

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 3 月 8 日 第 24 卷 第 7 期 (Volume 24 Number 7)



7/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成。其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授

池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
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
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
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

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
管向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
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
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
虞必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授

王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
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
白玉奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
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
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副教授

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
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
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副教授
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任技师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师

庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副教授
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樛主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
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

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
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
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李妹副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
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
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
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
吴巧凤副研究员

吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任医师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
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
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
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
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目次

2016年3月8日 第24卷 第7期 (总第519期)

述评

- 987 射频消融距离巨大肝血管瘤首选治疗方案还有多远

高君, 孙文兵

- 994 中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用

马增春, 王宇光, 谭洪玲, 梁乾德, 肖成荣, 汤响林, 高月

基础研究

- 1002 膈下迷走神经切断对大鼠中枢nesfatin-1抑酸作用的影响

黄琳, 汤梦蝶, 李学良, 林琳

- 1009 替度鲁肽对大鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用

胡银霞, 李兰, 袁瑜, 吴礼浩, 何兴祥

- 1017 健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs对溃疡性结肠炎模型大鼠肠屏障的修复作用

朱磊, 沈洪, 顾培青, 刘丽, 张露, 成家飞, 朱长乐, 司海鹏

临床研究

- 1024 人巨细胞病毒基因在大肠癌组织的表达及其临床意义

何云, 叶梦思, 周羽翔, 林豪, 杨守醒, 薛战雄, 薛向阳, 蔡振寨

文献综述

- 1031 人类表皮生长因子受体2基因检测下的胃癌个体化靶向治疗进展

段连香, 赵爱光, 郑坚

- 1040 乙型肝炎病毒X蛋白与肝细胞内质网应激

邱杨, 王冬梅, 林忠宁

- 1048 恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的防治进展

杨彩霞, 赖维菊, 唐映梅

- 1054 溃疡性结肠炎治疗的现代观点

田玲玲, 刘丽娜

研究快报

- 1064 扁蒴藤素对胃癌细胞MGC803及SGC7901增殖和凋亡的影响

赵钦府, 袁学敏, 夏会, 吴琼, 姜开通

- 1070 威灵仙总皂苷对实验性非酒精性脂肪性肝炎大鼠氧化应激的干预作用

高璠, 琚坚, 王伟, 闫福媛, 王晓青

- 1076 外源性巨噬细胞对小鼠细菌性腹膜炎的治疗作用

刘娜娜, 欧希龙, 郑中伟, 伍建业

临床经验

- 1082 定标组织活检评价中西医结合优化方案治疗慢性萎缩性胃炎的疗效

熊萍香, 熊江琴, 林智平, 杨德平, 王荣

- 1087 运用固本攻毒法治疗晚期胃癌90例

张新峰, 乔翠霞, 程旭锋, 王怀璋, 刘琦

- 1092 地区差异对胃癌疾病特征的影响

弓艳霞, 唐艳萍, 郭丽, 陈洮明, 康丽丽, 牛薇, 王占凤, 陈盈, 张婷

- 1098 人文干预措施在功能性消化不良并发抑郁症患者中的应用效果

周乐宝, 吴娟, 鲁莹, 艾青霞

- 1103 血清S100A12对溃疡性结肠炎患者的诊断和疾病评估价值

林松挺

- 1107 大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床特点

陈志新, 金卉

- 1113 内镜下肠道支架置入术在治疗结直肠癌并肠梗阻中的应用和价值

李弼民, 朱莹, 舒徐, 廖旺娣, 祝荫, 陈幼祥, 周晓东, 吕农华, 陈海鸣, 汪安江

- 1117 奥氮平联合常规止吐治疗防治实体瘤化疗相关性呕吐的疗效及对生活质量的影响

孟琦, 陈国华, 郭培民

- 1124 腹部按摩配合补液治疗婴幼儿腹泻的临床护理效果

朱红, 李岩, 王银伟, 刘畅, 庞岩

- 1128 括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术治疗马蹄形肛周脓肿24例

皇甫少华, 江滨, 丁义江, 丁曙晴, 尹鑫, 袁庆延

- 1134 幽门螺杆菌感染与1型糖尿病的相关性Meta分析

岳春艳, 董陆玲

病例报告

- 1141 罕见胃癌亚型胃肝样腺癌1例

姚志华, 柯恩明, 陈艺辉, 刘静

附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 993 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1039 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1063 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1081 《世界华人消化杂志》栏目设置
1091 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1123 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1133 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1144 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 孙文兵, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆外科, 科室主任. 从事肝胆胰脾外科的医疗、教学和科研工作31年, 提出的理念创新和技术改良在一定程度上丰富和完善了现代肝胆外科理论. 获全军科技进步二等奖和三等奖各1项, 全军医疗成果二等奖1项, 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才. 先后负责3项国家自然科学基金等课题, 发表论文200余篇, SCI文章26篇, 主编专著5部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 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 2016-03-08

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, 福建医科大学附属协和医院消化内科

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《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

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 7 March 8, 2016

EDITORIAL

- 987 Radiofrequency ablation for huge hepatic hemangiomas: How far from being the first-line treatment

Gao J, Sun WB

- 994 Interactions between drug metabolizing enzymes and traditional Chinese medicine

Ma ZC, Wang YG, Tan HL, Liang QD, Xiao CR, Tang XL, Gao Y

BASIC RESEARCH

- 1002 Effect of vagotomy on central nesfatin-1-induced decrease in gastric acid secretion

Huang L, Tang MD, Li XL, Lin L

- 1009 Therapeutic effect of teduglutide on non-alcoholic fatty liver disease in rats

Hu YX, Li L, Yuan Y, Wu LH, He XX

- 1017 Jianpi Bushen Qingchang Huashi Decoction combined with BMSCs for repairing intestinal barrier in a rat model of ulcerative colitis

Zhu L, Shen H, Gu PQ, Liu L, Zhang L, Cheng JF, Zhu CL, Si HP

CLINICAL RESEARCH

- 1024 Clinical significance of expression of human cytomegalovirus genes in colorectal cancer

He Y, Ye MS, Zhou YH, Lin H, Yang SX, Xue ZX, Xue XY, Cai ZZ

REVIEW

- 1031 Individualized molecular targeted therapy for gastric cancer based on human epidermal growth factor receptor 2 gene detection

Duan LX, Zhao AG, Zheng J

- 1040 Hepatitis B virus X protein and endoplasmic reticulum stress

Qiu Y, Wang DM, Lin ZN

- 1048 Progress in prevention and treatment of HBV reactivation associated with chemotherapy in malignant tumor patients

Yang CX, Lai WJ, Tang YM

- 1054 Current approaches to management of ulcerative colitis

Tian LL, Liu LN

RAPID COMMUNICATION

- 1064 Pristimerin inhibits growth and induces apoptosis of gastric cancer MGC803 and SGC7901 cells

Zhao QF, Yuan XM, Xia H, Wu Q, Jiang KT

- 1070 Effect of total saponins of *Radix clematidis* on oxidative stress in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis

Gao F, Ju J, Wang W, Yan FY, Wang XQ

- 1076 Therapeutic effects of exogenous macrophages in mice with bacterial peritonitis

Liu NN, Ou XL, Zheng ZW, Wu JY

CLINICAL PRACTICE

- 1082 Evaluation of efficacy of optimized combined Chinese-Western medicine therapy for chronic atrophic gastritis by marking targeting biopsy

Xiong PX, Xiong JQ, Lin ZP, Yang DP, Wang R

- 1087 Treatment of advanced gastric cancer using Guben Gongdu therapy: Analysis of 90 cases

Zhang XF, Qiao CX, Cheng XF, Wang HZ, Liu Q

- 1092 Effect of regional difference on characteristics of gastric cancer

Gong YX, Tang YP, Guo L, Chen TM, Kang LL, Niu W, Wang ZF, Chen Y, Zhang T

- 1098 Effects of humanistic intervention in patients with functional dyspepsia with depression

Zhou LB, Wu J, Lu Y, Ai QX

- 1103 Role of serum S100A12 in diagnosis and evaluation of ulcerative colitis

Lin ST

- 1107 Clinical features of colorectal neoplasm patients with metabolic syndrome

Chen ZX, Jin H

- 1113 Value of endoscopic intestinal stent placement in treatment of colorectal cancer complicated with intestinal obstruction

Li BM, Zhu X, Shu X, Liao WD, Zhu Y, Chen YX, Zhou XD, Lv NH, Chen HM, Wang AJ

- 1117 Olanzapine combined with normal antiemetic drugs in patients on solid tumor chemotherapy: Antiemetic effect and impact on quality of life

Meng Q, Chen GH, Guo PM

- 1124 Clinical effects of abdominal massage combined with fluid infusion in treatment of infantile diarrhea

Zhu H, Li Y, Wang YW, Liu C, Pang Y

- 1128 Intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity for treatment of horseshoe perianal abscess

Huang-Fu SH, Jiang B, Ding YJ, Ding SQ, Yin X, Yuan QY

- 1134 Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 1 diabetes mellitus

Yue CY, Dong LL

CASE REPORT

- 1141 One case of hepatoid adenocarcinoma, a rare subtype of gastric cancer

Yao ZH, Ke EM, Chen YH, Liu J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 7 March 8, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, West Campus, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, 5 Jingyuan Street, Shijingshan District, Beijing 100043, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, 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: *Ming-Xi Yu* 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, 2016

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, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, 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

© 2016 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.

射频消融距离巨大肝血管瘤首选治疗方案还有多远

高 君, 孙文兵

高君, 孙文兵, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆外科 北京市 100043

孙文兵, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝肿瘤射频消融临床与基础研究。

吴阶平医学基金资助项目,
Nos. 320.6750.07131, 320.6750.1207
北京市石景山区医学重点学科建设基金资助项目,
No. 20130001

作者贡献分布: 孙文兵提出学术问题和文章思路; 高君与孙文兵共同完成文章。

通讯作者: 孙文兵, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西区肝胆外科。cyhswb@qq.com

收稿日期: 2015-12-02
修回日期: 2016-01-06
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Radiofrequency ablation for huge hepatic hemangiomas: How far from being the first-line treatment

Jun Gao, Wen-Bing Sun

Jun Gao, Wen-Bing Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, West Campus, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100043, China

Supported by: Jie-Ping Wu Medical Foundation, Nos. 320.6750.07131 and 320.6750.1207; Program for Medical Key Discipline of Shijingshan District, No. 20130001

Correspondence to: Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, West Campus, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, 5 Jingyuan Street, Shijingshan District, Beijing 100043, China. cyhswb@qq.com

Received: 2015-12-02

Revised: 2016-01-06
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-03-08

Abstract

Huge hepatic hemangiomas (≥ 10 cm) are often growthful and harmful. Surgical resection is the traditional treatment for this disease, however, this treatment modality is rather invasive and the operative morbidity and mortality are relatively high. To avoid surgical risk, many minimally invasive procedures have been developed to treat hepatic hemangiomas. In the recent decade, radiofrequency ablation (RFA) has been performed successfully in patients with huge hepatic hemangiomas, showing many advantages over resection, including minimal invasiveness, low complication rate, reduced cost, short hospital stay and increased patient compliance. The treatment strategy for huge hepatic hemangioma is changing from the traditional surgical resection to the minimally invasive treatment with RFA. In the current review, we discuss the present situation and prospect of RFA application in the treatment of huge hepatic hemangiomas.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic hemangioma; Huge; Radiofrequency ablation; Complication; Treatment modality model

Gao J, Sun WB. Radiofrequency ablation for huge hepatic hemangiomas: How far from being the first-line treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 987-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/987.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.987>

■背景资料

手术切除是巨大肝血管瘤的传统治疗手段, 但创伤大、并发症多。对于这一良性疾病, 临床医生实施手术切除治疗通常承担着较大的心理压力, 转而努力尝试着使用微创手段替代。

■同行评议者

郑虹, 主任医师, 天津市第一中心医院外科

■ 研究前沿

近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)越来越多地应用于肝血管瘤的临床治疗, 显示了疗效确定、微创、安全等优点以及良好的应用前景。目前认为, RFA可以作为治疗大血管瘤的首选方案之一。但RFA治疗巨大肝血管瘤的安全性和有效性问题尚存在争议。

摘要

巨大肝血管瘤(≥ 10 cm)常有明显的生长倾向, 危害性也大, 手术切除是其传统治疗手段, 但创伤大、并发症多。对于这一良性疾病, 临床医生实施手术切除治疗通常承担较大的心理压力, 遂努力尝试着使用微创手段作为替代。近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)被越来越多地应用于巨大肝血管瘤治疗, 显示了疗效确定、微创、安全等优点以及良好的应用前景。巨大肝血管瘤的治疗模式正在从传统的手术切除向以RFA为代表的微创治疗方式转变。本文简述RFA治疗巨大肝血管瘤的现状并展望其前景。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝血管瘤; 巨大; 射频消融; 并发症; 治疗模式

核心提示: 近十多年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)越来越多地应用于巨大肝血管瘤(≥ 10 cm)的治疗, 显示了疗效确定、微创、安全等优点以及良好的应用前景。巨大肝血管瘤的治疗模式正在从传统的手术切除治疗向以RFA为代表的微创治疗方式转变, RFA有望成为巨大肝血管瘤治疗的首选方式。

高君, 孙文兵. 射频消融距离巨大肝血管瘤首选治疗方案还有多远. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 987-993 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/987.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.987>

0 引言

肝血管瘤是最常见的肝脏良性肿瘤, 占肝良性肿瘤的73%。文献报道, 普通人群中肝血管瘤发病率为0.4%-20.0%, 尸检发现率为0.4%-7.3%, 是仅次于肝转移癌的肝脏第二常见肿瘤; 中年女性患者多见, 男女比例为1:5-6^[1-6]。在组织学上, 肝血管瘤可分为海绵状血管瘤、硬化性血管瘤、血管内皮细胞瘤和毛细血管瘤, 临床上以海绵状血管瘤多见。依照瘤体直径大小, 肝血管瘤可分为三级: 小血管瘤(< 5 cm)、大血管瘤(5-10 cm)和巨大血管瘤(≥ 10 cm)。一些国外学者将直径 ≥ 4 cm者归为大血管瘤^[1-4]。

肝血管瘤生长缓慢, 无恶变倾向, 自发破裂者罕见。如果瘤体较小, 无明显症状, 可临床

随访观察; 如血管瘤体积本身较大(≥ 5 cm), 且生长趋势明显和/或产生明显临床症状(排除胃肠道疾病)时, 则需要积极治疗^[5-11]。巨大肝血管瘤常压迫周围脏器产生临床症状, 更应该积极治疗^[8-11]。

手术切除是肝血管瘤的传统治疗手段, 但创伤大、并发症多^[5-11]。瘤体越大, 手术风险越高。虽然手术技巧和围手术期管理水平不断提升, 但手术切除巨大肝血管瘤仍是颇具挑战的外科手术之一^[11-16]。对这一良性疾病, 临床医生实施手术治疗通常承担着较大的心理压力, 转而尝试着使用微创手段治疗肝血管瘤。放射治疗和肝动脉栓塞术都被尝试性应用于肝血管瘤的治疗, 但因疗效不确切、可能发生严重并发症等原因, 未被广泛应用于临床治疗^[17-23]。

近年来, 射频消融(radiofrequency ablation, RFA)越来越多地应用于肝血管瘤的临床治疗, 显示了疗效确定、微创、安全等优点以及良好的应用前景^[24-41]。RFA治疗大肝血管瘤的文献逐年增多, 结论也较一致, 认为RFA可以作为治疗大血管瘤的首选方案之一^[24-32]。RFA治疗巨大肝血管瘤的报道较少, 且结论也不尽一致^[32-38]。本文就RFA治疗肝血管瘤的优势、治疗巨大肝血管瘤的研究进展以及前景展望做一论述。

1 RFA治疗肝血管瘤的优势

RFA治疗肝血管瘤的原理是通过射频电流产生足够的热量, 毁损其内的血管内皮细胞, 导致广泛的血管损伤和血栓形成等病理改变, 使肝血管瘤组织凝固、碳化, 肿瘤缩小。显微镜下见消融区红细胞溶解、血管内皮脱落, 血管平滑肌消失、纤维化^[28]。

RFA治疗肝血管瘤具有多方面的优势: (1)消融目标更为明确, 只需要消融影像可见的瘤体部分, 无需像在RFA治疗肝癌时, 除了主瘤灶, 还需要“额外”地消融瘤体周围多量的“正常”肝组织, 产生足够的安全边界; (2)RFA治疗肝血管瘤的目的是阻断供应肝血管瘤的主要血管, 缩小肿瘤体积, 阻止其进一步生长。而不是像治疗肝癌时, 需要完全清除病灶。在治疗过程中, 出于安全方面的考虑, 可以毫无遗憾地选择遗留部分肿瘤组织; (3)RFA治疗肝血管瘤的微创性, 必将在很大程度上影响对肝血管瘤治疗时机的选择。手术切除是肝

血管瘤的传统治疗手段, 创伤大, 并发症多. 承担较大的风险治疗良性肿瘤, 医生和患者通常会有很大的心理压力, 倾向于保守地推迟其治疗时机, 很少积极地开展预防性治疗. RFA治疗的微创性和安全性, 为积极地治疗肝血管瘤提供了心理接受方面的可能性和医学伦理方面的合理性. 目前看来, 如果肝血管瘤的直径 ≥ 5 cm, 且生长趋势明显时, 及时地应用RFA治疗是合理的; (4)RFA治疗路径上的多样性为拓宽其适应证范围提供了可能^[38]. 对于肝实质内血管瘤, 可首选经皮穿刺路径; 而外生性或部分外生性肝血管瘤, 通常与胃、肠、胆囊等空腔脏器的关系较为密切, 更适宜腹腔镜路径. 另外, 多发性肝血管瘤, 特别是分布于左右肝叶者, 更是腹腔镜路径的良好适应证^[38-41].

2 RFA治疗巨大肝血管瘤的初步尝试和经验总结

2000年, 马庆久等^[24]报道应用RFA治疗大肝血管瘤, 认为RFA可以作为治疗大肝血管瘤的方案之一. 近十多年来, 该领域研究未获得重大突破性进展, 原因主要如下: (1)临床需要治疗的肝血管瘤病例有限, RFA治疗肝血管瘤相关文献均为个案报道和小样本回顾性研究, 文献级别多较低; (2)RFA治疗肝血管瘤尚处于起步阶段, 经验积累不足, 病例选择慎重, 多选择大血管瘤, 罕有治疗巨大血管瘤的报道^[24-31]; (3)开展肝肿瘤RFA治疗的医师多为非外科专业, 对肝血管瘤这一传统的外科疾病少有问津.

2011年, Park等^[32]报道了采用超声引导下经皮RFA治疗24例(25个)直径 ≥ 4 cm肝血管瘤的资料, 包括10个4-5 cm的小血管瘤、10个大血管瘤和5个巨大血管瘤, 结果显示: 完全消融率为92.0%, 其中20个4-10 cm血管瘤的完全消融率为100.0%, 5个巨大血管瘤的完全消融率为60.0%, 2个巨大血管瘤因RFA过程中担心周围脏器热损伤中断治疗, 导致技术失败. 他们认为, RFA适用于治疗大血管瘤, 但巨大血管瘤是其相对禁忌证. 虽然该文章发表在高影响因子杂志上, 但有明显不足: 他们均为影像学医生, 无法开展腹腔镜下RFA治疗, 难以充分发挥RFA治疗的优势. 巨大肝血管瘤因体积较大, 势必会与周围脏器关系密切; 腹腔镜下建立人工气腹可使瘤体与周围脏器充分分离, 从而保证治疗安全的前提下, 最大程度实现完全消融.

2007-2011年我们尝试性地应用RFA治疗了16例17个巨大肝血管瘤, 瘤体最大直径10-16 cm, 平均13.2 cm^[34]. 16例均成功接受RFA治疗, 无技术失败; 肿瘤完全消融率高达82.4%(14/17). 但遗憾的是, 消融相关并发症高达100%. 按照Dindo-Clavien分级标准^[42], 2例并发症分别为III级(低位食管瘘)和IV级(急性呼吸窘迫综合征); 其他为I级, 包括血红蛋白尿16例、发热10例、溶血性黄疸9例、贫血6例、转氨酶升高6例、一过性肾损伤1例和皮肤烧伤2例. 初步研究结果表明, RFA治疗巨大肝血管瘤, 虽然治疗效果满意, 但消融相关并发症发生率过高. 总结消融相关并发症过高的原因如下: (1)由于巨大肝血管瘤自身的特点, 溶血及其相关并发症(包括血红蛋白尿、贫血、黄疸和一过性肾损伤)不可能完全避免; (2)初期经验不足, 过分强调一次性完全消融策略, 而且也未对消融设备进行优化.

2011年后, 我们针对RFA治疗巨大肝血管瘤并发症发生率过高的问题进行了研究, 通过改变治疗理念、完善治疗策略、提升消融设备, 显著降低了消融相关并发症^[36]. 2011-2102年, 我们应用RFA治疗了21例患者的21个巨大肝血管瘤, 瘤体最大径10-15 cm, 平均直径12.5 cm. 21例患者均成功接受RFA治疗, 无技术失败; 肿瘤完全消融率高达90.5%(19/21); 消融相关并发症降至47.6%(10/21), 按照Dindo-Clavien分级标准^[42], 并发症均为I级, 包括血红蛋白尿10例、发热4例、溶血性黄疸3例、贫血1例和转氨酶升高4例. 表明RFA治疗巨大血管瘤同样是微创、安全、有效的. 其他单位的同期资料也得出了同样的结论^[43].

