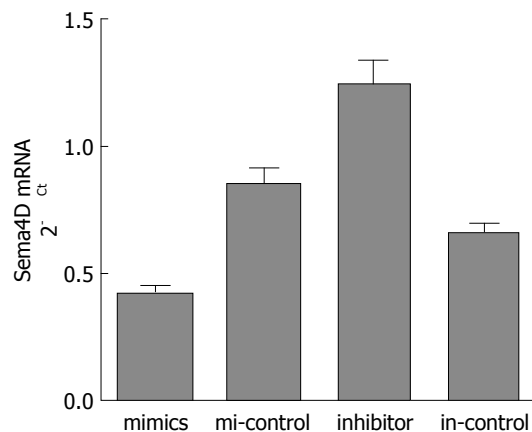


图2 LoVo转染mimics、mi-control、inhibitor、in-control后各组细胞Sema4D mRNA的表达.

导基因沉默, 从而调控靶基因的表达^[8]. 在这数千种已知的miRNAs中发现miR-214是一个有多种功能的miRNA, 在许多生理病理过程中发挥重要作用^[9]. miR-214调控的靶基因及相关信号途径众多, Misiewicz-Krzeminska等^[10]研究发现骨髓瘤细胞内, miR-214通过靶定调节P53, 抑制DNA复制而发挥抑制骨髓瘤细胞生长的作用. Chen等^[11]的研究发现, 较结肠正常组织相比, 结肠癌组织内miR-214表达明显下调. 增加的结肠癌细胞LoVo内miR-214的表达能够明显抑制癌细胞的增殖, 并且能负向调控靶基因*FGFR1*的表达. Qiang等^[12]的研究显示miR-214通过靶定Plexin-B1抑制肿瘤细胞的运动和增殖能力. 研究^[13]表明Plexin-B1是Sema4D的主要受体, Sema4D通过结合Plexin-B1在很多方面参与了肿瘤的发生、发展, 包括促进肿瘤血管生成, 调控肿瘤相关巨噬细胞进而促进肿瘤侵袭等. 由于, 一个miRNA通常可以调控下游多个靶基因的表达^[14], 我们考虑除了上述研究表明的靶基因以外, 是否还存在着其他靶基因被miR-214调控.

Sema4D是一种跨膜同源二聚体糖蛋白, 由Stone等^[15]在1992年于免疫系统首先发现. 在多种疾病的组织和细胞中*Sema4D*基因常出现表达异常. Binmadi等^[16]的研究发现在肿瘤血管新生方面, Sema4D可以借助神经丛素Plexin-B1, 激活Rho蛋白/Rho激酶信号传导途径, 诱导血管内皮细胞迁移, 促进细胞管样结构形成, 进而促进血管的再生, 被认为是重要的促血管新生因子. 有研究^[17]发现肿瘤微环境中的肿瘤相关性巨噬细胞是分泌

Sema4D的主要来源, Sema4D的表达对肿瘤的血管发生和脉管的成熟起关键作用, 并增加肿瘤细胞的成瘤性; 但缺乏Sema4D的环境中, 肿瘤的成瘤性及转移能力被严重的削弱. 牟林军等^[18]发现结肠癌组织中Sema4D阳性表达率显著高于正常组织, M型巨噬细胞显著促进LoVo细胞分泌Sema4D, 进而诱导人脐静脉血管内皮细胞成管, 发挥血管的发生功能.

本研究选择了已被Donnard等^[19]证明Sema4D表达的结肠癌上皮性腺癌LoVo细胞株, 首先我们同样检测到了在LoVo细胞株中Sema4D的表达阳性, 并成功上调及下调了LoVo细胞中miR-214表达水平, 检测到在高表达miR-214的细胞中, Sema4D mRNA的表达较对照组明显降低, 而低表达miR-214的细胞中, Sema4D mRNA的表达较其对照组明显升高. 验证了在结肠癌细胞系LoVo中, Sema4D受miR-214调控, miR-214能够负向调控Sema4D mRNA的表达. 为了验证Sema4D mRNA表达变化后其蛋白表达水平是否受影响, 我们同时检测了miR-214表达改变后的各细胞株的Sema4D的蛋白水平, 发现蛋白表达水平的变化结果同mRNA改变一致.

总之, 本研究发现在结肠癌细胞株LoVo中, miR-214能调控Sema4D mRNA的表达, 进而影响其蛋白的表达. 表明Sema4D是受miR-214负向调控的靶基因之一. 临床上可能能够通过miR-214的调控, 间接抑制Sema4D的表达, 从而抑制Sema4D对肿瘤发生发展的促进作用, 对恶性肿瘤的治疗提供新的思路.

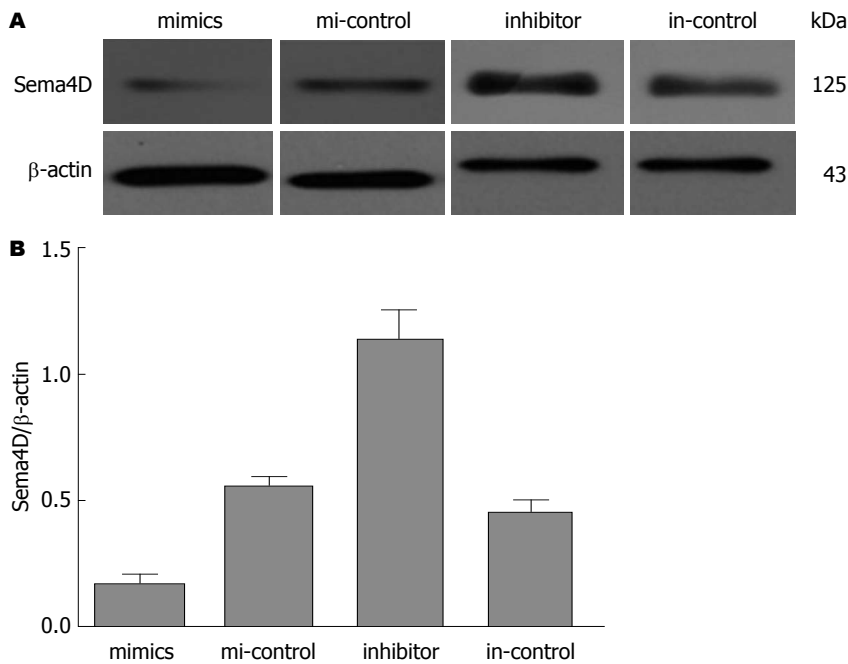


图 3 LoVo细胞转染mimics、mi-control、inhibitor、in-control后各细胞内Sema4D蛋白的表达。A: Western blot检测; B: Sema4D蛋白的相对表达量。

名词解释

轴突导向因子4D(Sema4D): 是一个150 kDa的跨膜糖蛋白, 由862个氨基酸构成, 1992年于免疫系统首先发现, 最初发现他可以诱导轴突长锥的定向生长, 对神经发育影响重大, 近年来研究发现, 其在肿瘤的发生、发展中起重要作用。Sema4D通过结合其主要受体Plexin-B1促进肿瘤侵袭性生长, 促进肿瘤血管生成。

4 参考文献

- Zheng ZX, Zheng RS, Zhang SW, Chen WQ. Colorectal cancer incidence and mortality in China, 2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8455-8460 [PMID: 25339046 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.19.8455]
- Zhou H, Yang YH, Binmadi NO, Proia P, Basile JR. The hypoxia-inducible factor-responsive proteins semaphorin 4D and vascular endothelial growth factor promote tumor growth and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1685-1698 [PMID: 22652457 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.04.019]
- Mu L, Wang J, Guo X, Zheng S, Shan K, Jing C, Li L. [Correlation and clinical significance of expressions of HIF-1α and Sema4D in colorectal carcinoma tissues]. *Zhonghua WeiChang WaiKe ZaZhi* 2014; 17: 388-392 [PMID: 24760652]
- Xuan Y, Yang H, Zhao L, Lau WB, Lau B, Ren N, Hu Y, Yi T, Zhao X, Zhou S, Wei Y. MicroRNAs in colorectal cancer: Small molecules with big functions. *Cancer Lett* 2014 Dec 15. [Epub ahead of print] [PMID: 25524553 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.051]
- Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, Yeh TS, Yu MC, Huang CH, Lee YS, Yen TC, Hsieh SY. MicroRNA-214 downregulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma. *J Hepatol* 2012; 57: 584-591 [PMID: 22613005 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.031]
- Sa N, Yu L, Mu Y, Sun G, Xu W. [Expression and effect of microRNA-214 in advanced hypopharyngeal carcinoma]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Waike Zazhi* 2014; 49: 990-994 [PMID: 25623865]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Miles GD, Seiler M, Rodriguez L, Rajagopal G, Bhanot G. Identifying microRNA/mRNA dysregulations in ovarian cancer. *BMC Res Notes* 2012; 5: 164 [PMID: 22452920 DOI: 10.1186/1756-0500-5-164]
- Sharma T, Hamilton R, Mandal CC. miR-214: a potential biomarker and therapeutic for different cancers. *Future Oncol* 2015; 11: 349-363 [PMID: 25591843 DOI: 10.2217/fon.14.193]
- Misiewicz-Krzeminska I, Sarasquete ME, Quwaider D, Krzeminski P, Ticona FV, Paño T, Delgado M, Aires A, Ocio EM, García-Sanz R, San Miguel JF, Gutiérrez NC. Restoration of microRNA-214 expression reduces growth of myeloma cells through positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication. *Haematologica* 2013; 98: 640-648 [PMID: 23100276 DOI: 10.3324/haematol.2012.070011]
- Chen DL, Wang ZQ, Zeng ZL, Wu WJ, Zhang DS, Luo HY, Wang F, Qiu MZ, Wang DS, Ren C, Wang FH, Chiao LJ, Pelicano H, Huang P, Li YH, Xu RH. Identification of microRNA-214 as a negative regulator of colorectal cancer liver metastasis by way of regulation of fibroblast growth factor receptor 1 expression. *Hepatology* 2014; 60: 598-609 [PMID: 24616020 DOI: 10.1002/hep.27118]
- Qiang R, Wang F, Shi LY, Liu M, Chen S, Wan HY, Li YX, Li X, Gao SY, Sun BC, Tang H. Plexin-B1 is a target of miR-214 in cervical cancer and promotes the growth and invasion of HeLa cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 632-641 [PMID: 21216304 DOI: 10.1016/j.biocel.2011.01.002]
- Tamagnone L. Emerging role of semaphorins as major regulatory signals and potential therapeutic targets in cancer. *Cancer Cell* 2012; 22: 145-152

同行评价

本文探讨了结肠癌细胞株LoVo中miR-214对Sema4D表达的负向调控作用。通过转染miR-214类似物或抑制剂从正反两方面验证了Sema4D的mRNA和蛋白质水平随miR-214表达的变化而变化,具有一定的价值。

- 14 Xue J, Niu J, Wu J, Wu ZH. MicroRNAs in cancer therapeutic response: Friend and foe. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 730-743 [PMID: 25302173 DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.730]
- 15 Stone RG, Pedersen BM, Harvey CC, Canu P, Cornilleau-Wehrin N, Desch MD, de Villedary C, Fainberg J, Farrell WM, Goetz K, Hess RA, Hoang S, Kaiser ML, Kellogg PJ, Lecacheux A, Lin N, Macdowall RJ, Manning R, Meetre CA, Meyer-Vernet N, Moncuquet M, Osherovich V, Reiner MJ, Tekle A, Thiessen J, Zarka P. Ulysses radio and plasma wave observations in the jupiter environment. *Science* 1992; 257: 1524-1531 [PMID: 17776162 DOI: 10.1126/science.257.5076.1524]
- 16 Binmadi NO, Yang YH, Zhou H, Proia P, Lin YL, De Paula AM, Guimarães AL, Poswar FO, Sundararajan D, Basile JR. Plexin-B1 and semaphorin 4D cooperate to promote perineural invasion in a RhoA/ROK-dependent manner. *Am J Pathol* 2012; 180: 1232-1242 [PMID: 22252234 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.009]
- 17 Mu L, Wang J, Chen Y, Li L, Guo X, Zheng S, Jing C. Hypoxia-inducible factor-1 α and semaphorin4D genes involved with tumor-associated macrophage-induced metastatic behavior and clinical significance in colon cancer. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3568-3575 [PMID: 25316231]
- 18 牟林军, 王金申, 郭晓波, 靖昌庆, 李乐平. Sema4D蛋白高表达与结直肠癌血管形成和临床进展的相关性. *中国现代普通外科进展* 2013; 16: 942-946
- 19 Donnard E, Asprino PF, Correa BR, Bettoni F, Koyama FC, Navarro FC, Perez RO, Mariadason J, Sieber OM, Strausberg RL, Simpson AJ, Jardim DL, Reis LF, Parmigiani RB, Galante PA, Camargo AA. Mutational analysis of genes coding for cell surface proteins in colorectal cancer cell lines reveal novel altered pathways, druggable mutations and mutated epitopes for targeted therapy. *Oncotarget* 2014; 5: 9199-9213 [PMID: 25193853]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



面罩吸氧对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的改善效果

黄 芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴 宁

黄芹, 武汉市普爱医院外科门诊 湖北省武汉市 430000
乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁, 武汉市普爱医院护理部 湖北省武汉市 430000

黄芹, 主要从事急诊外科护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由黄芹、乐汉娥、穆桂玲、鲁海晟及戴宁共同写作完成。

通讯作者: 乐汉娥, 430000, 湖北省武汉市桥口区解放大道古田三路, 武汉市普爱医院护理部。108547912@qq.com
电话: 027-68831442

收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2014-11-30

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients

Qin Huang, Han-E Le, Gui-Ling Mu, Hai-Sheng Lu, Ning Dai

Qin Huang, Department of Outpatient Surgery, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Han-E Le, Gui-Ling Mu, Hai-Sheng Lu, Ning Dai, Department of Nursing, Puai Hospital of Wuhan City, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Han-E Le, Department of Nursing, Puai Hospital of Wuhan City, Gutian San Road, Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 108547912@qq.com

Received: 2014-11-06 Revised: 2014-11-30

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To explore the effect of different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients.

METHODS: Ninety-eight esophageal cancer

patients who were treated at our hospital were randomly divided into two groups to receive either face mask oxygen inhalation (observation group) or unilateral nasal catheter oxygen inhalation (control group), with 49 cases in each group. Postoperative changes of $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ and oxygen saturation levels at T1, T2, and T3 time points, rate of postoperative complications and hospital stay were compared for the two groups. The SF-36 scale was used to evaluate quality of life after discharge.

RESULTS: Compared with the control group, PO_2 at T1 and T2 significantly increased ($P < 0.05$), and $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ at other time times and oxygen saturation did not show significant differences ($P > 0.05$) in the observation group. Hospital stay was significantly shorter for the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). All patients in the two group survived and were followed. Compared with the control group, the life quality indexes PF, RP, and RE scores all significantly increased at 6 and 12 mo after discharge ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Face mask oxygen inhalation can better decrease the incidence of postoperative hypoxemia, reduce hospital stay, and improve quality of life in esophageal cancer patients.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Oxygen inhalation; Hypoxemia; Esophageal cancer; Quality of life

Huang Q, Le HE, Mu GL, Lu HS, Dai N. Effect of

□背景资料

食管癌属于消化科常见恶性肿瘤之一, 临床多采用手术进行治疗, 然风险较大, 且术后出现各种并发症的几率较高, 多与胸部手术操作对于患者的呼吸机循环功能影响显著有关, 患者多由于该症而继发其他脏器衰竭以及肺部急性感染等, 进而危及生命, 食管癌术后吸氧对于预后意义较大。

□同行评议者

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

□ 研发前沿

临床常采用吸氧疗法来进行动脉血氧含量以及血氧饱和度的提升, 达到使患者吸入的氧气高于大气氧浓度, 从而提高肺泡内的氧分压, 以纠正低氧血症从而在一定程度上降低危重患者的致死率。

different ways of oxygen inhalation on postoperative hypoxemia and quality of life in esophageal cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1121-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1121>

摘要

目的: 探索吸氧方式对食管癌患者术后低氧血症及生活质量的影响。

方法: 将武汉市普爱医院收治的98例食管癌术后患者作为研究对象, 随机分为面罩吸氧组(简称观察组)以及单侧鼻导管给氧组(简称对照组), 每组各49例。观察两组患者术后T1、T2、T3不同时间段血液中二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、氧分压($p\text{O}_2$)、氧饱和度水平的变化; 比较两组患者术后并发症发生率、住院时间。出院后, 采用SF-36评价生活质量。

结果: 与对照组比较, 在T1、T2时间段观察组患者的 $p\text{O}_2$ 升高明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。其余各时间段 $p\text{CO}_2$ 、 $p\text{O}_2$ 以及氧饱和度差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较, 观察组患者的住院时间明显延长, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均存活, 且无失访现象。与对照组比较, 观察组患者随访6、12 mo的生活质量指标PF、RP、RE得分均升高明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 提高生活质量, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 吸氧; 低氧血症; 食管癌; 生活质量

核心提示: 本研究通过两种吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 发现, 采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式, 但随着现今生活水平的不断提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故我们在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表, 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响。

黄芹, 乐汉娥, 穆桂玲, 鲁海晟, 戴宁. 面罩吸氧对食管癌患

者术后低氧血症及生活质量的改善效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1121-1124 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1121.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1121>

0 引言

食管癌属于消化科常见恶性肿瘤之一, 临床多采用手术进行治疗, 然风险较大, 且术后出现各种并发症的几率较高, 甚或达到60.00%^[1,2], 多与胸部手术操作对于患者的呼吸机循环功能影响显著有关, 尤以低氧血症较为多见, 患者多由于该症而继发其他脏器衰竭以及肺部急性感染等, 进而危及生命^[3], 可见, 食管癌术后吸氧对于预后意义较大, 但就目前而言, 何种吸氧方式对于食管癌患者更为适宜, 尚无定论, 有鉴于此, 武汉市普爱医院外科门诊将鼻导管给氧以及面罩给氧两种吸氧方式分别作用于食管癌术后患者之中, 对其效果进行评价, 进而探索最佳吸氧方式。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准: (1)年龄: 40-75岁; (2)确诊为食管癌, 且择期行根治性切除术者; (3)患者意识清醒, 签署知情同意书。排除标准: (1)有其他恶性肿瘤者; (2)有其他诸如脏器功能衰竭、肝癌、胃癌等恶性肿瘤等严重躯体及抑郁症、精神分裂症等精神疾患者; (3)患者要求退出者。2012-07/2013-07, 根据上述标准将武汉市普爱医院收治的98例食管癌术后患者作为研究对象, 纳入本项目之中。

1.2 方法

1.2.1 研究分组: 根据临床前瞻性原则, 将所有患者随机分为2组, 即: 面罩吸氧组(简称观察组)以及单侧鼻导管给氧组(简称对照组), 每组各49例。所有患者中男58例, 女40例; 年龄: 41-75岁, 平均59.6岁 \pm 2.2岁。两组患者在性别、年龄上比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有较好可比性。

1.2.2 吸氧: 观察组: 予以面罩吸氧, 其中设置氧流量为5 L/min, 并根据患者病情予以对症治疗。对照组: 予以患者单侧鼻导管给氧, 氧流量设置及其他治疗措施均同观察组。

1.2.3 观察指标: 术后低氧血症情况: 观察两组患者术后不同时间段, 如T1 = 术后24 h、T2 = 术后48 h、T3 = 术后72 h, 患者血液中二氧化碳分压($p\text{CO}_2$)、氧分压($p\text{O}_2$)水平、氧

□ 相关报道

既往研究证实, 氧疗的疗效多与氧流量、吸氧方式以及患者的缺氧情况、类型有关, 因此, 在患者情况及类型既定的情况下, 选择适宜的吸氧方式进而改善其低氧血症尤为重要。

表 1 两组患者低氧血症情况比较 ($n = 49$)

分组	pCO ₂			pO ₂			氧饱和度		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
观察组	34.89 ± 2.56 ^a	35.78 ± 2.69 ^a	35.92 ± 2.11 ^a	86.11 ± 4.23 ^a	94.24 ± 2.57 ^a	83.18 ± 1.68 ^a	95.25 ± 5.06 ^a	95.35 ± 2.17 ^a	95.68 ± 3.15 ^a
对照组	31.93 ± 2.77	34.82 ± 3.12	35.13 ± 2.45	72.89 ± 4.18 ^a	79.38 ± 2.55 ^a	82.17 ± 1.47	96.13 ± 5.14	96.41 ± 4.79	96.47 ± 4.47

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 两组患者生活质量比较 (mean ± SD, 分)

分组	随访6 mo			随访12 mo		
	PF	RP	RE	PF	RP	RE
观察组	61.6 ± 11.0 ^a	64.1 ± 13.6 ^a	66.3 ± 16.3 ^a	75.4 ± 12.7 ^a	77.5 ± 11.5 ^a	74.2 ± 13.4 ^a
对照组	53.5 ± 11.6	54.9 ± 15.6	55.4 ± 15.1	61.3 ± 12.8	66.8 ± 11.6	65.2 ± 13.1

^a $P < 0.05$ vs 对照组. PF: 生理机能; RP: 生理职能; RE: 情感职能.

饱和度水平的变化. 术后相关指标: 主要通过观察与比较两组患者术后并发症发生率、住院时间.

1.2.4 随访情况: 患者出院后, 对其进行随访观察半年, 1次/6 mo, 主要通过电话以及门诊随访进行, 采用健康测量量表(Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36)进行生理机能(physical functioning, PF)、生理职能(role physical, RP)、情感职能(role emotional, RE)的评定.

统计学处理 本研究中所有数据均采用SPSS17.0统计学软件进行, 设定 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者低氧血症情况比较 与对照组比较, 在T1、T2时间段观察组患者的pO₂升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 其余各时间段pCO₂、pO₂以及氧饱和度差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.2 两组患者术后相关指标比较 观察组未发现并发症, 住院时间16.34 d ± 3.23 d, 对照组术后发生并发症1例(2.04%), 住院时间24.05 d ± 4.07 d. 与对照组比较, 观察组患者的住院时间明显延长, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 随访期间两组患者生活质量评价 两组患者均存活, 且无失访现象, 与对照组比较, 观

察组患者随访6、12 mo的生活质量指标PF、RP、RE得分均升高明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2).

3 讨论

食管癌患者术后多出现低氧血症, 究其成因多与手术过程中将膈肌进行打开, 以致其术后受损而导致活动受限, 从而出现肺活量减少而引发; 以及该手术时间较长, 开胸后容易出现换气功能障碍, 同时, 加之食管中段手术易于损伤对侧胸膜, 处理不及时则容易影响健侧血气胸, 从而损失呼吸功能, 导致肺膨胀, 在一定程度上加重了肺限制性通气障碍有关^[4-6], 故而, 临床常采用吸氧疗法来进行动脉血氧含量以及血氧饱和度的提升, 达到使患者吸入的氧气高于大气氧浓度, 从而提高肺泡内的氧分压, 以纠正低氧血症^[7,8], 从而在一定程度上降低危重患者的致死率.

既往研究^[9]证实, 氧疗的疗效多与氧流量、吸氧方式以及患者的缺氧情况、类型有关, 因此, 在患者情况及类型既定的情况下, 选择适宜的吸氧方式进而改善其低氧血症尤为重要. 目前, 临床吸氧措施多包括鼻导管法、面罩法两类, 其中前者较为常用, 多以一根长约8-9 cm导管导入鼻腔顶端进行吸氧, 该措施虽具有简单易行、价格低廉的优点, 但是其氧流量一般只能低于6 mL/min, 故而氧

创新点

本研究通过对于两种不同吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 从而探寻安全、适宜的吸氧方式, 同时, 随着现今生活水平的不断提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故而我们在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表, 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响.

应用要点

采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式.

名词解释

低氧血症: 指血液中含氧不足, 动脉血氧分压(pO_2)低于同龄人的正常下限, 主要表现为血氧分压与血氧饱和度下降; 成人正常动脉血氧分压(pO_2): 83-108 mmHg. 各种原因如中枢神经系统疾患, 支气管、肺病变等引起通气和/或换气功能障碍都可导致缺氧的发生。

浓度仅为40%-50%^[10,11], 且需护士对患者的耳部、鼻翼的皮肤黏膜情况经常观察, 以防止由于导管太紧而导致的皮肤溃烂; 后者则多通过面罩而进行口鼻部给氧, 氧气由下段进行输入, 则面罩侧孔排出废气, 其由于对呼吸道黏膜刺激较小, 故而更适宜张口呼吸的患者^[12], 且就现今关于食管癌术后恢复的研究文献而言, 大多集中于对并发症防治以及规范化治疗之中, 对于低氧血症患者的吸氧方式未见定论^[13]。

鉴于此, 我科通过对于上述两种吸氧方式在食管癌术后患者进行观察, 发现, 采用面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式, 但随着现今生活水平的不断提高, 人们对于健康的关注渐趋转向身心健康以及生活质量之中, 故而在研究中引入信度与效度较佳的SF-36量表^[14,15], 对两组患者进行为期1年的随访, 以探求不同吸氧方式对于生活质量的影响, 结果发现, 面罩吸氧组的生活质量的改善较为明显, 由于生活质量受社会因素、躯体因素以及心理等多种因素影响, 此种吸氧方式下生活质量改善较为明显, 究竟机制为何, 目前尚不清楚, 但我们推测可能与该吸氧方式可降低并发症, 缩短患者的住院时间, 从而可较好的降低患者的经济及心理压力, 可在一定程度上改善患者的生理与情感机能有关, 但其确切机制尚待深入探讨。

4 参考文献

- 1 黄明芳, 刘德森, 潘琪, 陈远岷, 黄重庆. 食管癌术后肺部并发症的危险因素分析859例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1703-1708
- 2 Haverkort EB, Binnekade JM, de Haan RJ, Busch OR, van Berge Henegouwen MI, Gouma DJ. Suboptimal intake of nutrients after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112: 1080-1087 [PMID: 22889637 DOI: 10.1016/j.jand.2012.03.032]
- 3 Touvier M, Druet-Pecollo N, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Fezeu L, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P. Dual association between polyphenol intake and breast cancer risk according to alcohol consumption level: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*

- 2013; 137: 225-236 [PMID: 23132534 DOI: 10.1007/s10549-012-2323-y]
- 4 Schmidt KN, Olson K, Kubrak C, Parliament M, Ghosh S. Validation of the Head and Neck Patient Symptom Checklist as a nutrition impact symptom assessment tool for head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 27-34 [PMID: 22588710 DOI: 10.1007/s00520-012-1483-y]
- 5 肖越英, 赵京莲. 吸氧方式的等效性比较和选择. 护士进修杂志 2009; 24: 1740-1741
- 6 Bassett JK, Severi G, Hodge AM, Baglietto L, Hopper JL, English DR, Giles GG. Dietary intake of B vitamins and methionine and prostate cancer incidence and mortality. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 855-863 [PMID: 22527163 DOI: 10.1007/s10552-012-9954-5]
- 7 Khanna R, Wachsberg K, Marouni A, Feinglass J, Williams MV, Wayne DB. The association between night or weekend admission and hospitalization-relevant patient outcomes. *J Hosp Med* 2011; 6: 10-14 [PMID: 21241035 DOI: 10.1002/jhm.833]
- 8 Roswall N, Larsen SB, Friis S, Outzen M, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Tjønneland A. Micronutrient intake and risk of prostate cancer in a cohort of middle-aged, Danish men. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1129-1135 [PMID: 23519640 DOI: 10.1007/s10552-013-0190-4]
- 9 靳雁, 蔡磊. 不同吸氧方式对食管癌患者术后低氧血症的影响. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2274-2276
- 10 Wright JL, Neuhauser ML, Lin DW, Kwon EM, Feng Z, Ostrander EA, Stanford JL. AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate* 2011; 71: 498-506 [PMID: 20945498 DOI: 10.1002/pros.21267]
- 11 张伟丽, 邓昌丽, 姜景盛. 不同吸氧法预防肺切除术后患者转运途中低氧血症的临床观察. 解放军医学院学报 2014; 35: 840-842
- 12 Crespi EJ, Denver RJ. Roles of stress hormones in food intake regulation in anuran amphibians throughout the life cycle. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005; 141: 381-390 [PMID: 16140236 DOI: 10.1016/j.cbpb.2004.12.007]
- 13 Dong YM, Li Y, Ning H, Wang C, Liu JR, Sun CH. High dietary intake of medium-chain fatty acids during pregnancy in rats prevents later-life obesity in their offspring. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 791-797 [PMID: 21111594 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.006]
- 14 段东奎, 苏鹏飞, 李伟, 金哲. Ivor-Lewis治疗对中下段食管癌的近期疗效及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3821-3825
- 15 Umur AS, Selcuki M, Bursali A, Umur N, Kara B, Vatansever HS, Duransoy YK. Simultaneous folate intake may prevent adverse effect of valproic acid on neuroregulating nervous system. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 729-737 [PMID: 22246336 DOI: 10.1007/s00381-011-1673-9]

同行评价

本研究选题实用, 面罩吸氧可较好的降低食管癌患者术后低氧血症的发生率, 减少住院时间, 提高生活质量, 是一种较为安全、适宜的吸氧方式。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 南昌大学第一附属医院普外科 江西省南昌市 330006

林良庆, 张国阳, 南昌大学研究生院 江西省南昌市 330006

林良庆, 江西省人民医院 江西省南昌市 330006

林良庆, 硕士, 主要从事胃肠外科疾病的研究。

江西省科技厅支撑计划基金资助项目,

No. 20132BBG70054

作者贡献分布: 此课题由揭志刚、曹毅及林良庆设计; 临床操作由揭志刚、刘逸及李正荣完成; 资料收集由林良庆、曹毅及张国阳完成; 论文由林良庆与曹毅完成。

通讯作者: 揭志刚, 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。jiezg123@126.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2014-12-27 修回日期: 2015-01-27

接受日期: 2015-01-29 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma

Liang-Qing Lin, Yi Cao, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Guo-Yang Zhang

Liang-Qing Lin, Yi Cao, Zhi-Gang Jie, Yi Liu, Zheng-Rong Li, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Liang-Qing Lin, Guo-Yang Zhang, Graduate School of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Liang-Qing Lin, the People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Science-Technology Foundation of Jiangxi Provincial Department of Science and Technology, No. 20132BBG70054

Correspondence to: Zhi-Gang Jie, Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jiezg123@126.com

Received: 2014-12-27 Revised: 2015-01-27

Accepted: 2015-01-29 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the application value of omental bursa wash detection in gastric

carcinoma.

METHODS: Omental bursa washes from 78 patients with gastric carcinoma were collected. The expression of carcino-embryonic antigen (CEA) in omental bursa washes was detected by flow cytometry (FCM). Peritoneal lavage cytology (PLC) examinations were also carried out.

RESULTS: The FCM and PLC positive rates of omental bursa washes were 37.1% (29/78) and 11.5% (9/78), respectively, which had a significant difference ($P = 0.001$). The positive rate of omental bursa washes correlated well with the width of tumor, location of lesion, and depth of invasion ($P < 0.05$). The age, gender, differentiation, vessel carcinoma embolus, and area of invasion were not relevant to omental bursa wash detection.

CONCLUSION: FCM can be well used to detect omental bursa washes. The best use of omental bursa wash detection is to assess tumor progression and to predict the emergence of gastric carcinoma micrometastases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasm; Omental bursa washes; Flow cytometry; Peritoneal lavage cytology

Lin LQ, Cao Y, Jie ZG, Liu Y, Li ZR, Zhang GY. Clinical application of omental bursa wash detection in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1125-1129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1125>

背景资料

手术是当前治疗进展期胃癌最有效的手段, 而腹膜微转移则是影响胃癌术后预后的一个重要因素, 准确评估胃癌的腹膜微转移具有重要意义。

同行评议者

王振军, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京朝阳医院普外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

□ 研发前沿

如何及时、准确、快捷地证实胃癌患者已存在腹膜微转移是当前研究的热点。大多数学者主要关注于大腹膜腔的冲洗液检测, 而对小腹膜腔即网膜囊内的研究却较少。

摘要

目的: 初步评估胃癌患者术中网膜囊冲洗液检测的应用价值。

方法: 分析78例胃癌患者的临床资料, 分别收集术中网膜囊冲洗液, 采用流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测网膜囊冲洗液中游离细胞的癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)表达情况, 同时行腹腔冲洗液细胞学(peritoneal lavage cytology, PLC)检查。

结果: 网膜囊冲洗液FCM和PLC的检测阳性率分别为37.1%(29/78)、11.5%(9/78), 两者差异有统计学意义($P = 0.001$)。胃癌网膜囊冲洗液阳性与肿瘤大小、肿瘤部位以及浸润深度密切相关($P < 0.05$), 而与年龄、性别、分化程度、脉管癌栓、侵犯面积无关($P > 0.05$)。

结论: FCM可作为网膜囊冲洗液的快速检测手段, 网膜囊冲洗液检测可评估肿瘤的进展情况, 对预测腹膜微转移有一定的价值。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肿瘤; 网膜囊冲洗液; 流式细胞术; 腹腔冲洗液细胞学

核心提示: 本研究通过78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液的检测了解其冲洗液游离细胞癌胚抗原表达情况, 同时行冲洗液细胞学检查, 总结其与临床病理资料的关系, 以协助临床诊断及指导治疗。

林良庆, 曹毅, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 张国阳. 网膜囊冲洗液检测在胃癌诊治中的应用价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1125-1129 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1125.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1125>

□ 相关报道

我国学者张贤坤等对流式细胞术(flow cytometry, FCM)在胃癌腹腔冲洗液作了深入研究, 将FCM应用到胃癌腹腔灌洗液中检测腹腔游离癌细胞(exfoliated cancer cell, ECC), 阳性率可达到40%以上, 说明了FCM检测网膜囊冲洗液癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)是可行的。

网膜囊内的研究却较少。本研究通过78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液的检测了解其冲洗液游离细胞癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)表达情况, 同时行冲洗液细胞学检查, 总结其与临床病理资料的关系, 以协助临床诊断及指导治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 选2012-03/2013-09收治于南昌大学第一附属医院普外科拟行手术的胃癌患者78例, 其中男36例, 女42例, 年龄29-79岁, 所有患者均需符合以下标准: (1)术前经病理证实是胃癌, 并经腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)定位肿瘤位置, 临床分期为II-III期(AJCC胃癌TNM分期第七版)的可切除肿瘤; (2)无严重器质性疾病, 能耐受整个手术; (3)术前未行新辅助治疗, 如放、化疗或免疫治疗; (4)无其他恶性肿瘤病史或手术史; (5)手术采用传统开腹方式或手辅助腹腔镜技术进行, 均按D2淋巴结清扫施行胃癌根治术。

1.2 方法

1.2.1 标本收集: 在开腹后, 将横结肠提起, 于横结肠中部打开胃结肠韧带进入网膜囊, 往里面注入无菌生理盐水250 mL, 轻轻搅动后, 立即抽吸网膜囊内的冲洗液, 平均分成两份, 一份送至细胞室行腹水脱落细胞学检查, 另一份立刻离心(1500 r/min), 离心5 min后取沉淀, 6 h内进行流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测。

1.2.2 脱落细胞检测: 网膜囊冲洗液经离心(1600 r/min)10 min后, 取其沉渣制作薄片, Papanicolaou法染色后由经验丰富的细胞学医师阅片查找癌细胞, 运用显微摄影扫描制图报告。

1.2.3 FCM检测: 细胞悬液于300目滤网过滤, 调整细胞浓度至 1×10^6 个/mL, 分别加入单克隆抗体CEA-FITC(ab106739)和同型对照IgG1-FITC(ab91356)(均购自Abcam公司)。详细操作按说明书进行, 并按张贤坤等^[3]操作流程判定检测结果。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用连续性校正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

78例胃癌网膜囊冲洗液中, 腹腔冲洗液细胞学

0 引言

目前, 胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率约占全球胃癌发病率的46.8%^[1]。手术仍是当前治疗进展期胃癌最有效的手段, 而腹膜微转移则是影响胃癌术后预后的一个重要的因素, 其确诊主要依赖于腹腔冲洗液的游离癌细胞或癌细胞相关物质的检测。如何及时、准确、快捷地证实胃癌患者已存在腹膜微转移, 是当前研究的热点。大多数学者^[2-5]主要关注于大腹膜腔的冲洗液检测, 而对小腹膜腔即

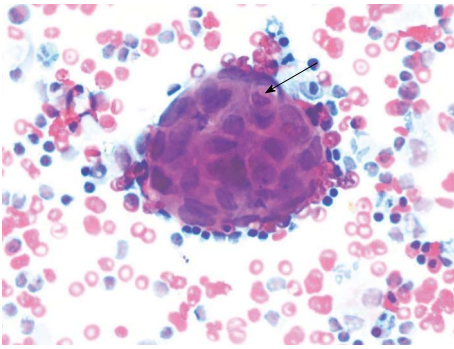


图 1 网膜囊冲洗液PLC检测结果阳性(+). PLC: 腹腔冲洗液细胞学. 箭头指向处为癌细胞.

(peritoneal lavage cytology, PLC)(图1)检测阳性率为11.5%(9/78), FCM检测阳性率为37.1%(29/78)(图2), 两种检测方法比较差异有统计学意义($P<0.05$). 网膜囊冲洗液阳性与胃癌临床病理特点对比如表1. 从表1看出, 两种检测方法均提示网膜囊冲洗液阳性与肿瘤大小、肿瘤部位以及浸润深度有关($P<0.05$), 而与年龄、性别、分化程度、脉管癌栓、侵犯面积等因素无关($P>0.05$). 另外, 网膜囊冲洗液运用FCM法检测阳性率与肿瘤分期、淋巴结转移有关联($P<0.05$), 而PLC法检测却提示无关联($P>0.05$), 可能是检测手段的系统误差所导致.

3 讨论

胃癌恶性程度极高, 是全球第二大导致患者死亡的恶性肿瘤, 其早期诊断及治疗是提高疗效的关键, 腹膜转移或复发是胃癌术后治疗失败的主要原因.

根据“种子-土壤”学说^[4], 腹腔游离癌细胞(exfoliated cancer cell, ECC)是形成腹膜转移或复发的先决条件, 是影响胃癌预后的重要因素之一, 所以, 对ECC的检测意义重大. 由于网膜囊是一个半封闭的潜在小间隙, 受游离腹腔的影响较小, 同时与原发灶距离较近, ECC相对浓度较高, 有利于检测, 这样我们选择网膜囊冲洗液检测是合理并有效的. 目前, ECC检测方法较多, 其中PLC一直被认为是检测ECC的金标准, 但其对微量癌细胞检测敏感性较低, 一般在21%-30%^[5], 且具有较高的漏诊率. 近年来, 由于分子生物学技术的不断发展, 采用RT-PCR方法检测ECC水平, 是当前较好的方法, Kodera等^[6]运用定量RT-PCR方法检测胃癌患者腹腔冲洗液

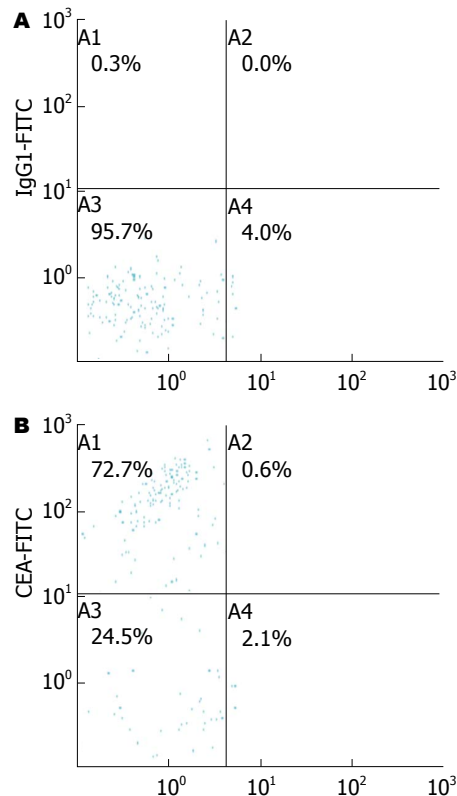


图 2 网膜囊冲洗液FCM检测结果阳性. A: 标记同型对照IgG1-FITC; B: 标记CEA-FITC. FCM: 流式细胞术; CEA: 癌胚抗原.

的CEA mRNA水平, 证实其敏感度及特异度(80%, 94%)均高于PLC(56%, 91%). 但由于其操作步骤复杂、费时、费用高等不利因素, RT-PCR在临床推广方面存在一定的局限性. 而应用FCM检测ECC, 则可回避以上两种方法的不足, 临床应用也较容易开展. 因此, 我们选择用FCM检测胃癌患者网膜囊冲洗液的CEA表达. FCM在疾病诊断及质量控制方面已经非常成熟, 尤其在血液疾病诊断方面. 在20世纪90年代, Tamai等^[7,8]对于FCM在胃癌的诊疗方面的应用作了大量的研究, 证实FCM可以检测新鲜胃癌细胞表达CEA, 同时CEA可作为判定胃癌预后的一个重要指标. 我国学者张贤坤等^[3,9]对此也作了深入研究, 他们将FCM应用到胃癌腹腔灌洗液中检测ECC, 阳性率可达到40%以上, 这也说明了FCM检测网膜囊冲洗液CEA是可行的.

本研究中胃癌网膜囊冲洗液采用FCM方法检测阳性率为37.1%(29/78), PLC检测阳性率为11.5%(9/78), 两种检测方法比较差异有统计学意义($P<0.05$), 证实了在检测胃癌网膜囊冲洗液中FCM优于PLC. 另外, 研究中PLC检测

创新点

本文比较网膜囊冲洗液应用流式细胞仪检查CEA阳性表达细胞与肿瘤脱落细胞学检查的效果与临床病理的相关, 提示流式细胞仪CEA阳性表达细胞检查有较高的检出率与临床病理相关性, 为指导选择性网膜囊切除提供理论依据.

应用要点

FCM可作为网膜囊冲洗液的快速检测手段, 网膜囊冲洗液检测可评估肿瘤的进展情况, 对预测腹膜微转移有一定的价值.

■名词解释

流式细胞术 (FCM): 是一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行定量分析和分选的检测手段, 他可以高速分析上万个细胞, 并能同时从一个细胞中测得多个参数, 与传统的荧光镜检查相比, 具有速度快、精度高、准确性好等优点, 成为当代最先进的细胞定量分析技术。

表 1 78例胃癌患者术中网膜囊冲洗液使用FCM和PLC两种方法检测的阳性数分别与胃癌临床病理结果的关系

项目	<i>n</i>	FCM(+)	<i>P</i> ¹ 值	PLC(+)	<i>P</i> ² 值
<i>n</i>	-	29	-	9	-
性别			0.320		0.494
男	36	16		3	
女	42	13		6	
年龄(岁)			0.753		0.469
60	30	10		2	
>60	48	19		7	
肿瘤大小(cm)			0.002		0.027
5	41	8		1	
>5	37	21		8	
肿瘤部位 ³			0.000		0.011
胃前壁	44	6		1	
胃后壁	34	23		8	
分化程度			0.449		0.076
低分化	27	8		6	
中高分化	51	21		3	
Lauren's分类			0.332		0.504
肠型	47	20		4	
弥漫型/混合型	31	9		5	
Borrmann分型			0.081		0.814
I + II	11	1		2	
III+IV	67	28		7	
浸润深度			0.000		0.000
T1	18	0		0	
T2	10	1		0	
T3	36	18		2	
T4	14	10		7	
淋巴结转移			0.037		0.108
N0+N1	23	4		0	
N2+N3	55	25		9	
临床分期			0.023		0.461
I 1+II 2	21	3		1	
III3+IV 4	57	26		8	
脉管癌栓及癌结节			0.082		0.112
有	15	9		4	
无	63	20		5	
侵犯面积(cm ²)			0.809		0.079
10	43	17		2	
>10	35	12		7	

¹采用FCM方法检测的*P*值; ²采用PLC方法检测的*P*值; ³肿瘤位于胃大、小弯处时则以占胃前、后壁所占面积较大者为准。PLC: 腹腔冲洗液细胞学; FCM: 流式细胞术。

的阳性率仅为11.5%, 与Bonenkamp等^[10]对胃癌腹腔冲洗液脱落细胞检测阳性率为28.6%相差较大, 可能是由于本研究只探讨网膜囊冲洗液的检测价值, 而未对左上腹、Douglas窝等部位的脱落癌细胞进行研究, Homma等^[11]关于多个部位的腹腔灌洗可增加胃癌脱落细

胞检测的阳性率的研究正好说明了上述差异的原因。

我们发现胃后壁肿瘤网膜囊冲洗液阳性率明显高于胃前壁肿瘤(*P*<0.05), 特别是肿瘤浸润至浆、肌层者(与浸润深度有关), 主要是胃后壁更接近于网膜囊前壁, 按照“种子-土

壤”学说观点,胃后壁肿瘤癌细胞更容易种植于网膜囊内,这也为在胃癌根治性切除术中行网膜囊切除提供了事实依据。目前对是否行网膜囊完整切除尚存在争议^[12-15],我们认为对网膜囊冲洗液阳性者有必要行网膜囊完整切除,网膜囊切除了费时、增加出血外,其短期效果与未行网膜囊切除者无明显差异,至于其远期疗效还需进一步观察,Fujita等^[16]用临床研究的中期数据说明了在缺乏确凿的循证医学证据之前,我们不能忽视网膜囊切除的应用价值。

对于网膜囊冲洗液阳性者,临床工作者有必要对其进行干预治疗,目前临床上较常用的方法是行术中或术后腹腔内化疗,这对提高胃癌患者的生存率及治愈率具有重要的意义。由于本研究样本量相对较少,随访数据尚在完善中,远期应用价值尚需多中心的随机对照研究加以论证。同时,网膜囊冲洗液的检测手段还有待于进一步提高,更快捷、更准确、更经济的检测方法一直是我们研究追求的目标。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 刘振芳, 韩晓鹏, 刘宏斌, 朱万坤, 苏琳. 胃癌术中腹腔游离癌细胞检测方法的对比研究. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 803-807
- 3 张贤坤, 刘宏斌, 苏琳, 朱万坤, 韩晓鹏. 流式细胞术检测胃癌术中腹腔冲洗液CEA的临床意义. *临床军医杂志* 2011; 39: 1069-1072
- 4 Sugarbaker PH, Averbach AM. Krukenberg syndrome as a natural manifestation of tumor cell entrapment. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 163-191 [PMID: 8849950 DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_11]
- 5 Ribeiro U. Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma (Br J Surg 2006; 93: 325-331). *Br J Surg* 2006; 93: 1304-1305; author reply 1305 [PMID: 16983745 DOI: 10.1002/bjs.5613]
- 6 Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Kato T, Tatematsu M. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2002; 235: 499-506 [PMID: 11923605 DOI: 10.1097/00000658-200204000-00007]
- 7 Tamai M, Tanimura H, Yamaue H, Iwahashi M, Tsunoda T, Tani M, Noguchi K, Hotta T, Arii K. Expression of carcinoembryonic antigen in fresh human gastric cancer cells assessed by flow cytometry. *J Surg Oncol* 1993; 52: 176-180 [PMID: 8441276 DOI: 10.1002/jso.2930520312]
- 8 Tamai M, Tanimura H, Yamaue H, Iwahashi M, Tsunoda T, Tani M, Noguchi K, Mizobata S, Hotta T, Arii K. Clinical significance of quantitative analysis of carcinoembryonic antigen assessed by flow cytometry in fresh human gastric cancer cells. *Cancer Lett* 1995; 90: 111-117 [PMID: 7736445 DOI: 10.1016/0304-3835(95)03695-5]
- 9 张贤坤, 刘宏斌, 苏琳, 赵宏伟. 流式细胞术检测胃癌患者腹腔冲洗液游离癌细胞的变化. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 2368-2371
- 10 Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674 [PMID: 8689216 DOI: 10.1002/bjs.1800830526]
- 11 Homma Y, Ushida S, Yamada M, Kobayashi H, Suzuki K. Positive peritoneal washing cytology in multiple cavities can predict poor prognosis of advanced gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 455-460 [PMID: 19847567 DOI: 10.1245/s10434-009-0764-2]
- 12 Yamamura Y, Ito S, Mochizuki Y, Nakanishi H, Tatematsu M, Kodera Y. Distribution of free cancer cells in the abdominal cavity suggests limitations of bursectomy as an essential component of radical surgery for gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2007; 10: 24-28 [PMID: 17334714 DOI: 10.1007/s10120-006-0404-5]
- 13 Eom BW, Joo J, Kim YW, Bae JM, Park KB, Lee JH, Ryu KW, Kook MC. Role of bursectomy for advanced gastric cancer: result of a case-control study from a large volume hospital. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1407-1414 [PMID: 24119717 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.09.013]
- 14 Kochi M, Fujii M, Kanamori N, Kaiga T, Mihara Y, Funada T, Tamegai H, Takayama Y, Yoshida N, Takayama T. D2 gastrectomy with versus without bursectomy for gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 222-226 [PMID: 22892432 DOI: 10.1097/COC.0b013e31825eb734]
- 15 Hundahl SA. The potential value of bursectomy in operations for trans-serosal gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2012; 15: 3-4 [PMID: 22160297 DOI: 10.1007/s10120-011-0121-6]
- 16 Fujita J, Kurokawa Y, Sugimoto T, Miyashiro I, Iijima S, Kimura Y, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Survival benefit of bursectomy in patients with resectable gastric cancer: interim analysis results of a randomized controlled trial. *Gastric Cancer* 2012; 15: 42-48 [PMID: 21573917 DOI: 10.1007/s10120-011-0058-9]

同行评价

该研究提示网膜囊内脱落细胞学检查阳性高与标准根治手术的重要性,资料较完整可靠,提出的问题可供临床医师参考使用,具有一定价值。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响

许国彩, 赞梅

背景资料

胃癌作为最常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 对人类的健康构成重大威胁。目前, 胃癌早期诊断较为困难, 发现时患者多已至晚期, 失去最佳手术时机, 化疗成为最为重要的治疗手段之一, 然而化疗方案各异, 疗效区别较大, 值得进一步深入研究。

许国彩, 青海省人民医院消化科 青海省西宁市 810000
赞梅, 青海省人民医院肿瘤科 青海省西宁市 810000
许国彩, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。
作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作
许国彩与赞梅共同完成。

通讯作者: 许国彩, 主治医师, 810000, 青海省西宁市共和路2号, 青海省人民医院消化科. xuguocai123@yeah.net
电话: 0971-8177911

收稿日期: 2014-12-09 修回日期: 2015-01-07

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life

Guo-Cai Xu, Mei Zan

Guo-Cai Xu, Department of Gastroenterology, Qinghai Province People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Mei Zan, Department of Oncology, Qinghai Province People's Hospital, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Guo-Cai Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Qinghai Province People's Hospital, 2 Gonghe Road, Xining 810000, Qinghai Province, China. xuguocai123@yeah.net

Received: 2014-12-09 Revised: 2015-01-07

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the curative efficacy of Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar in the treatment of patients with advanced gastric cancer (AGC) as well as the effect on the immune function and quality of life.

METHODS: One hundred and fifty AGC patients were randomly and equally divided into two groups: a control group and an observation group. The control group was treated with Endostar in combination with FOLFOX regimen, and the observation group was treated with Shenqi Fuzheng injection on the basis of treatment in the control group. The curative efficacy, toxic side effects, immune function and quality of life were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy between the observation group and the control group had no significant difference (62.7% vs 56.0%, $P > 0.05$). Serum levels of tumor supplied group of factor (TSGF), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and carcino-embryonic antigen (CEA) in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($49.37 \text{ U/mL} \pm 3.24 \text{ U/mL}$ vs $54.46 \text{ U/mL} \pm 4.33 \text{ U/mL}$, $3.27 \text{ U/mL} \pm 2.36 \text{ U/mL}$ vs $8.34 \text{ U/mL} \pm 2.12 \text{ U/mL}$, $0.41 \text{ ng/mL} \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ vs $0.48 \text{ ng/mL} \pm 0.17 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$). Compared to the control group, the incidences of myelosuppression and neutropenia in the observation group were significantly decreased, and the immune function and quality of life were significantly improved after treatment (24.0% vs 44.0%, 21.3% vs 44.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for AGC is effective, and can significantly improve the immune function and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科

reserved.

Key Words: Shenqi Fuzheng injection; Endostar; Advanced gastric cancer; Immune function; Quality of life

Xu GC, Zan M. Shenqi Fuzheng injection in combination with Endostar for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on immune function and quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1130-1135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1130>

摘要

目的: 探讨参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)治疗中晚期胃癌疗效、不良反应及对患者免疫功能和生活质量的影响, 为临床治疗中晚期胃癌提供临床依据。

方法: 收集青海省人民医院2009-10/2013-10收治的150例中晚期胃癌患者, 随机将其分为对照组与观察组各75例。对照组给予恩度和FOLFOX方案治疗, 观察组在对照组基础上给予参芪扶正注射液治疗, 观察并比较两组患者疗效、不良反应及对患者免疫功能和生活质量的影响。

结果: 观察组与对照组的治療有效率分別比較无统计学差异(62.7% vs 56.0%, $P>0.05$), 观察组治疗后肿瘤相关物质群(tumor supplied group of factors, TSGF)、糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)血清水平均显著低于对照组患者, 差异均具有统计学意义($49.37 \text{ U/mL} \pm 3.24 \text{ U/mL}$ vs $54.46 \text{ U/mL} \pm 4.33 \text{ U/mL}$, $3.27 \text{ U/mL} \pm 2.36 \text{ U/mL}$ vs $8.34 \text{ U/mL} \pm 2.12 \text{ U/mL}$, $0.41 \text{ ng/mL} \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ vs $0.48 \text{ ng/mL} \pm 0.17 \text{ ng/mL}$, 均 $P<0.05$)。观察组患者在骨髓抑制及中性粒细胞减少方面显著低于对照组患者, 差异具有统计学意义(24.0% vs 44.0%, 21.3% vs 44.0%, 均 $P<0.05$), 两组患者其他方面不良反应无显著统计学差异。观察组患者免疫功能与生活质量均显著提高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

结论: 参芪扶正注射液联合恩度治疗晚期胃癌疗效确切, 不良反应降低, 患者免疫功能与生活质量得到显著提高, 值得临床上进一步研究。

关键词: 参芪扶正注射液; 恩度; 晚期胃癌; 免疫功能; 生活质量

核心提示: 参芪扶正注射液与重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)联合治疗晚期胃癌患者, 疗效可靠, 患者血清肿瘤标志物水平显著降低, 免疫功能显著改善, 生活质量显著提高, 在临床上具有较大的应用价值, 值得进一步深入研究。

许国彩, 赞梅. 参芪扶正注射液联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期胃癌疗效及对患者免疫功能和生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1130-1135 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1130>

0 引言

近年来, 胃癌作为最常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率有逐渐升高的趋势, 给人类生命健康带来重大威胁^[1]。此外, 早期胃癌患者无典型症状, 其初诊时多已发展至中晚期, 患者失去最佳的根治手术时机, 化疗成为最为主要的临床治疗手段之一^[2]。然而, 临床上常用的化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时会给机体带来十分复杂的不良反应。近年来, 重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)作为一种新的肿瘤靶向治疗药物, 其疗效显著、不良反应较小, 在胃癌治疗领域逐渐得到应用, 但相关研究较少^[3]。此外, 参芪扶正注射液有改善患者免疫力, 增强其对肿瘤杀伤作用的功能。本研究旨在通过研究参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效及其对患者免疫功能和生活质量的影响, 为临床治疗提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青海省人民医院2009-10/2013-10收治的150例胃癌患者, 所有患者均经病理学与细胞学检查证实, 均处于中晚期胃癌。排除伴有胃穿孔、消化系出血及梗阻性黄疸等严重并发症的患者; 排除颅内转移或严重心、肝、肺等疾病患者。将患者随机分为对照组75例和观察组75例。对照组患者男性38例, 女37例, 年龄43-77岁, 平均年龄 $57.9 \text{ 岁} \pm 17.9 \text{ 岁}$; 病理类型, 低分化腺癌35例, 高分化腺癌20例, 印戒细胞癌12例, 黏液腺癌8例; 观察组患者男性36例, 女性39例, 年龄45-78岁, 平均年龄 $57.3 \pm 15.4 \text{ 岁}$, 病理类型, 低分化腺癌33例, 高分化腺癌18例, 印戒细胞癌14例, 黏液腺癌10例。两组患者

□研究前沿
胃癌发病率与死亡率均较高, 疗效显著并且不良反应较少的治疗手段一直是胃癌研究的热点问题之一。对于大部分晚期胃癌患者而言, 化疗是最为有效的治疗手段, 然而, 其疗效及不良反应因化疗方案不同而呈现出巨大差异。因此, 化疗方案的制定与选择对于提高胃癌疗效与降低不良反应具有重要意义。

■ 相关报道

目前, FOLFOX 方案治疗晚期胃癌疗效较好并逐渐推广应用。重组人血管内皮抑制素(商品名: 恩度)是一种血管内皮抑素, 可以通过抑制血管生成而抑制肿瘤生长, 联合应用在多种肿瘤治疗中显著提高了化疗疗效。参芪扶正注射液是一种中药制剂, 在提高患者免疫力与肿瘤治疗疗效及降低化疗不良反应方面具有重要意义。

表 1 两组患者近期疗效比较 (n = 75)

分组	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
对照组	8	34	16	10	56.0
观察组	10	37	21	7	62.7
χ^2 值					0.69
P值					0.41

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 恶化。

在性别、年龄、病理类型及病情发展方面的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。患者均知情同意。研究中所用药品如下: 奥沙利铂(南京制药厂有限公司, 国药准字H20000686); 亚叶酸钙(悦康药业集团有限公司, 国药准字H20044159); 5-氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司, 国药准字H20050511); 重组人血管内皮抑制素(商品名为恩度, 山东先声麦得津生物制药有限公司, 国药准字080S52008); 参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂, 国药准字90960Z195)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予常规FOLFOX化疗方案治疗, 奥沙利铂注射用量为 85 mg/m^2 , 静脉滴注, 1次/d, 亚叶酸钙注射用量 200 mg/m^2 , 静脉滴注, 1次/d; 5-氟尿嘧啶注射用量为 400 mg/m^2 , 1次/d, 静脉推注, 用药第3天注射量增加至 600 mg/m^2 , 治疗3 wk为1个疗程。对照组在常规化疗基础上给予重组人血管内皮抑制素同时治疗, 7.5 mg/m^2 静脉滴注, 1次/d, 2 wk为一个疗程。观察组在对照组治疗基础上给予联合参芪扶正注射液治疗, 静脉滴注250 mL, 1次/d, 2 wk为一个疗程。

1.2.2 疗效判定: 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价两组患者近期疗效^[4]: 肿瘤病变完全消失, 并至少维持4 wk以上为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶最大直径总和减少达50%以上, 并至少维持4 wk上, 无新发病灶出现为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤目标病灶最大直径总和减少 $<50\%$, 无新病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增大25%以上或出现新病灶为恶化(progressive disease, PD)。治疗总有效 = CR+PR。

1.2.3 观察指标: 两组患者治疗前后, 使用酶联免疫吸附试验检测患者血清中肿瘤相关物质

群(tumor supplied group of factors, TSGF)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)及电化学发光法检测糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)等相关肿瘤标志物血清水平, 试剂盒均购自上海研卉生物科技有限公司。依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准, 进行NSCLC患者的不良反应评估, III度与IV度为严重不良反应。流式细胞术检测T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)和B淋巴细胞亚群($CD3^+CD19^+$)。采用健康测量量表(Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, SF-36量表)进行生活质量评价, 评分越高, 生活质量越高, 比较两组患者生活质量。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 对照组与观察组患者近期治疗有效率分别为56.0%与62.7%, 两组相比, 治疗有效率差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 两组患者治疗前TSGF、CA72-4及CEA水平相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组与观察组患者治疗后TSGF、CA72-4及CEA水平相对治疗前均有所下降, 均 $P<0.05$, 差异均具有统计学意义。两组患者治疗后肿瘤标志物水平比较, 观察组相对于对照组下降程度更为显著, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者不良反应比较 两组患者在血红蛋白减少、血小板减少、胃肠道反应、手足综合征以及肝功能损害等不良反应方面无统计学差异($P>0.05$); 观察组患者I-II度中性粒细胞减少症及骨髓抑制发生率显著低于对照

表 2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	TSGF(U/mL)	CA72-4(U/mL)	CEA(ng/mL)
对照组			
治疗前	87.62 \pm 5.14	38.87 \pm 10.23	9.97 \pm 2.17
治疗后	54.46 \pm 4.33 ^a	8.34 \pm 2.12 ^a	0.48 \pm 0.17 ^a
观察组			
治疗前	86.75 \pm 6.36	37.96 \pm 11.37	9.39 \pm 2.88
治疗后	49.37 \pm 3.24 ^{ac}	3.27 \pm 2.36 ^{ac}	0.41 \pm 0.24 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 同组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. TSGF: 肿瘤相关物质群; CEA: 癌胚抗原. CA72-4: 糖链抗原72-4.

表 3 两组患者不良反应比较 (n)

不良反应	对照组		观察组	
	I - II度	III-IV度	I - II度	III-IV度
中性粒细胞减少	33	10	16 ^a	7
血红蛋白减少	32	8	28	9
血小板减少	30	14	33	12
骨髓抑制	33	9	18 ^a	6
胃肠道反应	30	6	33	8
手足综合征	21	8	19	4
肝功能损害	11	6	9	7

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 4 两组患者免疫功能比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD3 ⁺ CD19 ⁺ (%)
对照组				
治疗前	43.7 \pm 8.6	27.6 \pm 8.8	1.27 \pm 0.36	20.7 \pm 6.6
治疗后	30.2 \pm 7.3 ^a	18.8 \pm 5.3 ^a	0.82 \pm 0.31 ^a	17.2 \pm 5.3 ^a
观察组				
治疗前	44.2 \pm 7.9	28.2 \pm 7.9	1.24 \pm 0.39	20.2 \pm 5.9
治疗后	39.6 \pm 7.3 ^{ac}	24.6 \pm 4.7 ^{ac}	1.06 \pm 0.33 ^{ac}	18.1 \pm 5.1 ^a

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

组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

2.4 两组患者免疫功能比较 两组患者T淋巴细胞与B淋巴细胞亚群较用药前均显著降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组用药后其T淋巴细胞亚群显著高于对照组患者用药后水平, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$). 两组患者用药后B淋巴细胞亚群差异无显著统计学意义(表4).

2.5 两组患者生活质量比较 观察组患者治疗前后在躯体功能、总的健康、活力、社会功能

机心理卫生方面的评分均显著高于对照组患者, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$). 两组患者治疗后在躯体角色方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5).

3 讨论

近年来, 我国胃癌患病率呈现高发态势, 并且因为其症状不明显, 早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者胃癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机^[5]. 此外, 患者接受手

创新点

恩度作为一种良好的抑制血管生成药物, 在肿瘤治疗中具有重要作用, 联合应用可以显著提高化疗疗效. 目前, 关于恩度在胃癌治疗中的报道较少. 参芪扶正注射液可以有效提高患者免疫力, 不但可以提高肿瘤治疗疗效, 还可以显著降低化疗对患者的不良反应. 参芪扶正注射液联合恩度应用在胃癌治疗中尚未见报道. 本研究则研究了二者治疗胃癌疗效及对患者免疫功能与生活质量的影响, 为临床提供一定依据.

应用要点
参芪扶正注射液联合恩度治疗晚期胃癌疗效确切, 不良反应降低, 患者免疫功能与生活质量得到显著提高, 值得临床上进一步研究。

表 5 两组患者生活质量比较 ($n = 75$, mean \pm SD)

分组	躯体功能	躯体角色	机体疼痛	总的健康	活力	社会功能	情绪角色	心理卫生
对照组								
治疗前	65.1 \pm 12.1	58.3 \pm 10.2	66.2 \pm 12.3	65.4 \pm 7.3	65.4 \pm 12.3	60.4 \pm 17.3	66.5 \pm 12.3	63.1 \pm 14.3
治疗后	54.3 \pm 11.5 ^a	57.2 \pm 12.1	51.7 \pm 11.3 ^a	52.9 \pm 8.4 ^a	51.4 \pm 11.3 ^a	53.1 \pm 14.1 ^a	50.3 \pm 11.9 ^a	51.4 \pm 13.2 ^a
观察组								
治疗前	66.2 \pm 11.3	59.1 \pm 11.3	67.5 \pm 13.1	65.7 \pm 8.2	65.1 \pm 13.1	60.5 \pm 19.8	66.7 \pm 12.9	63.3 \pm 13.6
治疗后	58.6 \pm 10.2 ^{ac}	57.3 \pm 12.4	52.2 \pm 10.4 ^a	59.3 \pm 8.4 ^{ac}	57.2 \pm 10.5 ^{ac}	54.4 \pm 15.1 ^{ac}	57.2 \pm 11.4 ^{ac}	59.5 \pm 12.1 ^{ac}

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

术治疗后, 仍然有50%出现复发并发展为中晚期胃癌, 出现转移。目前, 临床上针对晚期胃癌尚无十分有效治疗方法, 主要以化疗为主。然而, 化疗往往具有较大的不良作用, 尤其是给患者的免疫功能带来较大的损害, 使患者生活质量显著下降^[6]。因此选择疗效确切、不良作用小并且提高患者免疫功能的治疗方案成为当前胃癌治疗关注的重点问题。

FOLFOX作为常规治疗方案应用于胃癌治疗已经在临床上得到广泛应用, 杨子鑫等^[7]报道, FOLFOX方案治疗胃癌疗效优于FLP方案, 并且患者可以耐受其不良作用。然而, 赵丽莉等^[8]研究发现, FOLFOX方案疗效仍然有待提高, 并且不良反应仍然较大, 需要进一步优化。恩度作为我国自主开发的一种新的抗肿瘤药物, 其可以结合于内皮细胞上, 不但抑制内皮细胞迁移还能促进内皮细胞凋亡, 从而达到抑制肿瘤血管生成并治疗肿瘤的目的^[9]。相关研究^[10]表明, 恩度联合常规化疗疗效显著升高, 患者血清肿瘤抗原显著降低, 是一种新的值得推广的中晚期胃癌治疗方案。本研究中, 对照组患者采用恩度联合FOLFOX方案治疗, 其治疗有效率高达56.0%, 与文献报道较为一致^[11]。然而, 恩度联合治疗也带来了较大的不良反应, 尤其在骨髓抑制方面更为显著^[10], 本研究中也得到了相似结果。

参芪扶正注射液, 参芪扶正注射液的主要成分为党参、黄芪, 与化疗药物合用时具有一定的增效作用, 还能增强机体免疫力, 近年来, 在多种实体瘤的辅助治疗中取得了良好的效果^[12]。研究^[13]显示, 参芪扶正注射液能够调节在肿瘤免疫中发挥重要作用的细胞因子白介素(interleukin, IL)-12和目前发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor α , TNF- α), 从而调节机体的免疫功能。然而, 到目前为止, 尚未见参芪扶正注射液联合恩度治疗胃癌的报道。因此, 本研究中采用二者联合FOLFOX方案治疗中晚期胃癌患者, 结果表明, 相比恩度联合FOLFOX方案, 其治疗有效率高达62.7%, 但差异无统计学意义; 其血清肿瘤标志物却显著降低。表明参芪扶正注射液联合恩度治疗在治疗中晚期胃癌时疗效有一定程度的提高, 这可能与参芪扶正注射液对化疗有一定的增效作用相关。此外, 张燕等^[14]报道, 参芪扶正注射液治疗结直肠癌时可以显著降低化疗不良反应。本研究中发现, 二者联合治疗后患者中性粒细胞减少症及骨髓抑制等不良反应降低显著, 患者T细胞亚群显著升高, B细胞亚群无显著变化, 免疫功能得到显著升高, 这可能与参芪扶正注射液减少化疗对患者造血和免疫功能的损伤相关^[15]。

除了遭受病症本身的折磨, 癌症患者同样还在遭受化疗不良反应所带来的痛苦, 如肝功能损害、胃肠道反应及骨髓抑制等, 可能导致其生活质量显著下降。随着现代医学的发展, 临床上不但追求疗效的提高, 同样追求患者生活质量的改善, 尤其是癌症并不能被完全治愈的情况下, 患者生活质量成为评价临床治疗方案的重要指标之一。按中医辨证分型, 化疗不良反应造成的机体损害多属于脾胃亏损, 因此健脾益胃成为降低不良反应并改善生活质量的重要手段。参芪扶正注射液补脾、补气并且益肺, 刘怀民等^[16]报道参芪扶正注射液可以有效改善恶性肿瘤患者生活质量。本研究还发现, 相比恩度与化疗方案, 参芪扶正注射液联合治疗可以使患者生活质量显著提高。这可能与其降低患者化疗不良反应并且改善其免疫功能

相关。

总之, 参芪扶正注射液联合恩度治疗中晚期胃癌疗效显著、并且在一定程度上降低患者化疗不良反应、改善患者免疫功能和生活质量, 具有较好的应用前景, 值得进一步深入探讨。

4 参考文献

- 1 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
- 2 沈婕, 何胜利, 孙贤俊, 朱晓娟, 高勇. 老年晚期胃癌患者卡培他滨节律化疗的临床疗效. 肿瘤 2010; 30: 788-790
- 3 黄莉. 重组人血管内皮抑制素注射液对中、晚期胃癌的疗效及对血清基质金属蛋白酶-14水平的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 4280-4281
- 4 侯毅斌, 陈敏华, 严昆, 武金玉, 张晖, 杨薇, 吴薇. 经皮阻断肝癌血供对提高射频消融疗效的可行性. 中国医学科学院学报 2008; 30: 448-454
- 5 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
- 6 邓建良, 谈华阳, 王维民, 周炎, 许春妮, 张国强. 重组人血管内皮抑制素联合顺铂体外干预人胃癌细胞生长的研究. 实用临床医药杂志 2014; 18: 42-45
- 7 杨子鑫, 王龙, 王玉栋, 左静, 刘巍, 王淑琴, 王玉华, 刘风玲, 魏素菊. FOLFOX4与FLP方案用于食管胃

结合部癌和远端胃癌辅助化疗的比较. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 719-724

- 8 赵丽莉, 张彤, 付培德, 王瑞峰, 陶娜, 刘累, 庄丽维. 胎盘多肽注射液联合化疗改善胃癌患者生活质量的临床研究. 哈尔滨医科大学学报 2014; 48: 310-313
- 9 范强, 赵涤非, 张福正. 重组血管内皮抑素对晚期胃癌患者血清MMP-7和MMP-14的影响. 中国老年学杂志 2013; 33: 1541-1542
- 10 张治国, 薛慧婧, 宋仕茂, 骆志国. 恩度联合FOLFOX4方案对中晚期胃癌的临床疗效及血清肿瘤抗原变化水平分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1021-1023
- 11 余飞龙. 恩度联合FOLFOX4方案治疗中晚期胃癌临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响. 浙江中西医结合杂志 2014; 24: 391-392, 403
- 12 郑永法, 徐慧琳, 戈伟. 参芪扶正注射液联合Fo1Fox4方案与Fo1Fox4方案对晚期胃癌患者疗效影响分析. 中国医药导报 2014; 11: 79-82
- 13 刘莉, 丁乾, 戴小芳, 赵燕霞, 柯阳, 伍钢. 参芪扶正注射液对胸部肿瘤放疗患者血浆细胞因子网络调控作用. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 1082-1085
- 14 张燕, 郭伶俐, 赵士鹏, 蔡建辉. 参芪扶正注射液联合手术后化疗治疗结肠癌疗效观察. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 280-282
- 15 朱小玉, 张祥忠, 钟雪云, 林旭滨, 陈运贤. 参芪扶正注射液对血液恶性肿瘤化疗患者造血功能和免疫功能的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 205-207
- 16 刘怀民, 杨峰, 刘晓莉, 裴俊文. 参芪扶正注射液联合化疗治疗恶性肿瘤临床研究. 中医学报 2011; 26: 1284-1286

同行评价

论文具有一定创新性, 参芪扶正注射液与恩度联合治疗晚期胃癌取得较好疗效, 并且不良反应较少, 为临床治疗胃癌提供了新的治疗方案与思路, 值得临床推广应用或者进一步研究。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰

背景资料

目前, 胃癌作为最为常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期, 已失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量。卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低。肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 相关研究表明, 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子。

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

谢娟, 南华大学医学院诊断学教研室 湖南省衡阳市 421001

刘艳萍, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤化疗治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81071965

作者贡献分布: 此课题由刘艳萍与李国庆设计; 研究过程由刘艳萍、陈宏辉、谢娟、屈小勇及王正根操作完成; 数据测定和分析由朱理辉、封英娟及张琰完成; 论文写作由刘艳萍完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院消化内科。ligq1970@163.com
 电话: 0734-8899681

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-15

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Juan Xie, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Juan Xie, Department of Diagnostics, Medical College of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071965

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-15

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the curative efficacy of capecitabine in the treatment of patients with advanced gastric cancer (AGC) as well as its effect on serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9.

METHODS: One hundred and twenty AGC patients were randomly divided into either a control group ($n = 57$) or an observation group ($n = 63$). The control group was treated with docetaxel in combination with cisplatin, and the observation group was treated with capecitabine on the basis of docetaxel plus cisplatin. The curative efficacy, survival rates at 6 mo and 1 year, toxic side effects and serum levels of MMP-2 and MMP-9 were compared for the two groups.

RESULTS: The curative efficacy between the observation group and the control group had no significant difference ($P > 0.05$). The 6-mo and 1-year survival rates were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Except for myelosuppression and gastrointestinal reactions, the two groups had no significant difference in toxic side effects. Compared with those before treatment, serum MMP-2 and MMP-9 levels both decreased significantly, and the decrease was more significant in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Treatment with capecitabine in combination with docetaxel and cisplatin for AGC therapy is effective and safe, and can significantly decrease serum levels of MMP-2 and MMP-9.

同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capecitabine; Advanced gastric cancer; MMP-2; MMP-9

Liu YP, Li GQ, Chen HH, Xie J, Qu XY, Wang ZG, Zhu LH, Feng YJ, Zhang L. Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1136>

摘要

目的: 探讨卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效、不良反应及对血清基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)及MMP-9的影响, 为临床治疗晚期胃癌提供临床依据。

方法: 收集南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 随机将其分为对照组57例与观察组63例。对照组给予常规多西紫杉醇和顺铂治疗, 观察组在常规治疗基础上给予卡培他滨治疗, 观察并比较两组患者疗效、生存率、不良反应及对血清MMP-2和MMP-9水平的影响。

结果: 两组患者治疗有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但观察组6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者(73.7% vs 59.6%), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者在骨髓抑制及胃肠道反应方面显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 两组患者其他方面不良反应差异无统计学意义。两组治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效确切, 安全性较好, 并且可显著降低MMP-2与MMP-9的血清水平, 值得临床上进一步深入研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 卡培他滨; 晚期胃癌; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9

核心提示: 本文结果表明, 卡培他滨治疗晚期胃

癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与降低患者血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)水平有关, 值得进一步探讨。

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琍. 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1136>

0 引言

近年来, 癌症发病率有逐年升高的趋势, 其中, 胃癌作为最为常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 给人类生命健康带来重大威胁^[1]。此外, 据报道, 胃癌患者初诊时多已发展至晚期, 胃癌晚期诊断率高达75%, 患者失去最佳的根治手术时机, 化疗成为最主要的临床治疗手段之一^[2]。然而, 不同的化疗药物以及化疗方案治疗胃癌具有不同的疗效, 选择疗效确切并且不良作用小的药物以及合理的用药方案对于提高胃癌疗效和胃癌患者的生活质量具有重要意义^[3]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可分解细胞外基质, 使肿瘤细胞突破屏障并向外播散, 导致病情进一步加重。近年来, 卡培他滨疗效显著、不良反应较小, 在临床上广泛应用, 但其对MMPs的影响的报道尚少。本研究旨在通过研究卡培他滨联合常规化疗方案治疗胃癌疗效及其对MMPs的影响, 为临床治疗提供一定依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 所有患者均经病理学检查证实并为晚期胃癌, 即癌组织浸润至黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜者, 且患者全身状况良好、主要脏器功能基本正常, 但存在远处淋巴结转移、腹膜广泛播散等远处转移确切证据, 无手术治疗指征。采用分层随机法将患者分为对照组57例和观察组63例。对照组患者男性28例, 女29例, 年龄46-75岁, 平均年龄58.9岁±15.9岁; 病理类型, 低分化腺癌33例, 高分化腺癌10例, 印戒细胞癌8例, 黏液腺癌6例; 观察组患者男性31例, 女性32例, 年龄介于45-78岁, 平均年

□**研发前沿**
目前晚期胃癌化疗的疗效有限, 探索高效、低毒的化疗组合是目前研究的热点之一。

□**相关报道**
李晓琴等报道采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 患者依从性高, 且患者不良反应发生率较少, 值得推广使用。

■ 创新亮点

国内已开展卡培他滨针对晚期胃癌的治疗, 但少见联合用药对患者血清MMP-2与MMP-9的影响观察, 本文可提供数据参考。

表 1 两组患者瘤体大小治疗效果比较

分组	<i>n</i>	CR(<i>n</i>)	PR(<i>n</i>)	SD(<i>n</i>)	PD(<i>n</i>)	有效率(%)
对照组	57	3	21	15	18	42.1
观察组	63	5	27	17	14	50.8
χ^2 值						0.908
<i>P</i> 值						0.341

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展。

龄57.8岁±13.4岁, 病理类型: 低分化腺癌33例, 高分化腺癌13例, 印戒细胞癌10例, 黏液腺癌7例; 两组患者在性别、年龄及病理类型的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。患者均知情同意。顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20023460)、多西紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20030561)和卡培他滨(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H20073023)。MMP-2及MMP-9检测试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予顺铂联合多西紫杉醇常规化疗, 具体给药方法: 于第1-5天给予顺铂避光静脉滴注, 滴注量为15-20 mg/m², 滴注时间为2 h; 第1天时给予静脉滴注多西紫杉醇, 滴注量为65-75 mg/m², 治疗21 d为1个周期。观察组在对照组化疗给药基础上给予卡培他滨联合治疗, 具体给药方法: 第1-14天口服卡培他滨1000 mg/m², 2次/d, 治疗21 d为1个周期。两组均治疗3个周期。

1.2.2 瘤体大小治疗效果: 治疗前、治疗结束时及治疗结束后4 wk通过CT测量患者靶病灶大小, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)^[3]评价两组患者近期疗效: 肿瘤的病变完全消失, 且至少维持4 wk以上的为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶的直径总和减少≥30%, 并至少维持4 wk以上, 无新发病灶出现为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤目标病灶直径总和减少<30%, 无新发病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增大≥20%或出现新的病灶为恶化(progressive disease, PD)。CR、PR均为瘤体大小治疗有效。

1.2.3 MMP-2、MMP-9水平、生存率及不良反应观察: 两组患者治疗前和末次治疗后, 使用酶联免疫吸附法检测患者血清中MMP-2及MMP-9水平。随访记录患者6 mo与1年的

生存率, 并依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准, 进行NSCLC患者的不良反应评估, III度与IV度为严重不良反应。

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验比较分析, 计数资料采用 χ^2 检验比较分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者瘤体大小治疗效果比较 对照组与观察组患者的瘤体大小治疗有效率分别为42.1%与50.8%, 两组患者治疗有效率之间相比无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 两组患者生存率比较 对照组6 mo与1年生存率分别为73.7%与59.6%, 观察组患者6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。

2.3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 两组患者治疗前血清MMP-2与MMP-9水平相比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组与观察组患者治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

2.4 两组患者不良反应情况比较 两组患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害等不良反应方面差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者观察组患者I-II度骨髓抑制及胃肠道反应发生率显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

近年来, 我国胃癌患病率呈现高发态势, 并且

表 2 两组患者生存率比较 $n(\%)$

分组	n	6 mo生存率	1年生存率
对照组	57	42(73.7)	34(59.6)
观察组	63	56(88.9)	49(77.8)
χ^2 值		4.62	4.61
P 值		0.032	0.032

表 3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 (mean \pm SD, ng/L)

分组	n	MMP-2	MMP-9
对照组	57		
治疗前		4987 \pm 1734	2562 \pm 1267
治疗后		4672 \pm 1637 ^a	2312 \pm 1137 ^a
观察组	63		
治疗前		4832 \pm 1963	2487 \pm 1348
治疗后		4176 \pm 1428 ^{ab}	2011 \pm 999 ^{ab}

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗前; ^b $P < 0.05$ vs 观察组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. MMP: 基质金属蛋白酶.

因为早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者胃癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机^[4]. 此外, 患者接受手术治疗后, 仍然有50%出现复发并发展为晚期胃癌, 出现转移. 目前, 临床上针对晚期胃癌尚无十分有效治疗方法, 主要以化疗为主. 研究^[5]表明, 通过积极而有效的化疗不但可以延长患者的生存时间, 还可以改善患者生存质量, 使患者有较高获益. 因此选择有效并且不良反应小的化疗药物以及合理的治疗方案成为当前胃癌治疗关注的重点问题.

顺铂联合多西紫杉醇治疗胃癌取得较好疗效, 并且作为常规治疗方案应用于多种癌症治疗^[6]. 然而, 相关研究^[7-10]表明, 该治疗方案仍然不能满足患者需要, 其疗效仍需要进一步提高. 卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 可通过TP酶使药物在机体内最终转化为5-氟尿嘧啶而达到抑制肿瘤的目的. TP酶在胃癌中的表达水平较高, 而在正常组织的表达较低, 因此卡培他滨治疗胃癌时, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低. 此外, 该药经口服用药, 吸收迅速, 患者用药依从性较好. 本研究中, 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期胃癌, 瘤体大小治疗效果有效率为43.3%, 联合卡培他滨治疗后, 其治疗有效率提

表 4 两组患者不良反应情况比较

不良反应	对照组($n = 57$)		观察组($n = 63$)	
	I-II度	III-IV度	I-II度	III-IV度
中性粒细胞减少	26	11	22	9
血红蛋白减少	32	8	28	9
血小板减少	30	14	33	17
骨髓抑制	26	7	39 ^a	13
胃肠道反应	30	6	50 ^a	8
手足综合征	21	8	19	4
肝功能损害	11	6	9	7

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

高至50%, 但两组相比, 差异无统计学意义. 表明卡培他滨联合治疗并不能显著提高常规化疗治疗晚期胃癌有效率, 这与李晓琴等^[11]的报道较为一致. 然而, 本研究发现, 联合卡培他滨治疗可以显著提高患者6 mo及1年的生存率, 差异均具有统计学意义. 此外, 联合卡培他滨治疗并未显著增加患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害方面的不良反应, 但是其骨髓移植及胃肠道反应方面的不良反应有所增加. 这些结果表明, 卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌, 不但可以延长患者生存, 安全性也较好.

肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 是胃癌研究的热点问题之一. 肿瘤侵袭与转移的重要前提是脱落的肿瘤细胞必须具备穿透细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力^[12]. MMPs是一类可以分解ECM成分的蛋白酶, 通过破坏ECM而使肿瘤细胞能够穿透ECM并向正常组织侵袭与扩散, 导致病情进一步加剧^[13]. 研究^[14-16]发现, MMP-2与MMP-9是与肿瘤侵袭和转移最为密切的MMPs. 相关研究表明, 胃癌细胞与组织具备较强的分泌MMP-2和MMP-9的能力, 其已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子. 然而, 到目前为止尚未见卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌时对患者血清MMP-2与MMP-9的影响的报道. 本研究中发现, 多西紫杉醇联合顺铂治疗胃癌可以使患者MMP-2与MMP-9水平均显著降低, 加用卡培他滨治疗可使MMPs下降更为显著. 这些结果表明, 联合卡培他滨进行治疗可在一定程度上抑制细

应用要点

本文初步探索了卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌的疗效和不良反应情况, 可能与对患者血清MMP-2与MMP-9的影响有关, 有待进一步的研究和观察.

同行评价

本文探讨了卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及其对血清MMP-2、MMP-9水平的影响, 立题依据充分, 条理清楚, 研究结果对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义。

胞侵袭与转移, 这可能也是患者6 mo及1年生存率提高的重要原因。

总之, 卡培他滨治疗晚期胃癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与它能在一定程度上降低患者血清MMPs水平有关, 值得进一步深入探讨。

参考文献

- 1 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
- 2 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]
- 3 黄和, 孙维建, 卢明东, 李丕宏, 倪仲琳, 张伟, 郑志强. 静脉化疗联合肝动脉化疗栓塞治疗胃癌伴肝转移. 中华普通外科杂志 2014; 29: 693-696
- 4 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
- 5 李海伟, 魏宏, 罗娅红, 刘静, 赵滢. 奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服治疗胃癌术后肝转移的近期疗效. 山东医药 2014; 50: 64-65
- 6 冯龙, 郭武华, 李凌, 魏建平, 吴建兵, 蒋为民. 多西紫杉醇联合顺铂和5-Fu化疗栓塞联合CF/5-Fu静脉化疗治疗胃癌肝转移的临床观察. 重庆医学 2012; 41: 3428-3429
- 7 胡欣, 文世民, 李爽, 李德智, 孙永红, 潘荣强. 卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌效果观察. 山东医药 2012; 52: 70-72
- 8 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]
- 9 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]
- 10 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]
- 11 李晓琴, 姬发祥, 林民哲, 李豪. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗进展期老年胃癌的临床观察. 重庆医学 2013; 42: 795-796
- 12 王庆, 张长乐. E-选择素在胃癌大网膜转移中的作用及意义. 广东医学 2014; 35: 570-573
- 13 李莉, 张声, 林华, 林建银. 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂表达失衡与胃癌浸润转移的关系. 癌症 2002; 21: 305-310
- 14 葛尔树, 刘弋. 胃癌血清和组织中Her-2/neu、MMP-2和Leptin的表达情况及临床意义. 安徽医科大学学报 2014; 7: 76-80
- 15 王世东. 胃癌患者血清VEGF、MMP-9、内皮抑素水平变化及意义. 山东医药 2011; 51: 67-68
- 16 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性

杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞

杨华强, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞, 湖北医药学院附属人民医院血液科 湖北省十堰市 442000
张荣环, 十堰市妇幼保健院妇科 湖北省十堰市 442000
杨华强, 副主任医师, 主要从事血液病的诊断和治疗研究。
湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目基金资助项目, No. D20142104
作者贡献分布: 杨华强与张荣环负责课题的设计、研究过程和论文的写作; 李红与李玉玲负责研究中数据的分析; 覃骏与鲍红霞负责试剂的提供。
通讯作者: 张荣环, 主管护师, 442000, 湖北省十堰市人民北路33号, 十堰市妇幼保健院妇科. yanghuaqiang2004@126.com
电话: 0719-8663002
收稿日期: 2014-10-16 修回日期: 2014-12-22
接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding

Hua-Qiang Yang, Rong-Huan Zhang, Hong Li, Yu-Ling Li, Jun Qin, Hong-Xia Bao

Hua-Qiang Yang, Hong Li, Yu-Ling Li, Jun Qin, Hong-Xia Bao, Department of Hematology, People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Rong-Huan Zhang, Department of Health Care, Maternal and Child Health Hospital of Shiyan, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: the Key Project of Hubei Province Science and Technology Research Plan, No. D20142104

Correspondence to: Rong-Huan Zhang, Nurse-in-Charge, Department of Health Care, Maternal and Child Health Hospital of Shiyan, 33 Renmin North Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. yanghuaqiang2004@126.com

Received: 2014-10-16 Revised: 2014-12-22

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the changes of erythropoietin (EPO) in patients with anemia caused by acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) in

different time periods, as well as the association between the degree of anemia and EPO.

METHODS: Seventy patients with anemia caused by AUGIB treated from June 2012 to June 2014 at Affiliated Hospital of University of Medicine served as an observation group, and 70 healthy people served as a control group. The levels of EPO in patients in the observation group were measured at the first, third and seventh day after the onset and compared with those in the healthy controls. The levels of EPO in patients with different degrees of anemia were compared.