3 RFA治疗巨大肝血管瘤的策略

巨大肝血管瘤通常与周围重要脏器毗邻关系密切, 需要消融的时间长, 容易出现肿瘤残留以及穿刺和消融相关并发症. 为进一步提高完全消融率, 降低穿刺和消融相关并发症, 应注意以下几方面: (1)将腹腔镜路径作为首选^[37-41](图1). 肝脏毗邻脏器主要有胆囊、胃肠道、肾脏、膈肌、肺脏和心脏等. 巨大肝血管瘤常有部分瘤体突出肝表面, 紧邻周围脏器, 甚至形成黏连. 腹腔镜路径的优势在于可直视肝周的大部分器官, 穿刺和消融过程中可用纱布隔开这些脏器, 减少穿刺伤和热损伤的机

■创新盘点

本文介绍了应用RFA治疗巨大肝血管瘤的最新研究进展以及我们的临床技术和经验, 所引文献新颖、全面, 代表着巨大肝血管瘤非手术治疗的新水平.

■应用要点

准备或近期已启动应用RFA治疗巨大肝血管瘤治疗的同道, 可以通过该文全面了解这一领域的治疗进展, 吸取教训, 借鉴经验。

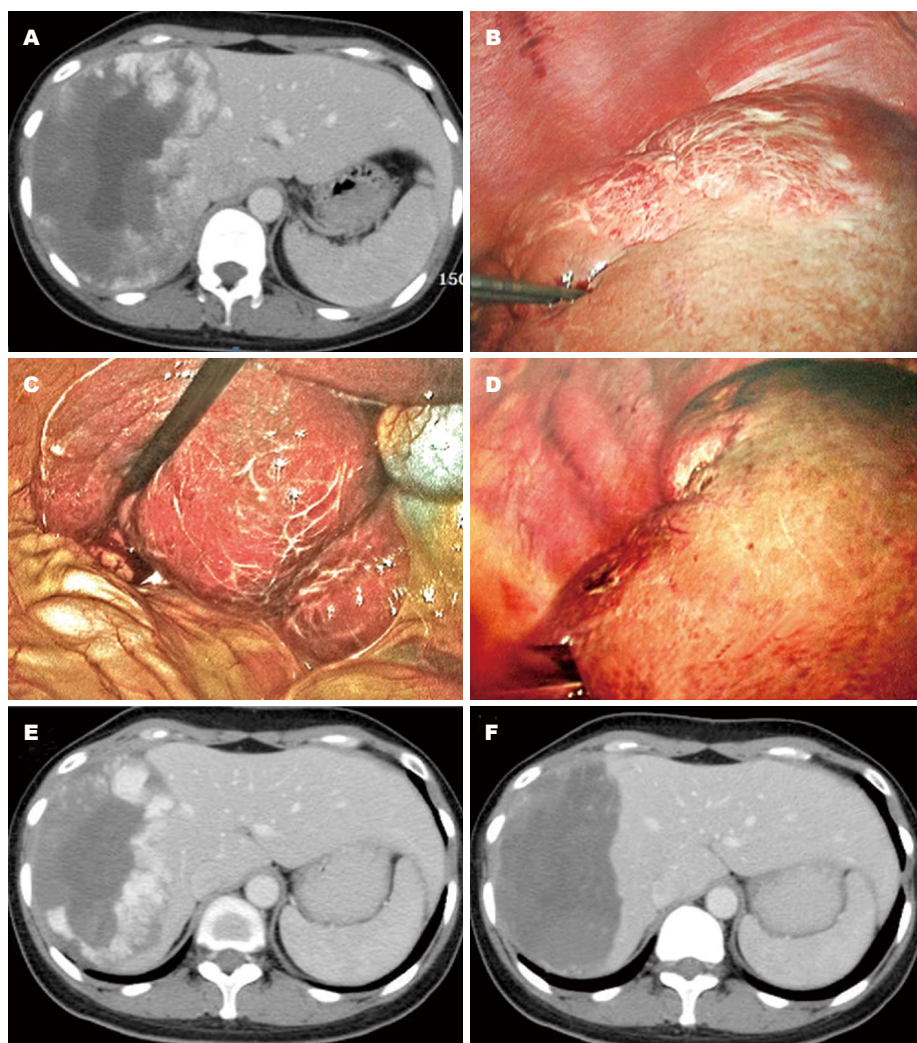


图1 患者治疗前后检查。A: 女性患者, 45岁, 腹部CT显示肝右叶直径15.0 cm的巨大肝血管瘤。B: 腹腔镜下观察, 巨大肝血管瘤突出肝脏的膈面; 射频消融电极经过正常肝组织进入肝血管瘤, 采用“先边缘、后中心”的多点消融策略, 肝血管瘤突出肝脏脏面, 紧邻胆囊; C: 消融脏面瘤体时, 用湿纱布将瘤体与横结肠肝曲隔开, 以防其受损; D: 瘤体明显塌陷、变硬。此时患者出现血红蛋白尿, 遂立即停止消融治疗; E: RFA后1 mo, 复查腹部CT显示, 肝血管瘤深部仍有强化, 瘤体未获得完全消融, 在CT引导下经皮穿刺RFA治疗残留肝血管瘤。F: 治疗后1 mo复查CT显示, 肝血管瘤获得完全消融, 消融灶明显萎缩。RFA: 射频消融; CT: 计算机断层扫描。

会(图1A-C)。消融过程中, 瘤体会逐渐萎缩塌陷, 为后续消融治疗提供更大操作空间(图1D)。腹腔镜路径下, 如有必要, 可采用Pringle法短暂、间断地阻断第一肝门血流, 降低热沉降效应。此外, 腹腔镜下能够及时发现穿刺点出血和瘤体爆裂出血, 并立即处理, 避免严重后果; (2)巨大肝血管瘤为良性疾病, 不必强求一次性达到完全消融, 必要时可选择重复RFA策略。具体做法是: 在消融过程中密切监测生命体征和尿液性状, 一旦患者体温超过39℃或出现血红蛋白尿, 应终止RFA治疗, 以防发生严重并发症(图1D)^[36]。由于腹腔镜路径下RFA治疗可确保完全消融突出于肝表面的瘤体, 残留瘤体位于肝脏深部(图1E), 重复RFA治疗时, 选择经

皮穿刺路径即可实现完全消融(图1F); (3)提升消融效率的系列措施: 包括消融电极经过正常肝组织进入瘤体、适当延长第一个消融点的消融时间、采用“先边缘、后中心”的多点消融策略(图1B)、腹腔镜路径下间断阻断第一肝门血流等。这些策略可以有效预防穿刺点出血, 提升消融效率; (4)合理选择消融设备。研究显示, 冷循环、直针设计的消融电极因其功能释放集中、针周组织无焦化等特点, 比较适合肝血管瘤的消融治疗^[36]。另外, 消融电极的直针设计, 更便于术者控制电极的尖端, 最大程度地减少穿刺相关并发症; (5)加强围手术期液体治疗。肝血管瘤的组织结构特点是充满丰富的血窦。消融过程中, 瘤体内红细胞不可避

免地被破坏, 释放大量血红蛋白进入血循环, 易阻塞肾小管管腔, 影响其滤过功能。加之消融时患者体温升高, 出汗多, 有效循环血量减少, 易致肾灌注不足, 进一步加重肾功能损伤, 严重者甚至发生急性肾功能衰竭。因此, 围手术期液体治疗原则是术前要水化, 术中和术后的液体入量要充足, 以保证良好的肾脏灌注; 术中和术后密切观察尿量、尿色, 术中如出现血红蛋白尿, 应终止手术, 给予碱化尿液。上述措施可最大程度减轻溶血对肾脏的损害, 保护肾功能^[44]。

4 结论

RFA治疗巨大肝血管瘤的诸多问题尚待进一步研究, 包括进一步降低消融相关并发症发生率的策略, 肺损伤、肾损伤等严重并发症的发生机制, RFA联合经动脉介入栓塞治疗等微创手段的科学性^[45,46], RFA与微波消融^[47-50]等手段的应用比较, 巨大肝血管瘤消融过程中生物活性物质的释放及其对靶器官的影响等。尽管如此, 我们已欣喜地看到, 随着RFA等局部治疗手段在巨大肝血管瘤临床治疗中的广泛开展, 研究资料的循证学证据水平越来越高, 巨大肝血管瘤的治疗模式正在从传统的手术切除治疗向以RFA为代表的局部消融治疗方式转变, RFA可作为巨大肝血管瘤首选治疗方式的那一天已经不远。

5 参考文献

- 1 Schnellrdorfer T, Ware AL, Smoot R, Schleck CD, Harmsen WS, Nagorney DM. Management of giant hemangioma of the liver: resection versus observation. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 724-730 [PMID: 20980175 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.006]
- 2 Yedibela S, Alibek S, Müller V, Aydin U, Langheinrich M, Lohmüller C, Hohenberger W, Perrakis A. Management of hemangioma of the liver: surgical therapy or observation? *World J Surg* 2013; 37: 1303-1312 [PMID: 23354918 DOI: 10.1007/s00268-013-1904-1]
- 3 Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, Campeanu I, Patrascu T. Hepatic hemangioma -review-. *J Med Life* 2015; 8 Spec Issue: 4-11 [PMID: 26361504]
- 4 Mocchegiani F, Vincenzi P, Coletta M, Agostini A, Marzioni M, Baroni GS, Giovagnoni A, Guerrieri M, Marmorale C, Risaliti A, Vivarelli M. Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: A large retrospective cross-sectional study. *Dig Liver Dis* 2015 Oct 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26514738 DOI: 10.1016/j.dld.2015.09.016]
- 5 Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, Bertino G, Di Carlo I. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014; 13: 327-339 [PMID: 24927603]
- 6 Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014; 149: 1266-1271 [PMID: 25321079 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.477]
- 7 Yoon SS, Charny CK, Fong Y, Jarnagin WR, Schwartz LH, Blumgart LH, DeMatteo RP. Diagnosis, management, and outcomes of 115 patients with hepatic hemangioma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 392-402 [PMID: 12946794 DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00420-4]
- 8 Hamaloglu E, Altun H, Ozdemir A, Ozenc A. Giant liver hemangioma: therapy by enucleation or liver resection. *World J Surg* 2005; 29: 890-893 [PMID: 15951941 DOI: 10.1007/s00268-005-7661-z]
- 9 Miura JT, Amini A, Schmock R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, Spolverato G, Ejaz A, Squires MH, Kooby DA, Maithel SK, Li A, Wu MC, Sarmiento JM, Bloomston M, Christians KK, Johnston FM, Tsai S, Turaga KK, Tsung A, Pawlik TM, Gamblin TC. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 924-928 [PMID: 24946109 DOI: 10.1111/hpb.12291]
- 10 Li M, Zhang C, Zhang T, Wang L, Ding Y, Niu Z, He S, Yang Z. Outcome using selective hemihepatic vascular occlusion and Pringle maneuver for hepatic resection of liver cavernous hemangioma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 267 [PMID: 26338222 DOI: 10.1186/s12957-015-0680-9]
- 11 Zhang W, Huang ZY, Ke CS, Wu C, Zhang ZW, Zhang BX, Chen YF, Zhang WG, Zhu P, Chen XP. Surgical Treatment of Giant Liver Hemangioma Larger Than 10cm: A Single Center's Experience With 86 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1420 [PMID: 26313792 DOI: 10.1097/MD.0000000000001420]
- 12 Lanthaler M, Freund M, Nehoda H. Laparoscopic resection of a giant liver hemangioma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15: 624-626 [PMID: 16366871 DOI: 10.1089/lap.2005.15.624]
- 13 江文枢, 卢榜裕, 蔡小勇, 陆文奇, 刘祖军, 黄飞, 靳小建. 腹腔镜肝切除治疗肝血管瘤18例. *中华外科杂志* 2007; 45: 1311-1313
- 14 Toro A, Gagner M, Di Carlo I. Has laparoscopy increased surgical indications for benign tumors of the liver? *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 195-210 [PMID: 23053460 DOI: 10.1007/s00423-012-1012-y]
- 15 Cai X, Li Z, Zhang Y, Yu H, Liang X, Jin R, Luo F. Laparoscopic liver resection and the learning curve: a 14-year, single-center experience. *Surg Endosc* 2014; 28: 1334-1341 [PMID: 24399518 DOI: 10.1007/s00464-013-3333-5]
- 16 Boggi U, Caniglia F, Vistoli F, Costa F, Pieroni E, Perrone VG. Laparoscopic robot-assisted resection of tumors located in posterosuperior liver segments. *Updates Surg* 2015; 67: 177-183 [PMID: 25321079 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.477]

■名词解释

RFA: 是肝肿瘤常用的微创和局部消融治疗方式。主要原理是通过射频电流产生足够的热量, 使组织发生凝固性坏死。

同行评价

本文介绍了巨大肝血管瘤非手术治疗的最新进展及作者单位的有益尝试, 反映巨大肝血管瘤治疗观点的新水平, 对临床相关工作具有重要指导意义。该文主题确切, 与正文内容相符。前言开门见山、直接道出本研究的背景与目的。正文较为恰当, 层次表述清楚, 内容重点突出, 叙述通顺易懂。

- 26076915 DOI: 10.1007/s13304-015-0304-5]
- 17 Park WC, Rhillips R. The role of radiation therapy in the management of hemangiomas of the liver. *JAMA* 1970; 212: 1496-1498 [PMID: 5467542 DOI: 10.1001/jama.1970.03170220052008]
- 18 McKay MJ, Carr PJ, Langlands AO. Treatment of hepatic cavernous haemangioma with radiation therapy: case report and literature review. *Aust N Z J Surg* 1989; 59: 965-968 [PMID: 2512906 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1989.tb07641.x]
- 19 Gaspar L, Mascarenhas F, da Costa MS, Dias JS, Afonso JG, Silvestre ME. Radiation therapy in the unresectable cavernous hemangioma of the liver. *Radiother Oncol* 1993; 29: 45-50 [PMID: 8295987 DOI: 10.1016/0167-8140(93)90172-5]
- 20 Cao X, He N, Sun J, Wang S, Ji X, Wang J, Zhang C, Yang J, Lu T, Li J, Zhang G. Interventional treatment of huge hepatic cavernous hemangioma. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 927-929 [PMID: 11775842]
- 21 Huang XQ, Huang ZQ, Duan WD, Zhou NX, Feng YQ. Severe biliary complications after hepatic artery embolization. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 119-123 [PMID: 11833085 DOI: 10.3748/wjg.v8.i1.119]
- 22 Giavroglou C, Economou H, Ioannidis I. Arterial embolization of giant hepatic hemangiomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 92-96 [PMID: 12522645 DOI: 10.1007/s00270-002-2648-8]
- 23 Sun JH, Nie CH, Zhang YL, Zhou GH, Ai J, Zhou TY, Zhu TY, Zhang AB, Wang WL, Zheng SS. Transcatheter Arterial Embolization Alone for Giant Hepatic Hemangioma. *PLoS One* 2015; 10: e0135158 [PMID: 26287964 DOI: 10.1371/journal.pone.0135158]
- 24 马庆久, 李席如, 杜锡林, 赵柏山. B超引导下射频热毁损治疗肝脏海绵状血管瘤。第四军医大学学报 2000; 21: 1409
- 25 Cui Y, Zhou LY, Dong MK, Wang P, Ji M, Li XO, Chen CW, Liu ZP, Xu YJ, Zhang HW. Ultrasonography guided percutaneous radiofrequency ablation for hepatic cavernous hemangioma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2132-2134 [PMID: 12970923 DOI: 10.3748/wjg.v9.i9.2132]
- 26 Zagoria RJ, Roth TJ, Levine EA, Kavanagh PV. Radiofrequency ablation of a symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 210-212 [PMID: 14684541 DOI: 10.2214/ajr.182.1.1820210]
- 27 Fan RF, Chai FL, He GX, Wei LX, Li RZ, Wan WX, Bai MD, Zhu WK, Cao ML, Li HM, Yan SZ. Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic cavernous hemangioma. A preliminary experience with 27 patients. *Surg Endosc* 2006; 20: 281-285 [PMID: 16362478 DOI: 10.1007/s00464-005-0184-8]
- 28 Tak WY, Park SY, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Chung JM. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for treatment of a huge symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 167-170 [PMID: 16394880]
- 29 Hinshaw JL, Laeseke PJ, Weber SM, Lee FT. Multiple-electrode radiofrequency ablation of symptomatic hepatic cavernous hemangioma. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W146-W149 [PMID: 17715082 DOI: 10.2214/AJR.05.0750]
- 30 Sharpe EE, Dodd GD. Percutaneous radiofrequency ablation of symptomatic giant hepatic cavernous hemangiomas: report of two cases and review of literature. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 971-975 [PMID: 22720896 DOI: 10.1016/j.jvir.2012.03.010]
- 31 Zhang X, Yan L, Li B, Wen T, Wang W, Xu M, Wei Y, Yang J. Comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus open resection in the treatment of symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas: a prospective study. *Surg Endosc* 2015 Jun 27. [Epub ahead of print] [PMID: 26123327 DOI: 10.1007/s00464-015-4274-y]
- 32 Park SY, Tak WY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, Kim KC. Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation. *J Hepatol* 2011; 54: 559-565 [PMID: 21115209 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.024]
- 33 高君, 丁雪梅, 柯山, 王劲宏, 孔健, 孙文兵. 射频消融治疗巨大肝海绵状血管瘤的初步经验. 中华外科杂志 2011; 49: 659-661
- 34 Gao J, Ke S, Ding XM, Zhou YM, Qian XJ, Sun WB. Radiofrequency ablation for large hepatic hemangiomas: initial experience and lessons. *Surgery* 2013; 153: 78-85 [PMID: 22853860 DOI: 10.1016/j.surg.2012.06.004]
- 35 王劲宏, 高君, 柯山, 丁雪梅, 周意明, 钱晓军, 孙文兵. 射频消融治疗肝脏巨大血管瘤的疗效及安全性. 中华普通外科杂志 2014; 29: 172-176
- 36 Gao J, Ding X, Ke S, Xin Z, Ning C, Sha Q, Sun W. Radiofrequency ablation in the treatment of large hepatic hemangiomas: a comparison of multistaged and internally cooled electrodes. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 540-547 [PMID: 24926624 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829ef037]
- 37 Gao J, Kong J, Ding XM, Ke S, Niu HG, Xin ZH, Ning CM, Guo SG, Li XL, Zhang L, Dong YH, Sun WB. Laparoscopic vs computerized tomography-guided radiofrequency ablation for large hepatic hemangiomas abutting the diaphragm. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5941-5949 [PMID: 26019459 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5941]
- 38 高君, 孙文兵. 肝血管瘤外科治疗的现代观. 中国医刊 2014; 49: 14-16
- 39 柴福录, 范瑞芳, 贺冠宪, 李荣梓, 曹敏丽, 李红梅, 史建华. 腹腔镜射频消融术治疗肝血管瘤. 腹腔镜外科杂志 2005; 10: 20-21
- 40 吴辉, 冯德元, 刘兴国, 郑文建, 张东, 侯元凯. 腹腔镜在肝血管瘤治疗中的临床价值. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 491-492
- 41 刘浩润, 王观发, 李为民, 赵洪强, 郑方, 杜继东, 戴新, 许长涛. 腹腔镜射频消融治疗肝海绵状血管瘤的体会. 胃肠病学和肝病杂志 2013; 22: 28-30
- 42 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213 [PMID: 15273542 DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae]
- 43 van Tilborg AA, Nielsen K, Scheffer HJ, van den Tol P, van Waesberghe JH, Sietses C, Meijerink

- MR. Bipolar radiofrequency ablation for symptomatic giant (> 10 cm) hepatic cavernous haemangiomas: initial clinical experience. *Clin Radiol* 2013; 68: e9-e14 [PMID: 23146554 DOI: 10.1016/j.crad.2012.08.029]
- 44 孔健, 高君, 王劭宏, 钟玉萍, 秦晓新, 丁雪梅, 柯山, 孙文兵. 肝血管瘤射频消融致严重溶血和明显肾功能损害一例. *中华普通外科杂志* 2010; 25: 691-692
 - 45 何伏虎. 经导管动脉栓塞联合CT导引经皮肝肿瘤射频消融术治疗肝血管瘤. *中华普通外科学文献(电子版)* 2010; 4: 560-563
 - 46 高琿, 何显力, 鲁建国, 乔庆, 吴涛, 曹伟, 徐根强, 包国强. 射频消融联合动脉栓塞治疗肝脏巨大血管瘤的疗效分析. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 2276-2280
 - 47 肖震宇, 杨藩, 龙新, 司志龙, 黄志勇. 冷循环微波消融治疗肝血管瘤120例. *中国微创外科杂志* 2012; 12: 901-903
 - 48 Ziemlewicz TJ, Wells SA, Lubner MA, Musat AI, Hinshaw JL, Cohn AR, Lee FT. Microwave ablation of giant hepatic cavernous hemangiomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1299-1305 [PMID: 25023180 DOI: 10.1007/s00270-014-0934-x]
 - 49 Tang XY, Wang Z, Wang T, Cui D, Zhai B. Efficacy, safety and feasibility of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for large hepatic hemangioma. *J Dig Dis* 2015; 16: 525-530 [PMID: 24945806 DOI: 10.1111/1751-2980.12169]
 - 50 Liu L, Li N. Feasibility and Advantages of Large Liver Hemangioma Treated with Laparoscopic Microwave Ablation. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1068-1073 [PMID: 26158167]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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)

中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用

马增春, 王宇光, 谭洪玲, 梁乾德, 肖成荣, 汤响林, 高月

背景资料

中药体内过程不清, 中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用受到广泛的关注, 本文在建立中药配伍与肝脏药物代谢酶的相互作用技术基础上, 探索建立基于肝脏代谢酶的方剂整体性研究新模式.

马增春, 王宇光, 谭洪玲, 梁乾德, 肖成荣, 汤响林, 高月, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京市 100850

马增春, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药药理与药代的研究.

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274127, 81130067
国家重点基础研究发展计划基金资助项目,
No. 2012CB518402

作者贡献分布: 马增春实验总结、论文写作; 王宇光、谭洪玲、梁乾德、汤响林及肖成荣完成相关实验, 高月审校.

通讯作者: 马增春, 研究员, 100850, 北京市太平路27号, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所. mazchun@139.com
电话: 010-66932201

收稿日期: 2015-12-04
修回日期: 2016-01-11
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Interactions between drug metabolizing enzymes and traditional Chinese medicine

Zeng-Chun Ma, Yu-Guang Wang, Hong-Ling Tan, Qian-De Liang, Cheng-Rong Xiao, Xiang-Lin Tang, Yue Gao

Zeng-Chun Ma, Yu-Guang Wang, Hong-Ling Tan, Qian-De Liang, Cheng-Rong Xiao, Xiang-Lin Tang, Yue Gao, Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81274127 and 81130067; the National Basic Research Program of China ("973" Project), No. 2012CB518402

Correspondence to: Zeng-Chun Ma, Researcher, Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, 27 Taiping Road, Beijing 100850, China. mazchun@139.com

Received: 2015-12-04

Revised: 2016-01-11

Accepted: 2016-01-19

Published online: 2016-03-08

Abstract

Drug metabolizing enzymes are key in determining the fate of drugs, and their inhibitory or inducing effects are the primary mechanism of drug interactions. In this paper, we discuss the method for detecting the interactions between drug metabolizing enzymes and traditional Chinese medicine; identify the possible substrates of drug metabolizing enzymes at the level of active ingredients, effective group and decoction pieces; analyze the effect of traditional Chinese medicine on drug metabolizing enzymes at the levels of mRNA, protein and the enzyme activity, as well as the inhibitory or inducing effects of chemical components on metabolizing enzymes; identify the specific subtype; and clarify the metabolic processes, the basis of compatibility, and interactions between drug metabolizing enzyme and traditional Chinese medicine, with an aim to provide the basis for compatibility and rational administration in clinical practice.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; Drug metabolizing enzyme; Compatibility; Interaction

Ma ZC, Wang YG, Tan HL, Liang QD, Xiao CR, Tang XL, Gao Y. Interactions between drug metabolizing enzymes and traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 994-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/994.asp> DOI:

同行评议者

孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院; 孟立娜, 教授, 主任医师, 浙江中医药大学附属第一医院消化科; 周本杰, 主任药师, 南方医科大学珠江医院药学部

<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.994>

摘要

肝脏药物代谢酶是决定中药复方体内过程的关键因素, 复方中化学成分对药物代谢酶的抑制或诱导作用是中药复方在药动学层次上产生相互作用的主要机制. 本文首先建立中药配伍与肝脏药物代谢酶的相互作用技术, 在有效组分、有效部位和饮片三个层次发现中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用, 筛选发现中药复方中对肝脏药物代谢酶的诱导或抑制成分, 探索肝脏药物代谢酶对中药成分代谢作用的具体亚型, 结合中药复方作用的体内过程, 系统阐述中药成分与机体之间的相互作用, 为中药配伍、药效和安全性评价提供理论依据, 为建立基于肝脏代谢酶表达方剂整体性研究的新模式提供技术支撑.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 中药; 肝脏药物代谢酶; 配伍; 相互作用

核心提示: 肝脏药物代谢酶是决定中药复方体内过程的关键因素, 建立中药配伍与肝脏药物代谢酶的相互作用技术, 阐明中药成分与机体之间的相互作用, 本文总结了本室在肝脏药物代谢酶方面的研究进展.

马增春, 王宇光, 谭洪玲, 梁乾德, 肖成荣, 汤响林, 高月. 中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 994-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/994.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.994>

0 引言

中药作用是由多种有效成分的有机组合, 与多种疾病相关靶点综合影响而产生的两个复杂体系之间的相互作用^[1,2]. CYP450酶系统在药物相互作用方面发挥重要作用, 在CYP450酶这个大家族中参与机体内多数药物代谢的P450同工酶主要有CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2E1, 约95%的临床药物经由这些亚型在体内完成生物转化^[3-5]. 作为机体对药物或外源物代谢的最主要功能蛋白, 对机体代谢外来有害物质有重要作用, 特别是当中药配伍使用过程中, 一方面对靶点的改变与君臣佐使的配伍

规律相联系, 另一方面可能由于其代谢特征的改变而使其对机体的毒性发生改变, 因此有必要从P450酶系统的角度对方剂的君臣佐使和配伍减毒规律进行研究, 有助于拓展中药方剂配伍规律和中药毒理学的研究, 为临床组方用药提供科学依据^[6-9].

1 基于药物代谢酶建立药物间相互作用技术

细胞色素P450酶对中药成分间相互作用有重要影响, 其中一个重要表现是一种药物通过诱导或抑制P450酶特定亚型, 从而改变了另一种药物的代谢清除, 影响其血药浓度^[10,11]. 我们将P450酶引入中药相互作用的研究, 建立了基于药物代谢酶的药物相互作用平台.

1.1 药物代谢酶活性成分筛选技术 核受体对CYP450的表达具有重要的调控作用, 其中孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是CYP450的主要转录调控因子^[12]. 报告基因法正是基于核受体对CYP450的调控机制发展起来. 报告基因技术是将目的基因的调控序列与萤火虫荧光素酶的编码基因接合在一起构建报告基因质粒并导入细胞中. 本实验室前期已将构建的pcDNA3.1-PXR与pGL4.17-CYP3A4共同转染HepG2细胞, 通过G418压力筛选得到单克隆细胞, 扩大化培养后通过PCR鉴定, 成功构建PXR-CYP3A4稳转细胞株. 利用此工程细胞株可实现中药单体成分的高通量筛选. 但由于中医用药特点为合并用药, 复方为主, 故易同时对药物代谢酶多种亚型产生影响, 本实验室将pcDNA3.1-CAR3与pGL4.17-CYP2B6, pcDNA3.1-AhR与pGL4.17-CYP1A1分别转染HepG2细胞, 成功构建CAR3-CYP2B6和AhR-CYP1A1稳定转染细胞株. 已通过此体外筛选细胞模型完成人参皂苷类、乌头碱类等近200种中药化学成分单体的筛选实验, 获得了具有潜在CYP450诱导和抑制能力的目标化合物, 为进一步分析中药配伍后毒性成分代谢的变化与中药配伍毒性关系研究提供了重要线索. 以上技术平台的建立, 为基于体内药物相互作用的中药毒性研究提供了新的思路和方法^[13,14].

1.2 Cocktail探针药物法测定药物对代谢酶的影响 目前研究CYP450酶活性多采用体内探

■ 研究前沿

基于中药与肝脏药物代谢酶的相互作用, 阐明中药毒性成分、有效成分在体内吸收代谢过程, 是中药配伍研究的关键科学问题.

■ 相关报道

有个别报告基于细胞色素P450酶诱导的药物相互作用, 但未见将方法建立、系统筛选、相互作用等相结合的系统研究。

针和体外探针两种方法, 体外探针是指用肝微粒体中CYP450与特异性底物作用, 通过测定代谢产物的变化来分析酶活性的变化^[15]。体内探针法是指体内注射特异性探针药物后通过检测生物样本中的探针药物的血浆动力学来获取代谢酶的活性信息^[16]。目前研究多采用的是在单一探针法的基础上发展起来的“Cocktail”探针法, Cocktail探针药物法一般是通过尾静脉注射探针药物, 通过测定单个时间点血样中探针药物的含量, 计算探针药物的药动学参数或代谢分型, 本实验室建立了Cocktail探针药物肝微粒体体外孵育和体内实验的平台, 并用于考察多种药物对酶活性影响^[17]。

1.3 基于药物代谢酶的药物相互作用平台的建立 首次创建了“三明治夹心法”和Cocktail探针法体外评价肝微粒体中CYP450亚酶活性的技术。“三明治夹心法”通过分步分离大鼠肝细胞, 与鼠尾胶原溶液混合接种于培养板, 可观察培养大鼠肝细胞的形态学特征和生化指标。此方法特点是混合胶原凝胶培养能保留体内的细胞功能和活性, 特别是保留药物代谢酶的活性而有利于药物评价^[18,19]。综合建立了基于RT-PCR、Western blot检测大鼠P450亚酶的测定方法和药物相互作用平台, 评价药物在mRNA、蛋白和酶活性表达水平影响^[20]。

1.4 基于凝胶电泳和生物质谱的P450同工酶的分离和鉴定 鉴于细胞色素P450酶是内膜蛋白, 而常用的蛋白质分离技术对膜蛋白的分离能力差, 膜蛋白甚至在双向凝胶电泳图谱上缺失等特点, 通过分析比较双向电泳在研究差异蛋白质组学中的特殊作用及P450蛋白的特征, 采用了ESI-MS/MS和MALDI-TOF/MS相结合的方法, 优化了蛋白裂解液的配方^[21], 首次建立了大鼠肝脏微粒体细胞色素P450同工酶的分离鉴定方法。用单向凝胶电泳技术分离和生物质谱技术确认了大鼠肝脏微粒体中P450蛋白亚型, 并确定了有重要临床意义的同工酶如CYP1A2、CYP2E1和CYP3A2等进行深入研究。

1.5 定量检测肝微粒体中细胞色素P450 采用QconCAT方法定量人肝微粒体中细胞色素P450, 可以同时定量数十个肝脏药物代谢酶, 这为药物代谢性相互作用的研究提供了一种新的高通量研究方法^[22-24]。通过定量检测药物

作用前后肝药酶的浓度, 可以得到药物作用后对肝药酶产生诱导或抑制作用大小, 这对研究药物间的相互作用具有十分重要的意义^[25]。我们运用QconCAT结合MRM方法对人肝微粒体中的肝药酶进行高通量的精确定量, 总共合成了包含41个肝药酶的4个QconCAT质粒, 成功纯化的3个QconCAT质粒中共包含31个蛋白的88条肽段, 其中66肽段被鉴定到。对方法的精确度和准确度、动态范围和线性进行了评价。该方法的动态范围达到2个数量级, 线性都>0.98。在复杂基质中的回收率>90%, 在这几个指标上都呈现很好的结果。

2 中药对肝脏药物代谢酶的影响

当P450酶亚型的活性被某种药物改变后, 由该亚型代谢的物质其药动参数将会发生相应的变化, 即某个药物抑制或诱导一种P450酶亚型后, 作为其底物的另一种药物的代谢相应的减慢或加速, 这种药物间的相互作用受到广泛的关注, 因此, 研究药物对P450酶活性的影响也显得日渐重要^[26-28]。

2.1 参附方及配伍对大鼠肝细胞色素P450酶主要亚型的影响 取SD大鼠, 给予受试药物后, 采用cocktail体外孵育法结合液质联用技术对大鼠肝中1A2、2B、2C和3A各亚酶的酶活性进行测定, 并利用RT-PCR技术对上述亚型的mRNA水平表达进行检测。参附注射液组可以显著诱导CYP2B、2C11酶活性, 对1A2和3A酶活性具有抑制作用。在mRNA水平上, 参附注射液可以显著诱导2B和2C11的基因表达, 对1A2和3A出现抑制作用, 与酶活性水平具有一致性。基于临床用量的参附注射液对大鼠肝脏P450特定亚型在酶活性水平具有调控作用, 并且这种作用可能起始于转录环节, 可能与参附注射液配伍增效有关, 当与其他药物合用有可能产生药物相互作用^[29]。

2.2 参麦方及配伍对大鼠肝细胞色素P450酶主要亚型的影响 取SD大鼠, 给予受试药物后, 采用Cocktail体外孵育法结合液质联用技术对大鼠肝中1A2、2B、2C和3A各亚酶的酶活性进行测定, 并利用RT-PCR技术对上述亚型的mRNA水平表达进行检测。结果表明: 参麦注射液组可以显著诱导CYP1A2、CYP2B、2C11酶活性。在mRNA水平上, 参麦注射液可以显著诱导CYP1A2、CYP2B、2C11的基因

表达, 与酶活性水平具有一致性. 基于临床用量的参麦注射液对大鼠肝脏P450特定亚型在酶活性水平具有调控作用, 并且这种作用可能起始于转录环节, 可能与参麦注射液配伍增效有关, 并与其他药物合用有可能产生药物相互作用^[30].

2.3 复方丹参方及配伍对大鼠肝细胞色素P450酶主要亚型的影响 SD大鼠连续灌胃诱导处理28 d后取各处理组大鼠肝微粒体, 将6种亚酶特异性底物探针与所提取微粒体共孵育并结合液质联用技术分别测定CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6和3A4酶活性, 同时用RT-PCR方法检测5种亚酶CYP1A1、2B1/2、2C11、2E1和3A1在 mRNA水平表达的变化. 结果表明: 在酶活性方面, 复方丹参抑制了CYP1A2、2B6的酶活性, 提高了CYP2D6的酶活性; 丹参组抑制了CYP1A2、2B6的酶活性; 三七组抑制了CYP1A2、2B6、2C19、2D6的酶活性; 冰片组抑制了CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6的酶活性. 复方丹参方中各单药对酶的影响强于单方对酶的影响, 其中以冰片对药物代谢酶的影响最为显著, 复方使药物间产生相互作用的概率减少, 有利于安全用药, 从侧面反映出复方组合理性^[31].

2.4 四物汤及配伍对大鼠肝细胞色素P450酶主要亚型的影响 肝微粒体体外孵育实验表明四物汤复方提高了CYP1A2的酶活性, 抑制了CYP2B6的酶活性. 熟地+白芍, 当归+白芍, 当归+川芎, 白芍+川芎四对配伍组对CYP1A2的酶活性具有抑制作用, 熟地+白芍, 当归+白芍, 川芎+白芍, 当归+川芎4个配伍组均不同程度的抑制了CYP2C19的酶活性, 白芍+川芎组对CYP2C9酶活性具有诱导作用, 熟地+当归组对CYP2C9酶活性也具有上调趋势, 果糖对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6酶活性具有抑制作用, 阿魏酸对CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6酶活性具有抑制作用, 川芎嗪对CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6的酶活性具有抑制作用. 芍药苷对CYP1A2酶活性具有诱导作用, 对CYP2D6、CYP2B6酶活性具有抑制作用. 阿魏酸、果糖、芍药苷组对CYP2B1 mRNA的表达具有抑制作用, 与酶活性水平一致. 4种单体成分抑制了CYP2B1蛋白的表达的影响^[32,33].

2.5 决明子水提液对大鼠肝脏CYP450酶的影响 研究决明子水提液对大鼠肝脏CYP450酶

活性、mRNA及蛋白表达水平的影响. 取SD大鼠, 口服灌胃受试药物后, 处死, 用冰冷生理盐水灌流肝脏, 提取大鼠肝脏微粒体, 肝脏总RNA和总蛋白, 采用Cocktail外孵育法结合液质联用(LC-MS)技术对大鼠肝脏中CYP1A2、2B1、2C11、2D2、2E1和3A1各亚酶的酶活性进行测定, 并应用荧光定量PCR技术和Western blot对上述亚型的mRNA和蛋白表达水平进行检测. 结果表明: 酶活性方面, 决明子水提液组与空白组比较可明显诱导CYP1A2、2B1、2C11、2D2、2E1和3A1的酶活性, 其中决明子低剂量组对CYP2D2有明显的抑制作用, 中、高剂量组对CYP2D2有明显的诱导作用, 且都呈剂量依赖性增加, 但对CYP3A1的诱导不呈剂量依赖性; mRNA表达方面, 决明子水提液对CYP1A2、2C11、2D2和2E1 mRNA的表达具有显著诱导作用, 其中对CYP1A2、2D2和2E1诱导作用呈剂量依赖性, 与酶活性水平具有一致性, 对CYP2B1、3A1没有明显作用. 决明子水提液对CYP450同工酶不同程度诱导或抑制作用, 特别是对于CYP2C11、2E1亚型酶, 酶活性与mRNA、蛋白表达水平具有一致性, 提示当与这些酶底物合并用药时, 尤其是与CYP2C11、2E1代谢有关的药物合用时, 应充分考虑到潜在的有益和不利的药物相互作用.

2.6 川楝子对大鼠肝脏CYP450酶的影响 探讨川楝子对CYP450酶的影响, 进而指导川楝子和其他药物合理应用, Q-PCR检测CYP450酶各亚酶mRNA的表达, 体外Cocktail探针法检测CYP450酶各亚酶的酶活性, Western blot检测CYP450酶各亚酶的蛋白表达. 川楝子各剂量组对CYP1A2、CYP3A1 mRNA的表达具有显著上调作用且呈剂量依赖性, 对CYP2B1 mRNA、CYP2C11 mRNA的表达无明显影响. 川楝子各剂量组可诱导CYP3A1的酶活性且呈剂量依赖性, 川楝子可诱导CYP3A1的活性, CYP3A1占肝脏中CYP450酶总量的30%, 50%-60%的药物通过此亚型代谢, 在联合用药时要充分考虑可能出现的药物相互作用或潜在风险.

2.7 中药“十八反”对大鼠肝细胞色素P450酶主要亚型的影响 首次从P450酶活性、mRNA及蛋白表达水平, 结合毒性成分变化

■创新盘点

系统筛选中药对肝脏药物代谢酶作用的诱导或抑制成分, 探索对肝脏药物代谢酶作用的具体亚型, 了解中药及成分间的相互作用、变化规律及与药效学之间的内在联系等, 揭示传统中药配伍理论科学内涵.

应用要点

建立基于肝脏代谢酶表达方剂整体性研究的新模式, 为揭示传统中药配伍理论科学内涵和临床合理配伍用药提供直接依据。

探求了中药“十八反”配伍禁忌的科学内涵。中药乌头与半夏、贝母、白蔹、瓜蒌、白及配伍研究表明: 瓜蒌、半夏、白及、贝母与乌头合用时, 对CYP3A和CYP1A2均产生不同程度抑制作用, 特别是瓜蒌、半夏在蛋白和酶活性水平影响一致^[34-36]; 而乌头碱主要由CYP3A和CYP1A2代谢, 因此抑制了CYP3A和CYP1A2会降低乌头碱的消除速率, 使其在体内的暴露量增加毒性增强, 产生相反的配伍禁忌^[37]。基于P450酶和物质基础两个层面一致的为瓜蒌、半夏、白及, 相反配伍的机制可能为合用导致毒性生物碱溶出增加和代谢抑制。仅在代谢酶层面相反的为乌头与贝母, 仅在物质基础层面相反的为乌头与白蔹。人参、藜芦合用时同时诱导了CYP1A酶活性, 与mRNA水平一致^[38-42]。基于P450酶和物质基础两个层面一致的为人参和藜芦, 毒性生物碱溶出增加是配伍禁忌的主要原因^[43-45]。丹参、苦参仅在酶活性水平上对CYP3A抑制作用; 细辛、南沙参、玄参在物质基础层面具有相反作用^[46]。海藻、大戟、芫花与甘草配伍后, 促进了CYP3A的mRNA的表达, 提高了CYP3A的酶活性。以甘遂和甘草为例, 首次揭示了两药配伍后肝脏毒性增强的原因是通过增加CYP1A2、CYP2E1酶活性和含量, 而CYP1A2、CYP2E1主要激活前致癌物或前毒物, 与许多癌症的发病密切相关, 提示合用后增加了罹患肿瘤的几率。此为临床合理用药提供了重要依据^[47-50]。

3 肝脏药物代谢酶对中药的影响

美国食品药品监督管理局发布的药物相互作用指导原则要求对主要的药物代谢酶进行评估, 以鉴定P450介导的药物相互作用, 这些酶包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A。如果某一P450亚酶对新化合物的代谢清除贡献率>25%, 则此新化合物与该亚酶的诱导剂或抑制剂之间很可能发生药物相互作用。选择相互作用的药物进行体内评价也很重要, 因为这样可以确定由于基因多态性对酶活性和药物处置的影响, 已确定是否选用多种抑制剂进行研究。

3.1 丹参酮II A代谢物的结构鉴定 利用体外代谢实验, 在人肝微粒体中孵育丹参酮II A, 利用UPLC-TOF-MS技术, 对分析所得到的色谱

图、一级质谱和二级质谱进行分析, 根据丹参酮II A的代谢转化规律, 例如常见的氧化、还原、水解等反应规律, 鉴定出丹参酮II A代谢产物的结构, 阐明丹参酮II A在动物体内的代谢过程, 从而为临床和毒理学研究提供依据。丹参酮II A的保留时间为15.04 min, 其准分子离子峰的质荷比为295.1334, 其分子式为C₁₉H₁₈O₃, 主要特征二级碎片离子有280、277、249、262、235^[51]。

3.2 寻找参与代谢丹参酮II A的P450亚酶 将人肝微粒体与丹参酮II A共同孵育, 测定丹参酮II A的代谢产物。化学抑制实验显示丹参酮II A在人肝微粒体中的代谢主要由CYP3A4介导, CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1亦有一定贡献, 而CYP1A2几乎不参与丹参酮II A的代谢。已有研究^[51]报道冰片可以影响CYP3A4介导的药物代谢, 丹参酮II A本身也同时影响CYP3A4的活性和CYP3A4介导的药物转运等。

4 基于PXR-CYP3A4稳定转染细胞株筛选相关成分

利用分泌型Gaussia荧光素酶报告基因pGLuc-Basic系统, 将报告基因载体和人PXR表达载体共转染HepG2细胞, 通过G418压力筛选获得稳定转染细胞株。通过阳性药物验证实验, 以及条件优化, 建立药物相互作用体外快速筛选体系, 筛选影响PXR-CYP3A4通路的活性成分。

4.1 人参中皂苷成分的孕烷X受体激动特性筛选 为深入研究人参对CYP3A4底物类药物代谢影响及可能产生相互作用提供线索。采用PXR-CYP3A4稳定转染工程细胞株结合报告基因技术, 对13种皂苷成分进行PXR激动特性筛选; 应用RT-PCR技术检测Rg1对CYP3A4 mRNA表达影响。结果显示: 13种皂苷成分在筛选终浓度为10 μmol/L时, 20(S)-人参皂苷F2、20(S)-原人参皂苷三醇激活了PXR-CYP3A4, 其余11种皂苷成分均不同程度对PXR产生了拮抗效应或未见明显效应; Rg1能浓度依赖性下调CYP3A4表达, 与报告基因筛选结果具有一致性。人参皂苷成分对PXR激动和拮抗效应可能影响CYP3A4底物类药物的代谢而产生药物相互作用^[52,53]。

4.2 筛选复方丹参中诱导或抑制PXR-CYP3A4通路的化学成分 利用实验室构建的

PXR-CYP3A4稳定转染HepG2工程细胞株结合报告基因技术, 筛选复方丹参中诱导或抑制PXR-CYP3A4通路的化学成分, 并从酶活性水平进行确证. 结果表明报告基因技术筛选的研究结果表明, 人参皂苷Rc、Rf、Rb2、Rg2、F2、F1、Re、丹参酮 I、异龙脑显著激活了PXR-CYP3A4. 人参皂苷Rc、Rf、Rb2、F2、F1显著提高CYP3A4的酶活性. 复方丹参中的皂苷类、丹参酮 I、异龙脑等成分可以诱导CYP3A4酶, 临床合并用药时可能存在相互作用^[54].