RESULTS: The levels of EPO in the observation group patients showed an initial rising and then a downward trend from the first to the third and seventh day after the onset. The value of EPO peaked on the third day. Compared with the control group, the level of EPO on day 3 was significantly higher ($P < 0.05$). EPO values were higher than those in the control group on days 1 and 7, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The values of EPO in patients with severe anemia were significantly higher than those in patients with moderate or mild disease on days 1, 3 and 7 ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with AUGIB, EPO levels change over time. The degree of anemia in patients with AUGIB is closely related to the level of EPO. In patients with mild to moderate anemia, EPO levels do not change significantly, but EPO levels significantly increase in severe anemia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
重症上消化道出血患者可因失血过多, 出现休克的症状。促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 与贫血的关系极为密切。

同行评议者
吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头医学院附二院; 许玲, 主任医师, 教授, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

□ 研发前沿

EPO与贫血的关系极为密切, 本文研究急性上消化道出血时, 贫血程度与EPO的关系。

Key Words: Erythropoietin; Anemia; Upper gastrointestinal bleeding

Yang HQ, Zhang RH, Li H, Li YL, Qin J, Bao HX. Correlation between erythropoietin level and degree of anemia in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1141>

摘要

目的: 探讨、分析急性上消化道出血所致的贫血患者促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在不同时间段的变化以及贫血程度与EPO之间的关联。

方法: 选择在2012-06/2014-06湖北医药学院附属人民医院收治的70例急性上消化道出血所致的贫血患者作为研究对象, 将其作为观察组, 选择同期70例健康体检人群作为对照组, 在发病后第1、3、7天测定观察组患者的EPO水平, 与健康人群相比较, 比较不同程度贫血患者的EPO水平。

结果: 观察组患者的EPO水平在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达峰值, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 发病后第1、7天的EPO值均高于对照组, 但差异不具有统计学意义($P>0.05$); 在发病后第1、3、7天, 不同程度贫血组中, 重度贫血组患者的EPO值最高, 明显高于其他两组的贫血患者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 急性上消化道出血后, 患者的EPO水平增高, 且随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高, 有着重要的临床参考意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 促红细胞生成素; 贫血; 上消化道出血

核心提示: 在急性上消化道出血后, 患者的促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding)后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高。

□ 相关报道

刘小颖等通过ELISA法测定术后患者的EPO水平, 发现患者术中失血量是导致EPO升高的原因, 并且和时间相关。

杨华强, 张荣环, 李红, 李玉玲, 覃骏, 鲍红霞. 急性上消化道出血后贫血患者EPO与贫血程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1141>

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB), 起病急, 病情发展迅速, 短时间内可大量失血, 对患者的生命构成严重威胁, 是消化科常见的急症, 病因包括消化性溃疡、食管静脉曲张、胃癌等^[1]. 常有呕血、便血、贫血等临床表现, 重症患者可因失血过多, 出现休克的症状. 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 与贫血的关系极为密切^[2-4]. 本次研究通过测定AUGIB后贫血患者的EPO水平, 与正常健康人群作比较, 并且比较不同程度贫血患者的EPO水平, 总结其变化趋势, 以期能为临床治疗提供参考依据, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 AUGIB后贫血患者来源于在2012-06/2014-06的住院患者, 共有70例, 所选患者均经消化内镜及血常规等检查确诊, 符合急性上消化道出血后贫血的诊断标准, 将其作为观察组, 轻度贫血为: 血红蛋白 >90 g/L, 有23例; 中度贫血: 60 g/L \leq 血红蛋白 ≤ 90 g/L, 有25例; 重度贫血: 血红蛋白 <60 g/L, 有22例. 上述患者均在发病1 d内入院, 入院后均未再次发生大出血, 肝肾功能均无异常, 血清铁以及血清铁蛋白均无异常; 患者既往无肝肾疾病、无血液系统疾病、近期无重大外伤以及手术史. 其中有男性38例, 女性32例, 患者年龄在19-78岁之间, 患者平均年龄 46.5 岁 ± 6.3 岁; 身高 $151-182$ cm, 平均 169.3 cm ± 5.4 cm; 体质量 $37-80$ kg, 平均 52.5 kg ± 11.2 kg; 选择同时期的健康体检人群70例作为对照组, 其中男性有39例, 女性有31例, 年龄21-81岁, 患者平均年龄为 43.9 岁 ± 7.0 岁, 身高 $153-180$ cm, 平均 170.3 cm ± 5.2 cm; 体质量 $40-79$ kg, 平均 52.6 kg ± 10.5 kg. 两组患者的性别、年龄、身高、体质量等情况差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性(表1)。

1.2 方法 EPO、血常规的采集以及测定: 观察

表 1 两组患者的一般情况比较 ($n = 70$, mean \pm SD)

分组	性别		年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
	男	女			
观察组	38	32	46.5 \pm 6.3	169.3 \pm 5.4	52.5 \pm 11.2
对照组	39	31	43.9 \pm 7.0	170.3 \pm 5.2	52.6 \pm 10.5
<i>P</i> 值	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

表 2 观察组患者不同时间段EPO水平的变化及与对照组患者的比较 ($n = 70$, mean \pm SD, mIU/L)

分组	时间	EPO水平
观察组	发病后第1天	8.91 \pm 2.38
	发病后第3天	11.16 \pm 3.03 ^a
	发病后第7天	8.75 \pm 2.23
对照组	-	7.01 \pm 1.35

^a $P < 0.05$ vs 对照组. EPO: 促红细胞生成素.

组患者在入院后第1、3、7天早晨, 采取外周空腹静脉血6 mL, 3 mL用于测定患者的血常规(使用美国贝克曼库尔特公司生产的全自动血细胞分析仪检测), 另外3 mL用于检测其EPO水平(使用广东科润达公司生产ELISA试剂盒检测); 对照组患者检测方法与上述一致, 但只采血1次.

统计学处理 用SPSS17.0对数据进行分析处理, 计量资料用mean \pm SD表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据比较分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 观察组患者不同时间段EPO水平的变化及与对照组患者的比较 观察组患者的EPO水平, 在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达最大值, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 发病后第1、7天的EPO值均高于对照组, 但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.2 观察组患者不同贫血程度在不同时间段EPO水平的比较 在发病后第1、3、7天, 不同程度贫血组中, 重度贫血组患者的EPO值最高, 明显高于其他两组的贫血患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3).

3 讨论

AUGIB指的是在8 h以内, 屈氏韧带以上的消

化系(胃、食管、十二指肠、空肠上段、胆管以及胰管)的出血量超过800 mL以上, 患者常有贫血的临床表现^[5,6]. EPO作为调节机体生成红细胞、血红蛋白的重要调节物, 可以促进血红蛋白的生成以及红细胞的增殖, 加速网织红细胞的成熟, 并且促使其释放, 有研究^[7,8]表明, EPO还能够促进红系祖细胞的增殖和分化. 刘小颖等^[9]及文建国等^[10]通过ELISA法测定术后患者的EPO水平, 发现患者术中失血量是导致EPO升高的原因, 并且和时间相关. 在上消化道发生急性大量出血时, 肾脏的血流灌注减少, 在缺血缺氧的情况下, 肾脏产生的EPO的会成倍的上升, 刺激机体产生更多的红细胞以及血红蛋白, 随着缺氧的被纠正, EPO水平便会下降, 这是调节红细胞生成的经典反馈体系, 因此, EPO的含量与血红蛋白的含量负相关^[11-13]. 在本次研究中, 观察组患者的EPO水平, 在发病后第1、3、7天呈先上升后下降的趋势, EPO值在发病后第3天达高峰, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 可见在AUGIB后, 患者的EPO水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化. 我们同时还发现, EPO的水平和AUGIB后患者的贫血程度密切相关, 轻度贫血与中度贫血组的EPO水平与对照组相比, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 但是重度贫血组患者的EPO却明显增高, 可见轻中度的贫血并不能引起EPO的明显增高, 只有贫血达到重度时, 机体才能生成更多的EPO调节血红蛋白的生成^[14,15]. 邹永根等^[16]通过在全膝关节置换术前给予轻度贫血患者 α -红细胞生成素治疗, 与未使用 α -红细胞生成素的对照组相比, 血红蛋白含量明显提高, 并且手术中的输血量大大降低, 还能够有效的预防术后贫血的发生. 说明在轻度贫血早期, EPO的调节机制还未及时、敏感的变化, 以升高血红蛋白含量, 此时给予一定量的EPO可以有效地治疗

创新点

本研究动态观察了上消化道出血患者EPO与贫血程度的相关性, 并以健康人作为对照组.

应用要点

在急性上消化道出血后, 患者的EPO水平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)后患者的贫血程度密切相关, 轻度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高.

■名词解释

EPO: 是一种由肾脏产生的糖蛋白。EPO可能是刺激造血干细胞形成红细胞祖细胞, 但也有认为他作用于红系祖细胞及其以后细胞。

表 3 观察组患者不同贫血程度在不同时间段EPO水平的比较 (mIU/L)

分组	n	发病后第1天	发病后第3天	发病后第7天
轻度贫血组	23	7.32 ± 1.21	7.31 ± 2.38	7.19 ± 1.89
中度贫血组	25	7.41 ± 1.55	7.95 ± 2.13	7.11 ± 1.38
重度贫血组	22	10.41 ± 4.35 ^{abc}	17.16 ± 3.83 ^{abc}	10.40 ± 2.95 ^{abc}
对照组	70	7.01 ± 1.35	7.01 ± 1.35	7.01 ± 1.35

^aP<0.05 vs 轻度贫血组; ^bP<0.05 vs 中度贫血组; ^cP<0.05 vs 对照组。

贫血^[17,18]。

总之, 在AUGIB后, 患者的EPO水平平均高于正常的对照组患者, 随着时间变化而变化, 同时EPO的水平和AUGIB后患者的贫血程度密切相关, 轻中度贫血时, EPO水平变化不明显, 在重度贫血时, EPO水平会明显升高, 有着重要的临床参考意义。

4 参考文献

- Palazzuoli A, Quatrini I, Calabrò A, Antonelli G, Caputo M, Campagna MS, Franci B, Nuti R. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate, and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med* 2011; 11: 43-48 [PMID: 20512394 DOI: 10.1007/s10238-010-0100-y]
- 王德河, 李咏梅, 吴彤华, 李晶, 苏丹惠, 项诺巍, 职心乐. 红细胞生成素水平与多发性硬化合并贫血的相关性. *中国医学科学院学报* 2013; 35: 84-87
- Tsiakalos A, Routsias JG, Kordossis T, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Sipsas NV. Fine epitope specificity of anti-erythropoietin antibodies reveals molecular mimicry with HIV-1 p17 protein: a pathogenetic mechanism for HIV-1-related anemia. *J Infect Dis* 2011; 204: 902-911 [PMID: 21849287 DOI: 10.1093/infdis/jir433]
- Rayjada N, Barton L, Chan LS, Plasencia S, Biniwale M, Bui KC. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study. *Neonatology* 2012; 102: 287-292 [PMID: 22922736 DOI: 10.1159/000341615]
- 谢战杰, 王子鸿, 邬弋. 老年人上消化道出血的病因构成及相关因素研究. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 27-29
- 王素琴, 潘以娟, 童亚丽. 维持性血液透析患者血红蛋白浓度影响因素分析. *中华现代护理杂志* 2014; 49: 1755-1757
- 张胜叶, 黄晏, 张锦, 牛欢, 赵乾, 李一佳. 冠心病患者治疗前后促红细胞生成素和血液流变学的动态变化及对血黏度的影响. *中华老年心脑血管病杂志* 2011; 13: 870-873
- 宋作艳, 袁莉, 王世端, 刘陕岭, 张晓. 铁剂和促红细

- 胞生成素联合应用对妇科贫血患者围术期异体血需求的影响. *解放军医学院学报* 2014; 35: 316-318
- 刘小颖, 张文颖, 吴新民. 重组人类红细胞生成素纠正心脏直视手术后贫血的可行性研究. *临床麻醉学杂志* 2000; 16: 599-601
- 文建国, 任川川, 吕宇涛, 邢璐, 杨黎, 李真珍, 王焱, 苏志强, 夏明亮. 促红细胞生成素对单侧输尿管部分梗阻幼鼠肾脏水通道蛋白2表达的影响. *中华实用儿科临床杂志* 2013; 28: 337-340
- 李光照, 杭春华, 张阳, 赵金兵, 吴国建. 促红细胞生成素对颅脑创伤后炎症反应和细胞凋亡的影响. *中华神经外科杂志* 2011; 27: 635-639
- 孙剑瑞, 殷德涛, 周金桥. 促红细胞生成素和羊膜间充质干细胞协同治疗促进脊髓损伤再生. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 1087-1089
- Wang L, Li HG, Xia ZS, Wen JM, Lv J. Prognostic significance of erythropoietin and erythropoietin receptor in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3933-3940 [PMID: 22025882 DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3933]
- Martinez-Vea A, Marcas L, Bardají A, Romeu M, Gutierrez C, García C, Compte T, Nogues R, Peralta C, Giralt M. Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2012; 77: 171-181 [PMID: 22377247]
- 陈楠, 钱家麒, 梅长林, 张爱华, 邢昌赢, 王莉, 刘文虎, 王梅, 陈江华, 刘必成, 侯凡凡, 陈香美, 左力, 史伟, 于凌博, 张怡. 持续性促红细胞生成素受体激活剂治疗慢性肾脏病透析患者肾性贫血的疗效和安全性的开放、随机、对照、多中心研究. *中华内科杂志* 2012; 51: 502-507
- 邹永根, 张箭, 杨杰翔. 轻度贫血患者全膝关节置换术前使用α-红细胞生成素的作用研究. *实用医学杂志* 2014; 30: 566-568
- Yang SH, Yang SI, Chung YK. A long-acting erythropoietin fused with noncytolytic human Fc for the treatment of anemia. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 757-759 [PMID: 22644842 DOI: 10.1007/s12272-012-0500-5]
- Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci* 2011; 122: 198-210 [PMID: 21540277 DOI: 10.1093/toxsci/kfr100]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值

任喜颂, 陈燕芳

任喜颂, 南阳市中心医院创伤烧伤科 河南省南阳市 473000

陈燕芳, 郑州澍青医学高等专科学校附属医院内科 河南省郑州市 450064

任喜颂, 主治医师, 主要从事创伤烧伤科的临床研究。

作者贡献分布: 此文主要由任喜颂完成; 此课题由任喜颂设计; 研究过程由任喜颂与陈燕芳操作完成; 数据分析由任喜颂完成; 本论文写作由任喜颂与陈燕芳共同完成。

通讯作者: 任喜颂, 主治医师, 473000, 河南省南阳市工农路 312号, 南阳市中心医院创伤烧伤科. xdrenren@126.com
电话: 0377-63200089

收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-01-16

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer

Xi-Song Ren, Yan-Fang Chen

Xi-Song Ren, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Yan-Fang Chen, Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China

Correspondence to: Xi-Song Ren, Attending Physician, Department of Burn Wounds, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. xdrenren@126.com

Received: 2014-12-25 Revised: 2015-01-16

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the value of pantoprazole in the prevention of post-traumatic stress ulcer.

METHODS: One hundred and eight patients who underwent major surgery or surgical critical patients treated from January 2012 to January 2014 at Nanyang Central Hospital were randomly divided into either an observation group or a control group, with 54 cases in each group. The observation group

was given pantoprazole, and the control group was given cimetidine. After two weeks of therapy, the incidence of stress ulcer and gastric pH were compared for the two groups.

RESULTS: Two cases of stress ulcer developed in the observation group, and the rate was 3.71%. Eleven cases of stress ulcer were observed in the control group, and the rate was 20.38%. The rate of stress ulcer differed significantly between the two ($P < 0.05$). Preoperative gastric pH values in the observation group and control group were 2.00 ± 0.22 and 2.00 ± 0.23 , respectively, and corresponding postoperative values were 2.00 ± 0.23 and 7.20 ± 1.10 . Gastric pH values both before and after surgery in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Pantoprazole compared with cimetidine is effective in the prevention of traumatic stress ulcer and can significantly reduce the incidence of stress ulcer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pantoprazole; Post-traumatic; Stress ulcer

Ren XS, Chen YF. Pantoprazole for prevention of post-traumatic stress ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1145-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1145.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1145>

摘要

目的: 分析泮托拉唑应用于预防创伤后应激

■背景资料
外科重症及大手术临床中的常见手术, 在临床中也具有较高的应用价值。但是采取何种方式预防创伤后应激性溃疡成为医师们关注的重点。

■同行评议者
王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室

□ 研发前沿

本研究中对采用何种药物预防创伤后应激性溃疡进行了探究, 就临床中常用的泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效进行了探究。

性溃疡的临床价值.

方法: 选取2012-01/2014-01南阳市中心医院接收治疗的外科重症及大手术患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 每组54例. 给予观察组患者泮托拉唑, 给予对照组患者西咪替丁. 对比治疗2 wk后两组患者的发生率和手术前后的胃液pH值.

结果: 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%. 对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%. 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$). 术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为 2.00 ± 0.22 和 2.00 ± 0.23 , 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为 2.00 ± 0.23 和 7.20 ± 1.10 . 手术前后观察组患者的胃液pH值均高于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 泮托拉唑较西咪替丁预防创伤后应激性溃疡的临床疗效较好, 能够显著降低应激性溃疡的发生率.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 泮托拉唑; 创伤后; 应激性溃疡

核心提示: 临床中采用泮托拉唑预防创伤后应激性溃疡是可行的, 具有较好的临床疗效, 对以后该病的预防具有较好的指导意义.

任喜颂, 陈燕芳. 泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1145-1148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1145.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1145>

0 引言

应激性溃疡是指机体在各种应激状态下, 包括外科重症及大手术, 胃、十二指肠发生急性或多发性黏膜浅表糜烂和溃疡, 是常见的临床重症危症疾病的严重并发症, 发病率约为60%, 死亡率较高^[1]. 临床上主要表现为上消化道大出血、呕血, 严重的患者会发生穿孔^[2]. 临床上认为应激性溃疡的发生机制涉及到机体神经内分泌失调、胃黏膜损伤因素作用增强和胃黏膜保护功能的削弱等方面, 是由多种因素综合作用的结果^[3]. 泮托拉唑是一种质子泵抑制剂, 有研究^[4]指出其能预防创伤后应激性溃疡

的发生, 因此本文对泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值进行了分析, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2014-01南阳市中心医院期间接收治疗的外科重症及大手术患者108例, 采用随机数表法将108例患者分为观察组和对照组, 每组54例. 其中男72例, 女36例. 年龄为20-86岁, 平均年龄为 52.5 ± 19.4 岁. 其中重症脑外伤患者有68例, 多发外伤骨折患者有42例. 两组患者的年龄、体质量等差异不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 两组患者的一般资料如表1. 纳入标准: (1)经胃镜检查存在多点出血灶, 且病灶以溃烂为主, 已经深达浆膜层或黏膜固有层; (2)患者胃液为咖啡色, 且存在血液动力学极不稳定的症状; (3)患者呕吐物、胃液存在血液阳性, 但是其他部位没有出现出血症状; (4)合并休克或者持续低血压患者; (5)合并多器官功能障碍综合征患者; (6)有严重的全身感染者; (7)重度黄疸患者; (8)1年内有溃疡病史的患者; (9)已签署知情书并自愿参加本项研究者. 排除标准: (1)不符合上述纳入标准者; (2)严重精神疾病患者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 根据两组患者的不同疾病类型进行对症治疗, 并积极给予患者抗休克和抗感染治疗, 同时给予患者水、电解质和酸碱平衡的调节. 并对患者的各个器官进行保护. 手术后给予患者制酸剂并留置胃管. 观察组患者将40 mg泮托拉唑溶于100 mL的生理盐水中, 并静脉滴注给药, 2次/d. 对照组患者将400 mg西咪替丁溶于100 mL的生理盐水中, 并通过静脉滴注给药, 2次/d. 两组患者均连续治疗2 wk.

1.2.2 观察指标: 应激性溃疡的诊断标准: 创伤后应激性溃疡多发生在创伤发生后的2-6 d, 少数患者可以延续至2 wk. 患者自入院2 wk内, 预防应激性溃疡治疗期间, 如发生: (1)呕吐物、胃液或者大便隐血阳性, 并排除其他原因引起的出血; (2)血液动力学不稳定, 并在胃管中抽出咖啡色胃液; (3)胃镜检查下符合应激性溃疡的特点: 发现多发性出血点或出血斑、病变形态以溃疡或糜烂为主, 溃疡深达黏膜下、固有肌层及浆膜层者. 患者的临床症状符合上述任何1条的即定位应激性溃疡^[5].

1.2.3 观察指标及疗效判定: 每隔24 h观察两组

□ 相关报道

临床中对于采用何种药物预防创伤后应激性溃疡的临床效果已经有较多的报道, 并且临床中采取的预防方式也必将多. 而本研究中对重点对泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效进行了探究.

表 1 两组患者的一般资料 ($n = 54$)

分组	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(h)	出血量[mL/(kg·h)]
观察组	41.22 ± 11.10	58.22 ± 7.87	5.30 ± 1.13	2.52 ± 0.90
对照组	42.52 ± 0.90	58.13 ± 8.06	4.92 ± 1.11	2.46 ± 0.75
t 值	1.756	1.726	1.783	1.819
P 值	0.074	0.081	0.071	0.067

表 2 两组患者应激性溃疡发生率比较 ($n = 54$)

分组	未发生(n)	发生(n)	发生率(%)
观察组	52	2	3.71
对照组	43	11	20.38
χ^2 值	7.835	5.281	6.936
P 值	0.021	0.044	0.036

表 3 两组患者手术前后胃液pH值 ($n = 54$)

分组	术前	术后
观察组	2.00 ± 0.22	2.00 ± 0.23
对照组	2.00 ± 0.23	7.20 ± 1.10
t 值	2.365	2.293
P 值	0.021	0.027

创新点

采用何种药物预防创伤后应激性溃疡一直是临床医师关注的重点, 本研究中重点阐述泮托拉唑和西咪替丁对预防创伤后应激性溃疡的临床疗效, 且这种方式具有较好的临床疗效。

患者胃内pH值, 制酸剂的不良反应。观察患者有无血性或咖啡色胃液、有无黑便, 对呕吐物、胃液、粪便潜血进行实验室检查, 结果是否呈阳性, 并注意排除由于其他原因导致的出血。对比治疗2 wk后两组患者应激性溃疡的发生率和手术前后的胃液pH值。

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。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 两组患者应激性溃疡发生率比较 研究结果显示, 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%。对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%。比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.2 两组患者手术前后胃液pH值 研究结果显示, 术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.22和2.00 ± 0.23, 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.23和7.20 ± 1.10。手术前后观察组患者的胃液pH值均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

大多数发生应激性溃疡的患者创伤比较严重, 如果不采取相应的预防措施, 患者一旦发展为应激性溃疡, 导致消化系大出血或者穿孔, 死

亡率极高^[6]。急性应激性溃疡与消化性溃疡不同, 患者发病前常常没有消化系溃疡病史, 因此出血前没有丝毫症状, 导致人们的警惕性放松, 通常在突发黑便、呕血时才会引起警惕, 很容易发生意外^[7]。通常胸腹联合创伤、头颅创伤患者在发生创伤后较易发生应激性溃疡大出血。通常认为应激性溃疡的发生主要是由于黏膜缺血、胃酸分泌升高黏膜屏障受损3个因素引起的^[8]。因此为了更好地预防创伤后应激性溃疡的发生, 本文选取2012-01/2014-01接收治疗的外科重症及大手术患者108例为研究对象, 对泮托拉唑应用于预防创伤后应激性溃疡的临床价值进行了研究。

本文研究结果显示, 观察组患者中有2例患者发生应激性溃疡, 发生率为3.71%。对照组患者中有11例患者发生应激性溃疡, 发生率为20.38%。比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术前观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.22和2.00 ± 0.23, 术后观察组患者和对照组患者的胃液pH值分别为2.00 ± 0.23和7.20 ± 1.10。手术前后观察组患者的胃液pH值均低于对照组患者, 比较两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这与林金锋^[9]的研究结果相同。这是由于泮托拉唑是质子泵抑制剂的一种, 能够特异性的作用于胃黏膜壁细胞, 降低壁细胞中 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶活性, 从而达到抑制基础胃酸和刺激引起的胃酸ATP的目的^[10]。由于泮托拉唑不会受到其他抗酸药和食物的影响, 且其不会抑制或者诱导肝细胞色素P₄₅₀酶的活性, 不会对其他药

应用要点

本研究是从临床角度出发, 进一步说明了泮托拉唑和西咪替丁在预防创伤后应激性溃疡中的应用, 对以后该病的预防具有较大的指导意义。

名词解释

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs): 是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物。他通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌达到快速治愈溃疡。主要用于治疗酸相关性疾病, 是近十几年来临床应用广泛、疗效最好的药物。

同行评价

研究中阐述采用泮托拉唑预防创伤后应激性溃疡的可行性和临床疗效, 且对以后的预防具有较好的指导作用。同时, 立意新颖, 可行性强, 可以在临床中推广。

物的体内代谢产生影响, 对于肝肾功能不全的老年患者也不需要调整剂量^[11]。对患者给予静脉滴注40 mg的泮托拉唑后, 能够使胃内的pH值升高至 7.20 ± 1.10 , 并且增加约50%的血清胃泌素^[12]。而血清胃泌素增加会对胃黏膜下血流量产生促进作用, 进而改善微循环, 消除攻击因子对黏膜的损害, 加速黏膜的修复和再生^[13]。并且泮托拉唑能够降低消化系出血停止后在此出血的发生率, 是目前临床上最有效的抗胃酸分泌药物, 对于防治应激性溃疡具有较好的临床疗效^[14]。而对照组患者所使用的西咪替丁是一种H2受体阻滞剂, 能够通过对壁细胞的H2受体产生抑制作用, 进而减少胃酸的分泌, 对应激性溃疡产生预防作用, 但是由于这种制酸的作用有限, 特别是对于餐后和五肽胃泌素刺激的胃酸不能抑制其分泌, 因而达不到理想的胃内pH值, 且作用时间也不持久, 也会产生耐药性^[15]。因此本文中对照组患者应激性溃疡的发生率显著高于观察组患者。

总之, 泮托拉唑较西咪替丁预防创伤后应激性溃疡的临床疗效较好, 能够显著降低应激性溃疡的发生率。

参考文献

- 1 Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer

- prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705 [PMID: 23318494 DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182758734]
- 2 Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health* 2013; 16: 14-22 [PMID: 23337211 DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.2213]
- 3 黄灵巧. 骨折患者手术后并发应激性溃疡的预防及护理. *中国实用护理杂志* 2012; 28: 37-38
- 4 杨兆宇, 李仕同. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗老年消化性溃疡疗效对比. *中国老年学杂志* 2012; 32: 4263-4264
- 5 范存尧. 奥美拉唑预防和治疗手术应激性溃疡的系统性评价. *安徽医药* 2013; 17: 300-302
- 6 陈劲松, 倪恒祥, 王军, 许丹芸. 急性脑卒中合并应激性溃疡的危险因素分析. *中国医科大学学报* 2012; 41: 850-852
- 7 林金锋, 杨志洲, 邵旦兵, 刘红梅, 张伟, 任艺, 孙兆瑞, 唐文杰, 聂时南. MODS评分与应激性溃疡的相关性研究. *中华急诊医学杂志* 2014; 23: 847-851
- 8 唐莉, 张蓉, 李沛, 朱志勇. 奥美拉唑治疗急性重型脑出血合并应激性溃疡的疗效. *中国老年学杂志* 2013; 33: 2883-2884
- 9 林金锋. 应激性溃疡预防性治疗的研究进展. *中国急救医学* 2014; 34: 468-472
- 10 王玉涛. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效比较. *中国药师* 2012; 15: 693-694
- 11 郑冬梅. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑治疗胃溃疡疗效比较. *现代中西医结合杂志* 2014; 23: 2461-2463
- 12 叶泽辉, 温晓雯. 泮托拉唑治疗消化性溃疡合并出血48例疗效观察. *当代医学* 2012; 18: 9-10
- 13 申鸿俊. 奥美拉唑与泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的临床疗效分析. *当代医学* 2012; 18: 145-146
- 14 倪扬. 国产泮托拉唑和奥美拉唑治疗消化性溃疡出血疗效比较和药物经济学评价. *中国药业* 2012; 21: 66-67
- 15 李邦权. 奥美拉唑与西咪替丁防治胃溃疡复发的临床观察. *中国医药科学* 2012; 2: 78, 96

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果

任卫平, 俞明华, 徐萍

任卫平, 俞明华, 徐萍, 宁波市鄞州三院超声科 浙江省宁波市 315191

任卫平, 主治医师, 主要从事腹部超声研究.

作者贡献分布: 本研究设计由任卫平完成; 操作过程由任卫平、俞明华及徐萍共同完成.

通讯作者: 任卫平, 主治医师, 315191, 浙江省宁波市鄞州区人民南路18号, 宁波市鄞州三院超声科. 260817687@qq.com
电话: 0574-88098993-2209

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-28

接受日期: 2015-01-04 在线出版日期: 2015-03-08

Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu

Wei-Ping Ren, Ming-Hua Yu, Ping Xu, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital of Ningbo, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Ren, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yinzhou Third Hospital of Ningbo, 18 Renmin South Road, Yinzhou District, Ningbo 315191, Zhejiang Province, China. 260817687@qq.com
Received: 2014-11-25 Revised: 2014-12-28

Accepted: 2015-01-04 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To compare the diagnostic yield of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) vs contrast-enhanced computed tomography (CECT) in the detection of small lesions in the liver of patients with liver cirrhosis.

METHODS: One hundred and five small hepatic nodular lesions in 88 patients with

cirrhosis were examined by CEUS and CECT. Based on the biopsy or pathological results, the diagnostic performance of the two modalities was compared.

RESULTS: Of the 105 small lesions, 54 were small hepatocellular carcinoma (SHCC) (high differentiation 25, low differentiation 29), 51 were benign nodules (regeneration nodules 36, highly dysplastic nodules 10), 3 were focal inflammatory lesions, 1 was hemangioma, and 1 was focal nodular hyperplasia. The ability to judge the nature of small lesions between CEUS and CECT was not different.

CONCLUSION: There is no obvious difference in diagnostic efficiency between CEUS and CECT. Both CEUS and CECT can be used as effective methods for screening of small nodules.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Contrast-enhanced computed tomography; Liver cirrhosis; Intrahepatic nodules

Ren WP, Yu MH, Xu P. Contrast-enhanced ultrasound vs contrast-enhanced computed tomography for diagnosis of small nodules (<3 cm) in the liver of patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1149-1153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1149>

摘要

目的: 使用超声造影(contrast-enhanced

背景资料

小肝癌 (small hepatocellular carcinoma, SHCC) 手术切除后可获得长期生存, 因而在肝硬化患者中早期检出肝癌, 以及对小结节的良恶性鉴别非常重要. 但 SHCC 起病隐匿、进展快, 使许多患者失去手术治疗机会, 因此 SHCC 的早期诊断及治疗是提高肝癌患者生存率的关键.

同行评议者

张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研发前沿

随着超声造影剂的应用、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术的发展,对组织血流的检测能力显著提高了,CEUS对肝硬化基础上的肝内结节样病灶诊断准确性有了很大提高,为肝脏疾病的超声诊断提供了全新手段.CEUS与增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)在鉴别肝硬化基础上结节良恶性的准确性方面,目前报道较少且没有定论.

ultrasound, CEUS)和增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)观察肝硬化背景下结节样小病灶(<3 cm)造影增强模式的差异,比较CEUS和CECT 2种检查方法对肝内小结节病变的诊断效果.

方法:对88名肝硬化患者合并105个肝脏小结节病灶(<3 cm)进行SonoVue CEUS和CECT检查,并以穿刺活检结果或病理结果为对照,评估2种检查方法的诊断效能.

结果:105个肝内小结节病灶中,经病理证实有54个小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC),其中高分化25个,中低分化29个;51个良性结节,其中肝硬化再生结节36个,增生不良结节10个(2个为高度增生不良结节),局灶性炎症灶3个,血管瘤1个,局灶性结节增生1个.CEUS诊断出SHCC 50个,良性结节49个;CECT诊断出SHCC 46个,良性结节49个.有6个结节被CEUS与CECT同时误诊,包括4个SHCC,1个高度增生不良结节和1个局灶性炎症灶.CEUS和CECT的敏感性($P = 0.221$)、特异性($P = 1.000$)和准确性($P = 0.435$)差异均无统计学意义.

结论:CEUS和CECT对肝硬化相关局灶性小结节性质的诊断效能差异无统计学意义,二者均可作为肝硬化患者合并小结节病变的有效筛选手段,能明显提高检出率.CEUS实时动态的特点,可以完整、动态地观察整个增强时相表现,为客观评价病变性质提供了更准确的依据,但对位置较深的病灶显影效果欠佳,需注意结合其他检查方法进行诊断.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词:超声造影;增强CT;肝硬化;肝内小结节病灶

相关报道

近年已有报道使用造影剂SonoVue对肝肿瘤CEUS,并提出了肝恶性肿瘤的增强模式.SonoVue作为新一代的超声造影剂,显著提高了CEUS的检测技术.CEUS在肝脏占位性病变的诊断、鉴别诊断等方面的优越性是当前超声医学领域热门的研究课题.

核心提示:超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)和增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)都能较准确判断肝硬化背景下小结节样病灶的良恶性,诊断效能没有明显差异.CEUS实时动态的特点较之CECT的瞬间图像可以更完整动态地观察整个增强时相表现,为客观评价病变性质提供了更准确的依据.但对位置较深的病灶CEUS显影效果欠佳,需结合其他检查方法进行诊断.

任卫平, 俞明华, 徐萍. 比较CEUS与增强CT对肝硬化背景下<3 cm结节样肝内小结节病灶的诊断效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1149-1153 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1149.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1149>

0 引言

肝细胞性肝癌(hepatic cellular cancer, HCC)是原发性肝癌的主要类型,占恶性肿瘤的第2位.HCC常在肝硬化的基础上发生,其发展过程是由肝硬化再生结节逐渐发展为不典型再生结节,进而发展为肝癌结节^[1,2].在肝癌病程的不同阶段,临床治疗方式及效果大不相同,小肝癌(small hepatocellular carcinoma, SHCC)手术切除后可获得长期生存^[3],因而在肝硬化患者中早期检出肝癌,以及对小结节的良恶性鉴别非常重要.SHCC起病隐匿、进展快,往往使许多患者失去手术治疗机会^[4],因此SHCC的早期诊断及治疗是提高肝癌患者生存率的关键.临床上,增强螺旋CT(contrast-enhanced helical computed tomography, CECT)是定性诊断的主要手段之一^[5].常规超声由于缺乏增强信息,在鉴别肝内结节良恶性方面具有局限性,诊断的准确性不如CECT.然而近几年来,随着超声造影剂的应用、超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)技术的发展,显著提高了对组织血流的检测能力,CEUS对肝硬化基础上的肝内结节样病灶诊断准确性有了很大提高^[6],为肝脏疾病的超声诊断提供了全新手段.CEUS与CECT在鉴别肝硬化基础上结节良恶性的准确性方面,目前报道较少且没有定论.基于以上背景,本研究通过分析CEUS和CECT对肝硬化相关小结节病灶(<3 cm)的显像特征,对比不同检查方法对肝硬化患者肝内小结节病灶的诊断效果,探讨其应用价值.旨在为临床诊断提供指导.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取宁波市鄞州三院2012-03/2013-01收治的肝硬化合并肝内结节样病灶(最大直径<3 cm)患者88例,共105个病灶.其中男性57例,女性31例,年龄27-77岁,平均年龄55.41岁±10.26岁,入选患者均由临床确诊为肝硬化.所有病灶均行CEUS和CECT检查(2种检查间隔时间<2 wk).病灶直径0.82-3.00

表 1 CEUS与CECT不同时期结节强化程度对比

病理诊断	检查方法	病灶数	动脉期			门脉期			延迟期		
			高	等	低	高	等	低	高	等	低
小肝癌	CEUS	54	52	3	0	3	26	26	0	5	49
	CECT	54	45	4	5	4	28	22	0	4	50
良性结节	CEUS	51	13	27	11	4	46	1	0	43	8
	CECT	51	6	32	13	1	37	13	1	31	20

CEUS: 超声造影; CECT: 增强螺旋CT.

表 2 CEUS和CECT对结节诊断性能比较 % (n1/n)

检查方法	敏感性	特异性	准确性
CEUS	92.6(50/54)	96.1(49/51)	94.3(99/105)
CECT	85.2(46/54)	96.1(49/51)	90.5(95/105)
P值	0.221	1.000	0.435

CEUS: 超声造影; CECT: 增强螺旋CT.

cm, 平均 $1.82 \text{ cm} \pm 0.55 \text{ cm}$. 其中 $0.82\text{--}2.00 \text{ cm}$ 者56个, $2.00\text{--}3.00 \text{ cm}$ 者49个. 105个病灶均经超声引导下穿刺活检或手术切除后病理证实, 将CEUS和CECT诊断结果与临床最终诊断进行比较. 本研究经宁波市鄞州三院伦理会同意, 研究取得患者及家属理解并签署知情同意书.

CECT仪器使用西门子Sequoia-512型超声诊断仪, 凸振探头, 机械指数(MI) $0.04\text{--}0.08$. 应用反向脉冲谐波成像模式. 超声造影剂使用SonoVue(意大利, Bracco公司). 使用前向瓶内注入无菌生理盐水5 mL, 振荡混匀直至冻干粉完全溶解. 每次造影抽取2.4 mL经肘前静脉以团注方式快速注射. 采用飞利浦Brilliance16排螺旋CT扫描机. 扫描参数: 管电压120 KV; 管电流80-160 mA; 视野35 cm; 矩阵 512×512 ; 扫描层厚10 mm、层距10 mm、pitch 1.375: 1. 用高压注射器经前臂浅静脉以4 mL/s的注射速率进行非离子型造影剂(370 mg/mL)80 mL注射.

1.2 方法 造影前先用常规超声扫描肝脏, 根据病灶的位置、大小、数目和回声特征, 作出造影前诊断. 选择最佳切面后进入CECT模式. 调节声功率输出, 达低机械指数(MI <0.06)状态. 在注射造影剂同时启动内置计时器, 实时不间断观察病灶动脉期(0-30 s)、门静脉期(31-100 s)、延迟期(101-300 s)的造影增强变化. 采用

高清晰度录像带记录造影过程约6-8 min. 根据肝动脉期、门静脉期及延迟期病灶和肝实质的显像对比, 将增强程度分为高增强, 等增强和低增强. CECT操作符合CT扫描技术规范指南^[7]. 全部图像由2名影像学医师共同读片分析作出诊断.

统计学处理 统计软件采用SPSS10.0, 定性诊断比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 CEUS及CECT诊断结果与病理结果比较 105个肝内小结节病灶中, 经病理证实有54个SHCC, 其中高分化25个, 中低分化29个; 51个良性结节, 其中肝硬化再生结节36个, 增生不良结节10个(2个高度增生不良结节), 局灶性炎症灶3个, 血管瘤1个, 局灶性结节增生1个.

CEUS诊断出SHCC 50个(误诊4个); 良性结节49个(误诊2个). CECT诊断出SHCC 46个(误诊8个); 良性结节49个(误诊2个). 其中CEUS与CECT均误诊的结节病灶有6个, 包括4个SHCC, 1个高度增生不良结节和1个局灶性炎症灶.

2.2 CEUS和CECT的增强表现 CEUS和CECT在各期相结节的增强程度如表1.

2.3 CEUS和CECT诊断效能比较 CEUS和CECT对结节性病灶诊断性能比较如表2.

3 讨论

肝硬化背景下的小结节病灶声像图多不典型^[8], 常规超声很难定性诊断. 目前临床多采用CECT鉴别诊断, 但对一些小病变易发生漏诊或诊断不明. 近年已有报道使用造影剂SonoVue对肝肿瘤CEUS, 并提出了肝恶性肿瘤的增强模式^[9,10]. SonoVue是新一代的超声造影剂, 大小与红细胞相似, 不进入血管外间隙, 属

创新点

CEUS和CECT是肝脏小结节病变主要的诊断方法, 本文重点对比了两种诊断方法的诊断效能, 也剖析了2种方法的不足之处: CEUS对于位置较深的病灶显影欠佳, CECT是以固定的时间间隔进行扫描, 难以确定到达峰值时间及持续时间, 因此CECT可能错过增强过程中一些动态变化特征. 建议结合其他检查方法进行诊断.

应用要点

本研究通过分析CEUS和CECT对肝硬化相关小结节病灶($<3 \text{ cm}$)的显像特征, 对比不同检查方法对肝硬化患者肝内小结节病灶的诊断效果, 探讨其应用价值. 旨在为临床诊断提供指导.

名词解释

超声造影(CEUS): 是利用造影剂使后散射回声增强, 明显提高超声诊断的分辨力、敏感性和特异性的技术;
增强螺旋CT (CECT): 造影剂增强性计算机断层X线照相术. 经静脉注入造影剂, 使血中造影剂含量维持一定水平, 器官和病灶形成密度差, 影像增强而显影更清楚.

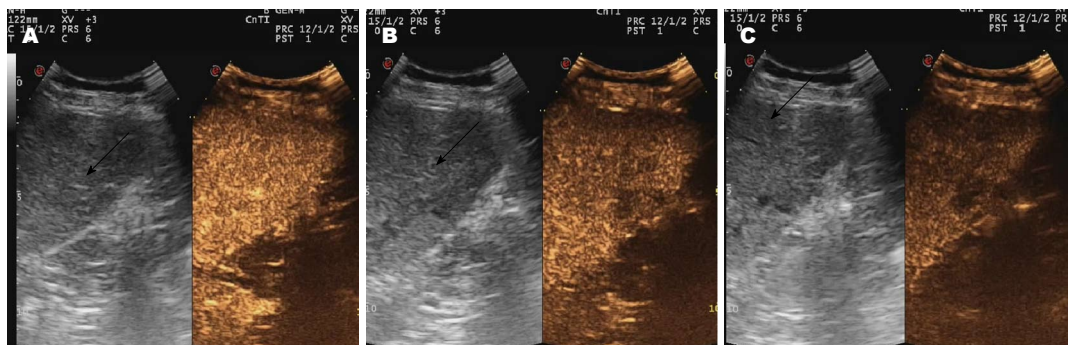


图 1 肝右前叶低回声病灶(0.5 cm × 0.7 cm)超声造影图. A: CEUS显示注射造影剂后30 s(动脉期)病灶增强明显(↑); B: 该病灶87 s(门脉期)消退为低增强(↑); C: 210 s(延迟期)病灶呈无增强(↑). CEUS: 超声造影.

血池性造影剂. 相对于CT, CEUS可实时动态显示整个造影灌注的过程, 更直观有效地反映病灶的血供或灌注特征. 本研究探讨比较CEUS和CECT在肝内小结节病灶诊断中的效能, 以提高恶性病变的检出率.

由于多数SHCC为动脉供血, 新生血管形成而表现出丰富的动脉血供, 门脉血供较少或没有, 因此典型的CEUS及CECT表现为动脉期高增强, 门静脉期或延迟期消退呈低增强或无增强, 即“快进快出”^[11,12]. 典型图像如图1所示. 本研究中以“快进快出”为诊断恶性结节标准, CEUS诊断出50个SHCC, 敏感性达到了92.6%(50/54); CECT诊断46个SHCC, 敏感性为85.2%(46/54), 差异无统计学意义($P = 0.221$), 两者的特异性($P = 1.000$)、准确性($P = 0.435$)差异也没有统计学意义, 与既往研究^[13]结果一致.

本研究中6个结节被CEUS与CECT同时误诊, 其中有4个SHCC, 1个高度增生不良结节, 1个局灶性炎症灶. 4个结节病灶在CECT与CEUS中均显像为动脉期高增强后不消退, 诊断为血管瘤, 但经病理证实为高分化SHCC. 误诊原因分析为高分化SHCC存在门静脉和肝动脉双重血供, 造影剂在动脉相由肝动脉快速灌注, 门脉相时由门静脉持续注入, 因此造影呈持续增强^[14]. 1个高度增生不良结节在CECT与CEUS中表现为不同程度增强及退出, 被两者误诊为SHCC. 一般增生结节内部无明显异常血供, 故造影后在动脉期无增强, 与同期肝实质回声相同甚至稍低. 但高度增生不良结节属于癌前病变, 与高分化肝癌在病理上没有绝对的分界线. 随着结节异型性增加, 结节内的肝动脉血供会相应增加, 致使其增强模式与高分化肝癌较难鉴别.

另1个病灶CEUS与CECT均表现为血供丰富, 诊断为SHCC. 病理显示纤维组织增生伴炎细胞浸润, 考虑为炎细胞的浸润导致病灶血供较周围肝组织增加^[15,16], 显示动脉相造影增强.

2个SHCC只被CEUS误诊. 1个SHCC在CEUS动脉期高增强后未消退被诊断为血管瘤. 此病灶位置较深, 显影增强效果不理想, 干扰了判断, 需再次造影或结合其他影像技术进行诊断. 说明对于位置较深的病灶CEUS显影欠佳, 需再次显影或结合其他诊断方式进行判断. 另1个SHCC动脉期呈等增强, CEUS诊断为增生结节. 部分的肝癌早期为等增强, 可能是由于新生动脉血管尚未充分形成, 因此无明显的动脉期增强, 导致误诊.

4个SHCC只被CECT误诊. CECT显示3个病灶为各期相均低增强, 1个病灶为延迟期低增强, 诊断为增生结节, 后经病理证实4个病灶均为高分化癌. 考虑为高分化SHCC新生动脉血管未充分形成^[17], 肝动脉供血相对较少, 且持续时间短. CEUS可实时动态显示造影剂进入肝肿瘤及肝实质的完整过程, CECT只是以固定的时间间隔进行扫描, 由于对比剂循环存在个体差异难以确定到达峰值时间及持续时间, 因此CECT可能错过增强过程中一些动态变化特征. 提示对于CECT检查阴性的病例不能排除高分化SHCC存在的可能.

总之, CEUS和CECT都能较准确判断肝硬化背景下小结节样病灶的良恶性, 诊断效能没有明显差异. CEUS实时动态的特点较之CECT的瞬间图像可以更完整动态地观察整个增强时相表现, 为客观评价病变性质提供了更准确的依据. 但对位置较深的病灶CEUS显影效果欠佳, 需结合其他检查方法进行诊断.

4 参考文献

- 1 Stefaniuk P, Cianiara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765 DOI: 10.3748/wjg.v16.i4.418]
- 2 Chen X, Liu HP, Li M, Qiao L. Advances in non-surgical management of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16630-16638 [PMID: 25469032 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16630]
- 3 陈珏, 肖建军. 114例小肝癌预后因素分析. *肿瘤学杂志* 2014; 20: 746-750
- 4 骆敏, 谢裕安. 肝癌早期诊断研究新进展. *内科* 2012; 7: 299-300
- 5 赵玉珍, 孟洁, 张凤娟, 纪晓惠, 杨漪, 韩若凌. 肝肿瘤超声造影与增强CT的对比研究. *中国医学影像技术* 2006; 22: 183-185
- 6 张黎军. 超声和CT诊断肝硬化再生结节和小肝癌分析. *中国城乡企业卫生* 2014; 29: 81-83
- 7 中华医学会放射学分会腹部学组. 腹部CT扫描规范指南(试用稿). *中华放射学杂志* 2007; 41: 999-1004
- 8 程晓宏, 缪进. 肝癌早期诊断研究进展. *江苏预防医学* 2011; 22: 69-70
- 9 侯丽坤, 李海鸣. 肝硬化超声造影对常规超声不显像小肝癌的检出价值. *山西医药杂志* 2012; 41: 143-145
- 10 侯山平, 臧国礼, 金成益, 周鑫, 吴应虬, 姚秀敏. SonoVue超声造影在肝硬化局灶性小病变中的诊断价值. *中国现代医生* 2010; 48: 22-23, 31
- 11 周素芬, 尹家保, 杨浩, 吕瑾玉, 钟静, 安鹏. 超声造影对肝硬化背景下肝细胞性肝癌和血管瘤的诊断及鉴别. *武汉大学学报(医学版)* 2012; 33: 833-837
- 12 廖继安, 王爱玉, 张化诚, 金夏祥. 不同分化程度、不同病理类型小肝癌患者超声造影表现分析. *中华医学超声杂志(电子版)* 2012; 9: 136-141
- 13 武翊纶, 翁蔚, 杨琳. 超声与CT诊断肝硬化再生结节和小肝癌的对照分析. *陕西医学杂志* 2012; 41: 1339, 1348
- 14 曹成, 刘利平, 冯婷华, 张敏, 张炎晶, 鲁琴. 原发性肝癌超声造影与增强CT增强特征的对比研究. *中国现代医生* 2012; 50: 96-97, 100
- 15 邢卫红, 刘春堂, 邢丽, 牛敬莲, 李若旭, 霍秀英, 杜瑞清, 刘彦华. 增强CT与超声造影对不典型增生结节的联合诊断价值. *河北医药* 2013; 17: 2607-2608
- 16 李建聪, 周丽欢. 超声造影在肝硬化基础上低度和高度不典型增生结节的显像观察. *中国当代医药* 2012; 19: 93-94
- 17 何伟, 朱文晖, 周平, 罗卓琼, 李瑞珍. 超声造影对肝硬化癌变相关局灶性小结节的诊断研究. *中国超声医学杂志* 2008; 24: 919-922

□同行评价
本研究设计合理, 结果可靠, 有较好的学术价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿

□背景资料

肝硬化腹水是一种常见的消化内科疾病, 大部分为肝硬化失代偿期患者。肝硬化腹水是肝硬化最明显的临床表现, 如治疗或护理不当易出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染等并发症, 顽固性腹水是晚期肝硬化患者最严重的并发症。

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿, 贵阳市第二人民医院护理部 贵州省贵阳市 550081

吴世馨, 副主任护师, 主要从事临床护理、护理管理工作与研究。

作者贡献分布: 此课题由吴世馨设计; 研究过程由吴世馨与闫晓卿完成; 数据分析由陈梅与何行春完成; 写作由吴世馨、闫晓卿、陈梅及何行春共同完成。

通讯作者: 吴世馨, 副主任护师, 550081, 贵州省贵阳市金阳新区金阳南路547号, 贵阳市第二人民医院护理部。

2490104739@qq.com

电话: 0851-7993845

收稿日期: 2014-12-01 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites

Shi-Xin Wu, Xing-Chun He, Mei Chen, Xiao-Qing Yan

Shi-Xin Wu, Xing-Chun He, Mei Chen, Xiao-Qing Yan, Department of Nursing, the Second People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550081, Guizhou Province, China
Correspondence to: Shi-Xin Wu, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, the Second People's Hospital of Guiyang City, 547 Jinyang South Road, Jinyang New District, Guiyang 550081, Guizhou Province, China. 2490104739@qq.com

Received: 2014-12-01 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and

abdominal puncture in the treatment of liver cirrhosis with refractory ascites.

METHODS: One hundred and twenty patients with cirrhosis and ascites were randomly divided into an observation group and a control group. Both groups of patients were given comprehensive treatment including limited water sodium restriction, diuretics, and infusing albumin injection. After one week of treatment, abdominal paracentesis was performed in cases whose ascites did not regress obviously. On the basis of the above treatment, the observation group received comprehensive nursing intervention, and the control group was given conventional nursing. Clinical effects, satisfaction to nursing, complications, and improvements of psychological function, social function and life ability were compared for the two groups.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (95% vs 75%, $P < 0.05$). The percentages of patients who were satisfied with nursing was also significantly higher in the observation group (98.3% vs 85%, $P < 0.05$). The incidence of complications was significantly lower than that the control group (10% vs 25%, $P < 0.05$). The psychological function score, life ability score, and social function score were significantly better than those the control group (38.32 ± 6.85 vs 30.85 ± 8.86 ; 39.75 ± 5.85 vs 32.86 ± 6.46 ; 39.83 ± 3.46 vs 14.74 ± 3.45 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive

□同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

treatment and abdominal puncture in the treatment of intractable ascites due to cirrhosis can effectively improve clinical effects, patients' psychological function, social function and life ability, reduce the incidence of complications, improve prognosis, and promote rehabilitation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comprehensive nursing intervention; Intractable ascites; Cirrhosis; Comprehensive treatment; Abdominal puncture

Wu SX, He XC, Chen M, Yan XQ. Clinical effects of comprehensive nursing intervention in combination with comprehensive treatment and abdominal puncture for treatment of liver cirrhosis with refractory ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1154-1158
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1154.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1154>

摘要

目的: 探讨综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果。

方法: 收集贵阳市第二人民医院消化内科2012-01/2014-04收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料, 随机分为观察组和对照组。两组患者均给予限水限钠、应用利尿剂、输注白蛋白等内科综合治疗。治疗1 wk后腹水消退不明显者行腹腔穿刺放腹水。观察组在此基础上给予综合护理干预, 对照组给予常规护理。观察比较两组患者临床治疗效果、护理满意度、患者心理功能、生活能力和社交功能改善情况以及并发症发生情况。

结果: 观察组患者临床治疗总有效率显著高于对照组(95.0% vs 75.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者护理满意度显著优于对照组(98.3% vs 85.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者并发症发生率显著低于对照组(10.0% vs 25.0%), 差异有统计学意义; 观察组患者心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著优于对照组(38.32分 \pm 6.85分 vs 30.85分 \pm 8.86分; 39.75分 \pm 5.85分 vs 32.86分 \pm 6.46分; 39.83分 \pm 3.46分 vs 14.74分 \pm 3.45分), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 综合护理干预配合内科综合治疗和腹

腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水能有效改善患者心理功能、生活能力和社交功能, 提高临床治疗和护理效果, 降低并发症发生率, 充分改善患者预后情况, 促进患者康复。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 综合护理干预; 顽固性腹水; 肝硬化; 内科综合治疗; 腹腔穿刺

核心提示: 本组研究采用综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水。在综合护理中, 综合分析评估患者具体情况, 严格遵循以患者需求为导向, 以患者满意为目标, 为患者制定个性化的临床护理方案, 改善患者预后情况, 切实提高护理质量。

吴世馨, 何行春, 陈梅, 闫晓卿. 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1154-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1154.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1154>

0 引言

肝硬化腹水是一种常见的消化内科疾病, 大部分为肝硬化失代偿期患者。肝硬化腹水是肝硬化最明显的临床表现, 如治疗或护理不当易出现上消化道出血、肝性脑病、继发感染等并发症, 顽固性腹水是晚期肝硬化患者最严重的并发症^[1]。因此, 肝硬化腹水的治疗及护理是影响患者预后的重要部分^[2]。为探讨综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水的临床效果, 本研究对贵阳市第二人民医院消化内科收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料进行回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 材料 收集贵阳市第二人民医院消化内科2012-01/2014-04收治的120例肝硬化顽固性腹水患者临床资料, 随机分为观察组($n = 60$)和对照组($n = 60$)。观察组, 男性33例, 女性27例, 年龄31-68岁, 平均43.85岁 \pm 2.55岁。其中, 乙型肝炎肝硬化42例、丙型肝炎肝硬化18例; 对照组, 男性36例, 女性24例, 年龄33-69岁, 平均43.53岁 \pm 2.76岁。其中, 乙型肝炎肝硬化39例、丙型肝炎肝硬化21例。所有病例入院后均经腹部B超、肝功能检查及肝炎病毒标志物检查, 均符合《新编实用肝胆病学》顽固性腹水

□研究前沿

肝硬化顽固性腹水是肝硬化发展晚期最为常见的并发症, 患者肝脏功能减退或者丧失, 出现门静脉高压、低蛋白血症等现象, 临床治疗主要有限水限钠、补充白蛋白、大剂量应用利尿剂、放腹水等方法。

□ 相关报道

任平对84例肝硬化腹水患者实施护理,发现患者未出现消化系出血、肝性脑病等并发症。综合护理过程中,及时给予患者心理护理、饮食护理、腹腔穿刺护理、生活护理以及并发症预防护理干预。

诊断标准^[3],肝功能Child-Pugh分级均为B、C级。排除入院前2周存在严重心肺功能障碍、严重肝性脑病、消化系出血、凝血酶原活动度 $<30\%$ 者。两组患者性别、年龄、病程、肝功能Child-Pugh分级等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予限水限钠、护肝护胃、利尿消肿、输注白蛋白等内科综合治疗。具体方法为: (1)静脉输注20%人血白蛋白50 mL, 3次/wk; (2)利尿剂呋塞米、螺内酯各40 mg口服, 2次/d, 另加氢氯噻嗪25-50 mg口服, 1次/d(根据尿量调整); (3)前列腺素E1 100 mg静滴, 1次/d, 4 wk为一个疗程。治疗1 wk后腹水消退不明显者行腹腔穿刺放腹水, 无菌操作下每次4000-6000 mL, 同时静脉滴注白蛋白10 g, 并继续使用适量的利尿剂。

1.2.2 护理: 对照组给予常规护理, 密切观察患者病情, 并加强健康教育; 观察组给予综合护理干预, 具体如下:

心理护理干预: 肝硬化腹水患者难免会产生孤独、恐惧、不安等负面情绪, 可能会对心理状态造成直接的影响, 降低治疗配合程度, 延长病情康复时间^[3]。因此, 护理人员必须加强与患者之间的交流, 通过举办知识讲座等手段, 向患者介绍疾病相关知识, 告知其如何保护肝脏、控制病情, 消除患者对治疗的恐惧感, 保持心情愉悦, 增强治疗依从性^[4]。护理人员可结合患者实际病情, 为其提供抒情欢乐的音乐, 5-6次/wk, 每次1-2 h。在病情许可下鼓励患者增加室外活动, 多接触自然, 陶冶情操, 以增强生活信心, 促进康复。

饮食护理干预: 烟酒会对肝损害造成不同程度的损害, 护理中必须告知患者戒烟酒。按病情给予患者高蛋白质、高维生素、低脂肪、低盐饮食, 同时忌干、硬、粗糙、生冷刺激性食物, 防止消化系出血; 患者宜少食多餐, 进食次数以4-5次/d为宜, 避免进食过饱或食物太热^[5]; 限制钠、水的摄入量, 钠的摄入量在800-1590 mg/d, 避免进食酱油、海产品、方便食品及含钠味精等; 水摄入量一般在1000 mL左右, 不食芋仔、洋葱、韭菜、黄豆等易胀气食物^[6]; 应用利尿剂及放置腹腔引流管后, 对肾功能正常者可增加钾的摄入, 多吃香蕉、橘子, 以避免出现低钾血症。

腹腔穿刺护理干预: 做好腹腔穿刺术前、术中、术后的护理。术前做好解释工作, 向患者及家属讲解腹腔穿刺术的目的、方法及效果等, 以取得配合, 嘱患者排空膀胱, 防止穿刺中误伤; 术中协助医生抽取腹水, 严密观察患者神志、生命体征以及腹水的颜色、性状、量, 如有异常立即配合医生进行处理; 术毕立即用腹带包扎腹部, 注意观察穿刺部位是否溢液及其他不适, 如溢液不止, 则可用明胶海绵制止^[7]。大量放腹水可导致患者电解质紊乱、蛋白质丢失, 继发感染, 甚至诱发肝性脑病, 因此护士应及时观察和发现, 以便及时处理; 如果腹腔留置置管放腹水, 需保持管道固定通畅, 观察敷料有无渗血、渗液; 嘱患者卧床休息24 h。

生活护理干预: 严格卧床休息, 以增加水钠排泄, 肝脏血液回流; 良好的作息安排, 三餐定时, 腹胀及恶心呕吐明显患者少食多餐为主; 为患者创建安静清洁的病房, 病室每隔1 d消毒1次, 冬天保暖, 室温18-20℃, 湿度50%-60%, 确保患者良好的睡眠质量, 注意保暖和个人卫生, 预防感染; 禁止用硬毛牙刷刷牙、牙签剔牙, 进食宜慢, 避免口腔黏膜及牙龈受损^[8]; 鼓励患者勤翻身、拍背, 用温水擦身2次/d, 保持床单位和皮肤的清洁、干燥, 防止静脉栓塞; 对臀部等长期受压部位, 可使用柔软的被褥铺于身下; 对长期受压部位进行按摩, 改善局部的血液循环; 每天进行腹部的顺时针按摩, 保持大便通畅。

并发症预防护理干预: 腹水的大量排放, 容易引发低钠、低钾血症等并发症。因此, 在临床护理中必须留意患者是否出现乏力现象、电解质紊乱情况, 全面观察患者的精神状态, 记录1次/30 min, 以便调节腹水排放及回输的速度。如果出现头昏、心慌、面色苍白、心率 ≥ 100 次/min, 收缩压 ≤ 10.7 kPa, 脉压差 ≤ 2.67 kPa, 提示血压量不足, 必须争取在第一时间向医师反映患者的病情^[9]。患者肝硬化后大多会出现皮肤瘙痒、褥疮等症状, 可为患者提供必要的止痒药物, 提醒其穿衣宽松, 避免触碰伤口, 彻底止血。完成腹腔穿刺后, 患者穿刺伤口处理不当可出现腹腔液渗出, 嘱患者不要过分牵拉引流管, 对于渗漏严重者, 予蝶型棉纱加压包扎, 腹带加压包扎时间约为7 d^[10]。所有患者定时换药, 预防感染。

表 1 两组患者临床治疗效果与护理满意度比较 ($n = 60, n(\%)$)

分组	临床治疗效果				护理满意度			
	显效	有效	无效	总有效率	满意	一般满意	不满意	总满意度
观察组	51(85.0)	6(10.0)	3(5.0)	57(95.0) ^a	56(93.3)	3(5.0)	1(1.7)	59(98.3) ^a
对照组	27(45.0)	18(30.0)	15(25.0)	45(75.0)	35(58.3)	16(26.7)	9(15.0)	51(85.0)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 两组患者并发症发生情况 ($n = 60, n(\%)$)

分组	并发症发生情况				
	消化系出血	电解质紊乱	肝性脑病	腹腔感染	总发生率
观察组	2(3.3)	2(3.3)	1(1.7)	1(1.7)	6(10.0) ^a
对照组	4(6.7)	3(5.0)	5(8.3)	3(5.0)	15(25.0)

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 两组患者心理功能、生活能力以及社交功能评分比较 ($n = 60, \text{mean} \pm \text{SD}, \text{分}$)

分组	心理功能评分	生活能力评分	社交功能评分
观察组	38.32 \pm 6.85 ^a	39.75 \pm 5.85 ^a	39.83 \pm 3.46 ^a
对照组	30.85 \pm 8.86	32.86 \pm 6.46	14.74 \pm 3.45

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

1.2.3 观察指标: 观察两组临床治疗效果和护理满意度, 两组患者心理功能、生活能力和社交功能改善情况以及并发症发生情况。

1.2.4 疗效判定标准: 显效: 腹胀等症状消失, 胃纳改善, 未出现并发症; 有效: 腹胀等症状减轻, 可出现并发症; 无效: 腹胀等症状未减轻或进一步加重, 出现并发症^[11]。

统计学处理 本研究数据均采用SPSS17.0进行统计学处理, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料以数(n)与率($\%$)表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果与护理满意度比较 观察组患者临床治疗总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者护理满意度明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者并发症发生情况比较 观察组患者

并发症发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者心理功能、生活能力以及社交功能评分比较 观察组患者心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

肝脏作为重要的人体器官, 直接影响到人体的健康水平。肝硬化顽固性腹水是肝硬化发展晚期最为常见的并发症, 患者肝脏功能减退或者丧失, 出现门静脉高压、低蛋白血症等现象, 临床治疗主要有限水限钠、补充白蛋白、大剂量应用利尿剂、放腹水等方法^[11]。输注白蛋白能有效提高血浆胶体渗透压, 还能改善轻度电解质紊乱, 有助于腹水消退。常规治疗一般采用2种利尿剂联合使用(呋塞米+螺内酯), 当出现利尿剂抵抗时, 采用3种利尿剂联合应用更有效(呋塞米+螺内酯+氢氯噻嗪)^[12]。此外, 前列腺素E1可通过舒张血管, 改善肝肾组织的微

应用要点

输注白蛋白能有效提高血浆胶体渗透压, 还能改善轻度电解质紊乱, 有助于腹水消退。

同行评价
本文写作规范, 语言流畅, 统计正确, 有一定的参考意义。

循环, 促进利尿排钠。在临床治疗中, 腹腔穿刺放腹水成为减轻腹腔内压力预防腹腔内感染的有效治疗方法^[13]。同时, 患者病情危重且易变化, 必须加强对患者血压、心率、呼吸等生命体征的监测, 每日进行测量腹围, 留意患者腹水消退情况^[14], 缩短患者拔管时间, 争取早日康复出院。

本组研究采用综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水。在综合护理中, 综合分析评估患者具体情况, 严格遵循以患者需求为导向, 以患者满意为目标, 为患者制定个性化的临床护理方案, 改善患者预后情况, 切实提高护理质量。任平^[15]对84例肝硬化腹水患者实施护理, 发现患者未出现消化系出血、肝性脑病等并发症。综合护理过程中, 及时给予患者心理护理、饮食护理、腹腔穿刺护理、生活护理以及并发症预防护理干预; 饮食护理是整个护理的重要部分, 为患者提供合理的饮食方案; 心理护理也发挥着重要的作用, 采用心理干预的方式有助于患者了解疾病知识, 掌握相关注意事项, 缓解心理压力, 从而更好地配合治疗。本组研究结果显示, 观察组患者临床治疗总有效率、护理满意度以及心理功能评分、生活能力评分和社交功能评分均显著高于对照组, 并发症发生率也显著低于对照组, 表明护理干预的不同对患者的预后有一定影响, 及时提供全方位的护理干预能够促进患者康复, 提高患者生活质量。

总之, 综合护理干预配合内科综合治疗和腹腔穿刺治疗肝硬化顽固性腹水能有效改善患者心理功能、生活能力和社交功能, 提高临床治疗和护理效果, 降低并发症发生率, 充分

改善患者预后情况, 促进患者康复, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 尼梅玲. 50例肝硬化腹水病人的护理体会. 中国伤残医学 2014; 22: 249-250
- 2 邹丽娟, 张红艳, 孙桂贤. 56例肝硬化腹水患者的临床护理体会. 中国医药指南 2013; 28: 240-241
- 3 李欣. 循证护理干预在肝硬化腹水患者临床治疗中的作用. 中国城乡企业卫生 2014; 29: 142-143
- 4 刘桂秀. 临床路径在肝硬化腹水患者中应用的效果评价. 工企医刊 2013; 26: 1-3
- 5 梁亚平. 肝硬化时顽固性腹水患者的临床护理体会. 中国现代药物应用 2014; 12: 176-177
- 6 曾丽红, 谢燕娴, 张丽仙, 葛庆红. 护理干预对肝硬化腹水患者预后的影响. 中外医学研究 2012; 22: 70-71
- 7 郭红, 李东晓, 苏晓津, 金玲, 张永久. 循证护理对肝硬化腹水患者的疗效分析. 现代生物医学进展 2014; 21: 4153-4155
- 8 Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebre C. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010; 52: 1017-1022 [PMID: 20583214 DOI: 10.1002/hep.23775]
- 9 Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, Ginès P. Satoravaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012; 61: 108-116 [PMID: 21836029 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300157]
- 10 薛润梅, 常海霞. 浅谈肝硬化腹水的护理体会. 中国实用医药 2011; 36: 213-214
- 11 殷伟. 优质护理用于肝硬化腹水的临床效果观察. 西南军医 2012; 14: 438-440
- 12 曾丽娟, 陈燕, 吴格怡, 黄壮伟. 腹腔穿刺术治疗肝硬化腹水的临床护理. 中国现代药物应用 2014; 8: 200-201
- 13 任广红. 对肝硬化腹水患者的护理体会. 实用临床医学杂志 2010; 16: 55-56
- 14 赵吉荣. 老年肝炎后肝硬化腹水55例观察护理. 中国现代医生 2009; 47: 117, 120
- 15 任平. 循证护理在84例肝硬化腹水患者饮食指导中的应用. 内科 2010; 5: 211-213

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

冯娟, 住院医师, 主要从事各种肝病的基础与临床研究。

新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137

国家自然科学基金资助项目, No. 81360138

作者贡献分布: 此课题由何方平设计; 冯娟与哈丽达·夏尔甫哈孜负责文献检索、文献质量评价、提取资料及论文撰写; 范晓棠与陈兰负责论文的数据分析与文献审核; 何方平负责论文的审阅与修改。

通讯作者: 何方平, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。hefp@sina.com

电话: 0991-4311273

收稿日期: 2014-11-25 修回日期: 2014-12-23

接受日期: 2014-12-30 在线出版日期: 2015-03-08

Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He

Juan Feng, Halida·Xiaerfuhazi, Xiao-Tang Fan, Lan Chen, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Science and Technology Support Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com

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

Accepted: 2014-12-30 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk.

METHODS: Taking into account the possibility of heterogeneity test, a random effects model was used to calculate mean \pm standard deviation of association strength between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. Publication bias was also evaluated.

RESULTS: A total of 646 cases and 457 controls from 335 studies were included. There was heterogeneity in these studies after test of heterogeneity ($q = 556.71$, $P < 0.00001$). The combined odds ratio (OR) values of radioimmunoassay (RIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were 2.28 (95%CI: 0.89-3.67) and 2.41 (95%CI: 0.36-4.46), respectively, and the OR values were consistent.

CONCLUSION: Serum leptin is higher in hepatocellular carcinoma patients, and it may increase the risk of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Leptin; Hepatocellular carcinoma; Meta-analysis

Feng J, Halida·Xiaerfuhazi, Fan XT, Chen L, He FP. Meta-analysis of association between serum leptin and hepatocellular carcinoma risk. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1159>

摘要

目的: 采用Meta分析法探讨血清瘦素水平与肝癌发病的相关性。

方法: 以肝癌组和对照组人群血清瘦素水平

背景资料

瘦素与肿瘤的关系最近越来越受到重视。近年来的研究资料表明: 人体内的瘦素水平与乳腺癌、肺癌、前列腺癌、白血病、宫颈癌、结肠癌、脑瘤、脂肪瘤及脂肪肉瘤等的发生都有一定的关系。瘦素与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

同行评议者

禄韶英, 副教授, 硕士生导师, 博士, 西安交通大学医学院第一附属医院普外科

□ 研究前沿

许多研究试图阐明瘦素在HCC发展中的作用, 已经完成的研究结果是相互矛盾的。提示瘦素可能参与了HCC的发生和发展, 其特殊的作用和机制需要更深入的研究。

mean±SD为效应指标, 根据异质性检验的结果, 选择随机效应模型对mean±SD进行合并并进行偏倚评估。

结果: 共查到符合要求的国内外文献335篇, 病例和对照数分别为646例、457例。经异质性检验, 10项研究结果存在异质性($Q = 556.71, P < 0.00001$), 经过随机效应模型估计, 肝癌患者血清瘦素水平的合并OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38)。按放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)2种检测方法分层分析后合并OR值为(2.28, 95%CI: 0.89-3.67)和(2.41, 95%CI: 0.36-4.46), OR值较一致。

结论: 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 瘦素; 原发性肝癌; Meta分析

核心提示: 通过Meta分析, 肝癌患者血清瘦素水平偏高, 瘦素可能增加了肝癌发病的风险, 有助于临床锁定肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

冯娟, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 范晓棠, 陈兰, 何方平. 血清瘦素水平与肝癌相关性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1159-1164 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1159.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1159>

□ 相关报道

肝癌细胞中的瘦素沿着HepG2有丝分裂, 包括蛋氨酸腺苷转移酶2A和2B, 通过JAK2(janus kinase 2)相关的信号通路上调细胞周期蛋白D1和下调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein)实现肝癌细胞的增生和抗凋亡; 瘦素通过人类端粒反转录酶和他在致癌微环境中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)相互作用对HCC的发展发挥重要的调整作用。

将肝硬化人群作为肝癌的筛查目标, 半年1次的肝脏超声检查使得超过80%的肝癌在早期获得诊断, 该项举措显著延长了HCC患者5年生存率。然而, 该方法必须由有经验超声专家进行筛查。甲胎蛋白是临床上诊断肝癌最常用的肿瘤标志物之一, 但敏感性较低(70%左右), 特异性也较低(64%)^[3], 因此单独应用甲胎蛋白诊断HCC容易造成漏诊和误诊。因此, 寻找HCC早期血清检测标志物, 一直是肝癌的热点研究领域。

瘦素是一个与代谢相关的细胞因子, 由肥胖基因编码, 相对分子质量为16, 自从1994年被首次报导以来, 一直受到广泛关注^[4]。瘦素具有抑制食欲、调节能量代谢、神经内分泌、生长、生殖和免疫反应等多种功能^[5,6], 由位于细胞膜上的瘦素受体接受信号通路(JAK/STAT, Ras/ERK1/2, PI-3/Akt等), 之后促成核基因转录和翻译, 形成生物功能^[7,8]。

近些年, 关于血清瘦素水平与肝癌相关性的报道有所增多, 多篇研究试图阐明瘦素在HCC发生发展中的作用^[9]。与代谢领域作为胰岛素抵抗拮抗因子的结论不同, 瘦素与HCC的发生具有相关性, 但属于保护性因素还是危险因素尚未获得一致结论^[10-23]。因此, 对现有的瘦素与HCC发生相关性研究进行循证医学角度的分析, 对今后的研究具有指导意义。

本研究收集1990-2014年国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中英文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为我国最常见的恶性肿瘤之一, 年死亡率居恶性肿瘤第2位, 我国是HCC高发国家, 约占全球肝癌病例死亡人数的45%-54%^[1]。现有的统计资料^[2]表明: 肝癌的发生率呈现上升趋势, 我国肝癌的死亡率有增长趋势。HCC的病因存在差异, 慢性乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、酒精性因素、某些毒素, 近年来报道的非酒精性脂肪性肝病等代谢性因素, 都是HCC的危险因素, 但是, 肝硬化人群属于HCC的高危人群, 实际上, 约80%-85%的HCC是在肝硬化基础上发生。因此, 临床指南

1 材料和方法

1.1 材料 确定检索策略和收集文献: 检索PubMed、超星Medalink、CNKI数据库、中国生物医学文献服务系统、维普期刊资源整合服务平台、万方数据知识服务平台, 英文数据库以(“leptin” or “ob gene product” or “ob protein” or “obese gene product” or “obese protein”) and (“liver cancer” or “liver carcinoma” or “liver tumor” or “liver neoplasm” or “liver tumors” or “liver neoplasms” or “hepatocellular carcinoma” or “hepatoma” or “hepatic carcinoma”)为检索

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	研究方法	病例/对照数	国家地区	对照来源	瘦素水平(ng/mL)		P值
						病例组	对照组	
罗南萍等 ^[24]	2008	RIA	30/30	中国济南	健康体检	5.68 ± 1.88	4.18 ± 0.51	<0.050
叶明新等 ^[25]	2008	RIA	70/30	中国泸州	健康体检	7.67 ± 2.28	5.25 ± 1.70	<0.050
逆冬冬等 ^[26]	2010	RIA	104/100	中国北京	健康体检	13.89 ± 3.35	2.48 ± 0.67	<0.050
李建高等 ^[27]	2012	RIA	27/30	中国丽水	健康体检	13.30 ± 3.90	6.03 ± 3.40	<0.050
侯振江等 ^[28]	2006	ELISA	146/30	中国河北	健康体检	19.00 ± 9.00	27.00 ± 12.00	<0.050
戴锴等 ^[29]	2010	ELISA	82/102	中国武汉	健康体检	3.42 ± 1.25	1.26 ± 0.42	<0.010
程晴等 ^[30]	2010	ELISA	42/30	中国上海	健康体检	3.59 ± 1.17	7.36 ± 2.07	<0.001
陶明玲等 ^[31]	2008	ELISA	64/59	中国北京	健康体检	10.96 ± 8.81	7.39 ± 4.78	>0.050
Sadik等 ^[10]	2012	ELISA	50/21	埃及开罗	健康体检	20.00 ± 1.13	3.95 ± 0.57	<0.001
Wang等 ^[11]	2003	RIA	31/25	中国台湾	健康体检	6.00 ± 1.10	3.80 ± 0.30	<0.050

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

式; 中文数据库以“瘦素”, “肝癌”为检索词。检索年限1990-2014年。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选标准: 纳入标准为: 1990-01/2014-08国内外公开发表的文献; 包括全文的一次文献; 研究设计是病例对照研究; 患者均明确诊断为肝癌; 患者未经过治疗。

1.2.2 排除标准: 同一样本的重复文献; 未明确给出瘦素均数和标准差; 无对照组的文献; 综述性文献; 设计方法不准确, 可靠性低, 质量较差的文献。

根据以上文献筛选标准, 进入Meta分析的文献共有10篇, 累计病例646例, 对照457例。

1.2.3 提取数据: 提取出研究作者、发表年份、检测方法、样本含量、病因、病例和对照人群来源、瘦素水平、平均年龄、性别构成、肝癌分期、甲胎蛋白水平。

统计学处理 用Review manager 5.2进行Meta分析, 根据异质性检验结果选择模型; 分别根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 给出Meta分析的森林图和漏斗图, 评价发表偏倚, 进行敏感性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征及质量

2.1.1 文献筛选和资料提取: 将题目、摘要、全文按纳入、排除标准进行筛选。从CMCC中检出46篇文献, 从CBMdisc中检出45篇, 从VIP中检出19篇, 从万方中检出62篇, 从超星

Medalink中检出163篇, 合并重复文献, 剔除无用文献, 最终纳入10篇文献^[10,11,24-31]。各研究基本特征如表1。

2.1.2 纳入文献质量评价: 文献质量评价有两位作者完成, 有争议时协商解决。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 全部纳入文献的Meta分析结果: 肝癌患者共646例, 对照共457例。异质性检验结果的 $q = 556.71$, 自由度为9, $P < 0.00001$ 。全部文献不具有同质性, 故采用随机效应模型进行分析。由研究中提供的原始数据合并的OR值为(2.11, 95%CI: 0.84-3.38), 合并效应量的检验统计量 $Z = 3.26$, $P = 0.001$, 表明瘦素与肝癌的联系有统计学意义(图1)。

2.2.2 分层分析结果: 根据各个研究资料的检测方法进行分层分析, 分层中两种测量方法的OR值较为接近, 且合并效应量均具有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.02$), 表明血清瘦素水平与肝癌的联系有统计学意义(表2)。

2.2.3 敏感性分析结果: 将纳入的10个研究逐一去掉, 其余的9篇研究合并效应量与总合并效应量差异不大, 因此说明研究结果较稳定(表3)。

3 讨论

血清瘦素水平, 归根到底并不是一个肿瘤标志物而是一个代谢相关的细胞因子。近年来, 胰岛素抵抗作为HCC的独立危险因素, 获得了越来越多的研究证据。血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者

创新点

国内外关于瘦素与肝癌发病相关性的研究结论不一, 本研究收集1990-2014年间国内外公开发表的有关瘦素与肝癌发病关系的中文文献, 通过Meta分析对两者的相关性作一次比较全面、系统的评价, 为今后的相关研究提供参考依据。

应用要点

血清瘦素水平与肝癌相关性的研究可能有助于临床锁定HCC高危或者极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 有助于临床的早癌筛查。

表 2 分层分析法Meta分析结果

检测方法	研究个数	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
				χ^2 值	P值	Z值	P值
RIA	5	2.28	0.89 - 3.67	121.09	<0.00001	3.21	0.001
ELISA	5	2.41	0.36 - 4.46	341.80	<0.00001	2.30	0.020

ELISA: 酶联免疫吸附法; RIA: 放射免疫分析法。

表 3 敏感性分析Meta分析结果

逐一去除	OR值	95%CI	异质性检验		合并效应量	
			χ^2 值	P值	Z值	P值
Sadik等 ^[10] 2012	1.24	0.01 - 2.46	460.37	<0.00001	1.98	0.0400
Wang等 ^[11] 2003	2.27	0.86 - 3.68	556.91	<0.00001	3.16	0.0020
罗南萍等 ^[24] 2008	2.47	1.01 - 3.93	571.74	<0.00001	3.31	0.0009
叶明新等 ^[25] 2008	2.47	0.98 - 3.96	571.83	<0.00001	3.25	0.0010
遆冬冬等 ^[26] 2010	1.92	0.71 - 3.14	390.49	<0.00001	3.10	0.0020
李建高等 ^[27] 2012	2.35	0.92 - 3.78	565.48	<0.00001	3.22	0.0010
侯振江等 ^[28] 2006	2.64	1.28 - 4.01	459.60	<0.00001	3.79	0.0001
戴锴等 ^[29] 2010	2.32	0.85 - 3.78	522.61	<0.00001	3.09	0.0020
程晴等 ^[30] 2010	2.76	1.49 - 4.03	436.84	<0.00001	4.27	0.0001
陶明玲等 ^[31] 2008	2.56	1.03 - 4.09	555.15	<0.00001	3.29	0.0010

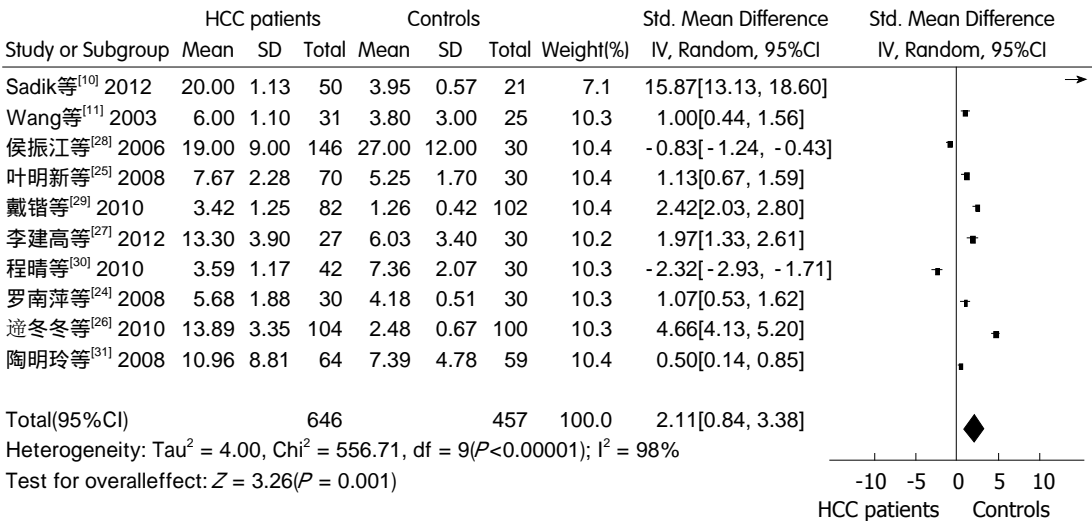


图 1 血清瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析森林图。

极高危的肝硬化患者, 从而在HCC发生之前就启动有效的干预和筛查, 从而有助于临床的早癌筛查。

此次Meta分析纳入的10项研究中, 在国内, 戴锴等^[29]选择当地医院乙型肝炎病毒感染后肝癌患者为病例组(82例); Wang等^[11]选择病毒性肝炎后肝癌及隐源性肝癌为病例组(其中12例乙型肝炎病毒感染, 11例丙型肝炎

病毒感染, 4例为乙型重叠丙型肝炎病毒感染, 4例为隐源性); 在国外, Sadik等^[10]以丙型肝炎病毒感染后肝癌为病例组(50例), 上述研究的对照组均为健康体检人群。其余研究未能对肝癌的病因学作出说明, 由此可能加大了此次Meta分析的异质性, 未能进一步将肝癌的病因学进行分层分析, 从而未能计算不同病因肝癌患者血清瘦素水平的合并效应量, 预测更深

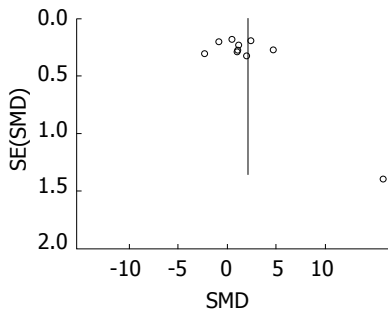


图2 瘦素与肝癌关系10项研究的Meta分析漏斗图。

层次瘦素水平与肝癌的关系。3项研究^[11,30,31]未能说明肝癌患者与对照组的性别构成,性别因素也可能加大Meta分析的异质性,因此未能就性别进行分层分析,进一步计算其合并效应量,预测不同性别肝癌患者血清瘦素水平与肝癌有无关联。另外,肝硬化与肝癌患者血清瘦素水平可能有差异^[10,11],此次纳入的大部分研究未能将肝硬化基础上的肝癌和无肝硬化基础上的肝癌加以说明并分开研究,也可能造成此次Meta分析的异质性。纳入的10项研究均未涉及肝癌的分期,除Sadik等^[10]外,未测定甲胎蛋白的含量,不利于更深入地研究血清瘦素水平与肝癌分期及甲胎蛋白含量之间的联系。

本次研究综合分析了近25年间瘦素与肝癌发生关联性的研究结果,共10项研究,样本量较大,筛选条件严格。经过Meta分析,肝癌患者血清瘦素水平偏高,瘦素可能增加了肝癌发病的风险。分层分析中不同检测方法OR值与总体合并OR值较接近,同样支持血清瘦素水平高与肝癌发病相关。

为了保证结果的稳定性,对Meta分析结果进行了敏感性分析。该分析是在排除单个研究对总体结果的影响后,重新进行Meta分析,观察同质性和合成结果是否发生变化,从而判断结果的稳定性。各个敏感性分析结果的OR值均>1且具有统计学意义,表明本次研究结果是稳定可靠的。

同既往的Meta分析一样,本次研究也存在一定的局限性:研究人群的平均年龄、性别、体质量指数、肝癌分期、病因、有无肝硬化基础等混杂因素可能影响研究结果,需要国内外更加深入细致的研究;本次研究纳入的文献仅限于中英文文献,有可能使一些研究不能被纳入;本研究的偏倚评估结果

提示,可能存在发表性偏倚(图2)。但经过分层分析,结果较为一致,可以认为本次研究的结果可信,支持血清高瘦素水平与肝癌的发病相关。

4 参考文献

- 1 汤钊猷. 肝癌研究进展. 中国肿瘤 2001; 10: 37-40
- 2 杨玲, 李连弟, 陈育德. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计 2005; 22: 218-221
- 3 Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, Carroccio A, Sesti R, Tripi S, Montalto G. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1747-1753 [PMID: 12820452]
- 4 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432 [PMID: 7984236 DOI: 10.1038/372425a0]
- 5 Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152: 93-100 [PMID: 20083828 DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008]
- 6 La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-379 [PMID: 15122202 DOI: 10.1038/nri1350]
- 7 Bjørbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-32695 [PMID: 9405487 DOI: 10.1074/jbc.272.51.32686]
- 8 Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-241 [PMID: 15159169]
- 9 Duan XF, Tang P, Li Q, Yu ZT. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 1776-1783 [PMID: 23404222 DOI: 10.1002/ijc.28105]
- 10 Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31: 311-321 [PMID: 22249387 DOI: 10.1177/0960327111431091]
- 11 Wang YY, Lin SY. Leptin in relation to hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Horm Res* 2003; 60: 185-190 [PMID: 14530607 DOI: 10.1159/000073231]
- 12 Kitade M, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kaji K, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Asada K, Yamazaki M, Tsujimoto T, Akahane T, Uemura M, Fukui H. Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology* 2006; 44: 983-991 [PMID: 17006938 DOI: 10.1002/hep.21338]
- 13 Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, Anania FA. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 2497-2507

名词解释

瘦素: 具有广泛的生理功能。一方面瘦素作用于下丘脑、胰腺、甲状腺、肾上腺和性腺; 另一方面, 又接受这些神经内分泌器官的负反馈调节, 发挥调节机体能量代谢等生理功能。动物实验证明, 瘦素能降低动物的食欲, 增加能量的消耗, 从而减轻体质量。而在人类许多研究表明, 肥胖者血浆瘦素浓度比非肥胖者明显升高, 不论男性还是女性, 瘦素水平均与肥胖程度成正比。

同行评价

该文章总体学术水平比较好, 有一定的临床指导意义.

- [PMID: 17363567 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3075]
- 14 Ramani K, Yang H, Xia M, Ara AI, Mato JM, Lu SC. Leptin's mitogenic effect in human liver cancer cells requires induction of both methionine adenosyltransferase 2A and 2beta. *Hepatology* 2008; 47: 521-531 [PMID: 18041713 DOI: 10.1002/hep.22064]
 - 15 Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 513-529 [PMID: 17639064 DOI: 10.1677/ERC-06-0027]
 - 16 Ribatti D, Belloni AS, Nico B, Di Comite M, Crivellato E, Vacca A. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides* 2008; 29: 1596-1602 [PMID: 18573568 DOI: 10.1016/j.peptides.2008.05.011]
 - 17 Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer* 2010; 10: 442 [PMID: 20723213]
 - 18 Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, Toshimori J, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1604-1611 [PMID: 22011296 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06887.x]
 - 19 Watanabe N, Takai K, Imai K, Shimizu M, Naiki T, Nagaki M, Moriwaki H. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 153-158 [PMID: 22128212 DOI: 10.3164/jcbn.10-149]
 - 20 Elinav E, Abd-Elnabi A, Pappo O, Bernstein I, Klein A, Engelhardt D, Rabbani E, Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J Hepatol* 2006; 44: 529-536 [PMID: 16310278 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.08.013]
 - 21 Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, Kuo KK, Chen JS, Lee KT. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1267-1271 [PMID: 16565226 DOI: 10.1136/jcp.2005.033464]
 - 22 Wang SN, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Lee KT. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 930-934 [PMID: 16565221 DOI: 10.1136/jcp.2005.035477]
 - 23 Wang XJ, Yuan SL, Lu Q, Lu YR, Zhang J, Liu Y, Wang WD. Potential involvement of leptin in carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2478-2481 [PMID: 15300888]
 - 24 罗南萍, 刘恒国, 孙晓明. 不同肿瘤患者leptin与NPY关系的研究. *放射免疫学杂志* 2008; 21: 197-199
 - 25 叶明新, 雷正明, 邓腾刚. 肝癌患者血清瘦素、胰岛素的水平测定及相关性分析. *肝胆胰外科杂志* 2008; 20: 33-35
 - 26 逄冬冬, 颜光涛, 林季. 肝癌患者血清瘦素表达及其临床意义. *军医进修学院学报* 2010; 31: 12-47
 - 27 李建高, 樊必夫, 管丽华. 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者血清IL-8、IL-10和leptin水平变化及其临床意义. *放射免疫学杂志* 2012; 25: 127-130
 - 28 侯振江, 王秀文, 张丽华. 原发性肝癌患者血清Leptin、VEGF和AFP表达的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3195-3200
 - 29 戴锴, 陈静, 杨丽华. 瘦素水平及其受体基因多态性与原发性肝癌的相关性研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 722-724
 - 30 程晴, 刘苏, 唐丹. 晚期肝癌患者血清左旋卡尼汀与恶病质相关性的分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 78-80
 - 31 陶明玲, 金瑞. 原发性肝癌患者血清瘦素及血脂水平的研究. *临床消化病杂志* 2008; 20: 131-142

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性

刘英华, 范志毅, 金云玉

刘英华, 范志毅, 金云玉, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所麻醉科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 北京市 100142

刘英华, 主治医师, 主要从事临床麻醉和疼痛治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由刘英华与范志毅设计; 研究过程由刘英华与金云玉完成; 数据分析由刘英华与金云玉完成; 写作由刘英华完成。

通讯作者: 范志毅, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所麻醉科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室。

lyhuabj@163.com

电话: 010-88196409

收稿日期: 2015-01-23 修回日期: 2015-02-07

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-03-08

Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma

Ying-Hua Liu, Zhi-Yi Fan, Yun-Yu Jin

Ying-Hua Liu, Zhi-Yi Fan, Yun-Yu Jin, Department of Anesthesiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Correspondence to: Zhi-Yi Fan, Chief Physician, Department of Anesthesiology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. lyhuabj@163.com

Received: 2015-01-23 Revised: 2015-02-07

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To observe the clinical effects of dezocine in radiofrequency ablation (RFA) for hepatic carcinoma.

METHODS: Forty hepatic carcinoma patients undergoing RFA were randomly

divided into two groups: D and F, which were intravenously given dezocine (0.100 mg/kg) and fentanyl (0.001 mg/kg) before the operation started, respectively. After the operator completed the puncture, the two groups were intermittently given intravenous infusion of propofol. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), saturation of pulse oximetry (SPO₂) and the dosage of propofol for a single lesion were recorded. The anesthetic effect and adverse events such as glossocoma and respiratory depression during the anesthesia were assessed. Visual analogue scale (VAS) score and adverse events such as nausea and vomiting during the postoperative period were also evaluated.