4.3 hPXR介导的CYP3A4报告基因筛选附中成分 成功构建了基于hPXR的CYP3A4药物诱导的报告基因, 并应用该体外筛选体系进行参附方中药活性成分体外诱导或抑制研究. 运用PXR的阳性诱导剂利福平和抑制剂酮康唑验证报告基因模型构建成功后, 考察乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、乙酰乌头碱和乌头原碱6种乌头类生物碱通过hPXR途径对CYP3A4的调节作用. 筛选发现乌头碱、中乌头碱、次乌头碱能够通过激活hPXR, 具有潜在抑制CYP3A4作用. PCR确证实验发现, 在转录水平乌头碱、中乌头碱和次乌头碱对3A4有抑制作用^[55].

5 结论

中药方剂的配伍规律研究所面临的主要问题不是现代科学技术和方法方面的问题, 主要是研究思路的创新, 即如何找到中药方剂配伍研究的最佳切入点, 将有特色的研究技术、方法以及众多的研究结果有机地结合起来, 同时紧紧围绕中医药理论体系, 发现中药方剂配伍规律, 并初步揭示其本质^[56]. 基于中药方剂在临床上被广泛应用, 特别是在治疗中医消化疾病方面也有着确切的临床疗效和广泛使用, 阐明中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用, 一方面通过中药复方对CYP450酶活性的影响为临床合理联合用药提供实验依据, 另一方面期望发现中药复方在药物代谢酶层面的配伍规律, 阐释中药复方配伍理论的科学内涵, 推动中药复方的现代化.

6 参考文献

- 肖红斌, 刘艳秋, 王莉, 王龙星. 基于成分相互作用的中药复方组分配伍研究. 世界科学技术-中医药现代化 2011; 13: 240-243

- 马增春, 高月, 谭洪玲, 梁乾德, 王升启. 用分子中药组学技术研究四物汤补血的作用机理. 世界科学技术-中医药现代化 2005; 7: 24-8
- Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J* 2014; 13: 347-391 [PMID: 26417265]
- Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI J* 2014; 13: 869-896 [PMID: 26417310]
- Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G, Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT, Tweedie D, Vega JM, Walsh J, Wrighton SA. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 815-832 [PMID: 12814957]
- 郝海平, 郑超楠, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索. 药学报 2009; 44: 270-275
- 王宇光, 马增春, 梁乾德, 刘明, 陆倍倍, 谭洪玲, 肖成荣, 高月. 基于药物代谢酶的中药十八反研究. 世界科学技术-中医药现代化 2011; 13: 36-40
- 张伯礼, 王永炎. 方剂关键科学问题的基础研究-以组分配伍研制现代中药. 中国天然药物 2005; 3: 258-263
- 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞. 整合化学物质组学的整体系统生物学-中药复方配伍和作用机制研究的整体方法论. 世界科学技术-中医药现代化 2007; 9: 10-16
- Ong CE, Pan Y, Mak JW, Ismail R. In vitro approaches to investigate cytochrome P450 activities: update on current status and their applicability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1097-1113 [PMID: 23682848 DOI: 10.1517/1742525.2013.800482]
- Sevrioukova IF, Poulos TL. Understanding the mechanism of cytochrome P450 3A4: recent advances and remaining problems. *Dalton Trans* 2013; 42: 3116-3126 [PMID: 23018626 DOI: 10.1039/c2dt31833d]
- Chen Q, Zhang T, Wang JF, Wei DQ. Advances in human cytochrome p450 and personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 436-444 [PMID: 21453272]
- 王宇光, 张娴颀, 李晗, 陆倍倍, 周建明, 刘浩生, 胡东华, 周涛, 张亚欣, 马增春, 梁乾德, 汤响林, 肖成荣, 谭洪玲, 高月. 以PXR受体为靶点的中药活性成分筛选及相关药理学研究. 中国中药杂志 2015; 17: 3444-3449
- 艾常虹, 李桦, 董德利. 基于细胞色素P450酶诱导的药物相互作用及评价. 国际药学研究杂志 2011; 38: 52-57
- 苏静华, 孙建国, 王广基. 药物诱导CYP450的体外检测方法研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2010; 15: 954-960
- 卜明华, 张颖, 刘建勋, 刘东春. 细胞色素P450酶诱导/抑制的研究方法及在药物研究中的应用. 中国临床药理学与治疗学 2011; 16: 579-585
- 朱冠秀, 王宇光, 李飞, 马增春, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 张伯礼, 高月. Cocktail探针法测定南沙参与藜芦配伍对大鼠CYP450亚酶活性的影响. 中

■名词解释

CYP450: 细胞色素P450(CYP450)作为外源性化合物的主要代谢酶, 是重要的药物 I 相代谢酶, 可以催化多种外源性化合物的氧化和还原代谢, 人体内约有75%的药物代谢通过CYP450酶进行, 这对解释药物在机体内的清除过程有非常重要的意义.

同行评价

本文内容全面, 具有较高科学性和创新性, 系统介绍了中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用。

- 18 谭洪玲, 杨明会, 王宇光, 马增春, 高月. 大鼠原代肝细胞培养方法的建立. 中国应用生理学杂志 2006; 22: 509-512
- 19 王宇光, 杨明会, 马增春, 梁乾德, 谭洪玲, 肖成荣, 高月. 18 β -甘草酸和18 α -甘草酸对大鼠原代肝细胞CYP3A酶表达的影响. 中国中药杂志 2009; 34: 307-311
- 20 陈艳进, 王宇光, 马增春, 肖成荣, 谭洪玲, 梁乾德, 汤响林, 赵永红, 王东根, 高月. 三七总皂苷对大鼠肝脏药物代谢酶活性、mRNA及蛋白表达的影响. 中国中药杂志 2014; 19: 3824-3828
- 21 Burkhardt T, Letzel T, Drewes JE, Grassmann J. Comprehensive assessment of Cytochrome P450 reactions: A multiplex approach using real-time ESI-MS. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1850: 2573-2581 [PMID: 26409144 DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.09.016]
- 22 Wei J, Ding C, Zhang J, Mi W, Zhao Y, Liu M, Fu T, Zhang Y, Ying W, Cai Y, Qin J, Qian X. High-throughput absolute quantification of proteins using an improved two-dimensional reversed-phase separation and quantification concatenamer (QconCAT) approach. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 4183-4193 [PMID: 24760396 DOI: 10.1007/s00216-014-7784-x]
- 23 Pratt JM, Simpson DM, Doherty MK, Rivers J, Gaskell SJ, Beynon RJ. Multiplexed absolute quantification for proteomics using concatenated signature peptides encoded by QconCAT genes. *Nat Protoc* 2006; 1: 1029-1043 [PMID: 17406340]
- 24 Brownridge PJ, Harman VM, Simpson DM, Beynon RJ. Absolute multiplexed protein quantification using QconCAT technology. *Methods Mol Biol* 2012; 893: 267-293 [PMID: 22665307 DOI: 10.1007/978-1-61779-885-6_18]
- 25 Russell MR, Achour B, McKenzie EA, Lopez R, Harwood MD, Rostami-Hodjegan A, Barber J. Alternative fusion protein strategies to express recalcitrant QconCAT proteins for quantitative proteomics of human drug metabolizing enzymes and transporters. *J Proteome Res* 2013; 12: 5934-5942 [PMID: 24124648 DOI: 10.1021/pr400279u]
- 26 魏春燕, 吴逢波, 徐珽. CYP450与药物相互作用. 中国药业 2014; 23: 17-20
- 27 董宇, 王阶, 杨庆, 王怡薇, 朱晓新. CYP450酶与中药代谢相互作用关系研究概况. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 100-103
- 28 王崇, 刘克辛. 外排型转运体与CYP450酶所介导的药物相互作用. 药学报 2014; 49: 590-595
- 29 李晗, 王宇光, 马增春, 周思思, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 李桦, 沈国林, 张伯礼, 高月. 基于临床用量的参附注射液对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响. 药学报 2013; 48: 728-733
- 30 张红曦, 王宇光, 马增春, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 李桦, 沈国林, 董志, 张伯礼, 高月. 参麦注射液对大鼠肝脏CYP450酶的影响. 中国新药杂志 2013; 22: 2529-2533
- 31 胡东华, 王宇光, 陈志武, 马增春, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 张伯礼, 高月. 复方丹参方对大鼠心脏细胞色素P450酶的影响. 中草药 2013; 44: 75-80
- 32 梁淼, 马增春, 易剑峰, 王宇光, 谭洪玲, 肖成荣, 梁乾德, 汤响林, 李桦, 沈国林, 高月. 四物汤及其配伍对大鼠肝脏P450酶活性及mRNA表达的影响. 中国中药杂志 2013; 38: 51-54
- 33 马增春, 梁淼, 赵佳伟, 王宇光, 谭洪玲, 梁乾德, 汤响林, 肖成荣, 高月. 四物汤及其有效成分对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响. 中国药理学通报 2015; 31: 1319-1323
- 34 王宇光, 高月. 中草药对细胞色素P-450酶调控研究进展. 中草药 2003; 34: 96-98
- 35 王宇光, 高月. 中药十八反药理毒理研究进展. 中国实验方剂学杂志 2003; 9: 60-63
- 36 肖成荣, 陈鹏, 王宇光, 谭洪玲, 温怀青, 高月. 半楼贝蕊及配伍乌头对大鼠肝细胞色素P450酶含量的影响. 天津中医药 2004; 21: 311-314
- 37 Wang Y, Wang S, Liu Y, Yan L, Dou G, Gao Y. Characterization of metabolites and cytochrome P450 isoforms involved in the microsomal metabolism of aconitine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 844: 292-300 [PMID: 16949890]
- 38 Ye X, Wang Y, Yang M, Wang Q, Liang Q, Ma Z, Zhang B, Gao Y. Investigating the in vitro metabolism of veratridine: characterization of metabolites and involved cytochrome P450 isoforms. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 141-148 [PMID: 19097948 DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.11.041]
- 39 Wang Y, Ye X, Ma Z, Liang Q, Lu B, Tan H, Xiao C, Zhang B, Gao Y. Induction of cytochrome P450 1A1 expression by ginsenoside Rg1 and Rb1 in HepG2 cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 601: 73-78 [PMID: 19022240 DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.10.057]
- 40 周建明, 王宇光, 杨明会, 马增春, 梁乾德, 谭洪玲, 肖成荣, 高月. 苦参、藜芦合用对大鼠肝P450酶活性及mRNA表达的调控作用. 中国中药杂志 2010; 35: 1845-1849
- 41 王宇光, 高月, 柴彪新, 陈鹏, 谭洪玲, 赵永红, 肖成荣, 孙圆媛, 朱力军. 中药人参与藜芦合用对大鼠肝P450酶活性及mRNA表达的调控作用. 中国中药杂志 2004; 29: 366-370
- 42 王宇光, 陈强, 李晗, 马增春, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 高月. 人参皂苷Rg1对TCDD致HepG2细胞CYP1A1诱导的抑制作用. 中国药理学通报 2013; 29: 1382-1386
- 43 李飞, 王宇光, 杨亮, 朱冠秀, 梁乾德, 马增春, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 高月. UPLC-Q-TOF/MS分析不同比例丹参配伍藜芦毒性生物碱变化规律. 化学学报 2012; 70: 1284-1290
- 44 杨亮, 王宇光, 梁乾德, 马增春, 肖成荣, 谭洪玲, 高月. 藜芦与人参配比毒性生物碱成分变化的相关性研究. 中草药 2012; 43: 1574-1579
- 45 杨亮, 王宇光, 梁乾德, 刘浩生, 马增春, 肖成荣, 谭洪玲, 汤响林, 张伯礼, 高月. 不同配比人参与藜芦对毒性成分溶出及动物毒性影响. 质谱学报 2012; 33: 257-264
- 46 朱冠秀, 王宇光, 马增春, 梁乾德, 肖成荣, 谭洪玲. 北沙参与藜芦配伍对大鼠体内细胞色素P450酶活性的影响. 中药药理与临床 2013; 29: 107-111
- 47 肖成荣, 王宇光, 代方国, 马增春, 谭洪玲, 高月. 芫花、甘遂配伍甘草对大鼠肝细胞色素P-450酶的影响. 中国实验方剂学杂志 2006; 12: 48-50
- 48 夏成云, 高月, 周京国, 刘福, 赵淑芝. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中P450的影响. 中国中医急症 2006; 15: 1013-1015
- 49 代方国, 罗仁, 王宇光, 夏成云, 谭洪玲, 肖成荣, 赵

- 永红, 高月. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏CYP2E1表达及活性的影响. 第三军医大学学报 2005; 27: 742-7442
- 50 代方国, 罗仁, 王宇光, 夏成云, 谭洪玲, 肖成荣, 赵永红, 高月. 甘草、甘遂合用对大鼠肝CYP3A2的影响. 第四军医大学学报 2005; 26: 951-953
- 51 张璠璠, 王宇光, 梁乾德, 马增春, 汤响林, 谭洪玲, 肖成荣, 赵永红, 高月. 基于UPLC-TOF-MS研究冰片对丹参酮 II A在大鼠体内药代动力学的影响. 中国药理学通报 2014; 30: 862-866
- 52 油文亭, 周涛, 马增春, 梁乾德, 汤响林, 肖成荣, 谭洪玲, 肖勇, 王宇光, 高月. 人参皂苷F1通过激活孕烷X受体诱导CYP3A4的表达. 中国药理学通报 2015; 31: 1536-1540
- 53 王宇光, 刘浩生, 张嫋嫋, 肖勇, 陆倍倍, 马增春, 梁乾德, 汤响林, 肖成荣, 谭洪玲, 张伯礼, 高月. 人参中皂苷成分的孕烷X受体激动特性筛选. 药学报 2013; 48: 144-148
- 54 肖勇, 马增春, 王宇光, 谭洪玲, 刘浩生, 张嫋嫋, 陆倍倍, 梁乾德, 汤响林, 肖成荣, 高月. 基于孕烷受体-细胞色素P450 3A4通路筛选复方丹参中的效应成分实验研究. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 606-610
- 55 毕云枫, 刘舒, 李雪, 刘志强, 宋凤瑞. 乌头类生物碱组分在CYP450中的代谢指纹图谱及对CYP450活性的影响. 高等学校化学学报 2013; 34: 2084-2089
- 56 高月, 马增春, 张伯礼. 中药大品种二次开发的安全性关注及再评价意义. 中国中药杂志 2012; 37: 1-4

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



膈下迷走神经切断对大鼠中枢nesfatin-1抑酸作用的影响

黄琳, 汤梦蝶, 李学良, 林琳

■背景资料

Nesfatin-1是2006年新发现的一种厌食肽, 是体内调节摄食和胃肠运动的重要脑肠肽之一。有文献报道, 中枢注射nesfatin-1可抑制胃排空, 减少大鼠摄食, 抑制胃酸分泌, 但具体作用机制尚不明确。

黄琳, 汤梦蝶, 李学良, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

黄琳, 主要从事胃酸分泌及消化系统肿瘤方向的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81070308

作者贡献分布: 课题设计由黄琳、李学良及林琳完成; 研究过程由黄琳与汤梦蝶完成; 研究所用试剂及分析工具由李学良提供; 数据分析由黄琳与汤梦蝶完成; 本论文写作由黄琳与李学良完成。

通讯作者: 李学良, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化内科。
ligakur@aliyun.com
电话: 025-83718836
传真: 025-83780711

收稿日期: 2015-12-30
修回日期: 2016-01-20
接受日期: 2016-01-25
在线出版日期: 2016-03-08

Effect of vagotomy on central nesfatin-1-induced decrease in gastric acid secretion

Lin Huang, Meng-Die Tang, Xue-Liang Li, Lin Lin

Lin Huang, Meng-Die Tang, Xue-Liang Li, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81070308

Correspondence to: Xue-Liang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. ligakur@aliyun.com

■同行评议者

孙光, 副主任医师, 海南省海口市人民医院胃肠外科; 耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-20

Accepted: 2016-01-25

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To observe the effect of gastric acid secretion decrease induced by intracerebroventricular (ICV) injection of nesfatin-1.

METHODS: Male Sprague-Dawley rats were randomly and equally divided into a control group and a nesfatin-1 group after implantation of an ICV cannula. The nesfatin-1 group was injected intracerebroventricularly with different concentrations of nesfatin-1, and the control group was treated with the same amount of distilled water (5 μ L/rat). The volume of gastric secretion was measured and the amount of gastric acid was determined by titration with NaOH. H^+/K^+ -ATPase mRNA expression was detected by real-time quantitative PCR. Activity of H^+/K^+ -ATPase was determined indirectly by measuring K^+ -stimulated p-nitrophenyl phosphatase (pNPPase) activity. In another group of animals, rats were divided into a vagotomy and a sham group. The treatments and measurements were the same as above.

RESULTS: Intracerebroventricular infusion of nesfatin-1 significantly reduced gastric acid output, and the maximum inhibitory effect on gastric acid output was detected at a dose of 50 pmol/rat. Furthermore, nesfatin-1 decreased H^+/K^+ -ATPase mRNA expression and activity in gastric mucosal tissue compared to the control

group. The inhibitory action of nesfatin-1 on the acid output and $H^+/K^+-ATPase$ expression and activity was abolished by vagotomy.