RESULTS: MAP, HR, and SPO₂ at each time point, the dosage of propofol for a single lesion, anesthetic effect, glossocoma, nausea, vomiting and VAS score at 5 min after the operation showed no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The rate of respiratory depression was significantly lower in group D ($P < 0.05$). VAS scores at 30 min and 2 h after the operation were also significantly lower in group D (1.6 ± 1.7 vs 3.3 ± 1.5 , 1.2 ± 1.0 vs 3.1 ± 1.2 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: During the operation of RFA, dezocine can achieve similar clinical effects to fentanyl with a lower rate of respiratory depression and better postoperative analgesia.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dezocine; Fentanyl; Hepatic

背景资料

肝癌射频消融术是一种治疗小肝癌的微创手术, 具有疗效好、创伤小、操作简便等优点。麻醉是实施肝癌射频消融术的重要环节, 选择安全有效、不良反应少的麻醉药物是麻醉的关键。

同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院

□ 研发前沿

地佐辛注射液是一种新型强效阿片受体激动-拮抗剂, 对各种疼痛的镇痛作用显著, 与芬太尼相比, 患者血流动力学稳定, 镇痛效果更好。

carcinoma; Radiofrequency ablation

Liu YH, Fan ZY, Jin YY. Efficiency and safety of dezocine in radiofrequency ablation for hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1165-1169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1165.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1165>

摘要

目的: 观察地佐辛在肝癌射频消融手术中的临床疗效。

方法: 40例肝癌射频消融术患者随机分为地佐辛(D组)和芬太尼组(F组), 每组20例, D组术前静注地佐辛0.100 mg/kg, F组术前静注芬太尼0.001 mg/kg, 待术者完成穿刺后给予丙泊酚维持麻醉; 记录各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SPO₂); 单个病灶丙泊酚用量; 观察麻醉期间及术后不良反应, 评估麻醉效果及术后各时间点的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)。

结果: 各时段的血压、HR、脉搏SPO₂, 单个病灶丙泊酚用量, 麻醉效果, 麻醉期间舌后坠及术后恶心、呕吐, 两组间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); D组麻醉期间呼吸抑制显著少于F组, 差异具有统计学意义($0\text{ vs }4, P<0.05$); 术后5 min的疼痛视觉模拟评分两组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), D组术后30 min、2 h的疼痛视觉模拟评分显著低于F组, 差异具有统计学意义($1.6\text{分} \pm 1.7\text{分 vs }3.3\text{分} \pm 1.5\text{分}, 1.2\text{分} \pm 1.0\text{分 vs }3.1\text{分} \pm 1.2\text{分}, P<0.05$)。

结论: 地佐辛在肝癌射频消融手术中可以达到与芬太尼同等的临床疗效, 呼吸抑制发生率更低, 在术后镇痛方面更有优势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 地佐辛; 芬太尼; 肝癌; 射频消融术

核心提示: 在肝癌射频消融手术中, 地佐辛复合丙泊酚可以达到与芬太尼复合丙泊酚同等的麻醉效果, 呼吸抑制发生率更低, 术后镇痛时间更长。

刘英华, 范志毅, 金云玉. 地佐辛用于肝癌射频消融术的疗效及安全性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1165-1169 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1165.asp>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1165>

0 引言

肝癌射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是治疗小肝癌有效的微创手术, 手术的麻醉方式多为清醒镇静和全凭静脉麻醉。地佐辛注射液是一种新型强效阿片受体激动-拮抗剂, 对各种疼痛的镇痛作用显著, 并有较高的安全性^[1,2]。本研究通过对比在肝癌RFA中注射地佐辛或芬太尼, 拟观察地佐辛的临床疗效。

1 材料和方法

1.1 材料 40例原发性肝癌或转移性肝癌患者, 择期行肝脏RFA, ASA I - II级, 年龄 ≤ 65 岁, 无重大心肺疾患及明显肝肾功能障碍, 无中枢神经系统疾病, 无药物过敏史。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用Olympus射频消融治疗仪CelonPOWER系统, 使用CelonProSurge电极针, 术者根据肿瘤大小决定电极针型号, 在穿刺点给予局麻, 在B超引导下完成穿刺布针后开始消融治疗。

1.2.2 分组和麻醉: 40例患者随机分为地佐辛组(D组)和芬太尼组(F组), 每组20例。术前禁食8 h、禁饮4 h, 均不给予术前用药。入室后开放左上肢静脉, 面罩吸氧(5 L/min)。监测血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(oxygen saturation, SPO₂)。D组术前15 min静注地佐辛0.100 mg/kg, F组术前5 min静注芬太尼0.001 mg/kg^[3,4], 待术者完成布针后, 少量多次给予丙泊酚, 使镇静深度达到IV级。术中若出现HR <50 次/min静脉注射阿托品0.5 mg; 若SBP较基础值降低30%或SBP <80 mmHg静注麻黄碱5 mg; 若出现舌后坠呼吸暂停或SPO₂ $<90\%$, 面罩加压辅助呼吸。

1.2.3 观察指标: 分别记录入室(T1)、手术开始时(T2)、手术至8 min时(T3)、患者苏醒时(T4)各时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、HR、SPO₂; 记录治疗单个病灶的时间以及丙泊酚用量; 麻醉效果评估(优: 术中安静无肢动; 良: 术中偶有呻吟或轻微肢动; 差: 术中表情痛苦, 肢动明显, 影响手术); 并发症: 麻醉期间舌后坠、呼吸抑制(面罩吸氧

□ 相关报道

目前, 肝癌射频消融术麻醉多采用小剂量芬太尼复合丙泊酚, 但是芬太尼可引起迟发性呼吸抑制、胸壁僵直、血压下降等, 尤其是复合丙泊酚时, 两者对呼吸系统和心血管系统有协同抑制作用。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 20$, mean \pm SD)

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	手术时间(min)
F组	16/4	53.4 \pm 5.9	169.8 \pm 8.0	72.0 \pm 14.7	19.5 \pm 2.9
D组	17/3	50.5 \pm 6.6	169.6 \pm 6.0	72.9 \pm 15.6	19.6 \pm 3.6

D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组。

表 2 两组患者各时间点MAP、HR、SPO₂的比较 (mean \pm SD)

指标	入室(T1)	手术开始(T2)	手术至10 min(T3)	手术结束(T4)
MAP(mmHg)				
F组	96.9 \pm 17.6	86.9 \pm 12.9	96.9 \pm 12.8	94.5 \pm 12.7
D组	94.3 \pm 13.8	89.9 \pm 10.9	93.2 \pm 16.5	92.3 \pm 11.9
HR(次/min)				
F组	74.4 \pm 11.7	67.7 \pm 10.6	68.1 \pm 9.3	69.2 \pm 8.9
D组	72.7 \pm 15.7	70.9 \pm 7.6	70.5 \pm 9.2	70.8 \pm 10.2
SPO ₂ (%)				
F组	97.3 \pm 1.5	99.5 \pm 0.5	99.2 \pm 0.7	99.4 \pm 0.6
D组	97.7 \pm 1.4	99.7 \pm 0.5	99.4 \pm 0.8	99.4 \pm 1.0

D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组。MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SPO₂: 氧饱和度。

条件下SPO₂进行性下降低于90%或呼吸频率低于6次), 术后2 h内恶心、呕吐; 评估清醒后5 min、30 min、2 h术后疼痛的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS), 0分为无痛, 10分为无法忍受的剧烈疼痛。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 计量资料以mean \pm SD表示, 组间比较采用 t 检验, 组内比较采用ANOVA方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 两组患者性别、年龄、身高、体质量及手术时间等一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者各时间点MAP、HR、SPO₂比较 两组患者入室(T1)、手术开始(T2)、手术至10 min(T3)、患者苏醒(T4)的MAP、HR、SPO₂比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 两组间治疗单个病灶丙泊酚用量、术后可唤醒时间及术后VAS评分比较 两组间治疗单个病灶丙泊酚用量差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。术后疼痛VAS评分: 清醒后5 min两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。清醒后30 min、2 h, F组高于D组, 差异有统计

学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.4 麻醉并发症情况 舌后坠两组间比较差异有统计学意义, 呼吸抑制F组高于D组($P < 0.05$)(表4); 术后恶心、呕吐, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。两组麻醉效果比较: 术中麻醉效果评定为优、良、差的例数, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表4)。

3 讨论

肝癌RFA是一种治疗小肝癌及肝转移癌的微创手术, 具有疗效好、周期短、创伤小、操作简便、安全有效等优点^[5,6]。因术中不要求肌松, 且需患者吸气配合, 穿刺电极针时多采用局部麻醉, 消融时患者多有肝区胀痛而不能耐受, 需辅以镇痛镇静药物。消融术后疼痛发生普遍, 多数为肝区钝痛或胀痛, 有些患者需在术后给予镇痛药物。

麻醉是实施肝癌RFA的重要环节, 选择安全、可靠、起效快、苏醒快、不良反应少的麻醉药物是提高麻醉效果的关键。目前临床上常采用小剂量芬太尼复合丙泊酚^[4], 可增强麻醉效果, 减少丙泊酚的使用量。芬太尼通过激动中枢 μ 受体而产生镇痛作用, 效果确切, 但是具有一定不良反应, 包括迟发性呼吸抑制、头晕、嗜睡等, 可引起胸壁僵直、BP

创新点

关于地佐辛的研究很多, 但将地佐辛应用于肝癌射频消融术的研究相对很少, 本研究结果为肝癌射频消融术的麻醉提供了参考。

应用要点

地佐辛复合丙泊酚用于肝癌射频消融术, 获得了满意的临床疗效, 呼吸抑制发生率低, 而且在术后镇痛方面更具优势, 值得进一步推广。

表 3 单个病灶丙泊酚用量、术后可唤醒时间及术后VAS评分 (mean ± SD)

分组	单个病灶丙泊酚用量(mg)	术后可唤醒时间(min)	术后VAS评分(分)		
			5 min	30 min	2 h
F组	280.0 ± 57.1	4.7 ± 2.3	1.4 ± 1.3	3.3 ± 1.5	3.1 ± 1.2
D组	257.3 ± 63.4	4.0 ± 1.9	0.8 ± 0.9	1.6 ± 1.7 ^a	1.2 ± 1.0 ^a

^a*P* < 0.05 vs F组. D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组. VAS: 视觉模拟评分.

表 4 不良反应、并发症及麻醉效果 (%)

分组	麻醉中并发症		术后并发症		麻醉效果		
	舌后坠	呼吸抑制	恶心	呕吐	优	良	差
F组	7	4	2	2	15	5	0
D组	2	0 ^a	5	2	17	3	0

^a*P* < 0.05 vs F组. D组: 地佐辛组; F组: 芬太尼组.

下降等^[7], 尤其是复合丙泊酚时, 应当注意两者对呼吸系统和心血管系统的协同抑制作用。

地佐辛作为新型阿片类镇痛药, 对阿片受体兼有激动和拮抗作用, 主要激动κ受体而产生镇痛作用, 而对μ受体作用较弱, 故对呼吸中枢的抑制较弱, 无明显的心血管系统不良作用, 无明显依赖性^[8], 其镇痛效果和患者耐受性均良好^[9,10]。

本研究显示, 地佐辛在肝癌RFA中可以达到与芬太尼同等的镇痛效果, 而且术后疼痛VAS评分低于芬太尼组, 刘荣等^[11]也发现在无痛人流中使用地佐辛在术后镇痛方面效果更好, 说明地佐辛在术后镇痛方面更具优势。张云豪等^[12]报道, 在无痛结肠镜中使用地佐辛的患者术中舌后坠发生率更低, 本研究中虽然舌后坠发生例数两组差异无统计学意义, 但是地佐辛组呼吸抑制发生率低于芬太尼组, 说明在呼吸系统安全性方面, 地佐辛优于芬太尼, 这与宋晓乾等^[13]的研究一致。与传统阿片类药物相比, 地佐辛可以使胃肠平滑肌松弛, 减少恶心呕吐的发生率^[14]。杨云等^[15]也发现地佐辛恶心呕吐等不良反应发生率更低。本研究发现, 地佐辛组恶心呕吐发生率都在临床可接受范围内, 程度较轻, 不需处理。

总之, 地佐辛复合丙泊酚用于肝癌RFA, 获得了满意的临床疗效, 呼吸抑制发生率低, 而且在术后镇痛方面更具优势, 值得进一步推广。

4 参考文献

- 1 李丽, 陈华永. 地佐辛与芬太尼用于腹腔镜胃癌根治术后镇痛效果的比较. 中国临床实用医学 2010; 4: 173-174
- 2 邹丹, 吴逢波, 刘勇. 地佐辛与芬太尼比较用于术后静脉自控镇痛有效性和安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2014; 14: 65-71
- 3 李慎占, 董河. 地佐辛的临床应用研究. 医学综述 2012; 18: 4021-4023
- 4 吴杏尧, 陈英梅, 郑敏红, 伍丽红, 马巧云. 两种麻醉方法在肝癌射频消融中的应用. 中国护理研究 2008; 22: 38-39
- 5 孙彪, 郑传胜, 冯敢生, 王勇, 夏向文, 阎雪锋. 射频消融对比手术切除治疗小肝癌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3255-3263
- 6 Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328 [PMID: 16495695 DOI: 10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8]
- 7 庄心良, 曾因明, 陈伯奎. 现代麻醉学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 514-523
- 8 Randall C. New agonist/antagonist analgesics. *Bailliere Clinical Anaesthesiology* 1995; 9: 83-92
- 9 师小伟, 熊源长, 刘佩蓉. 地佐辛临床镇痛的研究进展. 医学综述 2013; 19: 1105-1107
- 10 Zhu Y, Jing G, Yuan W. Preoperative administration of intramuscular dezocine reduces postoperative pain for laparoscopic cholecystectomy. *J Biomed Res* 2011; 25: 356-361 [PMID: 23554711 DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60047-X]
- 11 刘荣, 肖金辉, 桂新星, 王敏华, 徐桂菊. 地佐辛复合丙泊酚用于无痛人流的疗效. 实用医学杂志 2011; 27: 3214-3216
- 12 张云豪, 白雪燕. 地佐辛与芬太尼分别联合异丙酚用于无痛结肠镜效果观察. 实用医学杂志 2014; 30: 1675-1676
- 13 宋晓乾, 蒲红茜, 臧庆淑. 丙泊酚复合芬太尼或地佐

- 辛用于无痛肠镜的临床效果. 临床麻醉学杂志 2013; 29: 1097-1098
- 14 Dockendorff C, Jin S, Olsen M, Lautens M, Coupal M, Hodzic L, Spear N, Payza K, Walpole C, Tomaszewski MJ. Discovery of mu-opioid selective ligands derived from 1-aminotetralin

- scaffolds made via metal-catalyzed ring-opening reactions. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 1228-1232 [PMID: 19168350 DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.095]
- 15 杨云, 王亚杰, 梁辉, 邓仕仲, 张袭凤. 地佐辛-丙泊酚与芬太尼-丙泊酚在无痛肠镜麻醉中的效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3340-3343

同行评价
本文研究内容实用, 其结果有一定的参考价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码; 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.

临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效

李金英, 黄丽美, 方珍

背景资料

腹腔镜胆囊切除术是临床中重要的手术, 加强手术的临床护理是临床医师关注的重点, 且对预防相关并发症也具有重要的作用。而临床护理路径是临床中一种新型的护理方法, 在临床中有重要的应用价值。

李金英, 黄丽美, 方珍, 丽水市人民医院普外科 浙江省丽水市 323000

李金英, 主管护士, 主要从事外科护理管理工作及研究。

作者贡献分布: 此文由李金英与黄丽美设计; 研究过程及数据分析由李金英、黄丽美及方珍共同实施完成; 本论文写作由李金英独立完成。

通讯作者: 李金英, 主管护士, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院普外科. 2459677067@qq.com
电话: 0578-2899515

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Jin-Ying Li, Li-Mei Huang, Zhen Fang

Jin-Ying Li, Li-Mei Huang, Zhen Fang, Department of General Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jin-Ying Li, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, Lishui People's Hospital, 15 Public Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 2459677067@qq.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of nursing path application in laparoscopic cholecystectomy.

METHODS: Two hundred patients who underwent laparoscopic cholecystectomy at our hospital from January 2013 to December 2014 were randomly divided into either a study group or a control group, with 100 cases in each group. The control group received routine care, while the study group received

the implementation of clinical nursing pathway. Clinical effects were compared for the two groups.

RESULTS: Time to first anal exhaust, time to ambulation, hospital stay, and satisfaction score differed significantly between the two groups ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Implementation of clinical nursing pathway in laparoscopic cholecystectomy is feasible and can shorten hospital stay, promote recovery, reduce complications and improve satisfaction to nursing.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic; Cholecystectomy; Clinical nursing pathway; Clinical effect

Li JY, Huang LM, Fang Z. Clinical effects of implementation of clinical nursing pathway in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1170-1173
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1170>

摘要

目的: 探讨临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果。

方法: 选丽水市人民医院2013-01/2014-12的200例腹腔镜胆囊切除术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照

同行评议者
智绪亭, 教授, 山东大学齐鲁医院普外科

组, 均100例. 对照组患者实施常规护理, 研究组实施临床护理路径护理, 观察两组的应用效果.

结果: 研究组 *vs* 对照组排气时间、下床活动时间、住院时间及满意度评分差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组 *vs* 对照组并发症发生率为3.0% *vs* 14.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径护理是可行的, 缩短患者住院时间, 促进其快速康复, 并且降低术后并发症, 提高护理满意度, 值得临床中应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 腹腔镜; 胆囊切除术; 临床护理路径; 应用效果

核心提示: 腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径提高患者的临床护理满意度. 缩短患者排气时间, 促进其快速康复, 降低术后并发症.

李金英, 黄丽美, 方珍. 临床护理路径应用于腹腔镜胆囊切除术患者的疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1170-1173
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1170.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1170>

0 引言

腹腔镜胆囊切除术是外科中常见的术式之一, 在临床中具有较高的应用效果. 同时, 腹腔镜手术术后并发症是临床医师们关注的重点. 因此, 加强手术中的护理是很有必要的. 常规的护理已经越来越满足不了患者的需求, 提高临床护理服务质量在临床中具有重要作用^[1]. 本研究重点探讨临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 丽水市人民医院2013-01/2014-12的200例腹腔镜胆囊切除术患者为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 均100例. 研究组男性50例, 女性50例, 年龄为22-72岁, 平均年龄为45.2岁 \pm 5.6岁. 病理类型: 胆结石患者26例, 胆囊息肉患者14例, 慢性胆囊炎患者10例. 文化程度: 高中及以下文化24例, 高中以上文化26例. 对照组男性52例, 女性48例, 年龄为20-73岁, 平均年龄为46.7岁 \pm

5.1岁. 病理类型: 胆结石患者25例, 胆囊息肉患者14例, 慢性胆囊炎患者11例. 文化程度: 高中及以下文化25例, 高中以上文化25例. 研究组与对照组患者性别、年龄和文化程度以及病理类型等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 护理: 对照组的患者实施常规的护理, 详细的向患者介绍疾病的相关疾病, 并指导患者饮食与作息, 加强病情监测^[2]. 研究组的患者按照临床护理路径表进行实施护理, 具体的方法如下.

临床护理路径表的制定: 临床护理路径表主要由科室的主任和医师以及护士长与责任护士等进行组成, 并依据科室的特点和患者的基本情况以及手术的特点进行制定临床护理路径表和健康宣教手册, 严格地按照路径表进行施护^[3].

护理路径表的实施: (1)患者入院之后的第一天, 应详细地评估患者的病情状况, 并全面的向患者介绍临床护理路径的相关内容和实施过程以及达到的效果^[4]; (2)手术前1 d应由主治医师对其进行化验结果的分析, 并加强与患者的沟通, 并告知患者手术的基本情况. 同时, 护理人员应加强患者的心理护理和皮肤清洁以及呼吸等护理; 手术当天护理人员应排空患者的肠道, 并取平卧位, 给予氧气吸入^[5]; (3)术后第1天应预防感染发生, 并在患者肛门排气之后给予流质饮食, 加强静脉输液管理, 密切的观察切口状况, 出现异常应及时的给予处理^[6]; (4)术后2-3 d之后应加强患者心理和饮食以及用药护理, 加强健康教育, 并尽早的拔除引流管, 指导患者作息习惯^[7].

1.2.2 观察指标: (1)排气时间; (2)下床活动时间; (3)住院时间; (4)术后并发症; (5)护理满意度.

1.2.3 满意度评定: 主要依据百分制评分进行评估, 分值为0-100分, 分值越高则表示满意度越高^[8].

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, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取*t*进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 排气时间和下床活动时间以及住院时间与

□ 研发前沿

临床中对于临床护理路径的应用比较多, 尤其在外科手术中得到应用. 本研究重点分析临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用, 为以后该病的护理提供指导意义.

□ 相关报道

临床中对于腹腔镜胆囊切除术的护理已经有较多的报道, 均认为手术的过程中实施针对性的护理是可行的, 能够降低术后并发症的发生. 本研究也进一步说明, 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用优越性.

■创新亮点

本研究重点分析了临床护理路径在胆囊切除术中的应用效果, 并且通过主客观的指标进行分析, 从而全面的说明临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用价值。

表 1 研究组与对照组排气时间、下床活动时间、住院时间及护理满意度评分对比观察 ($n = 100$, mean \pm SD)

分组	排气时间(h)	下次活动时间(h)	住院时间(d)	护理满意度评分(分)
研究组	16.4 \pm 2.3	9.5 \pm 2.1	4.5 \pm 0.3	92.1 \pm 3.2
对照组	24.6 \pm 3.2	15.2 \pm 2.3	9.2 \pm 1.1	75.2 \pm 4.1
t 值	11.271	8.319	3.105	21.502
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 研究组与对照组术后并发症观察 ($n = 100$)

分组	切口感染	腹痛	出血	并发症发生率 n (%)
研究组	2	1	0	3(3.0)
对照组	6	5	3	14(14.0)
χ^2 值				4.135
P 值				<0.05

满意度评分观察 研究组排气时间、下床活动时间以及住院时间明显低于对照组($P<0.05$), 满意度评分高于对照组, 差异有统计学意义(表1).

2.2 术后并发症观察 研究组并发症发生率为3.0%, 明显低于对照组的14.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是临床中常见术式之一, 在临床中具有较好的应用效果. 但是加强手术中的临床护理具有重要的意义.

临床护理路径是临床中一种新型的护理方法, 主要是应用在围术期或者某个疾病治疗阶段的一种护理方法, 经过科学的方法应用在护理的内容中, 使得患者得到较好的护理^[9,10]. 同时, 这种护理方法具有较高的计划性与预见性, 使得护理方法能够顺利有序地进行, 便于护理人员密切的观察患者的病情状况^[11,12]. 这种护理方法能够充分的调动护理人员护理的积极性, 且护理过程中“以人为本, 以患者为中心”的护理理念, 让患者对疾病的充分认识, 让患者积极的配合, 促进康复, 提高临床护理服务质量^[13]. 经过此次的临床研究分析, 临床中对于腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径表护理是可行的, 能够提高患者的临床护理满意度, 并且缩短患者肛门排气时间和下床时间, 使得患者尽快地康复, 最终缩短住院的时间. 临床护理路径表中

是从患者入院治疗开始, 以时间作为轴线, 并且逐渐地开展临床护理方法, 并合理的指导患者临床用药, 使其能够积极的配合^[14]. 同时, 治疗的过程中给予相应的护理, 将各种护理方法作为纵轴, 从而制定符合腹腔镜胆囊切除术的临床护理方法, 进一步提高患者的临床护理满意度. 数据显示, 研究组护理满意度评分明显地高于对照组, 差异有统计学意义. 进一步说明, 临床护理路径表的实施, 以患者为中心, 满足患者的临床需求, 从而大大地提高了临床护理满意度. 另外, 数据还显示, 研究组患者术后并发症发生率3.0%, 明显的低于对照组的14.0%, 差异有统计学意义. 临床护理路径的推广, 使得患者的临床护理得到顺利的进行, 各个环节均得到护理, 从而有效地避免相关并发症的发生^[15].

总之, 临床中对于腹腔镜胆囊切除术中实施临床护理路径是可行的, 能够提高患者的临床护理满意度. 同时, 缩短患者排气时间, 促进其快速康复, 术后并发症也比较少, 值得临床中的应用.

4 参考文献

- 王菲. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术老年病人中应用的效果评价. 全科护理 2014; 12: 211-212
- 田小平. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除患者中的应用价值分析. 基层医学论坛 2014; 23: 3705-3706
- 王润亚, 崔小朝. 腹腔镜胆囊切除术治疗老年胆结石患者的临床疗效及护理. 哈尔滨医药 2014; 34: 161
- 陈珍. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术后的临床应用及效果评价. 齐齐哈尔医学院学报 2014; 35: 295-296
- 苗保华. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术患者中

■名词解释

临床路径: 是指针对某一疾病建立一套标准化治疗模式与治疗程序, 是一个有关临床治疗的综合模式, 以循证医学证据和指南为指导来促进治疗组织和疾病管理的方法, 最终起到规范医疗行为。

- 的应用. 中国实用医药 2013; 8: 227-228
- 6 Chang SK, Tan WB. Feasibility and safety of day surgery laparoscopic cholecystectomy in a university hospital using a standard clinical pathway. *Singapore Med J* 2008; 49: 397-399 [PMID: 18465050]
- 7 顿新辉, 邱燕民. 临床护理路径在急性胆囊炎腹腔镜切除中的治疗护理效果探究. 中国保健营养(下旬刊) 2013; 23: 7380-7381
- 8 张芳. 临床路径在腹腔镜胆囊切除术患者健康教育中的应用. 检验医学与临床 2013; 10: 1468-1469
- 9 Jawaheer G, Evans K, Marcus R. Day-case laparoscopic cholecystectomy in childhood: outcomes from a clinical care pathway. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23: 57-62 [PMID: 23165515 DOI: 10.1055/s-0032-1329701]
- 10 江平, 王新玲. 腹腔镜胆囊切除术临床护理路径变异患者中个性化护理的应用. 实用临床医药杂志 2013; 17: 86-88
- 11 马志秋. 临床护理路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 中国当代医药 2013; 20: 142-143
- 12 刘欣, 陈菲. 临床护理路径在腹腔镜下胆囊切除术患者健康教育中的应用研究. 实用临床医药杂志 2013; 17: 80-87
- 13 姚瑶, 孙秋华. 腹腔镜下胆囊切除日间手术临床护理路径的实施. 护理学杂志 2013; 28: 42-43
- 14 王海燕. 临床护理路径在糖尿病患者行腹腔镜胆囊切除术中的应用效果评价. 中华现代护理杂志 2013; 48: 4133-4135
- 15 王冬梅. 临床护理路径对腹腔镜胆囊切除术患者临床疗效及患者满意度的影响. 国际护理学杂志 2014; 33: 543-545

同行评价

本文内容重要, 研究符合伦理学要求, 提供了充足的有意义的信息, 对以后的临床护理具有一定的指导意义.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化科急、危重疾病,其临床过程凶险、复杂,死亡率仍较高。SAP发病机制中,各种细胞因子在SAP发病机制中扮演着重要角色。营养支持是治疗SAP重要的一环。营养支持治疗方式的选择一直是SAP研究中一个热点。

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴, 萍乡市人民医院消化内科 江西省萍乡市 337000
付云辉, 主治医师, 主要从事消化系统疾病临床工作及研究。
江西省科技厅基金资助项目, No. 2009BSB08000
作者贡献分布: 本课题由付云辉与文剑波设计; 由文剑波主持; 临床病例的管理及数据收集由付云辉、王桂良、文萍、龚敏、韩明及李兴等共同完成; 数据整理、分析由付云辉完成; 论文撰写由付云辉完成; 文剑波对论文进行修改。
通讯作者: 文剑波, 教授, 337000, 江西省萍乡市安源区广场路128号, 萍乡市人民医院消化科。wenjb@126.com
电话: 0799-6881713
收稿日期: 2014-12-23 修回日期: 2015-01-12
接受日期: 2015-01-16 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis

Yun-Hui Fu, Jian-Bo Wen, Gui-Liang Wang, Ping Wen, Min Gong, Ming Han, Xing Li

Yun-Hui Fu, Jian-Bo Wen, Gui-Liang Wang, Ping Wen, Min Gong, Ming Han, Xing Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Pingxiang City, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China
Supported by: Project of Jiangxi Science and Technology Support Program, No. 2009BSB08000
Correspondence to: Jian-Bo Wen, Professor, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Pingxiang City, 128 Guangchang Road, Anyuan District, Pingxiang 337000, Jiangxi Province, China. wenjb@126.com
Received: 2014-12-23 Revised: 2015-01-12
Accepted: 2015-01-16 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the influence of enteral nutrition (EN) on interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and plasma endotoxin level in patients with

severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Seventy-two patients with SAP were randomly divided into two groups to receive either EN or parenteral nutrition (PN) on the basis of routine comprehensive treatment. Conventional indicators, TNF- α , IL-6, IL-10 and plasma concentration of endotoxin were evaluated on 0, 1, 4, 7, and 14 d after treatment. The infection rates, mortality, hospitalization days and hospitalization costs were compared for the two groups.

RESULTS: After 14 d of treatment, C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in the EN group were significantly lower than those in the PN group ($P < 0.05$). After 4 d of treatment, plasma concentration of endotoxin in the EN group was significantly lower than that in the PN group. On day 7, plasma concentrations of TNF- α and IL-6 in the EN group significantly declined compared with the PN group ($P < 0.05$). Plasma concentration of IL-10 in the EN group was significantly higher than that in the PN group after 4 d of treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: In patients with SAP, early implementation of EN can regulate inflammation, and delay the development of complications such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). EN can protect the intestinal mucosal barrier, decrease plasma endotoxin level, and reduce systemic infection.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights

同行评议者
肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Enteral nutrition; Cytokine; Endotoxin

Fu YH, Wen JB, Wang GL, Wen P, Gong M, Han M, Li X. Effect of enteral nutrition on cytokine production and plasma endotoxin in patients with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1174-1179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1174>

摘要

目的: 研究肠内营养(enteral nutrition, EN)与肠外营养(parenteral nutrition, PN)对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、内毒素水平的影响, 探索早期EN对SAP影响的机制。

方法: 2009-06/2013-06萍乡市人民医院消化科收治的72例SAP患者在常规综合治疗的基础上随机分为EN组及PN组各36例, 检测比较EN组与PN组入院时、营养支持第4天、第7天、第14天的常规指标、TNF- α 、IL-6、IL-10、内毒素水平, 并比较两组患者感染率、死亡率及患者住院天数和费用。

结果: 治疗第14天时EN组的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞计数(white blood cell, WBC)均较PN组低($P<0.05$); 从开始治疗第4天起, EN组患者内毒素水平明显低于PN组患者内毒素水平($P<0.05$); 在治疗第7天, EN组患者TNF- α 和IL-6明显下降, 并与PN组差异有统计学意义($P<0.05$); EN组患者IL-10水平在治疗4 d后明显高于PN组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 对SAP患者早期实施EN可以调节炎症反应, 延缓全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等并发症的发生发展; EN可以降低血浆内毒素水平, 减少全身感染的发生几率。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠内营养; 细胞因子; 内毒素

核心提示: 本研究表明, 对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)早期实施肠内营养(enteral nutrition, EN)是一种安全、经济、有效的治疗措施。早期EN可以调节SAP患者炎症反应, 延缓全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome)、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome)等并发症的发生发展; EN可以降低血浆内毒素水平, 减少全身感染的发生几率。

研究前沿

近年来, 随着研究的深入, 对SAP患者实施肠内营养(enteral nutrition, EN)已经成为共识, 但实施EN的时机仍存在争议, 早期EN对SAP患者的影响仍未完全揭示清楚。

付云辉, 文剑波, 王桂良, 文萍, 龚敏, 韩明, 李兴. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者细胞因子水平及内毒素的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1174-1179 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1174.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1174>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是消化科并不少见的急、危重疾病, 其临床过程凶险、复杂, 并发症多, 医疗花费较大, 死亡率仍较高。因SAP患者能量消耗巨大, 且需长限制进食, 故SAP患者后期往往出现营养不良及低蛋白血症, 影响预后。因此营养支持成为治疗SAP重要的一环。以前提倡全胃肠外营养(parenteral nutrition, PN), 但PN的长期应用可导致肠黏膜萎缩, 肠黏膜屏障功能破坏, 促进肠道细菌易位发生, 增加胰周感染和腹腔感染的发生率^[1]。近年来, 随着对肠内营养(enteral nutrition, EN)研究的深入, 对SAP患者早期实施EN已经成为共识。本研究将EN与PN治疗SAP作前瞻性随机对照研究, 检测EN与PN对SAP患者白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及内毒素水平的影响, 探索早期EN对SAP影响的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-06/2014-06萍乡市人民医院消化科共收治的356例急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者, 其中93例符合2003年中华医学会消化病学分会制定的《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[2]中的SAP诊断标准, 排除: (1)年龄 >65 岁或 <14 岁者; (2)慢性肾功能不全并接受血透患者; (3)预计需要行连续肾脏替代(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗患者; (4)妊娠及哺乳期患者; (5)合并炎症

■ 相关报道
有研究表明, 早期EN可以改善肠道通透性, 减少肠道细菌移位及肠源性内毒素的吸收, 调节免疫反应, 但相关大部分研究基于动物实验, 临床对照研究相对较少。

表 1 两组年龄、性别及初始APACHE II、CTSI评分 (n = 36)

分组	性别		年龄(岁)	APACHE II 评分	CTSI积分
	男	女			
EN组	20	16	48.9 ± 12.2	11.4 ± 4.9	15.5 ± 1.8
PN组	23	13	51.3 ± 13.6	12.3 ± 5.1	15.8 ± 1.6

EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; APACHE II: 急性生理功能和慢性健康状况 II; CTSI: CT严重指数。

表 2 两组病因构成 (n = 36)

分组	胆石症	高酯血症	酒精	其他
EN组	24	5	4	3
PN组	21	7	5	3

EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

性肠病患者; (6)入院后48 h内死亡患者; (7)起病时间超过48 h入院患者, 共72例患者纳入本研究。其中男43例, 女29例, 年龄25-75岁, 平均年龄50.1岁±11.3岁。病因包括胆源性胰腺炎45例, 饮酒史9例, 高酯血症12例, 其他6例。72例患者随机进入EN组36例, PN组36例, 两组患者年龄、性别、病因构成比较差异无统计学意义($P>0.05$), 两组患者入院后初始急性生理功能和慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分及计算机断层扫描(computed tomography, CT)严重指数(CT severity index, CTSI)比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1, 2)。

1.2 方法

1.2.1 临床治疗: 所有患者入院后常规予禁食、早期液体复苏、抑制胰腺外分泌、抑制胰酶活性、中药、改善微循环等治疗, 胆源性胰腺炎或疑有感染者予抗感染治疗, 胆源性胰腺炎患者视情况急诊内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 需要呼吸支持患者予机械辅助通气。所有患者入院后常规予中心静脉置管便于监测中心静脉压及液体输入。EN组患者在入院后24-48 h内在X线引导下或胃镜引导下置鼻-空肠管至Treitz韧带下约30-40 cm处, 如无休克、消化系出血、肠梗阻、肠痿、严重肠麻痹等情况, 开始实施EN, 实施过程中遵循由少到多、由淡到浓、由慢到快的原则, 并密切注意观察患者的反应。营养物质先采用短肽类制

剂(百普素), 如果患者能够耐受和无不良反应, 便逐渐过渡到整蛋白类制剂(能全力), 同时适当补充谷氨酰胺制剂及肠道微生态制剂(枯草杆菌肠球菌二联活菌), 如EN能量不能满足患者, 辅以PN。PN组患者在血流动力学稳定后即开始实施PN, 通过中心静脉通路给予, 非蛋白热量控制在25-30 kcal/(kg·d), 蛋白质1.0-1.5 g/(kg·d), 脂肪乳剂视血脂情况而定, 同时适量补充各种维生素及其他微量元素。常规观察并记录所有患者的腹痛、腹胀、呕吐、发热、黄疸、大便性状等症状以及生命体征、心肺腹等体征。

1.2.2 检测指标: 常规检测EN组与PN组入院时、营养支持第4天、第7天、第14天的体质量、血常规、肝肾功能电解质、血淀粉酶、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标。分别抽取入院时、第4天、第7天、第14天静脉血检测TNF- α 、IL-6、IL-10及内毒素检测, TNF- α 、IL-6、IL-10的检测采用ELISE试剂盒定量检测, 内毒素采用鲎试验定量检测。对所有患者入院时及入院后14 d进行APACHE II 及CTSI评分。记录两组患者感染率、死亡率及其患者住院天数和费用。

统计学处理 使用SPSS13.0软件包对数据进行分析, 计量数据结果以mean±SD表示, 采用t检验分析进行组间比较, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果及并发症 EN组患者均在48 h内成功实施EN, 耐受良好, 5例患者在实施EN初期出现一过性恶心、呕吐及腹胀症状加重, 但在调整输入速度及浓度后症状很快缓解, 未出现因不能耐受而中断EN的病例。EN组的感染率、住院天数及治疗费用均低于PN组。治疗第14天时EN组APACHE II 评分显著低于PN组,

表 3 两组治疗效果及费用比较

分组	感染(n)	死亡(n)	住院天数(d)	总费用(万元)	APACHE II 评分(治疗14 d时)
EN组	2 ^a	1	15.4 ± 8.5 ^a	1.8 ± 0.4 ^a	4.9 ± 2.8 ^a
PN组	15	2	23.2 ± 9.7	2.2 ± 0.6	8.6 ± 3.2

^a $P < 0.05$ vs PN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; APACHE II: 急性生理功能和慢性健康状况 II.

表 4 两组治疗前后的常规指标变化 (mean ± SD)

指标	入院时		营养支持第7天		营养支持第14天	
	EN组	PN组	EN组	PN组	EN组	PN组
体质量(kg)	62.3 ± 6.8	61.4 ± 6.5	59.9 ± 8.2	60.8 ± 4.8	58.3 ± 4.2	56.6 ± 2.6
血淀粉酶(IU)	1543.0 ± 321.0	1589.0 ± 283.0	425.0 ± 96.0	403.0 ± 108.0	180.0 ± 64.0	191.0 ± 59.0
白蛋白(g/L)	26.1 ± 3.5	26.8 ± 2.9	27.5 ± 2.8	28.4 ± 3.6	30.1 ± 3.3	29.3 ± 3.1
CRP(mg/L)	156.0 ± 49.3	159.0 ± 52.3	98.4 ± 9.8	121.0 ± 6.9	20.3 ± 5.5	42.1 ± 6.2 ^a
WBC($\times 10^9/L$)	18.5 ± 3.2	17.9 ± 3.5	15.8 ± 2.8	16.5 ± 3.2	7.5 ± 1.4	11.5 ± 2.6 ^a

^a $P < 0.05$ vs EN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养; CRP: C反应蛋白; WBC: 白细胞.

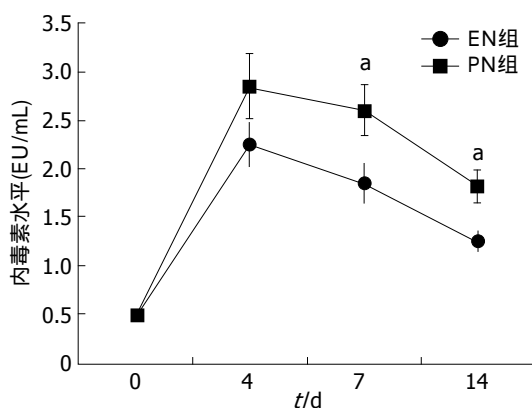


图 1 两组血浆内毒素水平变化. ^a $P < 0.05$ vs EN组. EN: 肠内营养; PN: 肠外营养.

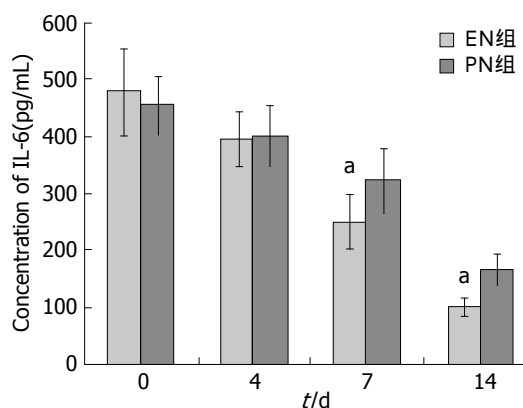


图 2 两组患者血清IL-6水平变化. ^a $P < 0.05$ vs PN组. IL: 白介素; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养.

两组死亡率差异无统计学意义(表3).

2.2 常规指标 两组患者治疗后第7天的血淀粉酶均显著下降($P < 0.05$), 两组间比较差异无统计学意义; 两组患者治疗后第14天血清白蛋白明显回升($P < 0.05$), 两组间比较差异无统计学意义; 两组患者治疗前后体质量均无显著变化. 两组患者治疗第14天时CRP及WBC均显著下降($P < 0.05$), 两组间比较EN组较PN组下降更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表4).

2.3 血浆内毒素水平变化 两组患者血浆内毒素水平均较入院时均有明显升高, 但从治疗后第4天直到治疗后14 d, EN组患者血浆内毒素水平明显低于PN组患者内毒素水平($P < 0.05$)(图1).

2.4 细胞因子水平变化 两组患者血清TNF- α 、IL-6水平均呈下降趋势, 血清IL-10呈上升趋势. 从治疗第7日开始, EN组患者血清TNF- α 、IL-6水平下降更加明显, 且与PN组比较差异有统计学意义($P < 0.05$). 从治疗第4天开始直到治疗后第14天, EN组患者血清IL-10水平升高幅度明显高于PN组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2-4).

3 讨论

SAP发病机制中, 各种细胞因子在SAP发病机制中扮演着重要角色. 胰腺损伤后过度激活细胞因子及炎症介质, 形成级联瀑式反应, 最终导致全身炎症反应综合征(systemic

创新点

本研究将EN与肠外营养(parenteral nutrition, PN)治疗SAP作前瞻性随机对照研究, 选取最具代表性的白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子 α 3种细胞因子作为观察指标, 探索早期EN对SAP患者的影响.