CONCLUSION: Nesfatin-1 injected intracerebroventricularly induces a dose-dependent decrease in gastric acid secretion in rats and the vagal nerve may be involved in the process of the effect of nesfatin-1.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nesfatin-1; Gastric acid secretion; $H^+/K^+-ATPase$; Vagotomy

Huang L, Tang MD, Li XL, Lin L. Effect of vagotomy on central nesfatin-1-induced decrease in gastric acid secretion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1002-1008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1002>

摘要

目的: 探讨双侧膈下迷走神经切断对侧脑室注射nesfatin-1的抑酸作用的影响。

方法: ♂ SD大鼠, 侧脑室置管后, 每只大鼠分别给予侧脑室注射1、5和50 pmol的nesfatin-1及等体积的灭菌水(5 μ L/rat), 于2 h后处死大鼠, 收集胃液, 测定其胃酸的变化, 用实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测胃黏膜中 $H^+/K^+-ATPase$ mRNA的表达、测定酶的活性。另外, 将侧脑室成功置管的♂ SD大鼠分成迷走神经切断组和假手术组, 每组分别给予nesfatin-1(50 pmol)及等体积的灭菌水(5 μ L/rat), 于2 h后处死大鼠, 观察迷走神经切断术对nesfatin-1引起的胃酸变化的影响。

结果: 大鼠侧脑室注射浓度为5 pmol和50 pmol的nesfatin-1后2 h, 大鼠胃酸分泌减少, 其中50 pmol作用最强($P<0.05$)。同时大鼠胃黏膜中 $H^+/K^+-ATPase$ mRNA的表达和活性受到抑制($P<0.05$)。另外, 对大鼠行膈下迷走神经切断术, 侧脑室注射nesfatin-1引起的胃酸分泌的减少以及 $H^+/K^+-ATPase$ mRNA的表达和活性的下降等效应也消失, 与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 侧脑室注射nesfatin-1可呈剂量依赖性地抑制大鼠胃酸的分泌, 这一效应可能是通过激活迷走神经途径实现的。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Nesfatin-1; 胃酸分泌; $H^+/K^+-ATPase$; 迷走神经切断

核心提示: 本研究通过大鼠侧脑室置管以及迷走神经切断等方法, 发现侧脑室注射nesfatin-1可呈剂量依赖性地抑制大鼠胃酸分泌, 这一效应可能是通过激活迷走神经途径实现的。

黄琳, 汤梦蝶, 李学良, 林琳. 膈下迷走神经切断对大鼠中枢nesfatin-1抑酸作用的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1002-1008 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1002.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1002>

0 引言

Nesfatin-1最早是由日本学者OH-I等发现的一种厌食肽^[1], 包含82个氨基酸, 起源于前体蛋白, 核组蛋白-2(NUCB2), 在人类、大鼠和小鼠间保持高度同源性^[2]。NUCB2/nesfatin-1最初发现表达于调节摄食的下丘脑和脑干核中^[1], 免疫荧光双标证实, nesfatin-1在室旁核与促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、生长抑素(somatostatin)共表达^[3], 这些调节肽均参与了胃酸分泌的调控^[4-6], 这提示中枢nesfatin-1可能参与胃酸分泌的调节。

此外, 有研究报道^[7,8] nesfatin-1免疫反应阳性细胞也在孤束核(nucleus of solitary tract, NTS)和迷走神经背核(dorsal motor nucleus of vagus, DMV)中表达。NTS和DMV参与一系列胃肠道功能, 包括胃酸的分泌^[9]。胃肠道的传入迷走神经纤维的神经突触位于NTS而传出迷走运动神经元位于DMV。这些传出迷走神经纤维投射到上消化道的神经节, 密度最高的传出终端就在胃^[10]。迷走神经是将中枢性输出信号从大脑传送到胃, 以刺激胃酸分泌的最终共同途径之一。在酸分泌的机制中, 迷走神经扮演着一个重要的角色, 特别是在中枢神经系统的调节中起着重要作用^[11]。第四脑室内注射nesfatin-1抑制脱氧葡萄糖刺激下的胃酸分泌并刺激迷走神经背核c-Fos的表达^[12]。Nesfatin-1也可激活原代培养的迷走神经背核神经元的T型钙离子通道并可通过刺激N型钙通道的 Ca^{2+} 内流激活迷走神经传入神经元^[12,13]。

■ 研究前沿

酸分泌异常是胃溃疡等疾病的重要病理生理基础。Nesfatin-1是新发现的摄食调节肽, 参与了胃肠道运动及胃酸分泌的调节。目前关于nesfatin-1对大鼠胃酸分泌的影响及机制的研究较少。

■ 相关报道

目前关于nesfatin-1与大鼠胃酸分泌的研究较少, 本课题组前期研究结果发现nesfatin-1可能通过乙酰胆碱途径影响大鼠胃黏膜细胞胃酸分泌。

延髓的孤束核和迷走神经背核是中枢调节胃酸分泌的关键部位^[9]。我们推测迷走神经可能参与了中枢nesfatin-1抑制胃酸分泌的过程。因此, 本研究通过观察侧脑室注射nesfatin-1后胃酸分泌与关键酶H⁺/K⁺-ATPase含量和活性的变化以及迷走神经切除后上述反应的变化, 以初步探讨迷走神经切除术对中枢nesfatin-1抑酸作用的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ SD大鼠, 清洁级, 体质量为200-250 g, 南京医科大学实验动物中心, 在明暗各12 h (6:00-18:00)周期, 温度21 ℃-23 ℃, 湿度60%的室温环境中3只/笼饲养, 大鼠自由饮食及饮水, 侧脑室置管后予以单笼饲养, 自由恢复5-7 d, 并接受训练, 实验前大鼠禁食24 h, 禁水2 h。水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司), 玻璃离子水门汀(上海医疗器械股份有限公司齿科材料厂), nesfatin-1(Phoneix Pharmaceuticals公司), H⁺/K⁺-ATPase和Actin引物(上海英俊公司), 抗H⁺/K⁺-ATPase α蛋白抗体(Abcam公司), 抗Actin抗体(Bioword公司), TRIzol试剂、BCA蛋白测定试剂盒和电化学发光(ECL)试剂盒(Invitrogen公司), 反转录试剂盒Primscript™ RT reagent kit及实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒SYBR Premix Ex Taq™ II (日本Takara公司)

1.2 方法

1.2.1 侧脑室置管: SD大鼠(200-250 g), 5%水合氯醛(0.8 mL/100 g)腹腔麻醉后, 头部正中做一长约0.5-1.0 cm切口, 暴露前囟点, 以棉球蘸取少量双氧水涂擦颅骨表面, 脑立体定位仪, 定位侧脑室(后0.8 mm, 右1.5 mm, 下3.6 mm)^[14], 并标记。用牙科钻将标记点钻开至硬脑膜, 用针尖刺破硬脑膜, 消毒棉签止血, 干燥术野。置入微量给药套管, 螺丝固定, 牙科水泥再次固定。单笼饲养, 术后恢复5-7 d。判断置管是否成功: (1)置管后, 将内芯旋出, 有脑脊液流出; (2)向置入的套管中注入染色剂, 侧脑室染色, 不合格者予以剔除。

1.2.2 胃酸分泌量的测定: 将大鼠随机分为4组, 分别侧脑室注射不同浓度的nesfatin-1(1、5和50 pmol)及等量的灭菌水(5 μL)^[1], 参考脑室注射nesfatin-1后可产生抑食的作用时间^[1], 于给药后2 h处死大鼠, 留取胃液, 分别用pH计及

NaOH滴定法来测定胃液中胃酸的含量^[15]。并最后刮取全部胃黏膜-80 ℃保存。

1.2.3 qRT-PCR检测H⁺/K⁺-ATPase mRNA的表达: 按TRIzol试剂说明提取各胃黏膜组织中总RNA, 然后逆转录为cDNA, 以此cDNA为模板行qRT-PCR, 循环条件为: 95 ℃ 15 min; 95 ℃ 20 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 60 s, 40个循环。根据溶解曲线确保其产物的纯度, 采用2^{-ΔΔCt}法得到各mRNA的浓度。为标准化, 将各样本H⁺/K⁺-ATPase mRNA浓度除以各自actin mRNA的浓度。引物序列为: H⁺/K⁺-ATPase上游: 5'-CTCTGCTTTGCGGGACTT-3'; 下游: 5'-CCTTGGCTGTGATGGGAT-3'; Actin上游: 5'-CTACAATGAGCTGCGTGTGG-3'; 下游: 5'-CGTGAGAAGGTCGGAAGGAA-3'。

1.2.4 H⁺/K⁺-ATPase活性的测定: 在不同浓度组, 对照组和nesfatin-1处理组的大鼠胃黏膜: 组织均经匀浆和低速离心。H⁺/K⁺-ATPase活性的测定采用间接测定K⁺刺激下对硝基酚磷酸酶(pNPPase)的活性^[16]。反应体积1 mL, 含50 mol/L的Tris缓冲液(pH 7.5), 2 mol/L MgCl₂, 5 mol/L对硝基酚磷酸酶, 分别加和不加25 mol/L KCl, 与提纯的胃黏膜蛋白一起37 ℃孵育15 min, 加入1 mL 1.5 mol/L的NaOH终止反应。用分光光度计在410 nm波长处比色, K⁺刺激下对硝基酚磷酸酶(pNPPase)的活性由加和不加KCL所得的光度值之差计算而来。

1.2.5 膈下迷走神经切断: 在另一组, 大鼠分为迷走神经切断组和假手术组。迷走神经切断组大鼠接受双侧膈下迷走神经切断术^[17]。简单地说, 就是在戊巴比妥钠麻醉(50 mg/kg)下, 在腹侧中线处做一2 cm的切口。在远离食管处将迷走神经背侧支和腹侧支小心仔细分离暴露。在迷走神经各分支上相距1 cm的两点处用外科缝线结扎并在其中间将其切断。同时, 将套管植入侧脑室(如前所述)。假手术组接受同样的手术操作但没有结扎和切断迷走神经。所有的大鼠术后恢复7 d。

1.2.6 Western blot法检测H⁺/K⁺-ATPase α蛋白的表达: 用强裂解液裂解胃黏膜组织, 提取组织蛋白, 用BCA法进行蛋白定量。每孔40 μg蛋白上样, 12%聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜至PVDF膜上, 5%脱脂牛奶封闭2 h, 加一抗, 分别为抗H⁺/K⁺-ATPase α抗体(1:1000)、抗Actin抗体(1:2000), 4 ℃孵育过夜, 置37 ℃孵育二

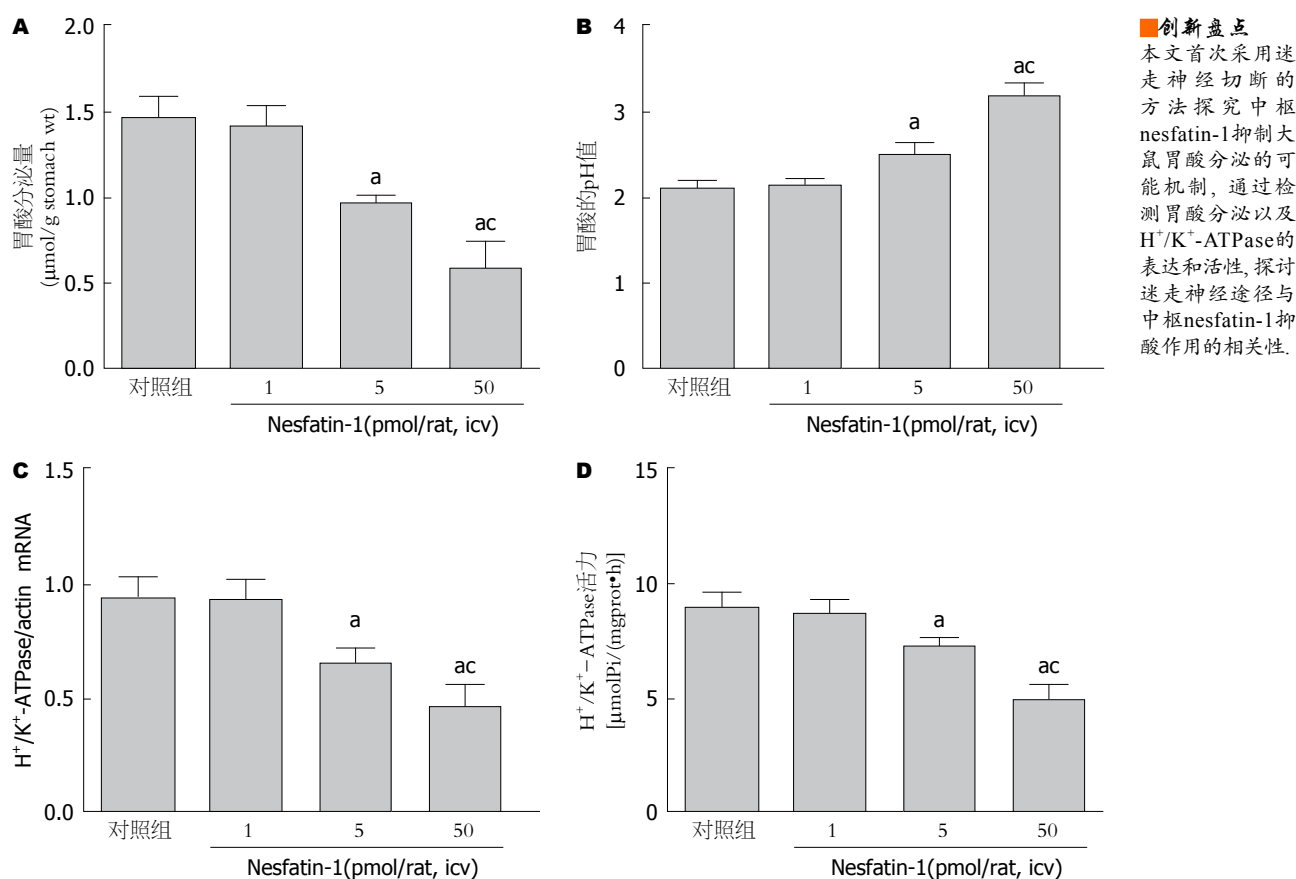


图1 侧脑室注射不同浓度nesfatin-1对大鼠胃酸分泌及胃黏膜H⁺/K⁺-ATPase mRNA的影响. A: 对大鼠胃酸分泌量的影响; B: 对大鼠胃液pH值的影响; C: 对H⁺/K⁺-ATPase mRNA表达水平的影响; D: 对H⁺/K⁺-ATPase活力的影响. **P*<0.05 vs 对照组, ^a*P*<0.05 vs 5 pmol/rat组.

抗1 h. 用ECL化学发光试剂显影、定影, Image J软件行灰度分析, 以Actin作为内参照, 进行半定量分析.

统计学处理 用SPSS20.0统计软件进行分析, 结果用mean±SD表示, 多组均数比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD法. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同浓度nesfatin-1对大鼠胃酸分泌的影响 与对照组相比, 侧脑室注射1 pmol nesfatin-1在2 h对大鼠胃液中的酸含量及胃液的pH值无影响, 但注射5 pmol和50 pmol nesfatin-1组在2 h可使大鼠胃液中酸含量减少, 胃液的pH值升高 (*P*<0.05). 其中注射50 pmol nesfatin-1组抑酸作用达到最强(图1A, B).

2.2 不同浓度nesfatin-1对大鼠胃黏膜中H⁺/K⁺-ATPase mRNA表达水平以及活性的影响 与对照组相比, 浓度为5 pmol和50 pmol nesfatin-1可使大鼠胃黏膜中H⁺/K⁺-ATPase mRNA的相对表

达明显降低 (*P*<0.05), 且50 pmol组大鼠胃黏膜中上述指标下降更明显; H⁺/K⁺-ATPase活性的变化趋势与mRNA的表达水平一致(图1C, D).

2.3 迷走神经切断对nesfatin-1引起的胃酸分泌减少的影响 在假手术组, 侧脑室注射50 pmol nesfatin-1显著抑制大鼠胃酸的分泌, 升高胃液的pH值 (*P*<0.05), 而在迷走神经切断组, nesfatin-1的抑酸作用消失(图2).

2.4 迷走神经切断对nesfatin-1引起的H⁺/K⁺-ATPase表达和活性下降的影响 在假手术组, 侧脑室注射50 pmol nesfatin-1可抑制大鼠胃黏膜中H⁺/K⁺-ATPase α蛋白的表达 (*P*<0.05), 降低H⁺/K⁺-ATPase mRNA的相对表达 (*P*<0.05), H⁺/K⁺-ATPase活性的变化趋势与mRNA的表达水平一致. 而在迷走神经切断组, nesfatin-1引起的H⁺/K⁺-ATPase表达和活性下降的作用消失(图3).

3 讨论

我们的研究显示, 侧脑室注射nesfatin-1可以

应用要点

本文旨在探讨中枢nesfatin-1对大鼠胃酸分泌的影响的可能机制,以期在将来为可能开发该物质相关药物用于酸分泌异常相关疾病治疗提供理论基础。

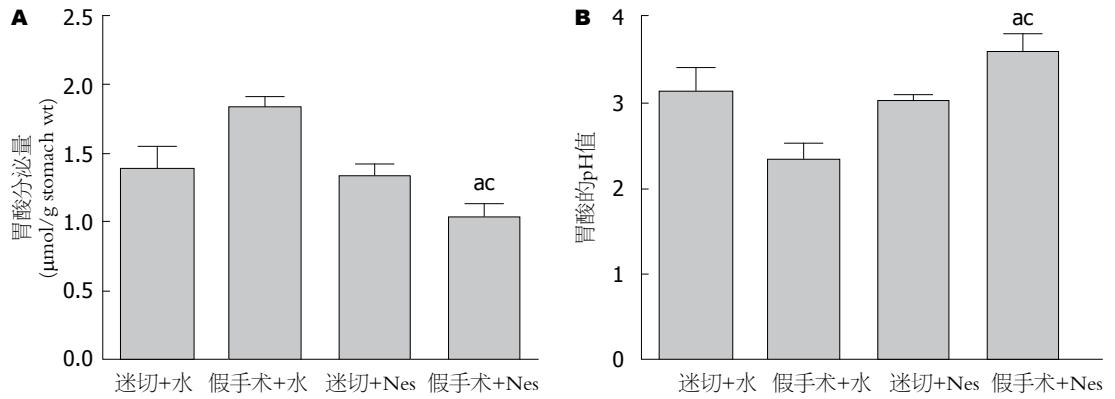


图2 迷走神经切断对nesfatin-1引起的胃酸分泌减少的影响。A: 对大鼠胃酸分泌量的影响; B: 对大鼠胃液pH值的影响。^a $P<0.05$ vs 迷切+Nes组; ^c $P<0.05$ vs 假手术+水组。Nes: Nesfatin-1。

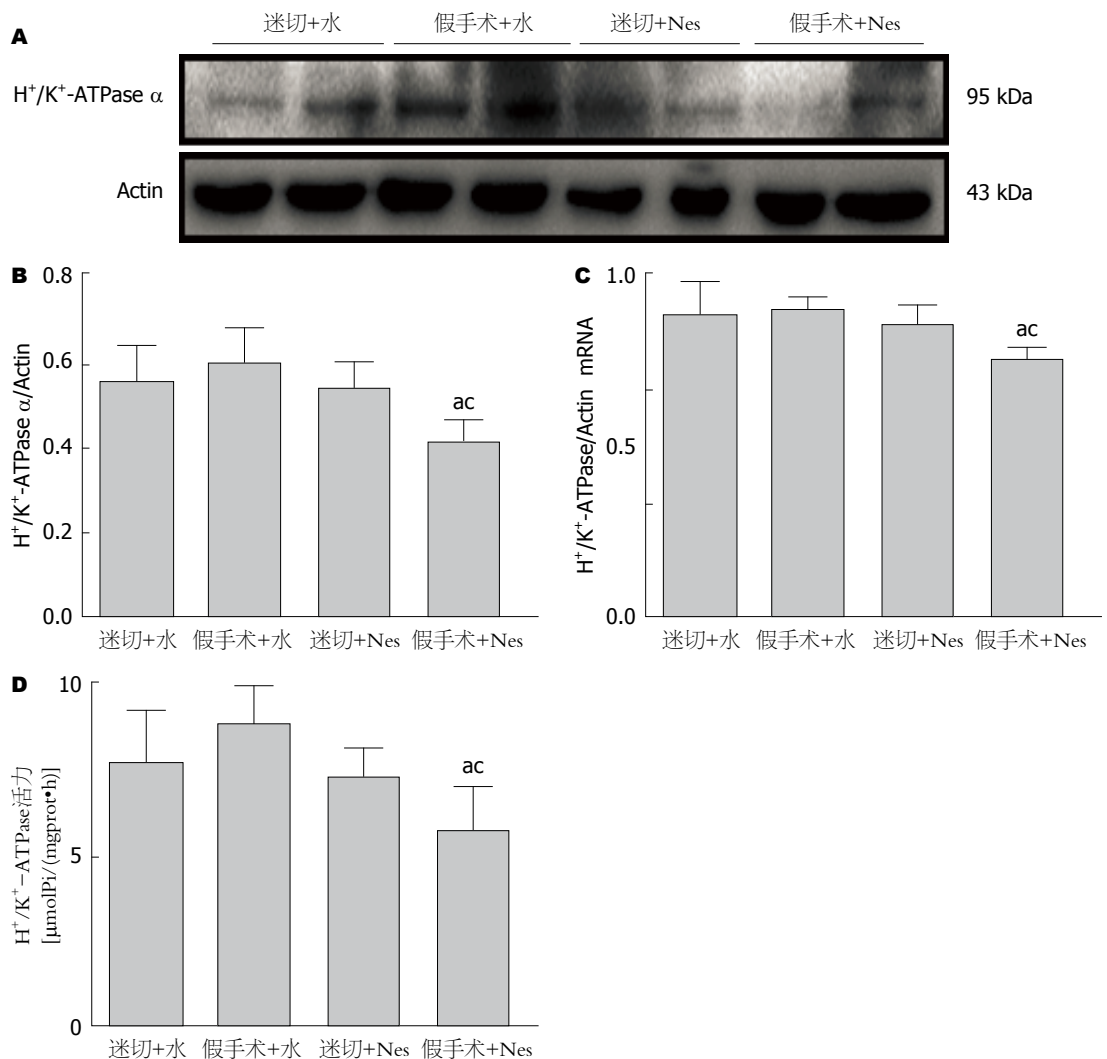


图3 迷走神经切断对nesfatin-1引起的H⁺/K⁺-ATPase表达和活性下降的影响。A: H⁺/K⁺-ATPase α蛋白表达条带; B: 对H⁺/K⁺-ATPase α蛋白表达的影响; C: 对H⁺/K⁺-ATPase mRNA相对表达的影响; D: 对H⁺/K⁺-ATPase活性的影响。^a $P<0.05$ vs 迷切+Nes组; ^c $P<0.05$ vs 假手术+水组。Nes: Nesfatin-1。

呈剂量依赖性地抑制胃酸分泌。同时, H⁺/K⁺-ATPase mRNA的相对表达和活性也被抑制。膈下迷走神经切断后, 上述提及的由nesfatin-1引

起的效应都不存在了, 表明迷走神经途径可能参与了中枢抑酸作用这一过程。

H⁺/K⁺-ATPase, 调节胃酸分泌的关键酶,

他的表达和活性均是下调的, 最大抑制反应发生在侧脑室注射50 pmol nesfatin-1后2 h. 有研究^[18]已经发现, $H^+/K^+-ATPase$ 表达和活性的变化趋势与胃酸分泌能力一致, 所以, 测定 $H^+/K^+-ATPase$ 的表达和活性可以精确地反映胃酸分泌的能力. 目前公认的是刺激迷走神经可以增加胃酸分泌^[19], 而迷走神经切断可阻断一些食欲调节肽例如食欲素A, 胃饥饿素引起的胃酸升高^[20,21]. 在本研究中, 我们发现, 中枢nesfatin-1呈剂量依赖性地抑制 $H^+/K^+-ATPase$ 的表达和胃酸分泌, 然而, 迷走神经切断后这些效应都被阻断了.

胃酸分泌是一个动态且复杂的过程, 壁细胞 $H^+/K^+-ATPase$ 是泌酸的最终和最关键环节. 胃酸分泌的调节涉及中枢及外周一系列复杂的调节通路. 在中枢, 延髓的迷走神经运动背核(dorsal motor nucleus of vagus nerve, DMNV)及NTS是调控胃酸分泌的主要神经核团^[9]. 在外周, 主要的刺激胃酸分泌的物质为组胺, 胃泌素及乙酰胆碱, 上述3种主要泌酸因子可分别与相应的受体结合, 通过其下游信号通路, 刺激胃酸分泌^[22]. 中枢注射nesfatin-1可以抑制大鼠^[23]和小鼠^[24]胃排空, 同时也能抑制胃肠运动^[14]. Xia等^[12]的研究发现nesfatin-1对基础胃酸和五肽胃泌素刺激下的胃酸分泌无明显抑制效应, 但却可以呈剂量依赖性地抑制脱氧葡萄糖刺激下的酸分泌. 而脱氧葡萄糖可以通过激活迷走神经刺激胃酸分泌, 可见迷走神经途径可能参与了中枢nesfatin-1的抑酸过程, 与本研究结果相似. 纵然很多食欲肽已经被证实与迷走神经刺激下的胃酸分泌相关, 但nesfatin-1是唯一一个被证实可以抑制迷走神经调节的胃酸分泌的厌食肽^[25-27].

吴静等^[28]的前期研究发现, 侧脑室注射nesfatin-1可明显抑制大鼠胃黏膜中HDC的表达以及组胺的含量, 其详细途径仍不清楚. 有研究^[29]显示, 迷走神经末梢释放垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP), 作用于ECL细胞上的PACAP受体(PAC1), 升高ECL细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 呈剂量依赖性地促进组胺的分泌. 有研究报道^[30], PACAP可同时升高ECL细胞和壁细胞内的 Ca^{2+} , 但是对壁细胞的作用可被 H_2 受体阻断剂雷尼替丁所阻断^[31], 提示PACAP对壁细胞的作用是通过促进ECL细胞释放组

胺, 从而升高壁细胞内 Ca^{2+} 浓度. 那么, 侧脑室注射nesfatin-1对于组胺的作用是否也是通过PACAP途径的? 双侧膈下迷走神经切断对侧脑室注射nesfatin-1对组胺及HDC的表达的抑制作用会有什么影响? 这些均有待于进一步的实验证实.

总之, 侧脑室注射nesfatin-1可抑制大鼠的胃酸分泌, 迷走神经途径可能参与了这一过程, 其作用的具体通路和机制仍需进一步研究.

4 参考文献

- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712 [PMID: 17036007 DOI: 10.1038/nature05162]
- Miura K, Titani K, Kurosawa Y, Kanai Y. Molecular cloning of nucleobindin, a novel DNA-binding protein that contains both a signal peptide and a leucine zipper structure. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 375-380 [PMID: 1520323 DOI: 10.1016/S0006-291X(05)81503-7]
- Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G. Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin. *Physiol Behav* 2007; 91: 352-365 [PMID: 17512024 DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.04.012]
- Taché Y, Yang H. Brain regulation of gastric acid secretion by peptides. Sites and mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 597: 128-145 [PMID: 2201237 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb16163.x]
- Okumura T, Yamada H, Motomura Y, Kohgo Y. Cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via brain corticotropin-releasing factor system. *Endocrinology* 2000; 141: 2854-2860 [PMID: 10919272 DOI: 10.1210/en.141.8.2854]
- Taché Y, Goto Y, Gunion MW, Vale W, River J, Brown M. Inhibition of gastric acid secretion in rats by intracerebral injection of corticotropin-releasing factor. *Science* 1983; 222: 935-937 [PMID: 6415815 DOI: 10.1126/science.6415815]
- Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, Nagy GM, Tóth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochem Int* 2010; 57: 189-197 [PMID: 20435076 DOI: 10.1016/j.neuint.2010.04.012]
- Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology* 2008; 149: 1295-1301 [PMID: 18048495 DOI: 10.1210/en.2007-1276]
- Browning KN, Travagli RA. Plasticity of vagal brainstem circuits in the control of gastric function. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1154-1163 [PMID: 20804520 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01592.x]

■名词解释

c-Fos: 属于即早基因, 如c-Fos、Arc、zif等, 都可以作为神经活动的标志.

同行评价

本文采用动物实验侧脑室注射nesfatin-1和迷走神经切断证实侧脑室注射nesfatin-1可抑制大鼠的胃酸分泌,迷走神经途径可能参与了这一过程。科学性、创新性和可读性较好,从临床工作的实际需求出发开展基础性研究,很好的做到了临床与基础的结合。

- 10 Berthoud HR, Carlson NR, Powley TL. Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1991; 260: R200-R207 [PMID: 1992820]
- 11 GROSSMAN MI. Secretion of acid and pepsin in response to distention of vagally innervated fundic gland area in dogs. *Gastroenterology* 1962; 42: 718-721 [PMID: 13902299]
- 12 Xia ZF, Fritze DM, Li JY, Chai B, Zhang C, Zhang W, Mulholland MW. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G570-G577 [PMID: 22723266 DOI: 10.1152/ajpgi.00178.2012]
- 13 Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, Shimizu H, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 evokes Ca²⁺ signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca²⁺ influx through N-type channels. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 958-962 [PMID: 19852938 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.085]
- 14 Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport* 2010; 21: 1008-1011 [PMID: 20827224 DOI: 10.1097/WNR.0b013e32833f7b96]
- 15 Chandra M, Zhou H, Li Q, Muallem S, Hofmann SL, Soyombo AA. A role for the Ca²⁺ channel TRPM1 in gastric acid secretion, based on analysis of knockout mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 857-867 [PMID: 21111738 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.040]
- 16 Karam SM, Ansari HR, Al-Dhaheiri WS, Alexander G. Retinol enhances differentiation of the gastric parietal cell lineage in developing rabbits. *Cell Physiol Biochem* 2004; 14: 333-342 [PMID: 15319537 DOI: 10.1159/000080343]
- 17 Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003; 144: 5184-5187 [PMID: 14525914 DOI: 10.1210/en.2003-1059]
- 18 Hervatin F, Benkouka F, Robert JC, Péranzi G, Soumarmon A. The ontogeny of rat gastric H⁺/K⁺-ATPase. *Biochim Biophys Acta* 1989; 985: 320-324 [PMID: 2553120 DOI: 10.1016/0005-2736(89)90419-7]
- 19 Blandizzi C, Colucci R, Carignani D, Lazzeri G, Del Tacca M. Positive modulation of pepsinogen secretion by gastric acidity after vagal cholinergic stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1043-1050 [PMID: 9399975]
- 20 Takahashi N, Okumura T, Yamada H, Kohgo Y. Stimulation of gastric acid secretion by centrally administered orexin-A in conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 623-627 [PMID: 9920789 DOI: 10.1006/bbrc.1998.9994]
- 21 Yakabi K, Ro S, Onouhi T, Tanaka T, Ohno S, Miura S, Johno Y, Takayama K. Histamine mediates the stimulatory action of ghrelin on acid secretion in rat stomach. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1313-1321 [PMID: 16838121 DOI: 10.1007/s10620-005-9002-3]
- 22 Chen D, Zhao CM. Complexity of gastric acid secretion revealed by targeted gene disruption in mice. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1235-1240 [PMID: 20166994 DOI: 10.2174/138161210790945904]
- 23 Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, Lambrecht NW, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009; 150: 4911-4919 [PMID: 19797401 DOI: 10.1210/en.2009-0578]
- 24 Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Taché Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res* 2011; 1396: 20-34 [PMID: 21555116 DOI: 10.1016/j.brainres.2011.04.031]
- 25 Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907 [PMID: 11162609 DOI: 10.1006/bbrc.2000.4212]
- 26 Matsuda M, Aono M, Moriga M, Okuma M. Centrally administered NPY stimulated gastric acid and pepsin secretion by a vagally mediated mechanism. *Regul Pept* 1991; 35: 31-41 [PMID: 1924894 DOI: 10.1016/0167-0115(91)90251-B]
- 27 Yamada H, Takahashi N, Tanno S, Nagamine M, Takakusaki K, Okumura T. A selective orexin-1 receptor antagonist, SB334867, blocks 2-DG-induced gastric acid secretion in rats. *Neurosci Lett* 2005; 376: 137-142 [PMID: 15698936 DOI: 10.1016/j.neulet.2004.11.043]
- 28 吴静, 贾方圆, 谢碧云, 林琳, 李学良. 侧脑室注射 Nesfatin-1抑制大鼠胃酸分泌. *基础医学与临床* 2013; 33: 552-554
- 29 Sandvik AK, Cui G, Bakke I, Munkvold B, Waldum HL. PACAP stimulates gastric acid secretion in the rat by inducing histamine release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G997-G1003 [PMID: 11557520]
- 30 Zeng N, Athmann C, Kang T, Walsh JH, Sachs G. Role of neuropeptide-sensitive L-type Ca(2+) channels in histamine release in gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol* 1999; 277: G1268-G1280 [PMID: 10600825]
- 31 Athmann C, Zeng N, Scott DR, Sachs G. Regulation of parietal cell calcium signaling in gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1048-G1058 [PMID: 11053003]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



替度鲁肽对大鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用

胡银霞, 李 兰, 袁 瑜, 吴礼浩, 何兴祥

胡银霞, 广东药学院临床医学院 广东省广州市 510006

李兰, 袁瑜, 吴礼浩, 何兴祥, 广东药学院附属第一医院消化内科 广东省广州市 510080

胡银霞, 主要从事非酒精性脂肪性肝病研究。

广东省医学科研基金资助项目, No. A2014363

作者贡献分布: 此课题由胡银霞与何兴祥设计; 实验所需耗材由何兴祥与袁瑜提供; 胡银霞负责实验操作及统计; 本文由胡银霞撰写; 李兰、袁瑜、吴礼浩及何兴祥负责审核。

通讯作者: 何兴祥, 教授, 510080, 广州市越秀区农林下路19号, 广东药学院附属第一医院消化内科。
13724887928@qq.com

收稿日期: 2016-01-03

修回日期: 2016-01-18

接受日期: 2016-01-25

在线出版日期: 2016-03-08

Therapeutic effect of teduglutide on non-alcoholic fatty liver disease in rats

Yin-Xia Hu, Lan Li, Yu Yuan, Li-Hao Wu, Xing-Xiang He

Yin-Xia Hu, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Lan Li, Yu Yuan, Li-Hao Wu, Xing-Xiang He, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Supported by: Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, No. A2014363

Correspondence to: Xing-Xiang He, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, 19 Nonglinxia Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. 13724887928@qq.com

Received: 2016-01-03

Revised: 2016-01-18

Accepted: 2016-01-25

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To assess the therapeutic effect of glucagon-like peptide (GLP-2) analogue teduglutide on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats.

METHODS: Thirty SD rats were randomized into a normal diet group and a high-fat diet group. After feeding for 12 weeks, six rats were respectively selected from the two groups to determine whether the NAFLD model was successfully established. From the 13th week, the rest rats in the normal diet group served as controls ($n = 6$), and the rest rats of the high-fat diet group were randomized into a NAFLD group ($n = 6$) and a GLP-2 group ($n = 6$). The rats in the GLP-2 group were injected with teduglutide and the other two groups were injected with normal saline for 7 days. Then blood samples were collected from the ocular veniplex and rats were sacrificed. NAFLD related biochemical indicators were determined and pathological results were observed.

RESULTS: The NAFLD model was successfully established. Compared to the normal group, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels in liver homogenate and NAFLD activity score (NAS) were significantly higher in the high-fat diet group ($P < 0.05$). Moreover, duodenal mucosal epithelial cells were loosely arranged, and intercellular space and Claudin-2 protein expression were

■背景资料

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为最常见的慢性肝病病因, 但目前仍无特异性的治疗方法。明确 NAFLD 与肠道黏膜屏障的相关性也许可以为完善临床治疗提供保障。替度鲁肽是肠道特异性修复剂, 目前用于治疗短肠综合征, 能否用于治疗 NAFLD 还有待进一步证实。

■同行评议者

展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

■ 研究前沿

至今治疗NAFLD仍无特异性方法, 且其与肠道黏膜屏障紧密连接蛋白(tight junctions, TJs)改变的相关性仍未被完全认识。明确肠道黏膜TJs蛋白与NAFLD发病的相关性, 有助于指导临床进一步诊疗工作。

increased ($P < 0.05$). After treatment with GLP-2, TG and TC levels in liver homogenate and liver NAS were significantly lower than those of the NAFLD group ($P < 0.05$). Accordingly, the arrangement of intestinal epithelial cells was improved, and intercellular space and Claudin-2 protein expression were decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: NAFLD can cause the loose of intestinal mucosal cells and the increase of Claudin-2 protein expression. Teduglutide might exert its therapeutic effect on NAFLD by decreasing the expression of Claudin-2 protein.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Claudin-2; Teduglutide

Hu YX, Li L, Yuan Y, Wu LH, He XX. Therapeutic effect of teduglutide on non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1009-1016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1009.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1009>

摘要

目的: 探讨GLP-2类似物替度鲁肽治疗大鼠非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的作用。

方法: 30只SD大鼠随机分为正常饮食组和高脂饮食组, 至第12周末时两组分别取6只大鼠判断NAFLD造模成功与否。第13周起, 以剩余正常饮食组大鼠为对照($n = 6$), 高脂饮食组随机分为NAFLD组($n = 6$)和GLP-2组($n = 6$), 其中GLP-2组注射替度鲁肽液, 对照组和NAFLD组注射生理盐水, 7 d后眼眶取血并处死取材, 检测NAFLD相关生化指标和病理观察。

结果: NAFLD模型成功构建, 高脂饮食组肝脏匀浆的总甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)及肝脏活动度积分(NAFLD activity score, NAS)均高于正常饮食组($P < 0.05$); 且高脂饮食组十二指肠肠道黏膜上皮细胞排列疏松、间隙变大, 黏膜Claudin-2蛋白表达增多($P < 0.05$)。给药GLP-2后, 肝脏匀浆的TG、TC及肝脏NAS均低于NAFLD组($P < 0.05$); 且改善了肠道黏膜上皮细胞的排列, 减小了细胞间隙和黏膜Claudin-2蛋白的表达($P < 0.05$)。

结论: NAFLD发病可导致肠道黏膜细胞间隙增大, Claudin-2蛋白表达升高, 替度鲁肽可能通过降低NAFLD大鼠肠道黏膜Claudin-2蛋白的表达, 从而改善NAFLD的肝脏病变。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; Claudin-2蛋白; 替度鲁肽

核心提示: 近年来, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肠道黏膜屏障的相关性研究已成为热点, 本文发现NAFLD发病可导致肠道黏膜细胞间隙增大, Claudin-2蛋白表达升高, 替度鲁肽可能通过降低NAFLD大鼠小肠黏膜Claudin-2蛋白的表达, 从而改善NAFLD的肝脏病变。

胡银霞, 李兰, 袁瑜, 吴礼浩, 何兴祥. 替度鲁肽对大鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1009-1016 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1009.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1009>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为世界上最常见的慢性肝病病因, 其在世界各国的发病率约为10%-30%, 且每年发病率都在上升^[1,2]. Yan等^[3]和Fung等^[4]发现我国部分地区的发病率已超30%, 香港人群的NAFLD发病率甚至高达42%。目前临床上治疗NAFLD并无特异性的方法, 其治疗多以调整饮食及运动、改善胰岛素抵抗、药物降脂和护肝为主。近年来, NAFLD与小肠黏膜屏障的关系已成为研究热点, 如Miele等^[5]早期研究表明NAFLD患者发病与小肠黏膜屏障通透性增加有关, 但是通过保护肠黏膜治疗NAFLD的机制仍不明确^[6,7]。据报道^[8-11], GLP-2类似物替度鲁肽可以修复肠道黏膜屏障, 从而使短肠综合征患者获益, 然而通过替度鲁肽保护肠道黏膜用以治疗NAFLD并未见报道。本研究通过高脂饮食造模、腹腔注射替度鲁肽, 检测相关生化指标, 观察大鼠肝脏、小肠黏膜形态学变化和肠黏膜紧密连接(tight junctions, TJs)蛋白Claudin-2的表达, 从而探讨替度鲁肽对NAFLD的治疗作用。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级别SD大鼠, 体质量180-220 g, 购自南方医科大学实验动物中心. 饲料均购自广东省医学实验动物中心, 其中高脂饲料中碳水化合物、脂肪和蛋白质分别占总热量的53.0%、27.4%和19.6%. 替度鲁肽(上海吉尔生化有限公司); 兔抗Claudin-2多克隆抗体(武汉博士德公司); 山羊抗兔IgG(H+L)(北京中杉金桥公司).

1.2 方法

1.2.1 造模: 30只大鼠适应性喂养1 wk后分为正常(饮食)组和高脂(饮食)组, 自由进食至第12周末, 从两组中分别随机取6只大鼠, 处死、取材判断NAFLD造模成功. 以剩余正常组大鼠为对照($n=6$), 取高脂组大鼠随机分为NAFLD组($n=6$)和GLP-2组($n=6$)后饮食同前, GLP-2组注射替度鲁肽液(250 $\mu\text{g/kg}$), 2次/d, 正常组和NAFLD组分别腹腔注射等体积生理盐水, 注射7 d后取血并全部处死, 取血清和肝脏匀浆测定总甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平, 取肝脏做HE染色、十二指肠做HE染色和Claudin-2蛋白免疫组织化学染色. 免疫组织化学参照Shimizu等^[12]的标准进行半定量评分. 生化检测: 采用日立HITACHI系列全自动生化分析仪检测血清、肝脏组织匀浆中TG、TC水平.

1.2.2 肝脏病理: 取肝右叶0.5 cm $\times$ 0.5 cm组织用40 g/L甲醛固定后脱水、包埋、切片、苏木素-伊红染色后镜下观察. 肝脏组织病理采用NAFLD活动度积分(NAFLD activity score, NAS)评分^[13]. 十二指肠病理: 取近端十二指肠0.2 cm用于石蜡包埋, 切片、苏木素-伊红染色后镜下观察.

1.2.3 免疫组织化学检测十二指肠Claudin-2蛋白表达: 取上述十二指肠蜡块, 切片脱蜡至水, 3% H_2O_2 灭活内源酶, pH 8.0 EDTA修复抗原, 5%牛血清蛋白封闭, 滴加抗Claudin-2一抗(1:750), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, PBS漂洗3次, 每次2 min, 滴加二抗(1:500), 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min, PBS漂洗2 min $\times$ 3次, 室温下进行二氨基联苯显色反应. 以PBS代替一抗作为阴性对照.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计分析, 数据采用mean $\pm$ SD表示, 多组间比较采用ANOVA分析, 两两比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 NAFLD大鼠模型的建立

2.1.1 肝脏大体及组织学病变: 实验过程中两组大鼠均无死亡, 12 wk高脂组大鼠平均体质量较高, 但与正常组间无显著差异($P>0.05$, 表1). 肉眼观察见正常组肝脏多呈暗红色; 高脂组肝脏多为奶黄色, 有油腻感, 包膜稍紧张, 边缘圆钝. 肝脏病理切片观察: 正常组肝小叶结构清晰, 肝索排列有序, 肝细胞质呈细密颗粒状, 门管区无炎细胞浸润(图1A); 高脂组大鼠多数呈现脂肪肝状态, 可见肝窦狭窄变性、肝细胞肿胀及肝细胞气球样改变, 部分可见炎性细胞浸润及局部灶状坏死(图1B); 高脂组肝脏NAS评分高于正常组($P<0.05$, 图1C).

2.1.2 血清和肝脏匀浆生化: 12 wk时各组大鼠血清TG、TC水平无显著异性, 而高脂组大鼠的肝脏TG、TC水平显著高于正常组(表1).

2.1.3 十二指肠HE染色和Claudin-2蛋白免疫组织化学: 12 wk时HE染色显示正常组十二指肠黏膜上皮细胞排列紧密, 未见细胞间隙增加(图2A); 而高脂组十二指肠黏膜上皮细胞排列疏松, 细胞间隙明显增加(图2B). 免疫组织化学显示十二指肠黏膜上皮Claudin-2蛋白呈棕褐色信号, 从隐窝到绒毛表面分布逐渐减少, 主要集中于隐窝处. 正常组和高脂组的Claudin-2蛋白表达量分别为 2.50 ± 0.55 和 5.17 ± 0.75 , 高脂组十二指肠黏膜隐窝及黏膜绒毛处阳性表达都较正常组多且均匀($P<0.05$, 图2C, D).

2.2 GLP-2干预后

2.2.1 肝脏大体及组织学病变: 13 wk NAFLD组和GLP-2组大鼠平均体质量较高, GLP-2组较正常组间有显著差异($P<0.05$, 表2). 正常组和NAFLD组大鼠的肝脏性状各与其12 wk鼠大致相同; 而GLP-2组略呈浅黄色, 包膜略紧张, 边缘略圆钝. 肝脏病理切片观察: 正常组肝小叶结构同12 wk正常组大致相似, 门管区无炎细胞浸润(图3A); NAFLD组大鼠均呈现脂肪肝状态, 肝窦狭窄、肝细胞肿胀及肝细胞气球样改变明显可见, 肝小叶内局部可见炎性细胞浸润及灶状坏死, 部分切片可见门管区炎细胞浸润及纤维增多(图3B); GLP-2组大鼠可见脂肪肝样改变, 但肝窦变性、肝细胞变性都不及NAFLD组明显, 且肝炎性细胞浸润不多见(图3C). 肝脏NAS评分表明NAFLD和GLP-2组的

■ 创新盘点

本文发现NAFLD发病时小肠黏膜TJs蛋白中的Claudin-2表达增加, 使用替度鲁肽干预后Claudin-2表达可回到正常水平、肝脏脂肪病减轻, 进一步证实了NAFLD发病与肠道黏膜屏障的相关性, 且为替度鲁肽用于治疗NAFLD提供了实验依据.