应用要点
本研究选择临床病例作为研究对象, 结果可靠, 可为临床工作提供重要参照。

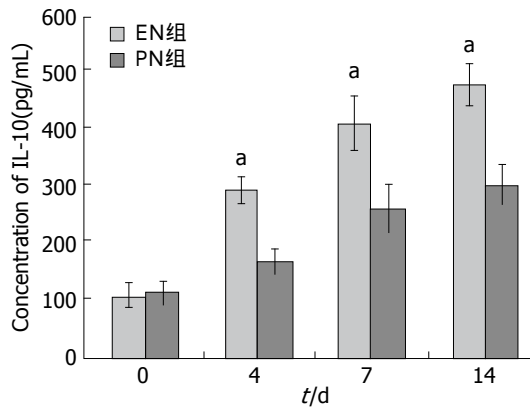


图 3 两组患者血清IL-10水平变化。* $P < 0.05$ vs PN组。IL: 白介素; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

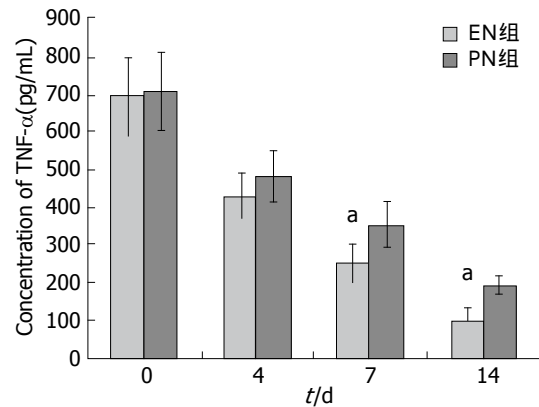


图 4 两组患者血清TNF-α水平变化。* $P < 0.05$ vs PN组。TNF-α: 肿瘤坏死因子α; EN: 肠内营养; PN: 肠外营养。

inflammatory response syndrome, SIRS)及肺部、肾脏等其他脏器的损伤甚至多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。各种炎症因子相互作用, 形成复杂的免疫网络, 对SAP的起病及病情演变有着重大影响^[3]。TNF-α是开启SAP炎症反应的重要细胞因子之一, 在SAP胰腺组织损伤中发挥着重要作用^[4,5]。IL-6^[6,7]可以促进B细胞分化成熟和急性期反应蛋白的生成, 介导急性期反应, 是调节SAP炎症反应的重要细胞因子, 参与SAP的多器官损伤。IL-10^[8,9]是由Th2细胞产生的具有广泛作用的抗炎细胞因子, 其功能主要是抑制单核-巨噬细胞释放促炎细胞因子, 调节全身免疫和炎症反应, 在阻止SAP发展中发挥着重要作用。有研究^[10]表明EN可以影响SAP患者炎症介质的产生, 但这方面研究多限于动物实验或仅仅选取其中1-2种炎症介质作为检测指标, 不能全面反应各种炎症介质间相互作用。本课题组选取最具代表性的TNF-α、IL-6、IL-10 3种细胞因子作为观察指标, 研究EN对SAP患者细胞因子水平的影响, 我们发现早期EN可以降低血清中TNF-α及IL-6水平, 升高血清IL-10水平, 与PN组差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步证实了早期EN可以通过调节SAP患者炎症因子, 对SAP患者SIRS、MODS等并发症的发生发展起到一定的延缓作用, 从而改善SAP预后。为早期EN治疗SAP提供了进一步理论支持。

在SAP发病机制中, “二次打击”学说^[11]占据重要地位, SAP患者因肠道通透性增加而导致肠内细菌移位及肠源性内毒素血症, 最终可能引起的脓毒败血症、胰腺感染、腹腔感

染等并发症。早期EN可以促进肠道功能恢复, 可以保持肠道黏膜结构的完整, 从而维护肠道黏膜屏障功能^[12]。在EN液中, 加入微生态制剂, 则可以保持和调整肠道微生态的平衡, 减少肠道细菌移位。本研究中, 我们在EN患者EN液中常规加用微生态制剂(枯草杆菌肠球菌二联活菌), 结果表明, EN组患者血浆内毒素水平显著低于PN组, 同时EN组患者感染发生率也明显低于PN组患者, 结果与相关报道^[1,12]一致, 进一步证实了早期EN加微生态制剂在治疗SAP中意义重大。

目前EN治疗SAP已成为共识, 但实施时机与途径仍存在争议。由于SAP发病数小时后, 肠道黏膜屏障即受损, 加重SIRS及MODS^[13], 基于EN在改善肠道黏膜屏障中的作用, 理论上EN实施越早, 受益越大, 但早期EN的安全性受到质疑。Marik^[14]研究发现入院24 h内给予EN能有效降低AP患者的死亡率、入院天数以及并发症发生率, 2006年欧洲肠外肠内营养协会^[11]提出在SAP发病24 h后可通过空肠管饲给予EN, 2012年的国际胰腺炎治疗的国际共识指南建议尽可能早的使用EN^[15]。本研究中, EN均在48 h内开始经鼻空肠管给予, 实施过程中, 采取循序渐进的原则, 早期辅以PN, 逐渐过渡到全EN, 患者耐受较好, 并未出现与EN实施有关的严重并发症; EN组APACHE II评分、感染发生率、住院天数及治疗费用均显著低于PN组。因此我们认为, 在SAP起病48 h以内实施EN是安全的、且患者受益明显。在EN实施途径方面, 目前主流观点是经空肠给予, 因为经空肠给予营养物质对胰腺刺激较小, 但最近几年来, 该观点也受到挑战, Petrov等^[16]的研究为

SAP患者经鼻胃管饲同样具备安全性及耐受性。我们在平时临床工作中发现, 部分SAP患者在排便、排气功能恢复后即经口进食少量低脂流质或半流质, 未出现症状加重的情况。因缺乏更多支持经鼻胃管饲的证据, 目前国内相关指南仍是提倡经空肠EN, 我们建议早期经鼻空肠管给予EN, 在患者腹痛、腹胀症状缓解, 恢复排便、排气后适当经口补充营养物质, 争取尽早实现拔掉鼻空肠管。

在这里值得一提的是, 中华医学会消化病学分会在2013年制定了新的《中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海)》^[17], 在该指南中, 将中度急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)从SAP中划分出来, 如按新的指南, 本研究中大部分入选病例可归为MSAP, 因此本研究结果应适用于MSAP和SAP。

4 参考文献

- Krüüner A, Yates MD, Drobniowski FA. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 811-818 [PMID: 16517859 DOI: 10.1177/0148607106030002143]
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 190-192
- 赵洪礼, 吴战军. 细胞因子与重症急性胰腺炎关系研究进展. *临床消化病杂志* 2010; 22: 61-63
- Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR, Shimosegawa T, Pandol SJ. Tumor necrosis factor- α mediates pancreatitis responses in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology* 2005; 129: 639-651 [PMID: 16083718 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.05.005]
- Denham W, Fink G, Yang J, Ulrich P, Tracey K, Norman J. Small molecule inhibition of tumor necrosis factor gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity. *Am Surg* 1997; 63: 1045-1049; discussion 1049-1050 [PMID: 9393251]
- Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 550-554 [PMID: 17376050 DOI: 10.1111/j.1440-1746.04752.x]
- Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohara H, Yamada T, Yamada H, Iida M, Nakazawa T, Ogasawara T, Uchida A, Hasegawa C, Miyaji M, Takeuchi T. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14: 1-8 [PMID: 8981500 DOI: 10.1097/00006676-199701000-00001]
- Laveda R, Martinez J, Munoz C, Penalva JC, Saez J, Belda G, Navarro S, Feu F, Mas A, Palazon JM, Sanchez-Paya J, Such J, Perez-Mateo M. Different profile of cytokine synthesis according to the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5309-5313 [PMID: 16149137]
- Han XC, Zhang YC, Wang Y, Jia MK. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 135-138 [PMID: 14607666]
- 陈洁, 王兴鹏, 刘丕, 吴恺, 于晓峰, 王根生. 持续性早期肠内营养对急性坏死型胰腺炎犬全身炎症反应的影响. *中华急诊医学杂志* 2005; 14: 717-721
- Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milnic N, Macfie J, Löser C, Keim V. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006; 25: 275-284 [PMID: 16678943 DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.019]
- Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II & gt; or =6). *Pancreatol* 2003; 3: 406-413 [PMID: 14526151]
- Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Breakdown of intestinal mucosa via accelerated apoptosis increases intestinal permeability in experimental severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2006; 135: 18-26 [PMID: 16603187 DOI: 10.1016/j.jss.2006.02.050]
- Marik PE. What is the best way to feed patients with pancreatitis? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 131-138 [PMID: 19300086 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328319910a]
- Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-291 [PMID: 22457421 DOI: 10.1177/0148607112440823]
- Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9: 440-448 [PMID: 18648135]
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). *中国实用内科杂志* 2013; 33: 530-535

同行评价
本文主要就早期EN与PN对SAP患者炎症因子水平、治疗效果及费用进行了对照研究, 进一步证实了早期EN对SAP治疗的有效性。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷

背景资料

慢性便秘是一种常见的慢性胃肠疾病, 由于其仅仅是一种症状学诊断, 所以行必要的定性检测十分必要。尤其是对于老年人这一特殊群体, 行结肠镜检查排除或确诊肠道肿瘤疾病显得更加意义重大。行结肠镜之前, 肠道准备十分重要, 而针对老年人基础状态差的特点, 我们需要找到一种患者容易接受且肠道清洁度较好的药物。

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷, 桂林市人民医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541002

苏燕波, 副主任医师, 主要从事消化内科疾病及超声内镜的操作及研究。

作者贡献分布: 唐建光与苏燕波负责论文研究的设计和论文写作; 廖日斌与徐婷负责资料收集; 苏燕波负责文章的审核、校对以及论文写作指导。

通讯作者: 苏燕波, 副主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市象山区文明路12号, 桂林市人民医院消化内科。

suyanbo19833@126.com

电话: 0773-2828712

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-19

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation

Yan-Bo Su, Jian-Guang Tang, Ri-Bin Liao, Ting Xu

Yan-Bo Su, Jian-Guang Tang, Ri-Bin Liao, Ting Xu, Department of Gastroenterology, Guilin People's Hospital, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yan-Bo Su, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guilin People's Hospital, 12 Wenming Road, Xiangshan District, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. suyanbo19833@126.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of lactulose oral solution for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation.

METHODS: One hundred and twenty elderly

patients with chronic constipation who would receive colonoscopy were randomly divided into either a lactulose group or a control group, with 60 cases in each group. The lactulose group was given lactulose oral solution for bowel preparation, and the control group used polyethylene glycol electrolyte powder for bowel preparation. Adverse reactions, tolerance and intestinal cleanness were compared for the two groups.

RESULTS: Patients in the lactulose group experienced adverse reactions such as abdominal distension, abdominal pain, fatigue, nausea, vomiting and dizziness, which were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). The number of patients whose enteric cleanliness reached grade I was significantly more in the lactulose group ($P < 0.05$); the number of grade II cases showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); and the number of grade III and IV cases were significantly more in the control group ($P < 0.05$). For drug tolerance, the percentage of patients who were completely tolerant was significantly higher in the lactulose group ($P < 0.05$), and the proportion of patients who were not tolerant was significantly higher in the control group ($P < 0.05$), although the proportion of patients who were partially tolerant had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation, and it can increase the bowel

同行评议者

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

cleansing quality and is well-tolerated, safe and effective.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lactulose; Polyethylene glycol electrolyte powder; Elderly; Bowel preparation

Su YB, Tang JG, Liao RB, Xu T. Lactulose oral solution is suitable for bowel preparation before colonoscopy in elderly patients with chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1180-1183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1180>

摘要

目的: 探讨乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者行结肠镜术前肠道准备中的清洁效果、不良反应及患者的耐受性。

方法: 随机选择桂林市人民医院老年慢性便秘需行结肠镜检查患者120例, 分为乳果糖组和对照组, 每组各60例, 乳果糖组使用乳果糖口服液进行肠道准备, 对照组使用复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备。在患者服药后对患者的不良反应、肠道清洁程度及耐受度进行评价。

结果: 两组患者在接受相应药物清洁肠道后, 乳果糖组患者出现腹胀、腹痛、乏力、恶心、呕吐和头晕等不良反应的比例明显少于对照组($P<0.05$)。两组患者在肠道清洁度方面, I 级的患者, 乳果糖组明显多于对照组($P<0.05$), II 级的患者两组比较差异无统计学意义($P>0.05$), III级和IV级的患者, 对照组明显多于乳果糖组患者($P<0.05$)。患者对于药物耐受度的比较上, 乳果糖组患者对于药物完全接受的比例明显多于对照组($P<0.05$), 而对照组不能接受的患者显著多于乳果糖组($P<0.05$), 两组患者对于药物部分接受的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 乳果糖口服液适合用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备, 其清洁肠道效果好, 不良反应少, 易被患者接受。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳果糖; 复方聚乙二醇电解质散; 老年; 肠道准备

核心提示: 乳果糖肠道准备肠道清洁度 I 级达 50.8%, 患者出现不良反应率为 27.5%。相对于使

用聚乙二醇可以显著降低不良反应率, 提高患者接受度, 同时提高肠道清洁度。

苏燕波, 唐建光, 廖日斌, 徐婷. 乳果糖口服液用于老年慢性便秘患者结肠镜术前肠道准备的效果. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1180-1183 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1180.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1180>

0 引言

慢性便秘患者常见粪便干结、偏硬, 伴有不同程度的腹胀、排便困难等^[1,2], 此类患者行结肠镜前的肠道准备难度较大, 肠道清洁度较差^[3,4]。尤其对于老年人这一特殊群体, 行结肠镜之前, 肠道准备十分重要, 而针对老年人基础状态差的特点, 我们尽可能选择一种不良反应小, 肠道准备后清洁度高的药物, 因此我们进行了以下研究。

1 材料和方法

1.1 材料 选取桂林市人民医院2013-03/2014-03收治的120例愿意接受该研究的老年慢性便秘且需要行结肠镜检查的患者, 随机分为乳果糖组和对照组。两组患者在进入研究组前, 均按照2013年中国慢性便秘诊治指南所要求诊断为慢性便秘。所有患者均不同程度的存在着排便次数减少、粪便干硬或排便困难的症状。两组患者在进入研究组前均已排除心、肝、肾器质性病变, 并于检查开始前签署知情同意书, 所有患者年龄最大76岁, 最小69岁。两组患者平均年龄为72.3岁±3.5岁和72.1岁±4.5岁, 慢性便秘病程分别为1.5年±1.0年和1.4年±1.2年, 两组患者平均年龄及平均病程差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 两组患者于行结肠镜检查前2 d均开始给予易消化无渣半流质饮食, 禁水果、蔬菜等食物, 检查前1 d晚餐后禁食一直到检查结束。乳果糖组患者于检查前2-3 d开始服用乳果糖口服液(利动, 北京韩美药品有限公司, 100 mL/瓶), 10-30 mL/次, 3次/d, 术前6 h乳果糖口服液100-200 mL口服, 饮温开水500-1000 mL。对照组患者于检查前6 h服用复方聚乙二醇电解质散, 使用方法为将2盒复方聚乙二醇电解质散溶于2000 mL温水中, 首次服用600 mL, 尔后每隔15 min服用250 mL, 在

□研发前沿
已经有多项研究证明乳果糖在幼儿结肠镜前肠道准备中应用较好, 不良反应较小, 且肠道清洁度高。

□相关报道
传统的肠道清洁剂如硫酸镁、聚乙二醇等容易产生可燃性气体或导致患者较为严重的水电解质紊乱以及导致患者产生较重的腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不适, 难以被老年患者接受。

创新点

本研究主要是研究乳果糖作为一种肠道准备药物应用于老年患者中的不良反应的发生情况和患者肠道清洁度的情况。

表 1 各种药物不良反应发生情况 (n)

分组	腹胀	腹痛	乏力	恶心	呕吐	头晕
对照组	37	35	18	22	9	9
乳果糖组	12 ^a	11 ^a	2 ^b	7 ^a	0 ^b	1 ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 2 两组患者肠道清洁度比较 (n)

分组	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组	38	42	35	5
乳果糖组	61 ^b	49	10 ^b	0 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表 3 两组患者对于药物耐受度比较 (n)

分组	完全接受	部分接受	不能接受
对照组	90	15	15
乳果糖组	110 ^a	10	0 ^a

^a $P<0.05$ vs 对照组.

2.5 h 内服完。

1.2.2 不良反应记录: 在患者开始服用药物开始询问患者有无不适如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、乏力、头晕等。然后将所有出现不良反应的例数记录。

1.2.3 患者耐受度评定: 患者完全耐受是指患者愿意再次接受肠道准备, 不恐惧肠道准备。部分接受是指患者虽然感受到肠道准备不适但是能够忍受。不能接受是指患者拒绝再次行肠道准备。

1.2.4 清洁度评定: 在行结肠镜检查时观察患者肠腔内清洁情况, 并对其进行评价。I 级为患者肠道准备良好, 全结肠未见粪渣, 或仅见少量清澈液体, 检查视野清晰, 检查过程中进镜和观察未被影响。II 级为肠道准备较好, 有少量粪渣或者肠腔内清澈液体较多, 视野较清晰, 进镜和观察未被影响。III 级为肠道准备欠佳, 肠壁上存有较多粪便, 或存在较多浑浊液体, 导致视野模糊, 进镜和观察受影响。IV 级为肠道准备不佳, 肠道内堆满糊状便或粪水, 难以进镜和观察。

统计学处理 所有数据采用 SPSS13.0 统计软件进行处理, 计量资料采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生情况 对照组在腹胀、腹痛、恶心这 3 种不良反应的发生率均显著高于乳果糖组 ($P<0.05$), 在乏力、呕吐和头晕方面的发生率上对照组也显著高于乳果糖组 ($P<0.01$) (表 1)。

2.2 肠道清洁度情况 对照组患者 III 级和 IV 级患者显著多于乳果糖组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 乳果糖组清洁度 I 级患者显著多于对照组 ($P<0.01$), 两组患者清洁度 II 级差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 2)。

2.3 患者对于药物耐受情况 在患者耐受度方面, 乳果糖组完全接受率显著高于对照组 ($P<0.05$), 对照组不能接受患者显著多于乳果糖组 ($P<0.05$), 两组患者在部分接受率方面差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

3 讨论

慢性便秘是一种较为常见的疾病, 但是他只是一种症状诊断, 特别是老年人, 结肠镜检查是一种特别必要进行的检查项目^[5]。对于老年慢性便秘患者, 由于其肠道蠕动较慢, 普通的肠道准备很难达到彻底清除肠道内有形成分和大部分液体的目的, 所以结肠镜检查前的清洁肠道效果不佳^[6,7]。并且, 普通的肠道准备方法主要是控制饮食、口服泻药和清洁灌肠。控制饮食是目前肠道准备都需要进行的必要步骤之一^[8]。而口服泻药目前多使用如硫酸镁、甘露醇等渗透性泻药, 这种泻药主要是通过高渗液起到导泻作用, 但是这种泻药容易导致水电解质紊乱及脱水^[9,10], 而且容易导致患者出现恶心、呕吐、腹痛等不适, 且容易产生较多气泡影响观察效果。而复方聚乙二醇电解质散虽然不会产生大量气体造成爆炸性危险, 也不易导致水电解质紊乱, 较容易产生腹痛、恶心、胀气的不良反应, 还有可能导致患者肠功能紊乱^[11], 本研究显示乳果糖组患者出现如恶心、

应用要点

乳果糖口服液口感较好, 不良反应发生率较低, 患者较易接受且肠道清洁度较高, 适用于老年患者。

呕吐、腹痛、腹胀、乏力、头晕等不良反应明显少于对照组($P<0.05$).

乳果糖口服液则是一种较为温和的清洁肠道准备药物. 它是一种人工合成的双糖, 不被小肠吸收, 升高肠腔内渗透压以阻止水分的吸收, 待到达结肠内经细菌作用转变为乳酸和醋酸, 继续维持肠腔内高渗透压, 使大便含水量增加, 同时分解产物使肠腔内pH值下降, 使肠蠕动加快及粪便软化, 因而增加肠内容积和肠蠕动促进排便. 由于其在分解代谢后无毒, 也不会产生可燃性气体, 同时口感好, 肠道刺激小, 较容易被患者接受所以更适合用于老年人和儿童. 我们的研究显示在肠道清洁度方面, 乳果糖组清洁度 I 级的患者显著高于对照组($P<0.05$), 清洁度 III 级和 IV 级患者显著少于对照组($P<0.05$), 而清洁度 II 级的两组患者比较差异无统计学意义. 乳果糖组在患者耐受率方面显著高于对照组, 特别在完全接受的比例显著高于对照组($P<0.05$).

总之, 乳果糖口服液是一种更适合老年慢性便秘患者用于肠道准备的药物, 其肠道清洁度高, 患者对肠道准备的耐受性较好, 安全有效, 值得临床推广使用.

4 参考文献

- 1 刘飞, 倪敏, 张金浩, 吴彬, 张莉, 王业皇, 丁义江. 磷酸钠灌肠剂用于肛肠外科手术前的肠道准备. 中华胃肠外科杂志 2004; 7: 297

- 2 Chung YW, Han DS, Park KH, Kim KO, Park CH, Hahn T, Yoo KS, Park SH, Kim JH, Park CK. Patient factors predictive of inadequate bowel preparation using polyethylene glycol: a prospective study in Korea. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 448-452 [PMID: 18978506 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181662442]
- 3 游雪梅, 莫新少, 詹爱丁, 钟鉴宏, 黎乐群. 不同洗肠药物用于肝癌术前肠道准备的安全性和有效性. 中国癌症防治杂志 2011; 3: 155-158
- 4 欧阳文献, 游洁玉, 陈昌斌, 陈志勇, 罗艳红, 赵红梅, 唐硕, 刘莉. 不同方式的肠道准备在儿童结肠镜检查中的效果观察. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 466-467
- 5 Masri Y, Abubaker J, Ahmed R. Prophylactic use of laxative for constipation in critically ill patients. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 228-231 [PMID: 20981183 DOI: 10.4103/1817-1737.69113]
- 6 涂天兰, 康明祥. 3种肠道准备方法对便秘患者结肠镜检查的效果分析. 现代医药卫生 2011; 27: 1488-1489
- 7 Shin EK, Park SJ, Kim KJ, Moon W, Park MI, Lim DH, Park EH, Lee JS. [Effect of combination pretreatment of polyethylene glycol solution and magnesium hydroxide for colonoscopy]. *Korean J Gastroenterol* 2010; 55: 232-236 [PMID: 20389176 DOI: 10.4166/kjg.2010.55.4.232]
- 8 陈洁, 李兆申, 姜泊, 吴仁培, 张文俊. 不同剂量磷酸钠盐口服溶液在结肠镜检查前肠道准备中的有效性及服用方法的研究. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 657-659
- 9 王秀娟, 刘希双, 张黎明, 王光兰, 毛涛, 刘华. 单剂量磷酸钠盐与聚乙二醇在结肠镜检查前肠道准备中的比较. 中国药房 2012; 23: 312-314
- 10 游雪梅, 莫新少, 黎乐群, 陈德凤, 钟丽, 陈似霞. 不同干预措施对肝癌焦虑患者术后免疫抑酸性蛋白和白细胞介素-6的影响. 中国癌症防治杂志 2010; 2: 42-45
- 11 谷静, 柏耀云, 姚素玉, 许建明. 磷酸钠口服液用于结肠镜检查肠道准备的临床观察. 安徽医药 2008; 12: 639-641

名词解释

便秘: 包括排便费力, 便硬或有便意而不能排便, 排便次数减少每周 <3 次, 大便少于35 g/d, 或排便不尽感.

同行评价

本文结合临床, 发现乳果糖口服液口感较好, 不良反应低, 患者较易接受且肠道清洁度高, 有一定的应用价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐

背景资料

近年来, 结直肠癌在我国的发病率逐年上升, 而且也逐年年轻化, 流行病学及临床研究均证实了炎症与肿瘤的相关性, 炎症因子与结直肠癌相关性的研究也得到国内外多位学者的报道。白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10基因多态性与结直肠癌相关性研究却较为少见, 且结论存在分歧, 故为进一步证实IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性与结直肠癌的相关性, 我们进行了此项研究。

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710061
 李红霞, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤发病机制的研究。
 作者贡献分布: 课题设计、主要实验、数据分析及文章起草由李红霞完成; 病例选择、样本收集、临床资料整理由李媛媛与郭秦乐完成; 文章修改和审阅由宋政军与和水祥完成。
 通讯作者: 李红霞, 副主任医师, 医学博士, 710061, 陕西省西安市雁塔区雁塔西路277号, 西安交通大学医学院第一附属医院消化内科。hongxia1105@126.com
 电话: 029-85323920
 收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-01-19
 接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi

Hong-Xia Li, Yuan-Yuan Li, Zheng-Jun Song, Shui-Xiang He, Qin-Yue Guo

Hong-Xia Li, Yuan-Yuan Li, Zheng-Jun Song, Shui-Xiang He, Qin-Yue Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hong-Xia Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Yanta District, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. hongxia1105@126.com
 Received: 2014-11-10 Revised: 2015-01-19
 Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To explore the association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer (CRC) in the population in Shaanxi, China.

METHODS: A case-control study was performed to compare the distribution of genetic frequencies and genotype of IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G among colorectal cancer patients ($n = 102$) and control healthy individuals ($n = 105$) using allele specific PCR (AS-PCR). The relationship between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer was explored.

RESULTS: There was a significant difference in the distribution of genotype of IL-8 -251A/T between the healthy control group and CRC group ($\chi^2 = 8.278$, $P = 0.016$). The genetic frequency of IL-8 -251A allele in CRC was 0.54 (111/204), which was significantly higher than that of the controls (0.43, 91/210) ($\chi^2 = 5.083$; $P = 0.024$). The subjects carrying AA genotype were more likely to suffer from CRC (OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23). Stratified analysis suggested that the association between the AA genotype of IL-8 -251A/T and the risk of CRC was more profound in subjects less than 55 years old and smokers. However, no difference was discovered in the distribution of genotype of IL-10 -1082A/G between the CRC group and healthy control group ($\chi^2 = 1.808$, $P = 0.405$).

CONCLUSION: The IL-8 -251AA genotype may be a risk factor of CRC in the population in Shaanxi, and people with A allele may be more likely to suffer from CRC, especially in those less than 55 years old and smokers. No correlation is found between IL-10 -1082A/G polymorphism and the risk of CRC.

同行评议者

许剑民, 教授, 上海市复旦大学附属中山医院普外科; 白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普外科

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; IL-8 -251A/T; IL-10 -1082A/G; Polymorphism

Li HX, Li YY, Song ZJ, He SX, Guo QY. Association between IL-8 -251A/T and IL-10 -1082A/G genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: A case-control study in a population in Shaanxi. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1184-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1184>

摘要

目的: 探讨陕西人群中白介素-8(interleukin-8, IL-8) -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与结直肠癌的遗传易感性。

方法: 采用病例对照研究的方法, 应用等位特异性聚合酶链式反应(allele specific polymerase chain reaction, AS-PCR), 分别检测102例结直肠癌患者和105例健康对照人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因分布, 运用 χ^2 检验的方法比较2个多态性位点中不同基因型与结直肠癌的易感性。

结果: 在陕西人群中, 结直肠癌组和健康对照组中IL-8 -251A/T位点的3种基因型分布差异有统计学意义($\chi^2 = 8.278$, $P = 0.016$), A等位基因在结直肠癌组中的频率高于对照组($\chi^2 = 5.083$, $P = 0.024$), 携带AA基因型的个体更易患结直肠癌(OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23); 分层分析显示: 携带A等位基因年龄<55岁或吸烟的个体, 相对于年龄 ≥ 55 岁或非吸烟者更易罹患结直肠癌($P = 0.003$)。两组间IL-10 -1082A/G位点的3种基因型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.808$, $P = 0.405$)。

结论: 相同环境条件下, 陕西人群中携带IL-8 -251A等位基因者增加结直肠癌发生的危险性, 尤其是在年龄<55岁及吸烟的个体中, 考虑IL-8 -251位点的SNP可能是结直肠癌的易感基因; IL-10 -1082A/G与结直肠癌的发病无明显相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; 白介素-8 -251A/T; 白介素-10 -1082A/G; 基因多态性

核心提示: 本文通过等位基因特异PCR(allele

specific PCR)技术检测并分析了陕西人群中白介素-8(interleukin-8, IL-8) -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性, 结果证实IL-8 -251位点的单核苷酸基因多态性与结直肠癌的发生相关; IL-10 -1082A/G则与结直肠癌的发病无明显相关性。

李红霞, 李媛媛, 宋政军, 和水祥, 郭秦乐. 陕西人群中IL-8、IL-10单核苷酸基因多态性与结直肠癌的易感性. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1184-1190 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1184.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1184>

□研究前沿
单核苷酸基因多态性与肿瘤相关性研究是目前的研究热点, 流行病学及临床研究均证实炎症与肿瘤的发生密切相关, 故近几年国内外多位学者研究了炎症因子基因多态性与肿瘤的相关性, 但IL-8、IL-10基因多态性与结直肠癌相关性研究结论存在分歧, 仍需进一步验证。

0 引言

结直肠癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 随着人们生活水平的提高, 饮食习惯与结构的改变, 加之人口老龄化趋势影响, 我国结直肠癌的发病率和死亡率增长迅速。目前, 关于癌症遗传易感性的研究变得越来越深入与广泛, 与癌症相关的易感基因的研究也成了目前的研究热点。流行病学与临床实验研究均发现炎症与肿瘤的发生密切相关, 白介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10作为重要的促炎因子与抑炎因子, 其启动子区域的单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)(IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G)与多种肿瘤的易感性相关, 但有关IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与结直肠癌相关性的研究却较为少见, 且结论存在争议。因此为了进一步验证IL-8 -251A/T与IL-10 -1082A/G与结直肠癌的相关性, 我们采用病例对照研究的方法, 应用等位特异性聚合酶链式反应(allele specific polymerase chain reaction, AS-PCR)以探讨IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与陕西人群中结直肠癌的关系, 为在基因水平研究结直肠癌的发病机制及筛选高危人群提供遗传学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2014-06在西安交通大学第一附属医院进行结肠镜检查并经病理活检确诊的结直肠癌患者102例作为病例组, 男性61例, 女性41例, 年龄<55岁的38例, ≥ 55 岁的64例, 其中结肠癌55例, 直肠癌47例; 选取同期到医院参加健康体检的105名志愿者设为健康对照组, 男性58例, 女性47例, 年龄<55岁49例,

■ 相关报道

Walczak等研究了IL-8 -251T/A、IL-13 -1112C/T基因多态性与炎症性肠病、结直肠癌的相关性,其结果显示IL-8 -251T/A基因型及A等位基因与炎症性肠病及结直肠癌相关;Mustapha等研究了马来西亚人中IL-8 -251T/A基因多态性与结直肠癌的相关性,结果表明,结直肠癌组中,AA基因型明显增高,-251AA纯合子者有较高的结直肠癌发生率(OR = 3.6);Tsilibidisk等研究发现,IL-10 -1082A/G基因多态性与结直肠癌相关,含G等位基因者会产生更多的IL-10,从而降低结直肠癌的发生率;Miteva等的研究发现IL-10 -1082A/G与结直肠癌的进展相关,相对于早期结直肠癌患者,进展期结直肠癌患者中G等位基因及GG基因型频率明显增高,而此基因多态性与结直肠癌的遗传易感性及预后无明显相关性。

表 1 IL-8、IL-10基因多态性位点引物序列及扩增片段大小

基因	引物序列	扩增产物大小(bp)
IL-8 -251A/T	F: (A) CCACAATTTGGTGAATTATCAAT	336
	F: (T) CCACAATTTGGTGAATTATCAAA	
	R: (common) TGCCCCTTCACTCTGTAAAC	
IL-10 -1082A/G	F: (A) ACTACTAAGGCTTCTTTGGGAA	258
	F: (G) CTACTAAGGCTTCTTTGGGAG	
	R: (common) CAGTGCCAACTGAGAATTTGG	

IL: 白介素。

表 2 病例组与对照组的一般情况比较 (n)

临床资料	病例组	对照组	χ^2 值	P值
性别			0.441	0.506
男性	61	58		
女性	41	47		
年龄(岁)			1.881	0.170
<55	38	49		
55	64	56		
家族史			2.556	0.110
有	8	3		
无	94	102		
吸烟史			3.153	0.076
有	21	33		
无	81	72		
饮酒史			1.559	0.212
有	29	22		
无	73	83		
肿瘤部位			-	-
直肠	47	0		
结肠	55	0		

≥55岁56例。所选病例组及对照组均为来自陕西西安市及周边市县。对研究人群的基本资料如吸烟、饮酒、肿瘤家族史等进行问卷调查并收集资料。DNA提取试剂盒购自中国天根生化科技(北京)有限公司;引物由上海Sangon Biotech股份有限公司合成;Tap酶由大连Takara公司提供;125 bp marker购自美国Takara公司。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及基因组DNA提取: 研究对象知情同意后,采集静脉血2 mL于EDTA抗凝管中,离心去血清后在剩下的细胞中加入300 μL人红细胞裂解液,混匀震荡3 min溶解红细胞,离心30 s沉淀白细胞,加入细胞裂解液后按TIANGEN公司说明书提取DNA。

1.2.2 PCR扩增目的片段: 参照文献[1]设计引

物(表1)。IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G扩增: 25 μL体系: ddH₂O 8.5 μL, Tap酶12.5 μL, 上下游引物各0.5 μL, DNA提取液3 μL。扩增循环参数: 94℃预变性4 min, 94℃ 30 s, 55℃ 30 s(IL-8 -251A/T), 58℃ 30 s(IL-10 -1082A/G), 72℃ 45 s, 循环35次, 72℃延伸7 min。每次PCR扩增均设立阴性对照。

1.2.3 基因型分析: 根据特定的引物是否能扩增出相应的片段, 确定是否存在该等位基因, 每个样本同时经两对引物(两个PCR扩增体系)扩增确定基因型, PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳确认基因型。为了提高AS-PCR检测该两个位点的准确性, 随机盲样抽取10%的样本, 再重复2次以提高AS-PCR的可靠性。

统计学处理 用SPSS17.0统计软件包进行统计分析, 采用 χ^2 检验进行各基因型频率的分布差异比较, 以比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(confidence interval, CI)表示相对危险度, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组一般情况的比较 结直肠癌和健康对照组在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、家族史等变量进行比较, 分布差异均无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.2 IL-8 -251A/T位点检测结果及基因型确定 样本分别经A和T引物对扩增后的阳性结果应为336 bp; 仅见A引物对扩增的片段为AA型, 均见相应的片段为AT型; 仅见T引物对扩增的片段为TT型; IL-8 -251A/T位点基因型的电泳结果(图1)。

2.3 IL-10 -1082A/G位点检测结果及基因型确定 样本分别经A和G引物对扩增后的阳性结果应为258 bp; 仅见A引物对扩增的片段为AA型, 均见相应的片段为AG型; 仅见G引物对扩增的

表 3 IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布

基因型	<i>n</i>	频率	对照数	频率	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
AA	24	0.24	10	0.09	3.84(1.44 - 10.23)	0.007
AT	63	0.62	71	0.68	2.7(1.20 - 6.09)	0.016
TT	15	0.14	24	0.23	Ref	
Allele A	111	0.54	91	0.43	1.56(1.059 - 2.300)	0.024
Allele T	93	0.46	119	0.57	Ref	

Ref: 参考值.

表 4 分层分析IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布

因素	IL-8 -251A/T			<i>P</i> 值	OR(95%CI)
	AA	AT	TT		
性别(病例/对照)					
男性	15/6	40/42	6/10	0.089	
女性	9/4	23/29	9/14	0.191	
年龄(岁, 病例/对照)					5.304(1.842 - 15.273)
<55	18/7	16/33	4/9	0.003	
≥55	6/3	47/38	11/15	0.360	
部位				0.120	
结肠	10	39	6		
直肠	14	24	9		
吸烟(病例/对照)					3.938(0.911 - 17.014)
是	9/4	8/14	4/15	0.003	
否	15/6	55/57	11/9	0.546	
饮酒(病例/对照)					
是	12/4	10/8	7/10	0.145	
否	12/6	53/63	8/14	0.144	

片段为GG型; IL-10 -1082A/G位点基因型的电泳结果(图2).

2.4 IL-8 -251A/T基因型和等位基因频率的分布 结直肠癌组和对照组IL-8 -251A/T的基因型和等位基因频率分布结果如表3. 经 χ^2 检验证实两组在基因型分布和等位基因频率之间的差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.278$, $P = 0.016$ 和 $\chi^2 = 5.083$, $P = 0.024$). 分层分析显示: 携带A等位基因年龄<55岁或吸烟的个体, 相对于年龄≥55岁或非吸烟者更易罹患结直肠癌($P = 0.003$)(表4).

2.5 IL-10 -1082A/G基因型和等位基因频率的分布 结直肠癌组和对照组IL-10 -1082A/G的基因型和等位基因频率分布结果如表5. 经 χ^2 检验证实两组在基因型分布和等位基因频率之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.808$, $P = 0.405$).

创新点

本研究主要通过等位基因特异PCR(allele specific PCR, AS-PCR)技术分析陕西人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性, 研究发现IL-8 -251位点的单核苷酸基因多态性与结直肠癌的高发相关; IL-10 -1082A/G则与结直肠癌的发病无明显相关性.

3 讨论

SNP是人类基因变异的最普遍形式, 近年来, 关于SNP与疾病易感性的研究已成为疾病遗传学研究的主要方面, 其有助于解释不同个体对多种疾病的易感性差异. 既往流行病学和肿瘤分子生物学研究表明炎症和肿瘤的发生密切相关. 炎症因子是参与炎症反应的重要物质, 其与肿瘤易感性的研究是目前的一个热点. IL-8^[2-8]、IL-10^[9-13]作为炎症因子家族的重要成员, 与多种肿瘤的相关性已得到证实, 如胃癌、食管癌、乳腺癌、口腔癌等, 但其与结直肠癌相关性的报道较少见, 且结论存在分歧. 因此本研究采用病例对照的研究方法, 进一步分析IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G与结直肠癌的相关性.

IL-8^[14]基因位于人类染色体4q12-21, 包含4个外显子、3个内含子及1个启动子区域, 其启动子区域存在1个SNP位点(-251A/T

应用要点
探讨IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G单核苷酸基因多态性与陕西人群中结直肠癌的关系, 可为在基因水平研究结直肠癌的发病机制及筛选高危人群提供遗传学依据。

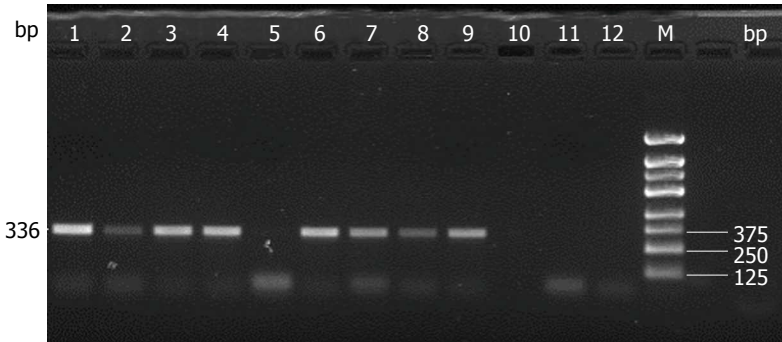


图 1 AS-PCR法扩增IL-8 -251A/T位点的基因型. 样本分别经A和T引物对扩增后显示的片段(1、3、5、7、9、11引物为A引物, 2、4、6、8、10、12引物为T引物); 1-4, 7, 8: 均见相应的片段, 故为AT型; 5, 6: 仅见T引物对扩增的片段, 故为TT型; 9, 10: 仅见A引物对扩增的片段, 故为AA型; 11, 12: 阴性对照; M: 125 bp Marker. AS-PCR: 等位基因特异PCR.

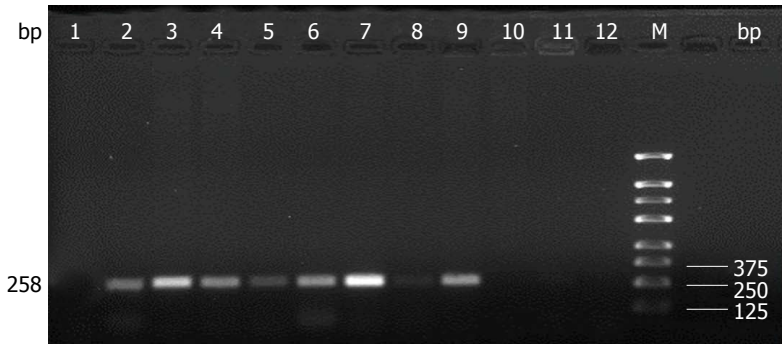


图 2 AS-PCR法扩增IL-10 -1082A/G位点的基因型. 样本分别经A和G引物对扩增后显示的片段(1、3、5、7、9、11引物为A引物, 2、4、6、8、10、12引物为G引物); 1, 2: 仅见G引物对扩增的片段, 故为GG型; 3-6: 均见相应的片段, 故为AG型; 7-10: 仅见A引物对扩增的片段, 故为AA型; 11, 12: 阴性对照; M: 125 bp Marker. AS-PCR: 等位基因特异PCR.

表 5 IL-10 -1082A/G基因型和等位基因频率的分布

基因型	病例数(n)	频率	对照数(n)	频率	P值
AA	26	0.25	20	0.19	0.405
AG	66	0.65	77	0.73	
GG	10	0.10	8	0.08	
Allele A	118	0.58	117	0.56	
Allele G	86	0.42	93	0.44	

rs4073), 研究证实-251A等位基因的存在会增加IL-8的血浆含量, 与多种肿瘤(胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌)的发生相关, 但国内外关于此位点与结直肠癌相关性的报道却少见. 国外学者Walczak等^[15]研究了IL-8 -251T/A、IL-13 -1112C/T基因多态性与炎症性肠病、结直肠癌的相关性, 其结果显示IL-8 -251T/A基因型及A等位基因与炎症性肠病及结直肠癌相关; 同年, Mustapha等^[16]研究了马来西亚人中IL-8 -251T/A基因多态性与结直肠癌的相关性, 结果表明, 结直肠癌组中, AA基因型明显增高, -251AA纯合

子者有较高的结直肠癌发生率(OR = 3.6), 同时证实A等位基因与结直肠癌的高发相关(OR = 1.32); 在本研究中, 我们发现结直肠癌组中IL-8 -251AA基因型及A等位基因的频数明显高于对照组(24/111 vs 10/91), 携带IL-8 -251AA基因型及A等位基因者更易患结直肠癌(OR = 3.84, 95%CI: 1.44-10.23; OR = 1.56, 95%CI: 1.059-2.300), 本实验结果与这两位研究者的研究结果相一致. 在本研究中我们进一步分析了性别、年龄及不良生活方式与结直肠癌的相关性, 结果显示结直肠癌组中, 年龄<55岁携带AA基因型的频数高于年龄≥55

岁者(18 vs 6), 携带AA基因型的年龄<55岁者相对于年龄≥55岁者, 结直肠癌的发病风险增加(OR = 5.304, 95%CI: 1.842-15.273)。近年来, 研究^[17]发现我国结直肠癌的发病率和死亡率增长迅速, 而且发病逐渐年轻化, 流行病学资料显示我国结直肠癌中位发病年龄为58岁, 比欧美等国家提前12-18年, 本研究发现<55岁的携带AA基因型的研究对象更易发生结直肠癌, 这可能与我国对外开放, 人民生活方式及饮食习惯的改变相关。另外结直肠癌是多因素疾病, 不良生活方式可增加结直肠癌的发病风险, 多数研究认为吸烟是结直肠癌发病的高危因素, 但未得出统一结论, 研究^[18]发现吸烟可能通过免疫抑制, 促进血管新生等机制促进结直肠癌的发生、发展, 本实验发现吸烟人群中, 携带AA基因型的研究对象更易发生结直肠癌(OR = 3.938, 95%CI: 0.911-17.014), 考虑吸烟与易感基因相互作用, 更增加了结直肠癌的发病风险。

Wang等^[19]利用Meta分析分析了IL-8 -251T/A基因多态性与癌症的相关性, 结果显示A等位基因携带者与胃癌、鼻咽癌、乳腺癌的高发相关, 与前列腺癌的低发相关, 而与结直肠癌及肺癌之间无相关性; 目前关于IL-8 -251A/T基因多态性与结直肠癌的相关性仍存在争议, 这可能与各项实验研究所选入种及样本量的差异相关。

IL-10^[20]是一种多功能的细胞因子, 他具有免疫抑制及抗血管生成的作用。编码IL-10的基因位于人类染色体1q31-1q32, 包括5个外显子及4个内含子。研究发现IL-10基因上存在多个多态性位点, 其中最主要的是启动子区域的3个SNP位点: -1082A/G、-819T/C、-592A/C, 这3个位点的突变可影响IL-10 mRNA的翻译从而影响IL-10的表达量。许多研究发现IL-10启动子区域的SNP与肿瘤的发生、发展相关。Tsilidis等^[21]也研究了IL-10基因多态性与结直肠癌的相关性, 研究发现, IL-10 -1082A/G基因多态性与结直肠癌相关, 含G等位基因者会产生更多的IL-10, 从而降低结直肠癌的发生率; Burada等^[22]研究发现IL-10 -1082A>G基因多态性与结直肠癌相关, AG基因型患者发生结直肠癌的机率低(OR = 0.63, 95%CI: 0.40-0.98), Miteva等^[23]的研究发现IL-10 -1082A/G与结直肠癌的进展相关, 相对于早期结直肠癌患者,

进展期结直肠癌患者中G等位基因及GG基因型频率明显增高, 而此基因多态性与结直肠癌的遗传易感性及预后无明显相关性; 在本实验中, 我们也发现IL-10 -1082A/G各基因型和等位基因频率的分布在结直肠癌及健康对照组中差异无统计学意义($P = 0.405$)。造成此争议的主要原因可能在于IL-10 -1082A/G在不同人群中的分布差异。

IL-8、IL-10作为炎症因子家族的重要成员, 其SNP与肿瘤的相关性已得到许多临床实验的研究, 但其与结直肠癌的研究少见, 且结论不统一, IL-8、IL-10 SNP在不同人群中的分布差异及各临床试验所选样本量的不同可能是造成结论差异的主要因素, 因此, IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G SNP与结直肠癌的遗传易感性仍需进一步的研究。

4 参考文献

- 1 陈占国, 何杰, 周武, 余志贤, 吴秀玲, 陶志华. 白细胞介素10-1082G/A位点单核苷酸多态性与膀胱癌的相关性. 医学研究杂志 2012; 41: 32-36
- 2 司马秀山, 李荣哲, 张昕. 白细胞介素8基因在口腔鳞癌中的表达及意义. 口腔颌面外科杂志 2013; 23: 95-97
- 3 Felipe AV, Silva TD, Pimenta CA, Kassab P, Forones NM. Interleukin-8 gene polymorphism and susceptibility to gastric cancer in a Brazilian population. *Biol Res* 2012; 45: 369-374 [PMID: 23558993 DOI: 10.4067/S0716-97602012000400007]
- 4 Huang Q, Wang C, Qiu LJ, Shao F, Yu JH. IL-8-251A/G polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1147-1150 [PMID: 21468699 DOI: 10.1007/s00432-011-0981-5]
- 5 陈瀚文, 王健. IL-8/R在胃癌中的作用及机制研究进展. 免疫学杂志 2013; 29: 447-451
- 6 Song JH, Kim SG, Jung SA, Lee MK, Jung HC, Song IS. The interleukin-8-251 AA genotype is associated with angiogenesis in gastric carcinogenesis in Helicobacter pylori-infected Koreans. *Cytokine* 2010; 51: 158-165 [PMID: 20621718 DOI: 10.1016/j.cyt.2010.05.001]
- 7 Snoussi K, Mahfoudh W, Bouaouina N, Fekih M, Khairi H, Helal AN, Chouchane L. Combined effects of IL-8 and CXCR2 gene polymorphisms on breast cancer susceptibility and aggressiveness. *BMC Cancer* 2010; 10: 283 [PMID: 20540789 DOI: 10.1186/1471-2407-10-283]
- 8 Wang Z, Wang C, Zhao Z, Liu F, Guan X, Lin X, Zhang L. Association between -251A/G polymorphism in the interleukin-8 gene and oral cancer risk: a meta-analysis. *Gene* 2013; 522: 168-176 [PMID: 23545310 DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.066]
- 9 Zhu H, Lei X, Liu Q, Wang Y. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects. *Cytokine* 2013; 61: 146-153 [PMID: 23558993 DOI: 10.4067/S0716-97602012000400007]

□名词解释

AS-PCR: AS-PCR方法设计了两条特异的正向引物和一条反向引物, 两条特异的正向引物的3'端碱基分别与SNP的两个碱基相同, 其中一条正向特异引物与一个亲本能完全匹配, 能与反向引物一起扩增出PCR产物;
单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP): 主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。他是人类可遗传的变异中最常见的一种。占有已知多态性的90%以上。

同行评价

本文通过AS-PCR技术检测并分析了陕西人群中IL-8 -251A/T、IL-10 -1082A/G的基因多态性与结直肠癌的相关性。文章总体思路明确, 结果鲜明。

- 23046617 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.09.009]
- 10 Liu J, Song B, Bai X, Liu W, Li Z, Wang J, Zheng Y, Wang Z. Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer* 2010; 10: 456 [PMID: 20735825 DOI: 10.1186/1471-2407-10-456]
- 11 孙风波, 张佃良, 郑红梅, 宋波. 血清IL-10水平及其基因-1082A/G位点单核苷酸多态性与胃癌癌恶病质的关系. *齐鲁医学杂志* 2010; 25: 189-191
- 12 李贞娟, 张彩凤, 韩宇, 文廷玉, 董良鹏, 张秀英. IL-10单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性研究. *山东医药* 2012; 52: 49-51
- 13 王艳, 李月红, 白梯斯, 李鸥. IL-10启动子区基因多态性对癌症的调节. *现代肿瘤医学* 2012; 20: 1752-1754
- 14 都超群, 张立玮. 白介素-8基因多态性与肿瘤易感性关系的研究进展. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1109-1112
- 15 Walczak A, Przybylowska K, Dziki L, Sygut A, Chojnacki C, Chojnacki J, Dziki A, Majsterek I. The IL-8 and IL-13 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *DNA Cell Biol* 2012; 31: 1431-1438 [PMID: 22741617 DOI: 10.1089/dna.2012.1692]
- 16 Mustapha MA, Shahpudin SN, Aziz AA, Ankathil R. Risk modification of colorectal cancer susceptibility by interleukin-8 -251T> A polymorphism in Malaysians. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2668-2673 [PMID: 22690076 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2668]
- 17 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 515-520
- 18 殷杰, 蔡全才, 李兆申. 吸烟与结直肠癌发病关系的研究进展. *胃肠病学* 2010; 15: 622-625
- 19 Wang Z, Liu Y, Yang L, Yin S, Zang R, Yang G. The polymorphism interleukin-8 -251A/T is associated with a significantly increased risk of cancers from a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7115-7123 [PMID: 24760271 DOI: 10.1007/s13277-014-1881-5]
- 20 李丹妮, 张佳骥, 马建忠. IL-10-1082基因多态性与中国人胃癌遗传易感性关系的荟萃分析. *中国医科大学学报* 2013; 42: 604-607, 611
- 21 Tsilidis KK, Helzlsouer KJ, Smith MW, Grinberg V, Hoffman-Bolton J, Clipp SL, Visvanathan K, Platz EA. Association of common polymorphisms in IL10, and in other genes related to inflammatory response and obesity with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1739-1751 [PMID: 19760027 DOI: 10.1007/s10552-009-9427-7]
- 22 Burada F, Dumitrescu T, Nicoli R, Ciurea ME, Rogoveanu I, Ioana M. Cytokine promoter polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Clin Lab* 2013; 59: 773-779 [PMID: 24133905]
- 23 Miteva LD, Stanilov NS, Deliysky TS, Stanilova SA. Significance of -1082A/G polymorphism of IL10 gene for progression of colorectal cancer and IL-10 expression. *Tumour Biol* 2014; 35: 12655-12664 [PMID: 25209180 DOI: 10.1007/s13277-014-2589-2]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



大连地区大肠癌临床流行病学特征

王朝晖, 金玉书, 陈智颖

王朝晖, 金玉书, 陈智颖, 大连市中心医院消化内科 辽宁省大连市 116033

王朝晖, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤早期诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由王朝晖与金玉书设计; 研究过程及数据分析由王朝晖与金玉书完成; 论文写作由王朝晖、金玉书及陈智颖完成。

通讯作者: 王朝晖, 主任医师, 116033, 辽宁省大连市沙河口区西南路826号, 大连市中心医院消化内科. wdl2000411@alinyun.com
电话: 0411-84412001-8523

收稿日期: 2014-10-03 修回日期: 2014-12-10

接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-03-08

Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian

Zhao-Hui Wang, Yu-Shu Jin, Zhi-Ying Chen

Zhao-Hui Wang, Yu-Shu Jin, Zhi-Ying Chen, Department of Gastroenterology, Dalian Central Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhao-Hui Wang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dalian Central Hospital, 826 Southwest Road, Shahekou District, Dalian 116033, Liaoning Province, China. wdl2000411@alinyun.com

Received: 2014-10-03 Revised: 2014-12-10

Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical and epidemiological characteristics of colorectal cancer (CRC) in Dalian, China from 2007-2011, and provide epidemiological evidence for early prevention and treatment of CRC.

METHODS: Clinical and epidemiological data for 993 newly treated CRC patients at Dalian Central Hospital from 2007 to 2011 were retrospectively reviewed. Clinical and pathological characteristics, treatment and prognosis of CRC were analyzed.

RESULTS: The average age of the 993 patients

with CRC was 66.7 years, and the ratio of male to female is 1.19 : 1. The prevalence of right colon cancer in females was higher than that in males ($P < 0.05$). The ulcer-type moderately differentiated adenocarcinoma was the most common type, and Ducks B, C and D disease accounted for 95.3%. Bloody stools, abdominal pain, and change in bowel habits were the most common clinical symptom (69.3%), and the most common complication was colorectal polyps. Patients with O-type blood accounted for 34.3%, and those with B-type blood accounted for 27.3%. Main treatment for CRC was surgical operation (82.5%), and the most common site of metastasis was the liver (42.4%). Postoperative recurrence was most commonly seen at 18 mo (76.9%). Joint detection of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199) (>60%) was better than detection of either marker in the diagnosis of the disease.

CONCLUSION: Patients with newly diagnosed CRC usually have middle-late stage disease in Dalian, and the median age of onset is 69 years. Bloody stools, abdominal pain, and change in bowel habits are the most common clinical symptoms, and the most common complication is colorectal polyps. The main treatment for CRC is surgical operation, and the most common site of metastases is the liver. The constituent ratio of poorly-moderately differentiated adenocarcinoma increases, and the poorly differentiated adenocarcinoma has a decreasing trend.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Epidemiology;

背景资料

大肠癌为临床常见疾病, 通过分析2007-2011年大连地区大肠癌临床流行病学特征, 为大肠癌的早期防治提供流行病学依据。

同行评议者

侯风刚, 副主任医师, 副教授, 上海中医药大学附属中医医院肿瘤科

研究前沿

分析地域性大肠癌临床流行病学特征, 对当地大肠癌防治会提供更有针对性资料。

Clinical features; Dalian

Wang ZH, Jin YS, Chen ZY. Clinical and epidemiological features of colorectal cancer in Dalian. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1191>

摘要

目的: 探讨2007-2011年大连地区大肠癌临床流行病学特征, 为大肠癌的早期防治提供流行病学依据。

方法: 采用回顾性调查方法, 分析大连市中心医院住院的993例初次就诊大肠癌患者的临床流行病学资料, 分析其临床及病理特点、相关诊治及预后。

结果: 993例大肠癌患者发病平均年龄66.7岁, 男女比例为1.19:1。直肠是大肠癌常见部位(42.8%), 女性右半结肠癌患病率显著高于男性($P<0.05$)。溃疡型中分化腺癌是最常见的病理类型, 患者初诊时Dukes分期B、C、D期共占95.3%。便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状(69.3%), 其最常见的合并疾病是大肠息肉。O型血患者占34.3%、B型血占27.3%。治疗大肠癌的主要方法是外科手术(82.5%), 最常见的转移部位肝脏(42.4%), 复发最常发生在术后18 mo内(76.9%)。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)联合检测率($>60\%$)优于单一指标的检测。

结论: 大连地区大肠癌患者中位发病年龄69岁, 就诊时多为临床中晚期, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状, 最常见的合并疾病是大肠息肉, 肝脏是最常见的转移部位, 外科手术治疗仍是大肠癌的主要治疗手段, 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌; 流行病学; 临床特征; 大连

核心提示: 本组资料显示: 大肠癌患者发病平均年龄66.7岁, 直肠是大肠癌常见部位, 中分化腺癌是最常见的病理类型, 初诊时多处于临床中晚期, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的临床症状, 最常见的合并疾病是大肠息肉, 治疗大肠癌的主要方法是外科手术, 最常见的转移部位肝脏。

相关报道

侯君谊、王朝晖等也是针对大连地区不同大肠癌人群的流行病学分析。

王朝晖, 金玉书, 陈智颖. 大连地区大肠癌临床流行病学特征. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1191-1195 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1191.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1191>

0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤, 包括结肠癌和直肠癌。在美国、加拿大、丹麦等北美和西欧发达国家的发病率较高^[1], 2003年美国大肠癌新发展病例数和死亡率均居第3位。我国大肠癌的总发病率略低于欧美国家, 已跃居第4-5位, 死亡率居癌症死亡原因第4位^[2]。据上海资料显示, 我国大肠癌每年以4.2%递增^[3]。我们回顾性调查了2007-01/2011-12 5年间于大连市中心医院住院经结肠镜检查及病理证实的大肠癌患者, 分析其临床规律及病理特点、相关诊治及预后, 为广大临床医生和科研工作者提供大肠癌的临床流行病学资料。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性选择2007-01-01/2011-12-31于大连市中心医院住院的经结肠镜及病理证实的大肠癌患者为研究对象。从大肠癌的发病年龄、病变部位、病理类型、Dukes分期、临床表现、合并疾病、ABO血型、治疗方式、复发与转移、肿瘤标志物这十个方面分析大肠癌的临床特征及病理特点, 以了解大肠癌的临床发病特点和规律。

1.2 方法 诊断标准及临床评价: 大肠癌的诊断标准以结肠镜及病理组织学检查为依据。将大肠癌的病变部位分为直肠、直肠乙状结肠交界、乙状结肠、升结肠、肝曲、横结肠、脾曲、降结肠、回盲部、左半结肠(包括乙状结肠、脾曲、降结肠)和右半结肠(包括升结肠、肝曲、横结肠、回盲部)来评价。将大肠癌的病理分为高分化、高-中分化、中分化、中-低分化、低分化腺癌和黏液腺癌、黏液细胞癌和印戒细胞癌八类。分期评价-Dukes分期标准: A期: 肿瘤局限于黏膜和黏膜下层; B期: 肿瘤穿透肠壁, 但无淋巴结转移; C期: 有淋巴结转移, 但无远处转移; D期: 有远处转移。

统计学处理 检验总体年龄数据分布是否为正态分布用One-Sample K-S检验, 计量资料的统计描述用mean±SD表示, 两组计量资料之间比较采用t检验, 多组之间计量资料采用

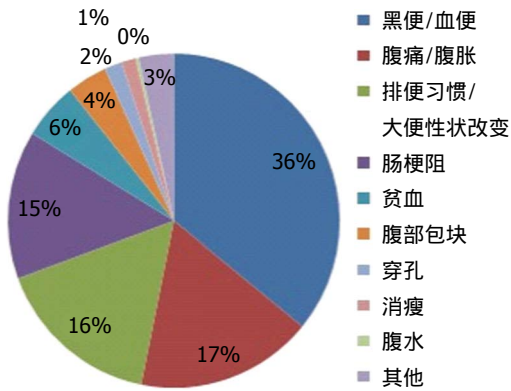


图1 大肠癌患者临床症状直观图。

One-way ANOVA方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验或非参检验, 关联性分析采用 χ^2 检验。统计学处理均在SPSS17.0统计软件上完成。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 发病年龄 所有检出的大肠癌患者年龄分布是左偏态分布资料, 最小者14岁, 年龄最大者93岁, 中位发病年龄69岁, 平均发病年龄为66.7岁 \pm 12.7岁。2007年为65.4岁 \pm 12.4岁, 2008年为67.4岁 \pm 12.8岁, 2009年为66.0岁 \pm 13.3岁, 2010年为67.4岁 \pm 12.5岁, 2011年为67.0岁 \pm 12.5岁。5年间年龄差异无统计学意义($P = 0.42$)。男性平均发病年龄为62.5岁 \pm 13.8岁, 女性平均发病年龄为63.5岁 \pm 12.7岁, 二者间差异无统计学意义($P > 0.05$)。大肠癌患者病例数为男性多于女性(1.19 : 1)。

2.2 病变部位 993例大肠癌中直肠癌共425例(42.8%), 然后依次为乙状结肠153例(15.4%)、升结肠111例(11.2%)、肝曲85例(8.6%)、回盲部57例(5.7%)、横结肠41例(4.1%)、脾曲36例(3.6%)、降结肠35例(3.5%)、直肠乙状结肠交界14例(1.4%)。右半结肠癌294例(29.6%), 左半结肠癌223例(22.5%), 右半结肠癌多于左半结肠癌。女性右半结肠癌发病率(33.1%)高于男性(26.7%), 差异有统计学意义($P = 0.01$)。

2.3 病理类型 病理分型中以腺癌最多见, 共861例(占86.7%), 其次为黏液腺癌(8.3%)、黏液细胞癌即印戒细胞癌(3.6%)、类癌(0.6%)、其他类型癌(包括浆液性乳头状瘤、腺鳞癌、黑色素瘤、恶性间质瘤、鳞癌等)(0.8%)。腺癌中, 高分化腺癌占全部病理类型的1.7%, 高-中分化腺癌占1.4%, 中分化腺癌占39.8%, 中-低分化腺癌占21.7%, 低分化占10%。684例术后

肉眼分型中, 溃疡型最多见568例(占83%), 隆起型/菜花型87例(12.7%), 蕈伞型25例(3.7%), 其他类型4例(浸润型等占0.6%)。2007-2011年低分化腺癌的构成百分比分别为13.64%、19.67%、14.89%、14.29%和8.04%, 呈现明显下降趋势; 中-低分化腺癌构成百分比分别为24.24%、21.31%、26.24%、34.69%和34.67%, 呈上升趋势。

2.4 Dukes分期 919例大肠癌根据Dukes分期, A期43例(4.7%), B期330例(35.9%), C期278例(30.3%), D期268例(29.2%), 其中B、C、D期共876例, 占95.3%。据统计, 大肠癌患者A期的5年生存率超过90%, 分期愈晚, 预后愈差。

2.5 临床表现 993例大肠癌患者中, 便血、腹痛、大便习惯改变是大肠癌最常见的症状, 共占69.3%。黑便/血便356例(35.9%), 腹痛/腹胀/腹部不适171例(17.2%), 排便习惯/大便性状改变161例(16.2%), 肠梗阻143例(14.4%), 贫血55例(5.5%), 腹部包块39例(3.9%), 穿孔17例(1.7%), 消瘦14例(1.4%), 腹水3例(0.3%), 其他症状入院(发热、腰背痛、咳嗽等)34例(3.4%)(图1)。右半结肠癌则更常出现腹痛、贫血、腹胀、腹部包块和体质量下降等症状, 而左半结肠癌则更常出现血便和排便习惯改变。便血症状最常见于直肠, 425例直肠癌中, 346例做便潜血试验, 其中阳性278例(80%)。

2.6 合并疾病 (1)大肠息肉: 993例大肠癌患者中, 行肠镜检查的共826例, 合并肠息肉共283例, 其中伴单发息肉141例, 伴多发息肉142例; 息肉大小 < 1 cm居多, 恶变率最高的仍然为绒毛状腺瘤, 其次为绒毛管状腺瘤, 管状腺瘤恶变率最低; (2)其他合并疾病前4位的有: 肝肾囊肿、高血压胆囊肿、肝内外胆管结石、糖尿病(图2)。

2.7 血型 针对835名患者统计了血型。其中A型血244例(29.2%), B型共228例(27.3%), O型血286例(占34.3%), AB型77例(9.2%), 大肠癌患者ABO血型分布结果为O>A>B>AB, O型血人患大肠癌的比率高于正常水平, 而B型血人患大肠癌比率低于正常人群, ABO血型是一种较稳定的遗传性状, 大肠癌的发生可能与血型有关。

2.8 治疗方式 993例大肠癌患者中, 819例行手术治疗(82.5%), 其中行结肠癌根治术394例, 直肠癌行经腹直肠癌根治术(Dixon术)169例, 经腹会阴联合直肠癌根治术(Miles术)62

创新点

本研究从大肠癌的发病年龄、病变部位、病理类型、Dukes分期、临床表现、合并疾病、ABO血型、治疗方式、复发与转移、肿瘤标志物这十个方面分析大肠癌的临床特征及病理特点, 以了解大肠癌的临床发病特点和规律, 资料详实。

应用要点

大连地区大肠癌患者就诊时多为临床中晚期; 中位发病年龄是69岁; 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势; 其最常见的合并疾病是大肠息肉。

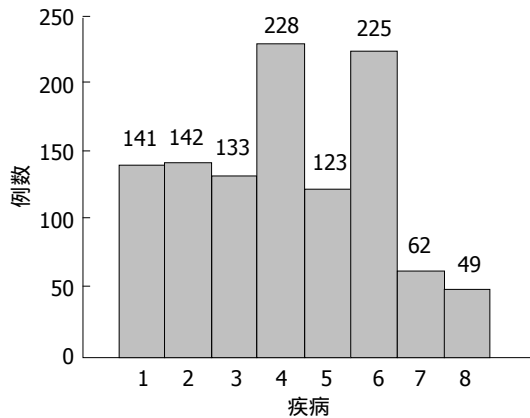


图2 主要合并疾病频数直观图。1: 单发大肠息肉; 2: 多发大肠息肉; 3: 胆囊结石/肝内外胆管结石; 4: 肝肾囊肿; 5: 糖尿病; 6: 高血压; 7: 慢性阑尾炎; 8: 脑血栓。

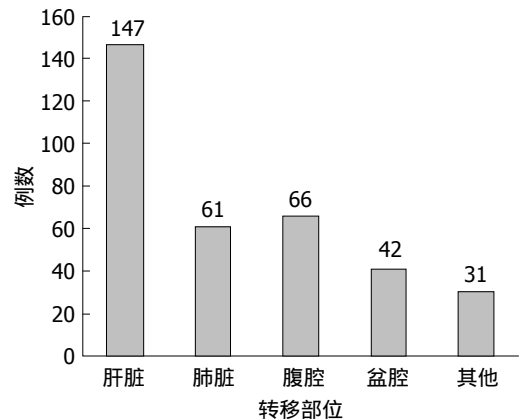


图3 大肠癌常见转移部位直观图。

表1 CEA和CA199在大肠癌中表达的相关性

CEA	CA199		合计
	+	-	
+	138	311	449
-	25	312	337
合计	163	623	786

+表示阳性; -表示阴性。

例, 经腹直肠癌切除、远端关闭、近端造瘘术(Hartman术)40例, 全直肠系膜切除术(TME术)32例。255例行手术+辅助治疗, 共174例行手术以外的其他辅助治疗。目前大肠癌的治疗仍以外科手术治疗为主。

2.9 复发与转移 大肠癌患者转移部位以肝转移最多见, 147例(42.4%)。其次, 肺转移61例(17.6%), 腹腔转移66例(19%), 盆腔42例(12.1%), 其他部位(骨、脑、锁骨上下淋巴结、胰腺、肾上腺等)31例(8.9%)(图3)。993例大肠癌患者共108例复发, 大多在术后2 mo到5年不等, 但最常发生在术后18 mo内(76.9%)。

2.10 CEA和CA199 993例大肠癌患者中, 检测肿瘤标志物的共786例, 阳性的共474例, 其中两者均阳性的138例, 单纯CEA阳性的311例, 单纯CA199阳性的25例, 两者均阴性312例。CEA阳性检出率57.1%, 两者联合检出率则超过60.0%。在复发患者中, CEA阳性率72.2%(77/108), 阳性率提高了15.1%。分析得出CEA优于CA199的检测, 两项联合阳性率优于单项检测结果, CEA在大肠癌复发中的阳性率亦明显提高(表1)。

3 讨论

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 全世界范围内男女的大肠癌的发病率均处于恶性肿瘤的第3位。本次研究993例大肠癌患者中位发病年龄69岁, 总体上男性大肠癌发生率比女性略高(1.19:1) ($P>0.05$), 与国内其他文献报道结果相似^[2,4,5]。

不同国家和地区的大肠癌在各肠段分布情况存在很大差异, 如美国结肠癌的发病率明显高于直肠癌, 约为2.58:1, 而在我国则相反, 国内大部分报道显示直肠癌约占大肠癌的50%左右^[6-8]。究其原因, 中国人大肠癌发生部位的差异可能与膳食结构、社会经济、生活方式和水平、居住环境、人种、遗传等多种因素有关。有文献[9]指出, 随时间推移大肠癌的病变部位近端化, 本研究亦发现直肠癌所占比例略降低。本研究显示直肠癌是大肠癌的最常见部位, 右半结肠癌略多于左半结肠癌, 女性右半结肠的患病率较男性高。

本研究显示, 大肠癌的病理类型中, 腺癌为最常见的病理分型, 腺癌中又以中分化腺癌最多见。大体分型中, 溃疡型最多见。50-79岁为各种腺癌发病年龄的高发段, 5年间有中低分化腺癌的发病率增加、低分化腺癌减少的趋势。而国内有关报道^[10]指出: 目前随着年龄增加和时间推移, 高中分化腺癌发病率增加, 低分化腺癌发病率降低, 略不同于我们的研究, 考虑原因可能与本次调查研究的样本相对较少, 调查年限相对较短有关。993例大肠癌患者的Dukes分期B、C、D期最多, A期仅占4.7%。与国内部分研究^[10]不一致, 原因可能与下列因素有关: (1)所采用的分析方法不同。Dukes分期与年龄分组均为等级资料, 大肠癌患者的Dukes分期与发病年龄的相关性分析为等级资

料的相关性分析, 而本组资料采用卡方检验; (2)地区间的差异. 本研究发现大肠癌确诊时多处于中晚期, 分期越晚, 预后越差, 死亡率越高.

本次研究显示便血、腹痛、排便习惯改变是大肠癌患者就诊时最常见的症状, 临床症状的出现与否与肿瘤发生部位密切相关, 此研究结果与国内有关文献报道一致^[8]. 对肉眼血便患者应常规作直肠指检和结肠镜检查已成为共识. 大肠癌早期诊断的金标准仍是电子结肠镜检查及病理组织学检验^[11]. 大肠腺瘤-非典型增生(癌前病变)-大肠癌的演变模式现已成为共识. 本研究993例大肠癌患者中, 合并结肠息肉共283例, 恶变率最高的仍然为绒毛状腺瘤. 大肠癌合并高血压、糖尿病、胆囊结石/肝内外胆管结石、慢性阑尾炎、肝肾囊肿的发病率也高, 可能是大肠癌发病的危险因素, 尚待进一步研究.

从本研究统计的835例大肠癌患者血型中发现, 患者ABO血型分布结果为O>A>B>AB, 且发现O型血人对大肠癌具有易患性, 而B型血人则少发大肠癌, 与国内有关报道一致. 通过对大连地区大肠癌患者血型相关性的研究, 对本地区大肠肿瘤的发生、发展、预防和治疗都能起到积极的作用.

目前, 针对大肠癌的治疗方法主要是采取外科根治性手术与放化疗、中医中药治疗以及生物、免疫治疗等结合的综合治疗方法^[12-15], 但外科手术仍是首选治疗, 也是根治大肠癌的唯一手段^[13,15]. 本研究中行手术治疗的占82.5%, 与国内相关报道结果基本一致. 993例Dukes D期大肠癌患者中, 肝脏是最常见的转移部位. 大肠癌患者复发多发生在1-2年内, 是否复发和有无转移是影响肿瘤预后的最主要因素.

本研究比较CEA和CA199的诊断结果, 两者联合检测在大肠癌初诊中的阳性率可明显提高, 明显优于单项检测结果, 此结论与国内相关文献报道一致^[16,17]; 同时CEA是大肠癌复发的重要监测指标, 一般比临床确诊复发早

3-12 mo.

总之, 本研究是以2007-2011年期间于大连市中心医院住院的大肠癌患者群体为研究对象, 在一定程度上代表了大连地区大肠癌患者的整体情况, 为广大临床医生和科研工作者提供了大连地区的临床流行病学资料, 对大肠癌针对性的预防及早期诊断、早期治疗具有重要的临床意义.

4 参考文献

- 1 方年富, 余恕玉. 景德镇市大肠癌464例内镜及病理分析. 中国社区医师 2009; 17: 178
- 2 张渊智, 李世荣, 盛剑秋, 虞弘, 董树强, 张帆, 赖苇, 罗志刚. 594例原发性结直肠癌患者的临床流行病学研究. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 2: 103-107
- 3 赖少清, 鞠凤环, 王贵齐, 贺舜, 倪晓光, 张蕾, 于桂香, 张月明, 李晓燕. 2004-2008年704例大肠癌临床流行特征. 中国肿瘤 2010; 19: 111-113
- 4 刘清池, 史江娟. 264例大肠癌临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 45-47
- 5 李德禄, 吴春晓, 郑莹, 仲伟鉴, 吴凡. 上海市2003-2007年大肠癌发病率和死亡率分析. 中国肿瘤 2011; 20: 413-418
- 6 何裕隆, 彭建军, 肖萍, 张常华, 詹文华, 蔡世荣, 卢利峰, 汪建平. 老年大肠癌659例的临床及病理特点分析. 中华普通外科杂志 2007; 22: 434-436
- 7 段思佳, 曾庆黎. 大肠癌58例临床分析. 实用临床医学 2010; 11: 45-47
- 8 胡华元, 姚艳梅, 王捷鹏, 林文禄, 黄志辉. 广东惠东地区结直肠癌的发病特点. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1195-1198
- 9 宋其海, 杨洪亮, 朱洪春. 内镜诊断425例大肠癌临床分析. 中国医药导刊 2010; 12: 235-237
- 10 陆宝钿. 大肠癌临床特征的变化趋势. 吉林医学 2014; 35: 321-322
- 11 王新颖. 对当前大肠癌筛查策略和方法的评析. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 71-76
- 12 王海霞, 李士新. 大肠癌临床诊疗新进展. 延安大学学报 2012; 10: 40-43
- 13 张贝克, 白松. 大肠癌治疗进展. 中国老年保健医学 2013; 11: 42-45
- 14 付金金, 林英豪, 肖冰. 大肠癌的综合治疗. 现代消化及介入诊疗 2013; 18: 115-118
- 15 张洪伟. 大肠癌的外科治疗. 中国肿瘤 2011; 20: 190-193
- 16 蒋晓婷. 血清肿瘤标志物联合检测在大肠癌诊断中的价值. 肿瘤学杂志 2010; 16: 97-99
- 17 任金冬, 任峰, 周希科, 宋明旭. 联合检测血清肿瘤标志物在大肠癌诊断中的价值. 中外医学研究 2012; 10: 36-38

□同行评价
本文的研究有一定的临床指导意义和学术价值.

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响

杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹

背景资料

随着人民饮食习惯及生活方式的改变, 直肠癌的发病率呈逐渐上升的趋势, 其中低位直肠癌约占75%, 以经典的Miles手术并作永久性结肠造口是目前主要的治疗选择。术后永久性的结肠造口虽然改善了疾病的预后, 但是改变了患者正常的身体形象和排便方式, 严重影响其生活质量, 也影响了患者出院后遵医行为的依从性, 不利于造口的康复。

杨蓉, 蔡薇丹, 台州市路桥中医院护理部 浙江省台州市 318050

杨花荣, 荆州市中心医院外科 湖北省荆州市 434020

杨蓉, 副主任护师, 主要从事临床护理的研究。

作者贡献分布: 本文主要由杨蓉完成; 杨花荣与蔡薇丹参与完成。

通讯作者: 杨蓉, 副主任护师, 318050, 浙江省台州市路桥区东路桥大道101号, 台州市路桥中医院护理部。

yangrong6911@163.com

电话: 0576-82595078

收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2015-01-02

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer

Rong Yang, Hua-Rong Yang, Wei-Dan Cai

Rong Yang, Wei-Dan Cai, Department of Nursing, Luqiao Chinese Medical Hospital of Taizhou City, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Hua-Rong Yang, Department of Surgery, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434020, Hubei Province, China

Correspondence to: Rong Yang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Luqiao Chinese Medical Hospital of Taizhou City, 101 East Luqiao Avenue, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. yangrong6911@163.com

Received: 2014-10-24 Revised: 2015-01-02

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of team support training on rehabilitation in stoma patients with rectal cancer.

METHODS: Two hundred and ten rectal carcinoma patients who underwent stoma creation at Luqiao Traditional Chinese Medicine Hospital of Taizhou City from

January 2011 to December 2013 were randomly divided into either an observation group ($n = 105$) or a control group ($n = 105$). Patients in the control group were followed by telephone and given conventional health guidance. Patients in the observation group joined team support training once a week (at least 8 wk) and were followed by telephone every week. Compliance behavior, the city of hope-quality of life-ostomy questionnaire (COH-QOL-OQ) score, the general self-efficacy scale (GSES) score and rehabilitation were compared between the two groups 6 mo later.

RESULTS: The rates of compliance behavior including correct stoma nursing, timely replacement and cleaning of ostomy bag, daily regular defecation training, keeping optimistic attitude, actively integrating into society, bland diet, appropriate outdoor rehabilitation exercise, active consultation, and regular reexamination in the observation group were significantly superior to those in the control group (93.3% vs 77.1%, 95.2% vs 81.0%, 85.7% vs 65.7%, 94.3% vs 79.0%, 91.4% vs 73.3%, 89.5% vs 75.2%, 87.6% vs 71.4%, 90.5% vs 67.6%, 88.6% vs 69.5%, $P < 0.01$). The scores of physiological, psychological, social, spiritual dimensions and total score of COH-QOL-OQ in the observation group were significantly superior to those in the control group (7.15 ± 3.01 vs 6.12 ± 2.56 , 6.55 ± 2.95 vs 5.49 ± 2.62 , 6.20 ± 3.14 vs 5.02 ± 2.95 , 6.87 ± 3.08 vs 5.76 ± 2.71 , 6.65 ± 3.17 vs 5.52 ± 2.91 , $P < 0.01$). The total score and rate of high level GSES in the observation group were significantly superior to those in the control group (0.91 ± 0.81 vs 2.55 ± 0.86 ,

同行评议者
王娅兰, 教授, 重庆
医科大学基础医
学院病理教研室

61.9% vs 41.9%, $P < 0.01$). The incidences of complications including peristomal infection, stoma stenosis, parastomal hernia, stomal injury, and stoma prolapse in the observation group were significantly lower than those in the control group (3.81% vs 16.19%, 6.67% vs 25.71%, 2.86% vs 15.24%, 0.01% vs 13.33%, $P < 0.01$). The rates of regular defecation, defecation intention, and normal stool character in the observation group were significantly superior to those in the control group (81.9% vs 61.0%, 87.8% vs 62.9%, 82.9% vs 61.0%, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Team support training could improve self-care ability, self-efficacy and quality of life in stoma patients with rectal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Team support training; Rectal cancer; Stoma; Rehabilitation

Yang R, Yang HR, Cai WD. Effect of team support training on rehabilitation of stoma patients with rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1196-1201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1196>

摘要

目的: 探讨团队支持训练对直肠癌造口患者出院后的康复效果的影响。

方法: 选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院收治的210例直肠癌造口患者为研究对象, 随机分为观察组($n = 105$)和对照组($n = 105$)。对照组出院后给予常规的电话随访及健康指导, 观察组患者出院后参加1次/wk的团队支持训练(至少持续8 wk), 然后每周进行电话随访。比较6 wk后患者的遵医行为、造口患者生活质量问卷(city of hope-quality of life-ostomy questionnaire, COH-QOL-OQ)得分、一般自我效能感量表(general self-efficacy scale, GSES)得分及康复效果。

结果: 观察组在正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练、保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊等各个行为上的遵医比例均显著优

于对照组(93.3% vs 77.1%, 95.2% vs 81.0%, 85.7% vs 65.7%, 94.3% vs 79.0%, 91.4% vs 73.3%, 89.5% vs 75.2%, 87.6% vs 71.4%, 90.5% vs 67.6%, 88.6% vs 69.5%, $P < 0.01$)。观察组COH-QOL-OQ量表的生理、心理、社会、精神等4个维度得分及总分均显著高于对照组(7.15 ± 3.01 vs 6.12 ± 2.56 , 6.55 ± 2.95 vs 5.49 ± 2.62 , 6.20 ± 3.14 vs 5.02 ± 2.95 , 6.87 ± 3.08 vs 5.76 ± 2.71 , 6.65 ± 3.17 vs 5.52 ± 2.91 , $P < 0.01$)。观察组GSES总分、高等比例均显著高于对照组(2.91 ± 0.81 vs 2.55 ± 0.86 , 61.9% vs 41.9%, $P < 0.01$)。观察组在造口感染、造口狭窄、造口旁疝、造口损伤、造口脱垂等造口并发症的发生率显著低于对照组(3.81% vs 16.19%, 6.67% vs 25.71%, 2.86% vs 15.24%, 0.01% vs 13.33%, $P < 0.01$)。观察组在相对固定时间内排便、排便前有便意、大便成形等排便状况的比例上均显著优于对照组(81.9% vs 61.0%, 87.8% vs 62.9%, 82.9% vs 61.0%, $P < 0.01$)。

结论: 团队支持训练可以明显地提高直肠癌造口患者的自护能力以及自我效能, 改善其生活质量, 康复效果较为满意, 值得临床推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 团队支持训练; 直肠癌; 造口; 康复

核心提示: 本研究首次将团队支持训练方法应用于直肠癌造口患者出院后的康复过程中, 由医生、护士、社会工作者组成的团队可以从多个方面提供专业的指导, 明显改善患者的生活质量及自我效能感, 促进造口的康复。

杨蓉, 杨花荣, 蔡薇丹. 团队支持训练对直肠癌造口患者康复效果的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1196-1201 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1196.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1196>

0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 低位直肠癌约占75%, 目前其治疗方法仍然是以经典的Miles手术、作永久性结肠造口为主。术后永久性的结肠造口虽然改善了疾病的预后, 但是改变了患者正常的身体形象和排便方式, 给患者带来了身心和社会功能方面的问题, 严重影响其生活质量^[1-3], 也影响了患者出院

研究前沿

以往的研究均报道对造口患者的护理不仅要关注于住院期间, 出院后进行造口护理的随访及健康指导能显著提高出院后造口患者的自我护理能力, 进而改善患者的生活质量, 提高康复效果。

■ 相关报道

宋新明等人的研究均表明造口均会严重影响了患者的生理、心理及社会功能,降低患者的自我效能感,对患者的生活质量产生不利影响。

表 1 两组一般临床资料比较 (n = 105)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
性别			0.502	0.478
男	67/63.8	62/59.0		
女	38/36.2	43/41.0		
年龄(mean \pm SD, 岁)	61.7 \pm 12.7	60.1 \pm 11.8	0.946	0.345
文化程度(n/%)			0.404	0.817
小学及初中	42/40.0	45/42.9		
高中及中专	33/31.4	34/32.4		
大专及以上	30/28.6	26/24.8		
婚姻状况(n/%)			0.533	0.766
已婚	97/92.4	94/89.5		
离婚或丧偶	6/5.7	8/7.6		
未婚	2/1.9	3/2.9		
术前工作状况(n/%)			0.481	0.488
工作	60/57.1	55/52.4		
未工作	45/42.9	50/47.6		
家庭年收入(元, n/%)			0.339	0.953
8999	17/16.2	19/18.1		
9000 - 17999	39/37.1	41/39.0		
18000 - 35999	32/30.5	29/27.6		
36000	17/16.2	16/15.2		

后遵医行为的依从性,不利于造口的康复。台州市路桥中医院护理部2011-01/2013-12对直肠癌造口患者出院后实施团队支持训练,延续了住院期间的健康教育,提高了患者的造口康复效果,改善了患者的生活质量,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院护理部进行直肠癌Miles手术的患者210例,其中男129例,女81例,年龄30-78岁,平均60.9岁 \pm 13.5岁。入选标准:(1)术后病理结果确诊为直肠癌,且肿瘤无转移;(2)小学及以上文化程度;(3)对本研究知情同意并自愿参加,能配合完成检查及出院后的集中训练。排除标准:(1)合并有严重的心、肺、肝、肾等器官功能不全;(2)有认知功能障碍或精神疾病史;(3)居住地不在本地,无法进行出院后团队训练。根据随机数字表将210例患者随机分为观察组和对照组,两组各105例。两组性别、年龄、文化程度、婚姻状况、术前工作状况、家庭年收入等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 方法

1.2.1 团队支持训练: 全部患者均在住院期间

进行个体化的治疗及护理,出院时均进行了造口自我护理及规律排便训练相关的知识及步骤。出院后对照组进行常规的出院指导,出院后1 wk后由患者住院期间的责任护士每周进行电话随访1次,询问患者康复情况并给予健康教育和指导,持续6 mo。观察组出院后实施团队支持训练,团队由1名肛肠外科主治医师、1名经验丰富的专科护士组织及2名社会工作者组成,将3-6例患者组成一个康复训练小组,于每周六或周日下午4-6点参加活动1次,至少让1名家属陪同,训练持续90-120 min/次,持续8 wk以上,具体计划视康复效果而定。活动内容主要有:(1)心理支持:耐心与患者进行沟通,听取患者的倾诉,了解其困难,给予关怀与支持,并进行客观的病情分析,列举康复效果良好的成功病例,增加患者坚持治疗信心,努力消除抑郁、自卑、焦虑等不良情绪,逐渐回归社会,融入正常的工作生活中;(2)健康宣教:讲解直肠癌的病因、临床表现及治疗方法,讲解进行造口的重要意义,并传授造口护理知识及操作步骤,并由护士进行讲解示范,让患者及其家属能独立进行造口的自我护理,并学会观察造口康复情况,有无并发症;(3)规律排便训练:对患者及其家属讲解规律排便训练的目的、重要性及方法,即根据患者的习惯每日

表 2 两组患者出院6 mo后的遵医行为比较 ($n = 105$, $n/\%$)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
遵医行为			0.502	0.478
正确护理造口	98/93.3	81/77.1	10.937	0.001
及时更换和清洗造口袋	100/95.2	85/81.0	10.216	0.001
每日进行规律排便的训练	90/85.7	69/65.7	10.541	0.001
保持乐观心态	99/94.3	83/79.0	10.545	0.001
积极融入社会	96/91.4	77/73.3	11.841	0.001
规律清淡饮食	94/89.5	79/75.2	7.382	0.007
适当户外康复运动	92/87.6	75/71.4	8.452	0.004
主动咨询	95/90.5	71/67.6	16.561	0.000
定期复诊	93/88.6	73/69.5	11.501	0.001

■创新亮点

与以往的研究不同的是,本研究首次在直肠癌造口患者出院后的康复过程中采用团队支持训练方法,从多个方面给予患者康复过程的指导及协助。通过医生、护士、社会工作者、患者多方参与的形式,定期开展团队支持训练,达到提高患者康复效果的目的。

定时进行腹部的加压,从脐下开始以顺时针方向进行按摩腹部,30 min/次,同时收缩腹肌并屏气作排便动作,并且在每餐进食半小时后如厕,进行排便意识训练,10 min/次。逐步养成每日定时排便的习惯,排便时躯体前倾、抬臀及屈膝,缩短排便时间,排便后及时进行造口的清洗护理,在非排便时间如有先兆则应有意识地收缩腹肌控制排便;(4)生活指导:鼓励规律及清淡饮食,多进食新鲜蔬菜水果、鱼类、鸡蛋等食物,少食过酸、辛辣、油炸等刺激性食物。并进行适当的户外康复运动,包括散步、乒乓球等,但需要注意运动量,避免过度增加腹压。这些健康宣教及训练持续时间约为60-80 min,然后让患者互相交流训练方法及亲身体会,进行经验的共享,也可以现场进行提问,医护人员进行答疑,持续10-30 min。医护人员给每个训练小组建立一个通讯录和QQ群,训练间期可通过电话、短信、QQ群等多种方式互相交流护理心得,也可以进行疑问的解答,保持医患之间、患者之间的联系畅通。每次活动开始前均做好计划,并通知每位患者,活动结束后进行评价和总结。根据患者的训练成果决定训练次数(至少8次),若患者完全掌握造口护理知识及步骤,则停止每周的集体活动,但责任护士每周对其电话随访1次,并嘱咐患者定期门诊复诊,持续6 mo。

1.2.2 观察指标:全部患者在出院后6 mo,调查患者的遵医行为,包括是否正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练、保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊,并观察患者的造口康复效果,包括有无造口并发症(包括造口感染、造口狭窄、

造口损伤、造口旁疝、造口脱垂等),以及排便状况(相对固定时间内排便、固定时间内、大便成形)。并采用造口患者生活质量问卷(city of hope-quality of life-ostomy questionnaire, COH-QOL-OQ)的中文版及一般自我效能感量表(general self-efficacy scale, GSES)测定患者出院6 mo时的生活质量及自我效能感。COH-QOL-OQ包括生理、心理、社会、精神健康4个维度,包括人口统计学资料、工作及造口等问题以及43个生活质量调查项目,这43个项目采用0-10分来计分,0分表示最差,10分表示最好。采用各条目的平均分计算4个维度的得分及总分,范围均是0-10分。GSES共有10个项目,每个条目记1-4分(完全不正确-完全正确),总分为10个项目的总得分除以10,分数越高,自我效能感越强。≤2分为自我效能感低,2-3分为中等,>3分为高^[4]。本研究发放210份问卷,均全部收回,有效率为100%。

统计学处理 所有资料均采用SPSS19.0统计学软件进行处理,定量资料以样本mean±SD表示,用 t 检验,定性资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者出院6 mo后的遵医行为比较 观察组在各遵医行为上均明显优于对照组($P<0.05$)(表2)。

2.2 两组患者出院6 mo后的COH-QOL-OQ量表评分结果比较 观察组COH-QOL-OQ量表的各功能维度得分及总分均高于对照组($P<0.05$)(表3)。

2.3 两组患者出院6 mo后的GSES量表评分结果比较 观察组的GSES总分及结果构成明显优

应用要点

本研究初步建立了一个4人的支持团队对3-6例患者小组进行训练指导的模式, 虽然效果令人满意, 我们认为实用性较高, 但需要更大样本量的证实, 并进行模式的改进。

表 3 两组患者出院6 mo后的造口患者生活质量问卷量表评分结果比较 ($n = 105$, mean \pm SD)

分组	生理维度	心理维度	社会维度	精神维度	总分
观察组	7.15 \pm 3.01	6.55 \pm 2.95	6.20 \pm 3.14	6.87 \pm 3.08	6.65 \pm 3.17
对照组	6.12 \pm 2.56	5.49 \pm 2.62	5.02 \pm 2.95	5.76 \pm 2.71	5.52 \pm 2.91
<i>t</i> 值	2.671	2.753	2.806	2.772	2.691
<i>P</i> 值	0.008	0.006	0.005	0.006	0.008

表 4 两组患者出院6 mo后的一般自我效能感量表评分结果比较 ($n = 105$)

分组	低(n /%)	中等(n /%)	高(n /%)	总分
观察组	6/5.7	34/32.4	65/61.9	2.91 \pm 0.81
对照组	16/15.2	45/42.9	44/41.9	2.55 \pm 0.86
<i>t</i> 值		10.123		3.122
<i>P</i> 值		0.006		0.002

表 5 两组患者出院6 mo后的康复效果比较 ($n = 105$, n /%)

项目	观察组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值
造口并发症				
造口感染	4/3.81	17/16.19	8.942	0.003
造口狭窄	7/6.67	27/25.71	14.037	0.000
造口损伤	3/2.86	16/15.24	9.780	0.002
造口旁疝	1/0.01	14/13.33	12.133	0.001
造口脱垂	1/0.01	12/11.43	9.923	0.002
排便状况				
相对固定时间内排便	86/81.9	64/61.00	11.293	0.001
排便前有便意	89/87.8	66/62.90	13.031	0.000
大便成形	87/82.9	64/61.00	12.469	0.000

于对照组($P < 0.05$)(表4).

2.4 两组患者出院6 mo后的康复效果比较 观察组在造口并发症及排便状况上均明显优于对照组($P < 0.05$)(表5).

3 讨论

Miles手术, 又称为永久性结肠造口术, 仍然是目前低位直肠癌的主要术式, 其在切除了癌灶的同时也切除了患者的肛门, 改变了患者正常的排便途径, 只能通过腹部的永久性造口进行排便, 加上患者的放化疗并发症, 严重影响了患者的生理、心理及社会功能, 使患者的自我效能感降低, 常缺乏战胜疾病并融入社会的自信, 进而对患者的生活质量产生不利影响^[5-8]. 多种研究^[9-12]结果表明, 对造口患者的护理不仅要关注于住院期间, 出院后进行造口护理的随访及健康指导能显著提高出院后造口患者的

自我护理能力, 进而改善患者的生活质量, 提高康复效果. 对此, 本研究选取2011-01/2013-12台州市路桥中医院进行直肠癌Miles手术的210例患者, 随机均分观察组和对照组, 对照组进行常规的出院后随访及护理指导, 观察组进行团队支持训练, 团队由台州市路桥中医院护理部的医师、专业护士及社会工作者3方构成, 医师主要负责讲解直肠癌及造口手术的相关知识, 并在解决患者疑问方面具有权威性, 护士在指导患者的造口护理及排便训练上具有专业能力, 而社会工作者在组织患者活动, 协调各方关系上有明显特长^[13]. 并且将3-6名患者组成一个康复训练小组, 通过医生、护士、社会工作者、患者多方参与的形式, 定期开展团队支持训练, 达到提高患者康复效果的目的.