应用要点

明确NAFLD与肠道黏膜屏障的相关性, 有助于指导临床特异性治疗。肠道特异性修复药物替度鲁肽除了可用于治疗短肠综合征, 也许将来也能运用于炎症性肠病、NAFLD等肠道发生改变的疾病治疗中。

表 1 12 wk各组大鼠生化指标对比

分组	起始质量(g)	结束质量(g)	血清TG(mmol/L)	血清TC(mmol/L)	肝脏TG(mmol/L)	肝脏TC(mmol/L)
正常组	228.43 ± 12.55	567.60 ± 46.68	0.90 ± 0.18	1.78 ± 0.30	0.79 ± 0.09	0.13 ± 0.31
高脂组	234.21 ± 9.00	587.86 ± 47.86	0.90 ± 0.21	2.05 ± 0.34	1.23 ± 0.14 ^a	0.35 ± 0.03 ^a

^a*P*<0.05 vs 正常组。

表 2 13 wk各组大鼠生化指标对比

分组	起始质量(g)	结束质量(g)	血清TG(mmol/L)	血清TC(mmol/L)	肝脏TG(mmol/L)	肝脏TC(mmol/L)
正常组	224.50 ± 11.45	551.40 ± 36.45	1.29 ± 0.24	1.97 ± 0.20	0.50 ± 0.08	0.09 ± 0.11
NAFLD组	229.20 ± 14.31	599.30 ± 47.28	2.48 ± 0.40 ^a	2.52 ± 0.30 ^a	1.07 ± 0.09 ^a	0.19 ± 0.34 ^a
GLP-2组	238.20 ± 8.00	628.90 ± 59.03 ^a	2.02 ± 0.59 ^a	2.59 ± 0.22 ^a	1.01 ± 0.27 ^a	0.19 ± 0.25 ^a

^a*P*<0.05 vs 正常组。

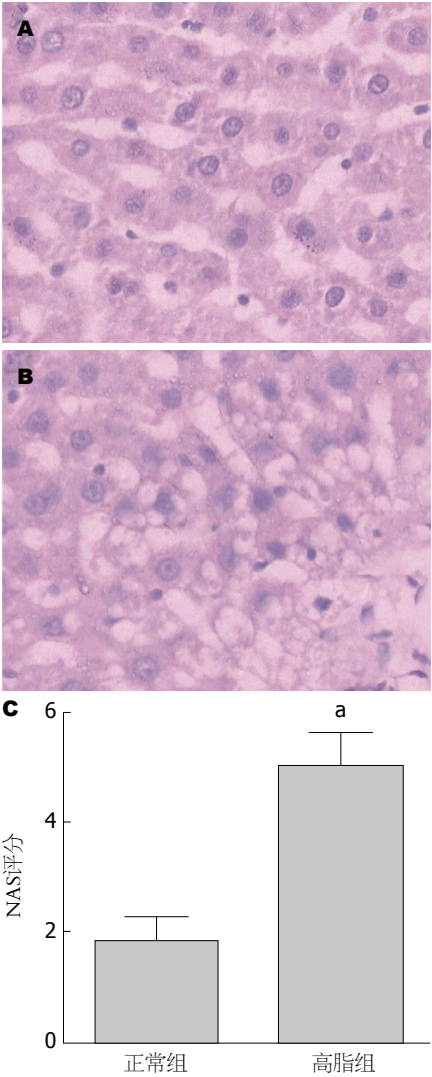


图 1 12 wk大鼠光镜下肝脏病理及NAS评分。A: 正常组(HE × 400); B: 高脂组(HE × 400); C: NAS统计图。^a*P*<0.05 vs 正常组。

评分都高于正常组(*P*<0.05), 且GLP-2组评分低于NAFLD组(*P*<0.05, 图3D)。

2.2.2 血清和肝脏匀浆生化: 13 wk NAFLD组和GLP-2组大鼠的血清和肝脏匀浆的TG、TC水平均显著高于正常组(*P*<0.05); GLP-2组血清TG和肝脏TG、TC水平均低于NAFLD组, 但没有显著性差异(表2)。

2.2.3 十二指肠HE染色和Claudin-2蛋白免疫组织化学: 13 wk HE染色显示正常组、GLP-2组十二指肠黏膜上皮细胞排列紧密, 未见细胞间隙明显增加(图4A, E); 然而NAFLD组十二指肠黏膜上皮细胞排列疏松, 细胞间隙明显增加(图4C)。正常组、NAFLD组和GLP-2组的十二指肠黏膜上皮Claudin-2蛋白表达量分别为2.83 ± 0.75、5.50 ± 1.05和4.33 ± 0.82, NAFLD组和GLP-2组Claudin-2蛋白阳性表达均较正常组多(*P*<0.05), GLP-2组Claudin-2蛋白表达少于NAFLD组(*P*<0.05), 正常组表达最少(图4B, D, F)。

3 讨论

本文NAFLD大鼠成功建模后, 发现小肠黏膜上皮细胞间隙增大, 表明肠道屏障与NAFLD的发病发展密切相关, 这与Sellmann等^[14]提出的长期高糖或高脂饮食会改变肠道屏障功能从而导致NAFLD的发生、发展结论相符合。肠道屏障据功能可归纳分为机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障四大类型, 其中机械屏障主要指肠道黏膜上皮细胞间TJs。TJs

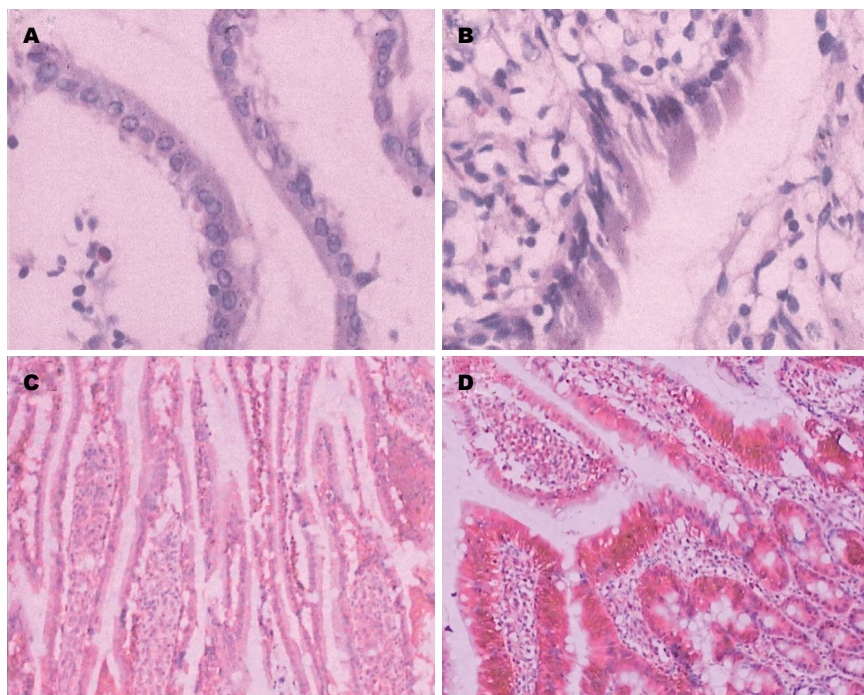


图 2 12 wk大鼠十二指肠染色. A: 正常组HE染色($\times 400$); B: 高脂组HE染色($\times 400$); C: 正常组免疫组织化学染色($\times 100$); D: 高脂组免疫组织化学染色($\times 100$).

■名词解释

Claudin-2: Claudins家族是肠道黏膜上皮细胞TJs的重要蛋白, 主要调节离子和小分子的通透性, 目前研究发现炎症性肠病等肠道疾病发病时小肠黏膜Claudin-2蛋白表达升高.

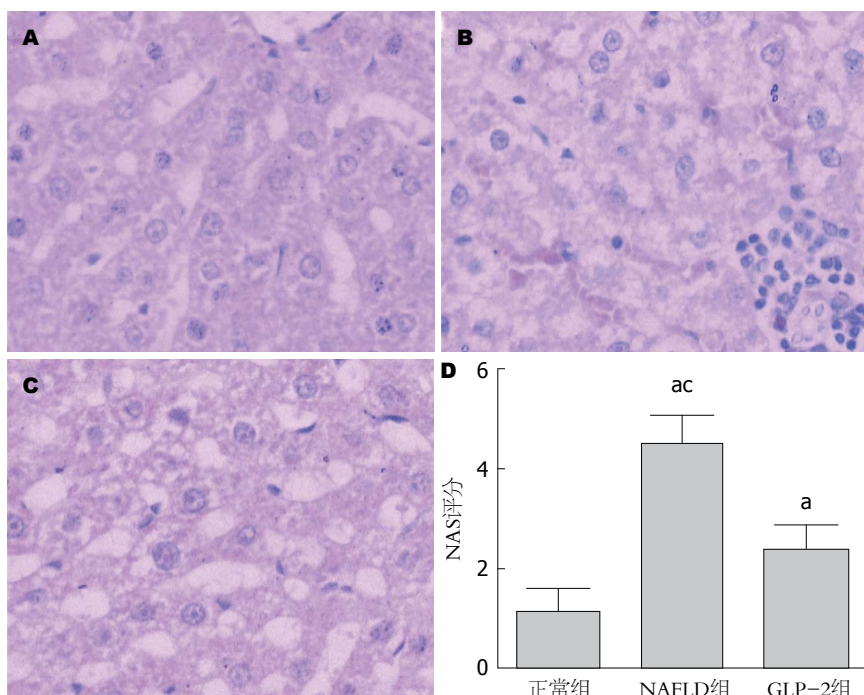


图 3 13 wk大鼠光镜下肝脏病理及NAS评分. A: 正常组(HE $\times 400$); B: NAFLD组(HE $\times 400$); C: GLP-2组(HE $\times 400$); D: NAS统计图. ^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^{ac} $P < 0.05$ vs GLP-2组.

常位于上皮细胞顶端侧面, 环绕整个细胞, 呈带状连接从而起到屏障和篱笆的双重作用^[15]. TJIs是一种由多种蛋白构成的复杂复合体, 其可能含有“孔通道”和“漏通道”: 孔通道由高容量-高电荷-高分子选择性的Claudins组成, 主要调节离子和小分子的通透性; 漏通道由低容量-低电荷-低分子选择性的occludin和ZO-1组成, 主要调节大分子的通透性^[16]. Claudins家族是肠道黏膜上皮细胞TJs的重要蛋白, 主

要调节离子和小分子的通透性^[16,17], 目前认为其有27种亚型^[18]. 许多研究表明, Claudins家族与炎症性肠病等肠道病变有相关性, 如Schumann等^[19]发现在乳糜泻活动期, 十二指肠的Claudin-2和15表达会显著增加; Yuan等^[20]亦发现Claudin-1、Claudin-2表达的增加与结肠黏膜损伤的关系. 此外, 在克罗恩病活动期乙状结肠中, 多数Claudins不可检测或未发生改变, 但Claudin-5和8都减少并移位, Claudin-2表

同行评价

肠黏膜通透性异常在NAFLD发病机制及防治中的研究相对较少, 本文从NAFLD肠黏膜通透性的角度探讨其防治具有一定的创新性和科学性, 所用研究方法基本可靠, 所得结论有新意, 论文可读性强.

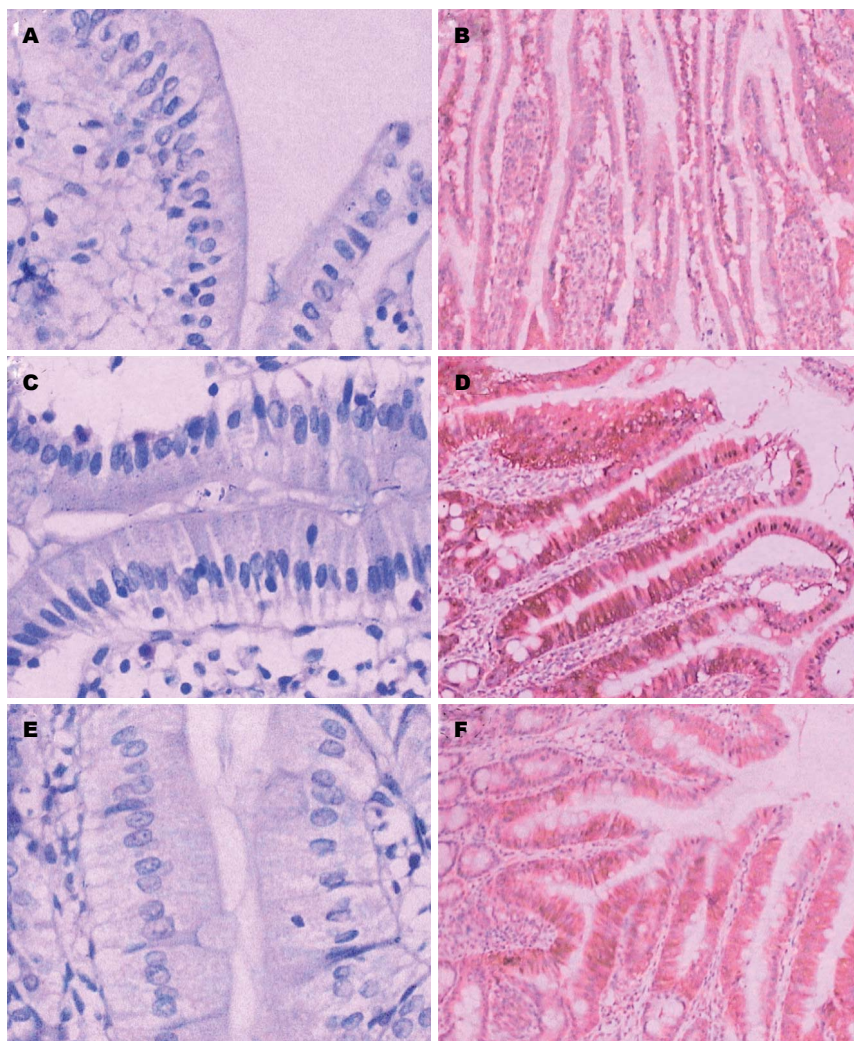


图 4 13 wk大鼠十二指肠肠染色. A: 正常组HE染色($\times 400$); B: 正常组免疫组织化学染色($\times 100$); C: NAFLD组的HE染色($\times 400$); D: NAFLD组免疫组织化学染色($\times 100$); E: GLP-2组的HE染色($\times 400$); F: GLP-2组免疫组织化学染色($\times 100$).

达急剧上调^[21]. 本研究发现NAFLD小肠黏膜上皮细胞间隙变大, 再次确认了NAFLD发病导致肠道通透性增加的现象, 这与同类文献报道^[6,22-24]一致, NAFLD患者或动物的肠道通透性变大, 肠道黏膜紧密连接改变, 从而导致相关蛋白的减弱甚至缺失. NAFLD小肠黏膜上皮隐窝和绒毛的Claudin-2蛋白明显增多, 据此推测, 长期的高脂饮食可能会导致Claudin-2蛋白表达的增加, 从而导致上皮细胞间的TJs功能失调, 破坏了肠道黏膜的通透性.

替度鲁肽是GLP-2类似物, 目前已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准用于治疗短肠综合征患者, 其药理机制研究可见于Jeppesen等^[8]的报告: GLP-2加强肠道上皮屏障功能是通过经细胞和经细胞旁途径共同实现的, 其信号通路可能包括蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/PKB/糖原合成酶激酶-3(glycogen synthesis kinase-3, GSK-3)、细胞外调节蛋白

激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)和p90核糖体S6激酶(p90RSK)和丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路等^[25-27]. 本研究运用替度鲁肽显著改善了肝脏生理结构和生化指标(图3, 表2), 且改善了肠道黏膜上皮细胞的排列, 减小了细胞间隙和调节黏膜Claudin-2蛋白的表达. 其原因可能如下: (1)GLP-2主要由哺乳动物肠内分泌L细胞分泌, 可以抑制胃酸分泌和胃排空, 促进肠黏膜生长, 增加肠道血流, 从而保护肠道黏膜屏障、促进肠道吸收营养物质^[28,29]; (2)替度鲁肽减少NAFLD肠道黏膜TJs中的Claudin-2蛋白的表达, 恢复了上皮细胞间TJs的功能, 从而改善肠道屏障的通透性(图4); (3)由于二肽基肽酶IV(DPP-IV)的降解作用, GLP-2在体内产生后半衰期较短(7 min左右), 而替度鲁肽可以抵抗DPP-IV, 显著提高了GLP-2的半衰期、延长其体内活性, 从而增强了其黏膜保护作用^[30].

本研究发现NAFLD组大鼠十二指肠黏

膜上皮细胞间的间隙增大、紧密连接蛋白 Claudin-2表达增多, 这也许是导致脂肪肝发生、发展的先决条件。肠道屏障损坏可能导致过多的内毒素、能量物质尤其是脂质进入门脉系统从而引起肝脏炎症应激反应及过度的脂质沉积。而使用替度鲁肽干预后, 高脂饮食大鼠十二指肠黏膜上皮细胞间隙未见明显增大、Claudin-2蛋白增多不如盐水干预组显著。我们据此推测替度鲁肽可能通过降低肠道黏膜 Claudin-2蛋白表达而修复肠道黏膜, 减少了内毒素及脂质等的吸收, 从而改善NAFLD肝脏病变。由于替度鲁肽用于治疗NAFLD的作用机制不明确, 仍需进一步研究, 故其可行性也有待进一步的临床研究证实。

4 参考文献

- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
- Pallayova M, Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies. *Clin Obes* 2014; 4: 243-253 [PMID: 25825857 DOI: 10.1111/cob.12068]
- Yan J, Xie W, Ou WN, Zhao H, Wang SY, Wang JH, Wang Q, Yang YY, Feng X, Cheng J. Epidemiological survey and risk factor analysis of fatty liver disease of adult residents, Beijing, China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1654-1659 [PMID: 23731053 DOI: 10.1111/jgh.12290]
- Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int* 2015; 35: 542-549 [PMID: 24923704 DOI: 10.1111/liv.12619]
- Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- Volynets V, Küper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1932-1941 [PMID: 22427130 DOI: 10.1007/s10620-012-2112-9]
- Yang DH, Ye ZY, Xie YJ, He XJ, Xu WJ, Zhou WM. Effect of salvianolate on intestinal epithelium tight junction protein zonula occludens protein 1 in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7040-7047 [PMID: 23323006 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7040]
- Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012; 143: 1473-1481.e3 [PMID: 22982184 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.007]
- Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut* 2011; 60: 902-914 [PMID: 21317170 DOI: 10.1136/gut.2010.218271]
- Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 159-171 [PMID: 22570676 DOI: 10.1177/1756283X11436318]
- Berg JK, Kim EH, Li B, Joelsson B, Youssef NN. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, parallel-group clinical trial to assess the effects of teduglutide on gastric emptying of liquids in healthy subjects. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 25 [PMID: 24517114 DOI: 10.1186/1471-230X-14-25]
- Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90006-4]
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling 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]
- Sellmann C, Priebs J, Landmann M, Degen C, Engstler AJ, Jin CJ, Gärtner S, Spruss A, Huber O, Bergheim I. Diets rich in fructose, fat or fructose and fat alter intestinal barrier function and lead to the development of nonalcoholic fatty liver disease over time. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 1183-1192 [PMID: 26168700 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.011]
- Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell* 2006; 126: 741-754 [PMID: 16923393 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.043]
- Liang GH, Weber CR. Molecular aspects of tight junction barrier function. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 19: 84-89 [PMID: 25128899 DOI: 10.1016/j.coph.2014.07.017]
- Watson AJ. Claudins and barrier dysfunction in intestinal inflammation: cause or consequence? *Gut* 2015; 64: 1501-1502 [PMID: 25694142]
- Mineta K, Yamamoto Y, Yamazaki Y, Tanaka H, Tada Y, Saito K, Tamura A, Igarashi M, Endo T, Takeuchi K, Tsukita S. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett* 2011;

- 585: 606-612 [PMID: 21276448 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.01.028]
- 19 Schumann M, Günzel D, Buerger N, Richter JF, Troeger H, May C, Fromm A, Sorgenfrei D, Daum S, Bojarski C, Heyman M, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut* 2012; 61: 220-228 [PMID: 21865402 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300123]
- 20 Yuan B, Zhou S, Lu Y, Liu J, Jin X, Wan H, Wang F. Changes in the Expression and Distribution of Claudins, Increased Epithelial Apoptosis, and a Mannan-Binding Lectin-Associated Immune Response Lead to Barrier Dysfunction in Dextran Sodium Sulfate-Induced Rat Colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 734-740 [PMID: 25717051 DOI: 10.5009/gnl14155]
- 21 Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 61-72 [PMID: 16822808]
- 22 Giorgio V, Miele L, Principessa L, Ferretti F, Villa MP, Negro V, Grieco A, Alisi A, Nobili V. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 556-560 [PMID: 24631029 DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.010]
- 23 Xin D, Zong-Shun L, Bang-Mao W, Lu Z. Expression of intestinal tight junction proteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 136-140 [PMID: 24895809]
- 24 Jin CJ, Sellmann C, Engstler AJ, Ziegenhardt D, Bergheim I. Supplementation of sodium butyrate protects mice from the development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Br J Nutr* 2015; 114: 1745-1755 [PMID: 26450277 DOI: 10.1017/S0007114515003621]
- 25 Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. *Gut* 2000; 47: 112-119 [PMID: 10861272 DOI: 10.1136/gut.47.1.112]
- 26 Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Hadsell D. GLP-2 rapidly activates divergent intracellular signaling pathways involved in intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E281-E291 [PMID: 16954336 DOI: 10.1152/ajpendo.00129.2006]
- 27 Dong CX, Zhao W, Solomon C, Rowland KJ, Ackerley C, Robine S, Holzenberger M, Gonska T, Brubaker PL. The intestinal epithelial insulin-like growth factor-1 receptor links glucagon-like peptide-2 action to gut barrier function. *Endocrinology* 2014; 155: 370-379 [PMID: 24265452 DOI: 10.1210/en.2013-1871]
- 28 Sigalet DL, de Heuvel E, Wallace L, Bulloch E, Turner J, Wales PW, Nation P, Wizzard PR, Hartmann B, Assad M, Holst JJ. Effects of chronic glucagon-like peptide-2 therapy during weaning in neonatal pigs. *Regul Pept* 2014; 188: 70-80 [PMID: 24368164 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.12.006]
- 29 Drucker DJ. Glucagon-like peptide 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1759-1764 [PMID: 11297614 DOI: 10.1210/jc.86.4.1759]
- 30 Marier JF, Beliveau M, Mouksassi MS, Shaw P, Cyran J, Kesavan J, Wallens J, Zahir H, Wells D, Caminis J. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog, following multiple ascending subcutaneous administrations in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 1289-1299 [PMID: 18974283 DOI: 10.1177/091270008320605]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs对溃疡性结肠炎模型大鼠肠屏障的修复作用