永久性结肠造口给患者的身心及社会功能带来了一系列的问题^[14], 心理及社会功能方

面, 恶性肿瘤、手术及由此带来的永久性造口严重打击了患者的心理, 并且造口给患者的身体形象及排便方式带来巨大改变, 容易使患者产生自卑、焦虑、抑郁, 甚至出现绝望及自杀心理, 造口袋的更换和处理也明显降低了患者参加正常社交活动的兴趣^[15], 也给患者的性心理带来不良影响。对此, 在进行团队支持训练时, 在进行自护知识的教育之前, 医护人员首先给予患者心理上的支持, 给大家讲述成功病例, 如通过训练已完全融入社会的造口患者, 叮嘱患者通过此次训练可以恢复正常的社会交往, 帮助患者适应疾病及造口带来的各方面变化, 树立战胜病魔的信心, 逐渐积极消除患者的不良情绪, 提高患者的自我效能感, 让患者逐渐认识到造口患者也可以像正常人一样进行工作及社会交往, 甚至可以做得更高, 增加患者融入社会的信心及勇气, 同时在性生活上, 对患者及其配偶进行健康指导及医疗帮助, 嘱咐配偶给予患者心理支持, 共同提高患者的性生活质量。结果表明, 术后6 mo, 观察组的保持乐观心态、积极融入社会、规律清淡饮食、适当户外康复运动、主动咨询、定期复诊等各遵医行为均明显优于对照组($P<0.05$)。其COH-QOL-OQ量表的心理、社会及精神维度得分也明显高于对照组($P<0.05$), GSES总分及构成明显优于对照组($P<0.05$)。

生理方面, 患者的外在形象、排便方式、饮食习惯发生变化, 并且出院后需要学会造口的自我护理, 而患者的年龄一般较大, 学习能力普遍不高, 加上患者的不良情绪, 因此, 患者难以在短期内掌握自我护理方法, 需要进行训练。在每次活动期间, 由经验丰富的专科医生及护士进行讲解及示范, 并让患者进行相互讨论及经验分享, 每次训练嘱咐至少1例患者家属参与学习, 嘱咐家属在日常生活中监督患者的自我护理及排便训练, 训练间期通过QQ群、电话、短信等方式在训练间期继续进行指导并监督, 多种方式的指导及监督可以帮助患者较快提高自我护理的能力及遵医行为。本研究结果表明, 观察组在正确护理造口、及时更换和清洗造口袋、每日进行规律排便的训练等自护能力及训练依

从性上均明显优于对照组($P<0.05$), 其COH-QOL-OQ量表的生理维度得分及总分也明显高于对照组($P<0.05$)。从术后6 mo的康复效果上, 观察组的各个造口并发症发生率低于对照组($P<0.05$), 排便状况也明显优于对照组($P<0.05$)。

总之, 团队支持训练可以明显提高直肠癌造口患者的自护能力及自我效能, 改善其生活质量, 康复效果较为满意, 值得临床推广。

4 参考文献

- 1 杨秀秀. 西安市直肠癌永久性结肠造口患者生活质量研究. 西安: 第四军医大学, 2012
- 2 Brown H, Randle J. Living with a stoma: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2005; 14: 74-81 [PMID: 15656851 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2004.00945.x]
- 3 陈娟. 常见肠造口及周围并发症的护理进展. *临床护理杂志* 2012; 11: 50-53
- 4 杨艳. 直肠癌造口患者生活质量与自我效能感的调查与分析. *护理管理杂志* 2009; 9: 16-17
- 5 陈如男. 不同造口时间肠造口患者生活质量影响因素分析及成分分解效应研究. 上海: 第二军医大学, 2013
- 6 陈诗伟, 张思奋, 罗湛滨, 梁嘉迪. 非比麸治疗结直肠癌造口术后患者19例. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3632-3635
- 7 Hoerske C, Weber K, Goehl J, Hohenberger W, Merkel S. Long-term outcomes and quality of life after rectal carcinoma surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 1295-1303 [PMID: 20602501 DOI: 10.1002/bjs.7105]
- 8 Canda AE, Terzi C, Gorken IB, Oztup I, Sokmen S, Fuzun M. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 197-204 [PMID: 19784660 DOI: 10.1007/s00384-009-0807-y]
- 9 张俊娥, 郑美春, 张惠芹. 结肠造口病人造口护理能力及其影响因素分析. *护理研究* 2013; 27: 2833-2836
- 10 黄细平. 延续护理对永久性结肠造口患者依从性的影响. *中国医药指南* 2013; 11: 471-473
- 11 陈海红, 黎少芳. 出院随访对减少直肠癌造口患者康复期并发症的影响研究. *当代护士(专科版)* 2010; 10: 44-45
- 12 彭丽彬, 邱琼, 张静, 王雪辉, 罗红霞. 直肠癌结肠造口患者出院随访的实施. *护理学杂志* 2006; 22: 76-77
- 13 张庆, 管玉梅. 团队支持训练在经尿道前列腺电切术后病人康复中的应用. *护理研究* 2013; 27: 86-87
- 14 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
- 15 McKenzie F, White CA, Kendall S, Finlayson A, Urquhart M, Williams I. Psychological impact of colostomy pouch change and disposal. *Br J Nurs* 2006; 15: 308-316 [PMID: 16628166 DOI: 10.12968/bjon.2006.15.6.20678]

名词解释

团队支持训练: 即由来自多个职业的成员组成的团队对患者进行训练的指导, 成员各司其职, 密切合作, 共同为患者提供教育与协助。

同行评价

本研究选题实用, 方法合理, 结果可靠, 有一定的价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟

□背景资料

现阶段, 防治糖尿病慢性并发症尤其是糖尿病血管病变仍面临巨大挑战。已有研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可作为与糖尿病血管病变的危险因素, 然而, *H. pylori*在糖尿病血管病变中的作用仍存在争议, 值得进一步深入研究。

孙艺菡, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 李娟, 济南大学医学与生命科学学院 山东省济南市 250022

杨星林, 李峰, 宋丽娟, 济宁市第一人民医院内分泌科 山东省济宁市 272000

李娟, 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院心内科 山东省济宁市 272000

孙艺菡, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌与糖尿病肾病的基础及临床研究。

作者贡献分布: 此课题题目由孙艺菡与宋丽娟设计; 病例选择、实验进行及随访、临床资料整理由孙艺菡、李峰、宋丽娟及李娟完成; 数据分析和文章撰写由孙艺菡完成; 课题审查、文章修改和审阅由杨星林完成。

通讯作者: 杨星林, 主任医师, 272000, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院内分泌科. yangxinglin5@126.com

电话: 0537-2253657

收稿日期: 2014-12-12 修回日期: 2015-01-18

接受日期: 2015-01-23 在线出版日期: 2015-03-08

Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease

Yi-Han Sun, Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Juan Li

Yi-Han Sun, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Yi-Han Sun, Juan Li, School of Medicine and Life Sciences, Jinan University, Jinan 250022, Shandong Province, China

Xing-Lin Yang, Feng Li, Li-Juan Song, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, Jining 272000, Shandong Province, China

Juan Li, Department of Cardiology, the First People's Hospital of Jining Affiliated to Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272000, Shandong Province, China

Correspondence to: Xing-Lin Yang, Chief Physician, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jining, 6 Jiankang Road, Jining 272000, Shandong Province, China. yangxinglin5@126.com

Received: 2014-12-12 Revised: 2015-01-18

Accepted: 2015-01-23 Published online: 2015-03-08

Abstract

AIM: To assess the effect of anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) therapy on chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: Seventy-five T2DM patients with newly diagnosed CKD and *H. pylori* infection were randomly divided into an anti-*H. pylori* therapy group ($n = 39$) and a control group ($n = 36$). All of the patients received routine treatment for three months. Patients in the anti-*H. pylori* group were additionally given anti-*H. pylori* therapy. Clinical indices including fasting blood glucose (FBG), 2-h plasma glucose (2-h PG), hemoglobin A1c (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), cholesterol (TC), triglyceride (TG), urinary albumin/creatinine ratio (UAlb/Cr), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), plasma endothelin 1 (ET-1), and homocysteine (HCY) were recorded before and three months after treatment.

RESULTS: No significant differences were observed in all clinical indices between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The eradication rate of *H. pylori* in the anti-*H. pylori* group was significantly higher than that in the control group three months after treatment ($P < 0.01$). There were no differences in FBG, 2-h PG, SBP, DBP, HbA1c, TG, or TC between before and after treatment ($P > 0.05$). At three months after treatment, UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α and HCY decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and changes were statistically significant different between the two groups ($P < 0.05$).

□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

CONCLUSION: Anti-*H. pylori* therapy is beneficial for T2DM patients with CKD, because it can help control UAlb/Cr, CRP, ET-1, TNF- α , and HCY and even play an important role in postponing CKD.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Chronic kidney disease; Type 2 diabetes mellitus

Sun YH, Yang XL, Li F, Song LJ, Li J. Effect of anti-*Helicobacter pylori* treatment on early diabetic kidney disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

摘要

目的: 探讨抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗对糖尿病慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的临床疗效的影响。

方法: 将75例CKD合并*H. pylori*感染患者随机分为两组, 其中抗*H. pylori*组39例和未抗组36例, 两组在接受常规治疗基础上, 抗*H. pylori*组予抗*H. pylori*治疗。记录两组治疗前及治疗后3 mo时空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、早餐后2 h血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)数据, 并进行统计学分析。

结果: (1)治疗前, 两组间各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$); (2)治疗后, 抗*H. pylori*组*H. pylori*根除率明显高于未抗组($P<0.01$); (3)两组治疗前后FBG、2 h PG、SBP、DBP、HbA1c、TG、TC比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY指标均有所下降($P<0.05$), 且两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY变化值比较差异有统

计学意义($P<0.05$)。

结论: 抗*H. pylori*治疗可能有益于降低CKD患者的UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF- α 、HCY, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

© 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; 糖尿病肾病; 2型糖尿病

核心提示: 抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)治疗可能有益于降低糖尿病肾病(chronic kidney disease)患者的尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio)、C反应蛋白(C-reactive protein)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α)、血浆内皮素-1(plasma endothelin 1)、同型半胱氨酸(homocysteine)指标, 对延缓2型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

孙艺菡, 杨星林, 李峰, 宋丽娟, 李娟. 抗幽门螺杆菌治疗对早期糖尿病肾病的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1202-1207 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1202.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i7.1202>

0 引言

多项研究^[1-3]表明, 糖尿病患者的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率升高, 且*H. pylori*感染可能在糖尿病大血管以及微血管病变的发生与发展过程中起推动作用。糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)作为糖尿病微血管并发症之一, 在其早期缺乏特异性临床表现。为了探讨抗*H. pylori*治疗对2型糖尿病早期肾病的影响, 我们对CKD合并*H. pylori*感染进行抗*H. pylori*治疗, 检测治疗前后相关指标水平, 并进行统计分析。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2013-12济宁市第一人民医院及相关社区卫生服务中心门诊尿白蛋白肌酐比值水平(urinary albumin/creatinine ratio, UAlb/Cr)30-299 mg/24 h合并*H. pylori*感染患者75例, 采用随机数表法将其分为抗*H. pylori*组与未抗*H. pylori*组, 研究对象均知情同意。上海奥普生物医药有限公司Nycocard II型糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)快速定量检测试剂盒, 上海西塘生物科技有限公司ELISA试剂盒。主要实

□ 研发前沿

作为发病率日益增高的常见代谢性疾病之一, 糖尿病及其并发症的发生发展与*H. pylori*感染的关系, 尤其针对糖尿病血管病变领域的相关问题, 已成为现在临床医师的研究热点。

□ 相关报道

研究表明*H. pylori*感染可促使各种血管病变的发生发展。尤其在糖尿病大血管病变领域, 相关研究已日趋成熟, 而针对微血管病变糖尿病肾病(chronic kidney disease, CKD)的研究, 尤其是抗菌治疗对疾病影响的临床观察并不多见。

■创新亮点

本文探讨了抗 *H. pylori* 治疗对 CKD 的临床疗效的影响, 表明抗 *H. pylori* 治疗可能有益于改善 CKD 患者的相关指标, 对延缓 2 型糖尿病早期肾病发展有一定作用。

表 1 两组临床基线资料比较 (mean ± SD)

指标	抗 <i>H. pylori</i>	未抗 <i>H. pylori</i>
<i>n</i> (男/女)	39(22/17)	36(21/15)
年龄(岁)	59.70 ± 7.76	57.60 ± 8.18
BMI(kg/m ²)	23.50 ± 3.70	23.40 ± 4.10
糖尿病病程(年)	10.40 ± 5.31	9.39 ± 5.56
FBG(mmol/L)	5.90 ± 0.98	6.00 ± 1.11
2 h PG(mmol/L)	7.20 ± 1.87	7.50 ± 1.58
HbA1c(%)	6.30 ± 0.64	6.10 ± 0.55
SBP(mmHg)	128.41 ± 6.51	9.39 ± 5.56
DBP(mmHg)	80.79 ± 5.89	81.08 ± 7.13
TC(mmol/L)	4.16 ± 1.03	4.30 ± 1.03
TG(mmol/L)	1.16 ± 0.50	1.27 ± 0.52
UAlb/Cr(mg/24 h)	164.56 ± 82.27	182.80 ± 82.34
CRP(μg/L)	4.12 ± 2.43	4.12 ± 2.18
TNF-α(mg/L)	94.32 ± 13.92	96.57 ± 15.70
ET-1(ng/L)	95.05 ± 16.33	96.92 ± 13.99
HCY(μmol/L)	19.02 ± 4.81	18.66 ± 3.73

BMI: 体质指数; FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后 2 h 血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C 反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

验仪器为安徽养和医疗器械设备有限公司 YH04 *H. pylori* 检测仪, 日本奥林巴斯公司 AU600 全自动生化分析仪, 芬兰 DENLEY DRAGON Wellscan MK 3 酶标仪。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: (1) 纳入标准: 糖尿病的诊断参照 1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 制定的诊断标准, 且符合 Mogensen CKD 3 期诊断, 即 UAlb/Cr 30-299 mg/24 h; *H. pylori* 感染的诊断依据中华医学会消化分会诊断标准^[4], 所有患者均应用¹⁴C-尿素呼气试验确诊; 治疗方案稳定; 肝肾功能正常, 且无消化道症状; 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)4.0-8.0 mmol/L 且早餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2 h PG)4.4-11.0 mmol/L, HbA1c 5.0%-7.8%; (2) 排除标准: 糖尿病急性代谢并发症、感染、肿瘤、结缔组织病及胃肠道疾病病史; 尿路感染、原发性肾病、劳累、发热、甲亢、剧烈运动、贫血; 近期应用肾毒性药物史, 青霉素类药物过敏史。

1.2.2 治疗: 两组均给予糖尿病教育、指导合理运动、限制蛋白质饮食 1.0-2.0 g/(kg·d), 给予皮下注射生物合成人胰岛素 30 R 降糖治

疗, 3 mo 内保持降糖方案稳定, 每日胰岛素剂量调整 < 4 个单位变量, 未使用口服降糖药物, FBG 控制在 4.0-8.0 mmol/L, 餐后血糖 4.4-11.0 mmol/L; 无论是否合并高血压病, 血压不低于 110/60 mmHg 情况下, 同时给予口服缬沙坦 0.08 g/次, 每晨 1 次治疗, 血压控制在 130/80 mmHg 以下; 均未给予调脂治疗。在此基础上抗 *H. pylori* 组给予兰索拉唑 20 mg/次, 2 次/d; 阿莫西林 1.0 g/次, 2 次/d; 克拉霉素 0.5 g/次, 2 次/d; 口服治疗 7 d。

1.2.3 观察指标及随访: 除记录治疗前患者性别、年龄、身高、体质量外, 治疗前及治疗 3 mo 后分别检测以下相关观察指标。*H. pylori* 应用¹⁴C-尿素呼气试验检测。血清学指标: FBG、2 h PG 采用葡萄糖氧化酶法, 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)采用酶法, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、UAlb/Cr 采用免疫散射比浊法, HbA1c 采用金标免疫法, 肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、血浆内皮素(plasma endothelin, ET-1)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平采用 ELISA 法, 收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)采用欧姆龙 HEM-7200 血压计。治疗过程中, 第 1 个月每周随访患者血压及 FBG 情况, 以后随访 1 次/mo, 复查 FBG 及血压。

统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 mean ± SD 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床基线资料比较 本研究共纳入研究对象 75 例, 其中抗 *H. pylori* 组 39 例, 未抗 *H. pylori* 组 36 例。治疗前, 两组患者在性别、年龄、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、血压、血糖、血脂、ET-1、UAlb/Cr、HCY、CRP、TNF-α 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)(表 1)。

2.2 *H. pylori* 根治效果对比 3 mo 治疗结束时抗 *H. pylori* 组 *H. pylori* 根除率为 56.41%, 明显高于对照组($\chi^2 = 22.249, P < 0.01$)。

2.3 治疗前后各项指标比较

2.3.1 两组 TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h

表 2 两组治疗前后FBG、2 h PG、HbA1c、SBP、DBP、TC、TG水平的比较 (mean ± SD)

分组	FBG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组							
治疗前	5.90 ± 0.98	7.20 ± 1.87	6.30 ± 0.64	128.41 ± 6.51	80.79 ± 5.89	4.16 ± 1.03	1.16 ± 0.50
治疗后	5.80 ± 1.05	7.10 ± 1.43	6.10 ± 0.57	125.67 ± 6.89	78.67 ± 6.39	3.68 ± 0.97	1.03 ± 0.49
未抗组							
治疗前	6.00 ± 1.11	7.50 ± 1.58	6.10 ± 0.55	126.72 ± 5.70	81.08 ± 7.13	4.30 ± 1.03	1.27 ± 0.52
治疗后	5.80 ± 0.86	7.20 ± 1.54	5.90 ± 0.51	124.67 ± 7.95	79.33 ± 5.94	3.77 ± 0.87	1.14 ± 0.52

FBG: 空腹血糖; 2 h PG: 早餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

表 3 两组治疗前后UAlb/Cr、CRP、TNF-α、ET-1、HCY水平的比较 (mean ± SD)

分组	UAlb/Cr(mg/24 h)	CRP(μg/L)	TNF-α(mg/L)	ET-1(ng/L)	HCY(μmol/L)
抗 <i>H. pylori</i> 组					
治疗前	164.56 ± 82.27	4.11 ± 2.43	94.32 ± 13.92	95.05 ± 16.33	19.02 ± 4.81
治疗后	88.60 ± 54.31 ^{bc}	1.55 ± 0.90 ^{bd}	63.80 ± 10.0 ^{bc}	64.53 ± 15.53 ^{bd}	11.45 ± 3.73 ^{bd}
差值	75.95 ± 31.4 ^c	2.53 ± 2.30 ^c	37.73 ± 14.93 ^c	30.51 ± 3.60 ^c	7.58 ± 2.08 ^c
未抗组					
治疗前	182.80 ± 82.34	4.12 ± 2.18	96.57 ± 15.70	96.92 ± 13.99	18.66 ± 3.73
治疗后	119.69 ± 60.42 ^b	2.97 ± 0.62 ^b	68.56 ± 9.85 ^b	77.17 ± 15.78 ^b	14.06 ± 4.05 ^b
差值	58.73 ± 29.52	1.57 ± 0.78	28.00 ± 6.70	19.75 ± 3.70	4.60 ± 0.82

^b*P* < 0.01 vs 同组治疗前; ^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01 vs 未抗组。UAlb/Cr: 尿白蛋白肌酐比值水平; CRP: C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; ET-1: 血管内皮素-1; HCY: 同型半胱氨酸; *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

PG、HbA1c水平比较: 两组TG、TC、SBP、DBP、FBG、2 h PG、HbA1c水平治疗前后比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 且组间比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表2)。

2.3.2 两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标比较: 与治疗前相比, 治疗后两组UAlb/Cr、CRP、ET-1、TNF-α、HCY指标均有所改善(*P* < 0.01), 抗*H. pylori*较未抗*H. pylori*组改善程度更大, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表3)。

3 讨论

2010年国家疾控中心和内分泌学会调查得到我国18岁以上人群的糖尿病患病率仍为9.7%, 这证实了我国“糖尿病第一大国”的世界地位。而CKD作为造成慢性肾功能衰竭的常见原因, 在2001年我国住院患者回顾性分析中被证实其患病率已达到34.7%。CKD后期临床表现为持续性蛋白尿, 病情恶化引发肾功能损害后常不可逆转, 最终导致终末期肾功能衰竭, 如何早期防治CKD, 目前已成为临床医学的

重点难点。

由于白蛋白分子的负电性, 虽然其小于肾小球基底膜的滤孔孔径, 因此, 正常情况下无法通过肾小球基底膜的负电荷屏, 而当肾小球负电荷屏障被破坏时, 白蛋白排泄率将增高。尿微量白蛋白产生主要归因于肾小球基底膜增厚导致的阴性电子屏障丢失, 另外足突细胞在数量和功能上的改变也可对尿微量高起到重要作用^[5]。因此, 尿微量白蛋白已成为糖尿病早期肾病的常用筛选方法, 其中UAlb/Cr作为筛查蛋白尿的敏感指标, 是目前早期CKD诊疗的重要评价方法之一。本研究中治疗前后两组UAlb/Cr水平均有下降, 其中治疗组下降更明显, 且差异有统计学意义。国外亦有研究^[3]表明根除*H. pylori*治疗对降低尿微量白蛋白存在有利影响, 与本实验相符。因此, *H. pylori*治疗可能在早期CKD合并*H. pylori*感染患者的肾脏病变治疗过程中起到积极作用。

CKD为微血管病变, *H. pylori*感染可释放炎症前物质和血管活性物质如肿瘤坏死因子、急性期蛋白(如CRP)等损伤因子, 从而加

应用要点

在糖尿病早期肾病等血管病变的临床治疗工作中需加强对*H. pylori*的早期筛查、预防及治疗, 将疾病诊疗更加系统化、综合性、规范化。

■ 名词解释

尿白蛋白肌酐比值水平(UA1b/Cr): 是诊断早期CKD的一项敏感且可靠的指标。国内学者目前按Morgensen分期CKD, 本文选取第III期(微量白蛋白尿)患者, 此期临床特点为持续性微量白蛋白尿, 尿白蛋白排泄率为20-200 μg/min之间, 24 h尿微量白蛋白定量在30-300 mg之间, 尿常规蛋白多为阴性; 肾小球滤过率正常。

重2型糖尿病微血管病变^[6,7]。有研究^[8]表明, 高水平的CRP与CKD发生、发展的高危因素, 导致其相关性的原因可能为CRP导致患者尿蛋白排泄率升高。而作为机体炎性反应的重要介质, TNF-α主要由单核巨噬细胞产生, 其可能致病机制为: 作用于肾小球内皮细胞, 诱导其黏附分子的表达, 进而黏附炎性细胞; 增强其促凝血因子的表达, 刺激血小板源性生长因子的释放, 最终导致肾小球系膜细胞、内皮细胞以及血管平滑肌细胞增殖^[9]。在本研究中, 我们发现在CKD合并*H. pylori*感染患者经抗*H. pylori*治疗后, 其CRP、TNF-α均有所下降, 下降程度与未抗组比较差异有统计学意义, 其机制可能是, 抗*H. pylori*治疗可以减轻机体炎症反应进而延缓CKD的进展。多项研究^[10,11]表明, *H. pylori*感染可引起机体释放大炎症物质, 改变自身血脂水平, 从而成为血管病变形成的危险因素。de Luis等^[12]对29例合并*H. pylori*感染的1型糖尿病患者给予根除治疗, 结果显示*H. pylori*根除后高密度脂蛋白较治疗前有所升高, 脂蛋白、CRP、凝血酶/抗纤维蛋白酶III复合物均降低, 提示*H. pylori*根除治疗可改善患者脂代谢和凝血状态, 从而降低糖尿病患者血管病变发生的危险。

另有研究^[13]对*H. pylori*感染患者进行抗*H. pylori*治疗, 结果显示根除*H. pylori*治疗后患者TC、TG水下降, 未根除者血脂水平较治疗前差异无统计学意义。而本研究提示抗*H. pylori*治疗前后, 患者TC、TG水平差异无统计学意义, 此实验结果并不支持之前的相关研究结论, 考虑与实验样本量小有关, 待进一步增加样本量, 并根据根除与否设置分组研究, 探讨抗*H. pylori*治疗对CKD患者血脂影响。

内皮素为21个氨基酸残基组成的多肽, 分布于血管内皮的ET-1作为其最主要形式发挥生物学效应, 其在CKD中的可能机制为: (1)影响糖代谢: Shemyakin等^[14]针对胰岛素抵抗人群进行ET-1注射研究表明ET-1可能与骨骼肌细胞胰岛素抵抗有关。而Strawbridge等^[15]则发现ET-1可多环节影响患者糖代谢, 其中包括抑制影响脂肪细胞的三磷酸肌醇激酶、胰岛素受体底物、蛋白激酶B通路, 导致葡萄糖转运蛋白4转运的减少等; (2)减少肾血流: Hofman等^[16]证实ET-1可减少肾血流量; (3)对系膜细胞的影响: ET-1可刺激系膜细胞有丝分裂, 另对系膜细胞增殖作用中出现的

生长因子有介导作用^[17]; (4)另外, ET-1可能能够促炎症反应, 破坏肾小球足细胞, 进而导致CKD的发生与发展^[18,19]。本研究中, 针对CKD患者行抗*H. pylori*治疗, 治疗后ET-1水平下降程度较未抗组明显, 考虑其可能改善肾小球内皮细胞状态, 延缓CKD进一步恶化。

HCY是一种含硫的氨基酸, 在血液中不稳定, 易被氧化, 形成超氧化物与过氧化氢, 导致大量氧自由基产生, 启动细胞膜的脂质过氧化, 破坏胞膜完整性, 致使微血管的内皮细胞结构及功能受损^[20], 从而降低肾小球的滤过功能。除此之外, *H. pylori*感染可致胃黏膜慢性炎症, 影响胃运动功能, 使机体对叶酸和维生素B12的吸收相对减少, 引起体内HCY的浓度升高, 而高HCY血症作为引起血管病变的危险因素之一, 可诱发机体血管内皮损伤、动脉粥样硬化等血管事件的发生^[21,22]。在本研究中, 抗*H. pylori*组HCY下降程度高于未抗组, 也从反方面证实了上述理论。然而, 抗*H. pylori*治疗延缓CKD的作用机制仍未完全明确, 还需加强相关基础实验及临床研究, 另外, 本实验抗*H. pylori*治疗组*H. pylori*根除率仅54.41%, 不排除CKD患者对*H. pylori*根除治疗敏感性差, 今后可设对照组深入探讨。本研究的随访时间短、患者依从性欠佳等问题也有待改进。

总之, 抗*H. pylori*治疗对延缓2型糖尿病早期肾病的疾病进展有积极意义。因此, 在临床工作中, 早期筛查以及有效干预和根治*H. pylori*感染具有理论及实践意义。

4 参考文献

- Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]
- Sulewska A, Modrzejewski W, Kovalchuk O, Kasacka I, Jackowski R, Hirnle T, Musiał W, Chyczewski L. Attempts to detect *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques. *Rocz Akad Med Białymst* 2004; 49 Suppl 1: 239-241 [PMID: 15638436]
- Yanik S, Doğan Z, Sarıkaya M, Ergül B, Filik L. *Helicobacter pylori* eradication reduces microalbuminuria in type-2 diabetic patients: a prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2014; 77: 235-239 [PMID: 25090822]
- 中华医学会消化分会幽门螺旋杆菌学组, 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. 第四次全国幽门螺旋杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837

- 5 Cooper ME, Mundel P, Boner G. Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2002; 22: 393-398 [PMID: 12224046 DOI: 10.1053/snep.2002.34724]
- 6 Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 14-20 [PMID: 21054648 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00781.x]
- 7 Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter*. *Helicobacter* 2010; 15 Suppl 1: 21-28 [PMID: 21054649 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00777.x]
- 8 何冰, 韩萍, 吕先科. 2型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿病肾病的关系. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 260-262
- 9 韩婷, 井源. 肿瘤坏死因子- α 与糖尿病肾病. *国际内科学杂志* 2009; 36: 392-393
- 10 D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 19-26 [PMID: 25167941 DOI: 10.1111/hel.12156]
- 11 Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010; 103: 190-196 [PMID: 20134372 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f]
- 12 de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin de Argila C, Boixeda de Miquel D, de la Calle H. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 227-231 [PMID: 10578022]
- 13 Shimoyama A, Saeki A, Tanimura N, Tsutsui H, Miyake K, Suda Y, Fujimoto Y, Fukase K. Chemical synthesis of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures and their selective proinflammatory responses. *Chemistry* 2011; 17: 14464-14474 [PMID: 22095469 DOI: 10.1002/chem.201003581]
- 14 Shemyakin A, Salehzadeh F, Esteves Duque-Guimaraes D, Böhm F, Rullman E, Gustafsson T, Pernow J, Krook A. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscle in vivo and in vitro. *Diabetes* 2011; 60: 2061-2067 [PMID: 21677282 DOI: 10.2337/db10-1281]
- 15 Strawbridge AB, Elmendorf JS. Endothelin-1 impairs glucose transporter trafficking via a membrane-based mechanism. *J Cell Biochem* 2006; 97: 849-856 [PMID: 16240321 DOI: 10.1002/jcb.20687]
- 16 Hofman C, Rosenthal T, Winaver J, Rubinstein I, Ramadan R, Stern N, Limor R, Awad H, Abassi Z. Renal and systemic effects of endothelin-1 in diabetic-hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33: 444-454 [PMID: 21932990 DOI: 10.3109/10641963.2010.549270]
- 17 Toyoda M, Suzuki D, Honma M, Uehara G, Sakai T, Umezono T, Sakai H. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1107-1114 [PMID: 15327405 DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00798.x]
- 18 Ishizawa K, Yoshizumi M, Tsuchiya K, Houchi H, Minakuchi K, Izawa Y, Kanematsu Y, Kagami S, Hirose M, Tamaki T. Dual effects of endothelin-1 (1-31): induction of mesangial cell migration and facilitation of monocyte recruitment through monocyte chemoattractant protein-1 production by mesangial cells. *Hypertens Res* 2004; 27: 433-440 [PMID: 15253109 DOI: 10.1291/hypres.27.433]
- 19 Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C, Liang W, Franki N, Singhal PC. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 500-507 [PMID: 18204248 DOI: 10.1159/000113538]
- 20 Hucks D, Thuraishingham RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1999-2005 [PMID: 15252169 DOI: 10.1093/ndt/gfh270]
- 21 Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 861-866 [PMID: 12003420 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05601.x]
- 22 Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A, Kaftan A, Kirac S, Kilic M. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 298-305 [PMID: 17669101 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00505.x]

同行评价

本研究在CKD合并*H. pylori*感染人群中针对抗菌治疗对肾功能改善的疗效进行评价, 发现对*H. pylori*的抗菌治疗能明显改善2型糖尿病肾病的进展, 具有一定的临床意义。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例

何帅, 赵卫, 石滢, 易根发

背景资料

假性动脉瘤(pseudoaneurysm)是动脉管壁受到不同程度损伤后, 向外膨出形成一个与破裂动脉相通的充满血液的囊腔, 其与真性动脉瘤相比, 更容易破裂出血, 其破裂致死率高达25%-75%。假性动脉瘤因其发生部位具有不确定性, 易发生误诊或漏诊, 早发现、早诊断、减少误诊率及漏诊率是降低死亡率的重点。

何帅, 赵卫, 石滢, 易根发, 昆明医科大学第一附属医院影像科 云南省昆明市 650031

何帅, 在读硕士, 主要从事血管介入治疗与临床研究。作者贡献分布: 本文撰写主要由何帅完成; 何帅、石滢及易根发共同参与文献检索及图片收集整理工作; 赵卫审核。

通讯作者: 赵卫, 教授, 主任医师, 650031, 云南省昆明市五华区西昌路, 昆明医科大学第一附属医院影像科。kyyyzhaowei@foxmail.com

电话: 0871-65324888

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-14

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-03-08

Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case

Shuai He, Wei Zhao, Ying Shi, Gen-Fa Yi

Shuai He, Wei Zhao, Ying Shi, Gen-Fa Yi, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Correspondence to: Wei Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650031, Yunnan Province, China. kyyyzhaowei@foxmail.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-14

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-03-08

Abstract

Hemorrhage due to the rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma is an extremely rare clinical entity. In this article, we present such a case and performed a literature review, with an aim to improve the understanding of its diagnosis and treatment and raise the awareness among clinicians.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

reserved.

Key Words: Pseudoaneurysm; Hemorrhage; Interventional therapy; Gallbladder carcinoma

He S, Zhao W, Shi Y, Yi GF. Biliary tract bleeding due to rupture of gallbladder artery pseudoaneurysm caused by gallbladder carcinoma: Report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1208-1210
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1208.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1208>

摘要

胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血临床上非常罕见。本文报道1例胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血的诊治过程分析及相关文献复习, 旨在提高对胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血的认识, 为动脉性消化系出血救治水平积累经验。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 假性动脉瘤; 出血; 介入治疗; 胆囊癌

核心提示: 假性动脉瘤囊壁由部分血管外膜或者仅仅是血管周围组织构成, 其与真性动脉瘤相比, 更容易破裂出血, 其破裂致死率高, 一旦被确诊应积极选择恰当的治疗方案, 防止失血性休克。本文使用胆囊动脉行药物灌注+栓塞术对1例胆囊癌累及胆囊动脉形成假性动脉瘤引发胆道出血进行治疗, 栓塞效果明显, 预后良好。

何帅, 赵卫, 石滢, 易根发。胆囊癌致胆囊动脉假性动脉瘤破裂出血1例。世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1208-1210
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1208.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1208>

同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院

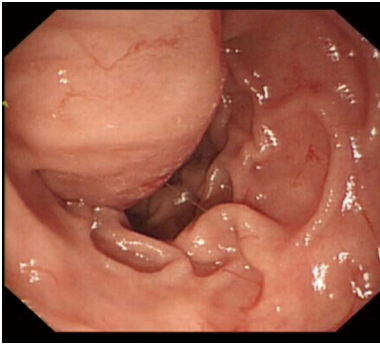


图1 胃镜检查所示。

0 引言

假性动脉瘤(pseudoaneurysm)是动脉管壁受到不同程度损伤后, 向外膨出形成一个与破裂动脉相通的充满血液的囊腔^[1]。其形成常见原因有外伤性、医源性操作等, 感染也偶见报道^[2], 本例患者由胆囊癌破坏胆囊动脉血管壁形成胆囊动脉假性动脉瘤致胆道出血, 临床上非常罕见, 国内外文献相关报道甚少。

1 病例报告

患者, 男性, 62岁。因“反复上腹部疼痛15 d, 发现皮肤巩膜黄染7 d”入院。患者因15 d前出现上腹部阵发性疼痛, 呈绞痛性, 进食油腻食物后加重, 疼痛缓解后解鲜血便, 量约150 mL, 之后疼痛及解鲜血便反复出现, 约2-3 d/次, 7 d前自觉皮肤、巩膜黄染。当地医院对症治疗无好转, 转入昆明医科大学第一附属医院肝胆外科进一步治疗。入院后生命体征平稳, 皮肤巩膜黄染, 腹部微膨隆, 腹肌稍紧, 上腹部压痛, 轻度反跳痛, 墨菲征阴性。实验室检查: 尿常规: 胆红素4+; 大便常规: 呈暗红色, 潜血(+); 生化: 天门冬氨酸转移酶118.9 IU/L, 丙氨酸氨基转移酶133.8 IU/L, 总胆红素202.9 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素179.7 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素23.2 $\mu\text{mol/L}$, 余基本正常。上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)及核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描提示: 胆囊壁增厚强化, 胆囊癌并周围肝脏受侵考虑, 胆囊炎, 胆囊、胆总管多发结石。胃镜所见十二指肠降部见乳头增大、开口处有血迹(图1), 提示: 胆道出血, 十二指肠乳头增大, 十二指肠炎。肠镜(-)。入院诊断为: 胆囊癌伴周围肝脏侵犯, 并胆道出血, 梗阻性黄疸, 胆囊、胆总管结石。由于患者胆囊癌晚期, 体质弱, 不建议行外科治疗。请昆明医科大学第一附属医院影像科会诊了解病

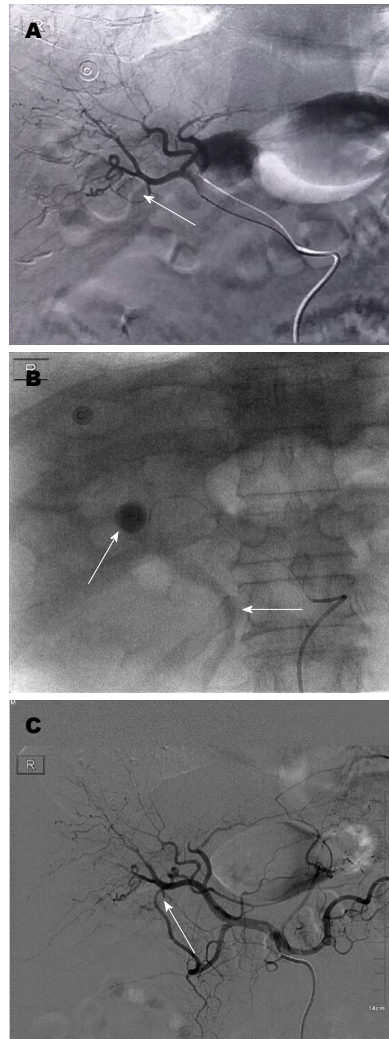


图2 胆囊动脉假性动脉瘤血管内栓塞治疗前后数字减影血管造影技术图像。A: 胆囊动脉假性动脉瘤血管内栓塞治疗前; B: 栓塞过程中假性动脉瘤内对比剂外溢至胆道内; C: 栓塞后造影胆囊动脉呈残根征, 假性动脉瘤未显影。箭头所指为超选择肝右动脉造影所见胆囊动脉或假性动脉瘤。

情后, 告知家属数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)检查风险、并发症及治疗后果, 家属商量后决定暂予抑酸、止血、保肝等对症支持处理。

入院后第9天, 便血症状加重, 伴晕厥, 出现休克症状, 予抗休克治疗, 同时主动要求行急诊DSA检查: 使用Yashiro导管分别钩挂腹腔干、肠系膜上、下动脉未见明显出血, 同轴法进Progreat微导管超选至肝固有动脉, 造影见胆囊动脉起始部假性动脉瘤, 后超选择至胆囊动脉起始部予立止血1 ku药物灌注, PVA-700颗粒一瓶栓塞假性动脉瘤, 明胶海绵条栓塞胆囊动脉。栓塞后造影胆囊动脉呈残根征, 假性动脉瘤未见显影(图2)。术后随访至今未出现消化系出血症状。

同行评价
该文章对于病例的介绍和数字减影血管造影技术(digital subtraction angiography, DSA)治疗方法, 交代的比较详细, 具有一定的临床意义。

2 讨论

假性动脉瘤囊壁由部分血管外膜或者仅仅是血管周围组织构成, 其与真性动脉瘤相比, 更容易破裂出血, 其破裂致死率高达25%-75%, 一旦被确诊应积极选择恰当的治疗方案, 防止失血性休克^[1,3]. 近年来, 血管造影和栓塞术已广泛应用于各种急性出血性疾病, 以简单、安全、微创、见效快、疗效确切等优点, 在临床上广泛应用^[4].

胆道出血常见原因有胆管结石合并感染、创伤性胆道出血、胆道肿瘤、肝脓肿合并胆道感染等^[5]. 本例患者表现为间歇性消化系出血、阻塞性黄疸、总胆红素及直接胆红素明显升高, 考虑肿瘤出血或者胆管结石合并感染出血. 家属决定先行内科常规止血治疗; 但效果欠佳, 多次反复出血导致失血性休克后, 主动要求行DSA检查、治疗. 术中腹腔干、肠系膜上、下动脉造影未见明显对比剂外溢, 由于患者为胆道出血, 使用微导管超选至肝固有动脉造影见胆囊动脉起始部对比剂外溢至胆囊腔内形成囊袋状影像, 并持续显影至静脉晚期^[6], 符合假性动脉瘤造影表现, 明确诊断后超选至胆囊动脉行药物灌注+栓塞术, 栓塞效果明显, 随访至今未出现消化系出血.

假性动脉瘤因其发生部位具有不确定性,

出血症状和体征缺乏特异性, 若载瘤动脉过于细小, CTA及MRA极易发生误诊或漏诊, 甚至DSA不超选择造影情况下也有可能发生漏诊, 因此对不明原因的出血, 如何早发现、早诊断、减少误诊率及漏诊率, 提高诊疗水平, 值得大家思考与总结.

3 参考文献

- 1 肖景坤, 吕维富, 张正峰, 鲁东, 侯昌龙, 王伟昱, 周春泽, 张行明. 血管内栓塞治疗37例假性动脉瘤. 介入放射学杂志 2013; 22: 60-63
- 2 Ramirez-Maldonado R, Ramos E, Dominguez J, Mast R, Llado L, Torras J, Hernandez J. Pseudoaneurysm of the right hepatic artery and bile duct necrosis as a complication of acute cholecystitis in a diabetic patient. *J Surg Case Rep* 2011; 2011: 4 [PMID: 24950567 DOI: 10.1093/jscr/2011.3.4]
- 3 Koganemaru M, Abe T, Iwamoto R, Kusumoto M, Suenaga M, Saga T, Hayabuchi N. Ultraslective arterial embolization of vasa recta using 1.7-French microcatheter with small-sized detachable coils in acute colonic hemorrhage after failed endoscopic treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W370-W372 [PMID: 22451575 DOI: 10.2214/AJR.11.7295]
- 4 蒋建霞, 于莲珍, 施瑞华. 胆道出血误诊1例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1173-1174
- 5 刘天锡, 方登华, 关斌颖, 杨国际. 胆道出血的原因诊断与治疗. 肝胆外科学杂志 2014; 22: 286-289
- 6 肖源, 杨杰, 李亭颖, 陈治, 杨麟臻. 十二指肠球部溃疡浸润致假性动脉瘤破裂引发致命性上消化道出血1例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1911-1914

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493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/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如

E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部。

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

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

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2015年国内国际会议预告

2015-01-15/17
 2015年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://gicasymp.org/>

2015-02-05/07
 欧洲癌症研究协会大会(EACR)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.eacr.org/radiationbiology2015/>

2015-03-12/15
 2015年第24届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 土耳其
 联系方式: <http://apasl.info/about>

2015-03-11/13
 2015年欧洲神经内分泌肿瘤学会第12届年度会议(ENETS)
 活动地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-03-18/21
 2015年第5届亚太肝胆胰腺协会双年会(A-PHPBA)
 会议地点: 新加坡
 联系方式: <http://aphpba2015.com/>

2015-03-25/28
 2015年第68届肿瘤外科学会年会(SSOACS)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aihcc.com>

2015-04-17/19
 2015中国超声医学学术大会(CCUM)
 会议地点: 中国
 联系方式: <http://www.cuda.org.cn>

2015-04-18/22
 2015年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.aacr.org/Pages/Home.aspx>

2015-04-22/25
 第6届欧洲肿瘤介入大会(ECIO)
 会议地点: 法国
 联系方式: <http://www.ecio.org/>

2015-04-22/26
 2015年第50届欧洲肝病研究协年会(EASL)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.easl.eu/>

2015-05-06/09
 2015年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.io-central.org/>

2015-05-07/08
 欧洲胃肠镜协会大会(ESGE)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: <http://www.esge.com/>

2015-05-16/19
 美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://www.ddw.org/>

2015-05-29/06-02
 2015年美国临床肿瘤协会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <http://am.asco.org/>

2015-06-26/28
 2015年世界病毒性肝炎峰会(ISVHLD)
 会议地点: 德国
 联系方式: <http://www.isvhld2015.org/>

2015-07-01/04
 第17届世界胃肠癌大会(WGIC)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://worldgicancer.com>

2015-09-25/29
 第18届欧洲癌症大会(ECCO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.ecco-org.eu/>

2015-09-25/29
 第40届欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: <http://www.esmo.org/>

2015-09-28/10-02
 世界胃肠病组织大会(AGW/WGO)
 会议地点: 澳大利亚
 联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2015-10-18/21
 第57届美国放射肿瘤协会大会(ASTRO)
 会议地点: 美国
 联系方式: <https://www.astro.org/>

2015-10-24/28
 第23届欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: <http://www.ueg.eu/>

2015-12-03/06
 亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 台湾
 联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

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

邓安梅 教授
长海医院

丁士刚 主任医师
北京大学第三医院

傅红 副教授
上海复旦大学附属肿瘤医院腹部外科

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

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

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张佃 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

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