朱磊, 沈洪, 顾培青, 刘丽, 张露, 成家飞, 朱长乐, 司海鹏

朱磊, 张露, 江苏省中医院基地办 江苏省南京市 210029

沈洪, 顾培青, 成家飞, 江苏省中医院消化科 江苏省南京市 210029

刘丽, 江苏省中医院科技处 江苏省南京市 210029

朱长乐, 司海鹏, 江苏省中医院病理科 江苏省南京市 210029

朱磊, 主治医师, 从事消化系统疾病的中西医结合治疗及机制研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81373606

国家中医药行业科研专项基金资助项目, No. 201407001

江苏省临床医学科技专项基金资助项目, No. BL2014100

作者贡献分布: 课题实施、数据分析和论文写作由朱磊完成; 顾培青、张露、成家飞、朱长乐及司海鹏协助实施; 刘丽实验技术指导; 沈洪课题设计、指导与审核。

通讯作者: 沈洪, 教授, 主任中医师, 210029, 江苏省南京市汉中路155号, 江苏省中医院消化科. shenhong999@163.com
电话: 025-86617141-91601

收稿日期: 2015-12-31

修回日期: 2016-01-18

接受日期: 2016-01-25

在线出版日期: 2016-03-08

Hong Shen, Pei-Qing Gu, Jia-Fei Cheng, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Li Liu, Technology Department of Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Chang-Le Zhu, Hai-Peng Si, Department of Pathology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373606; State Administration of Traditional Chinese Medicine Scientific Research Foundation, No. 201407001; Digestive Disease Clinical Research Center Construction Project of TCM of Jiangsu Province, No. BL2014100

Correspondence to: Hong Shen, Professor, Chief Physician of TCM, Department of Gastroenterology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shenhong999@163.com

Received: 2015-12-31

Revised: 2016-01-18

Accepted: 2016-01-25

Published online: 2016-03-08

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种主要累及直肠、结肠黏膜的慢性非特异性炎症。随着骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSCs) 在溃疡性结肠炎肠道炎症和屏障功能的研究日益增多, 通过调控BMSCs调节免疫、重建肠黏膜屏障已成为治疗UC新的药物作用靶点。有必要研究中联合BMSCs治疗溃疡性结肠炎的作用及机制, 从而指导中药的临床应用。

Jianpi Bushen Qingchang Huashi Decoction combined with BMSCs for repairing intestinal barrier in a rat model of ulcerative colitis

Lei Zhu, Hong Shen, Pei-Qing Gu, Li Liu, Lu Zhang, Jia-Fei Cheng, Chang-Le Zhu, Hai-Peng Si

Lei Zhu, Lu Zhang, Base Office of Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Abstract

AIM: To observe the effect of traditional Chinese compound medicine Jianpi Bushen Qingchang Huashi Decoction combined with bone mesenchymal stem cells (BMSCs) in the repair of the intestinal mucosa of rats with ulcerative colitis.

METHODS: Rats were divided into five groups: a normal group, a model group, a BMSCs group, an intervened BMSCs group and a combination group. The rats of the normal

■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研究前沿

BMSCs具有向受损组织迁移归巢的特点, 迁移后的BMSCs调节肠道异常的免疫反应可以分化成多种细胞类型, 参与组织修复和重建。MSCs转分化为结肠黏膜干细胞从而起到治疗作用的前提是外周血循环中要有足够量的骨髓干细胞, 因此, 需要提高循环中的干细胞数量, 促进其增殖迁移到受损部位, 使其分化为结肠功能细胞, 恢复肠道正常的生理功能。

and model groups received an intravenous injection of normal saline separately through the tail vein. The BMSCs group received an intravenous injection of BMSCs ($1 \times 10^6/\text{mL}$) through the tail vein. The intervened BMSCs group and combination group received BMSCs ($1 \times 10^6/\text{mL}$) intervened by decoction in vitro, and the combination group additionally received the oral decoction for 10 days. Five rats were killed on the 5th and 10th day after the transplantation, respectively. The mRNA and protein expression of Muc2 was detected by real-time PCR and Western blot, respectively. Expression of Math1 and KLF-4 was assayed by Western blot.

RESULTS: The number of goblet cells was increased in each BMSCs transplantation group. The mRNA expression of Muc2 significantly increased in each treatment group relative to the model group, and the increase was more significant in the combination group than in the intervened BMSCs and BMSCs groups. As time increased, the therapeutic effect was more obvious. On the 10th day of treatment, compared with the normal group, Muc2, Math1 and KLF-4 protein expression was significantly decreased in the model group, while the expression of these proteins was higher in the treatment groups, with the combination group increasing most obviously.

CONCLUSION: Transplantation of BMSCs combined with traditional compound Chinese medicine could improve the mRNA and protein expression of Muc2 in UC rats, reduce inflammation and repair intestinal barrier, which may be related to the Math1 and KLF-4 factors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Jianpi Bushen Qingchang Huashi; Mesenchymal stem cells; Mucus barrier

Zhu L, Shen H, Gu PQ, Liu L, Zhang L, Cheng JF, Zhu CL, Si HP. Jianpi Bushen Qingchang Huashi Decoction combined with BMSCs for repairing intestinal barrier in a rat model of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1017-1023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1017>

摘要

目的: 观察健脾补肾、清肠化湿方联合骨髓

间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠黏膜的修复作用。

方法: SD大鼠随机分为空白组、模型组、BMSCs组、干预BMSCs组和联合组。TNBS法建立溃疡性结肠炎大鼠模型, 空白组、模型组大鼠尾静脉分别注射1 mL生理盐水, BMSCs组大鼠尾静脉注射BMSCs, 干预BMSCs和联合组大鼠分别注射体外中药共培养的BMSCs, 联合组再予中药13.6 g/kg灌胃10 d。分别于第5天和第10天每组各处死5只大鼠, 留取标本。电子显微镜观察大鼠结肠组织杯状细胞数量, 实时定量PCR检测(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)和Western blot法分别检测大鼠结肠组织Muc2 mRNA和蛋白的表达, Western blot法检测Muc2相关因子Math1和KLF-4蛋白的表达。

结果: 与模型组相比, 各治疗组肠黏膜杯状细胞数量增多, 各治疗组Muc2 mRNA水平升高, 联合组优于干预BMSCs组和BMSCs组($P<0.05$)。随着时间延长, 治疗效果越明显。治疗第10天, 与正常组相比, 模型组Muc2、Math1和KLF-4蛋白表达量明显下降, 经治疗后, 各治疗组蛋白表达量均上高, 联合组升高最明显。

结论: 静脉移植BMSCs的同时给予健脾补肾、清肠化湿方能提高黏蛋白Muc2表达水平, 增多杯状细胞数量, 修复肠屏障, 联合灌胃持续给药效果更佳, 其机制可能和提高Math1和KLF-4因子表达有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 健脾补肾清肠化湿方; 间充质干细胞; 黏液屏障

核心提示: 目前认为溃疡性结肠炎发病主要是环境作用于遗传易感者, 在肠道菌群参与下启动了肠道免疫和非免疫系统, 导致免疫炎症反应, 肠黏膜屏障遭到破坏。骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)移植治疗已成为研究热点。本研究初步探索中药联合BMSCs移植从而促进肠黏膜屏障的修复作用及其可能机制。

朱磊, 沈洪, 顾培青, 刘丽, 张露, 成家飞, 朱长乐, 司海鹏. 健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs对溃疡性结肠炎模型大鼠肠屏障的修复作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1017-1023

URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1017.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1017>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率逐年增加, 其确切病因和发病机制尚不十分清楚, 推测其可能是遗传易感者在环境因素和肠道菌群作用下, 免疫和炎症反应失调所致, 其中肠屏障功能的失调在UC发病机制中起重要作用. 骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)移植是目前国内外消化领域研究的热点之一, 其治疗目标主要是改变自然病程, 使肠黏膜愈合并最终恢复肠道黏膜的正常功能^[1]. 肠干细胞可分化为四种细胞: 柱状细胞、杯状细胞、潘氏细胞及神经内分泌细胞, BMSCs可以直接分化为功能细胞参与肠屏障的修复. 健脾补肾、清肠化湿方为临床常用的治疗溃疡性结肠炎的有效方剂, 特别是针对激素抵抗、激素依赖的难治性溃疡性结肠炎具有较好疗效. 本实验通过制备UC大鼠模型, 经尾静脉输注培养的BMSCs, 同时联合健脾补肾、清肠化湿方治疗, 观察其对UC模型大鼠结肠黏膜的修复作用.

1 材料和方法

1.1 材料 BMSCs提取: SPF级♂SD大鼠, 4-5周龄, 体质量150 g, 由扬州大学动物中心提供; 体内实验: 60只♂SPF级SD大鼠, 体质量200 g±20 g, 6-7周龄[购自扬州大学, 许可证号: SCXK(苏)2013-0026], 常规饲养. 健脾补肾、清肠化湿方(生黄芪、炒白术、补骨脂、益智仁、黄芩、黄连等), 均在南京市药品检验所进行质量检验, 鉴定为合格中药饮片(批号分别为140401、140401、140402、140301、140402、140302、140402、140415、140301). 按成人10倍用量, 称取上述健脾补肾、清肠化湿方, 按总质量10倍体积加水煎煮2次, 合并2次药液, 于旋转蒸发仪中蒸发, 减压浓缩至所需体积, 浓度为生药量0.68 g/mL, 放入广口瓶中常温保存. 5%TNBS水溶液: Sigma公司产品, 购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司, 批号1412514; TRIzol(Invitrogen, 15596-026); cDNA第一链合成试剂盒(Fermentas, Lithuania, K1622); 实时定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)

Master Mix(SYBR Green)(TOYOBO, QPK201); Agarose(Biowest, 111860); 50×TAE电泳缓冲液(南京建成, KGM020); MUC2(Abcam公司, ab-11197, 抗小鼠); KLF-4(Santa公司, sc-20691, 抗兔); Math1(Abcam公司, ab168374, 抗兔); 兔二抗(Santa公司, sc-2004); 鼠二抗(Santa公司, sc-2005). 超净台(苏州净化, SW-CF-1FD); PCR循环仪(Labnet, MultiGene Gradient); qRT-PCR循环仪(中山达安, DA7600); 核酸电泳仪(北京六一, DYY-6B); 凝胶成像仪(BIO-RAD, Gel Doc XR); Allegra 21R台式高速冷冻离心机(美国BECKMAN公司); Gel Doc2000成像系统、垂直电泳系统(美国BIO-RAD公司); 320-S pH计(美国Mettler Toledo公司); AR5120电子天平(美国AHOMS公司); MultiTemp III恒温水浴锅.

1.2 方法

1.2.1 模型制备: 参照文献[2]方法, 采用TNBS灌肠法制作UC大鼠模型. 造模前禁食24 h, 50只造模大鼠予10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉; 麻醉状态大鼠, 用大鼠灌胃针管由肛门轻柔插入约8 cm, 缓慢推注造模液, 诱导UC形成; 确保注入的TNBS能在肠内弥散分布, 注入后将大鼠持续倒置3 min.

1.2.2 实验分组与药物干预: SD大鼠随机分为5组, 空白组、模型组、BMSCs组、干预BMSCs组和联合灌胃组. 造模成功后, 空白组和模型组大鼠各从尾静脉回输生理盐水1 mL, BMSCs组大鼠经尾静脉注入第3代BMSCs细胞悬液(1×10^6 /mL), 干预BMSCs组和联合灌胃组分别注入体外中药复方培养的BMSCs(1×10^6 /mL), 此外, 联合组另给予复方13.6 g/kg灌胃给药, 连续10 d.

1.2.3 电子显微镜检测大鼠结肠组织杯状细胞: 分别于第5天和第10天后每组各处死5只大鼠, 取病变最严重处结肠(距肛门6-8 cm), 一部分置4%甲醛中固定, 石蜡包埋、切片(4 μm)、HE染色, 采用电子显微镜观察大鼠结肠组织杯状细胞的数量及形态的影响.

1.2.4 qRT-PCR检测大鼠结肠组织Muc2 mRNA的表达: 按照TRIzol试剂盒说明书提取结肠组织(距肛门6-8 cm)细胞总RNA, 逆转录合成cDNA链(20 μL体系), 每个样本基因做3个复孔, 取模板(cDNA稀释10倍)1 μL, 引物序列如下: Rat-GAPDH primer(111 bp): Sense primer: 5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAG-3';

■ 相关报道

研究发现, UC患者存在肠干细胞向杯状细胞分化障碍(主要由两种转录因子Hath1及KLF-4介导), 因此引起杯状细胞缺失, 肠黏液层变薄, 黏液屏障异常, 从而导致肠道菌群侵袭黏膜增加, 触发肠道炎症反应, 导致UC发病.

■ 创新点

本文基于BMSCs与UC之间的密切联系,以BMSCs参与修复肠黏膜作用为主要依据,探讨临床有效方剂联合BMSCs治疗UC的作用,分别从杯状细胞分化、黏蛋白以及可能机制3个方面初步探讨了中药复方在UC治疗中的作用。

表 1 各组大鼠结肠黏膜Muc2 mRNA表达量 (n = 5, mean ± SD)

分组	Muc2 mRNA水平	
	第5天	第10天
空白组	8.42 ± 0.59 ^b	8.46 ± 0.43 ^b
联合组	6.02 ± 2.36 ^{bc}	7.26 ± 0.39 ^{bc}
干预BMSCs组	3.93 ± 0.59 ^b	4.99 ± 0.48 ^b
BMSCs组	2.06 ± 0.46	3.83 ± 0.17
模型组	1.02 ± 0.12	2.69 ± 0.08

^bP<0.01 vs 模型组; ^cP<0.05 vs 干预BMSCs组。

Antisense primer: 5'-AGGTGGAAGAATGGGAGTTG-3'; Rat-MUC2 primer(129 bp): Sense primer: 5'-TTCTTGCTGGGTGAAGAGTG-3'; Antisense primer: 5'-AGACAAGGTGGAGTCC AAGC-3'.

1.2.5 Western blot法检测结肠组织Muc2、MATH1和KLF-4蛋白表达: 取制备好的样品,每个样品分别上样20 μL。上样完毕后,聚丙烯酰胺凝胶先70 V跑完积层胶,再将电压升至120 V直到电泳结束。电泳结束后,取下凝胶进行转膜,恒压80 V转膜,约为2 h。电转结束后,取下膜后先用PBS洗涤4次,5 min/次。然后置于5%马血清封闭液中封闭37 ℃ 1 h。用封闭液稀释一抗,膜在一抗稀释液中37 ℃反应1 h或置于4 ℃过夜。洗膜4次,5 min/次;膜在二抗中37 ℃反应1 h。洗膜ECL显影。

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件处理,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。qRT-PCR数据结果采用2^{-ΔΔCt}计算方法统计。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠组织中结肠杯状细胞情况 显微镜下观察发现,治疗后第5天,模型组可见溃疡周腺体黏液分泌减少,未见杯状细胞残留; BMSCs移植后,溃疡周腺体可见少量杯状细胞。第10天空白组大鼠结肠腺体内见较多杯状细胞,模型组黏膜局部溃疡形成,溃疡周腺体增生,部分腺体内见少量杯状细胞形成;经治疗后, BMSCs组黏膜层见少量炎细胞浸润,少量杯状细胞形成;干预BMSCs组腺体表面柱状细胞增生,下方见杯状细胞形成;联合组腺体大部分

杯状细胞形成。联合组杯状细胞数量增多最为明显(图1, 图2)。

2.2 qRT-PCR检测结肠黏膜Muc2 mRNA的表达水平 与空白组比较,模型组结肠组织Muc2 mRNA表达量明显降低(P<0.01);与模型组比较,各治疗组Muc2 mRNA水平升高,联合组和干预BMSCs组有统计学意义(P<0.05),且联合灌胃组优于干预BMSCs组(P<0.05)。随着治疗时间延长,作用效果越明显(表1, 图3)。

2.3 Western blot法检测结肠组织Muc2、MATH1和KLF-4蛋白表达 治疗第10天,与正常组相比,模型组Muc2、Math1和KLF-4蛋白表达量明显下降,经治疗后,各治疗组蛋白表达量均上高,联合组升高最明显(图4)。

3 讨论

肠黏膜屏障的一线防御屏障是肠上皮屏障,主要由肠黏膜上皮细胞和其紧密连接组成,同时包含黏液层和一些修复成分如三叶因子,这种屏障能够起到物理机械作用能够阻隔肠道细菌和黏膜固有层免疫细胞的接触^[3-5]。正常情况下,肠腔内黏性黏液层覆盖在肠上皮表面,甚至可以完全填满隐窝,覆盖在黏膜表面,使肠腔内容物可以自由、连续流动,并且在肠上皮附近保持一个抗菌环境。大部分黏液由杯状细胞分泌,肠道杯状细胞产生的黏蛋白Muc2是肠道黏液屏障的主要成分^[2]。当肠道受刺激时,储存在颗粒胞浆内的黏蛋白特异性地排列在杯状细胞膜上,保持持续的分泌状态;同时黏蛋白具有直接的抗菌作用,还可以通过形成抗蛋白酶基质来发挥防御作用^[6,7]。

溃疡性结肠炎最典型的病理特点是大量隐窝坏死,形成脓肿,而结肠黏膜干细胞位于隐窝基底部,隐窝坏死导致原本极少的结肠黏膜干细胞进一步减少,无法再生和分化成为足够的结肠黏膜上皮细胞以修复损伤的黏膜^[8,9]。肠黏膜屏障通透性增加,肠腔内抗原进入黏膜和黏膜下层,升高肠道中致炎细胞因子肿瘤坏死因子等,降低抗炎细胞因子白介素-10等,促发细胞因子网络失衡,形成恶性循环,致溃疡反复发作,迁延不愈^[10]。

BMSCs被证明可以分化成多种细胞类型,产生生长因子和细胞因子参与组织修复和重建^[11-14]。正常情况下,由于肠干细胞的增殖、分化,肠上皮细胞每3-5 d更新一次^[15]。研究^[16]发

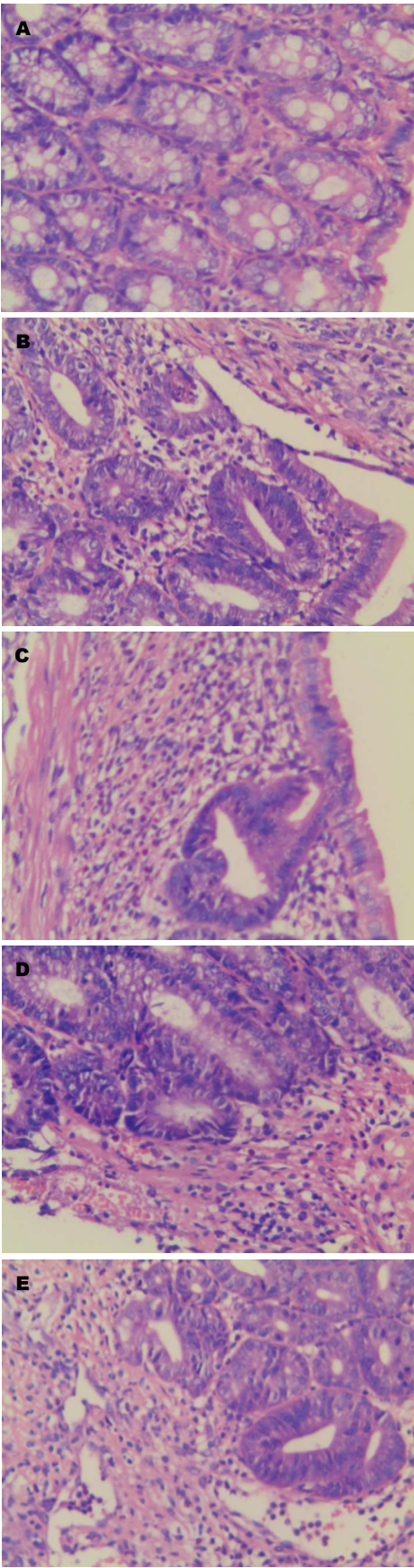


图 1 第5天大鼠结肠组织中结肠杯状细胞情况(×400).
A: 空白组; B: 联合组; C: 干预BMSCs组; D: BMSCs组; E: 模型组.

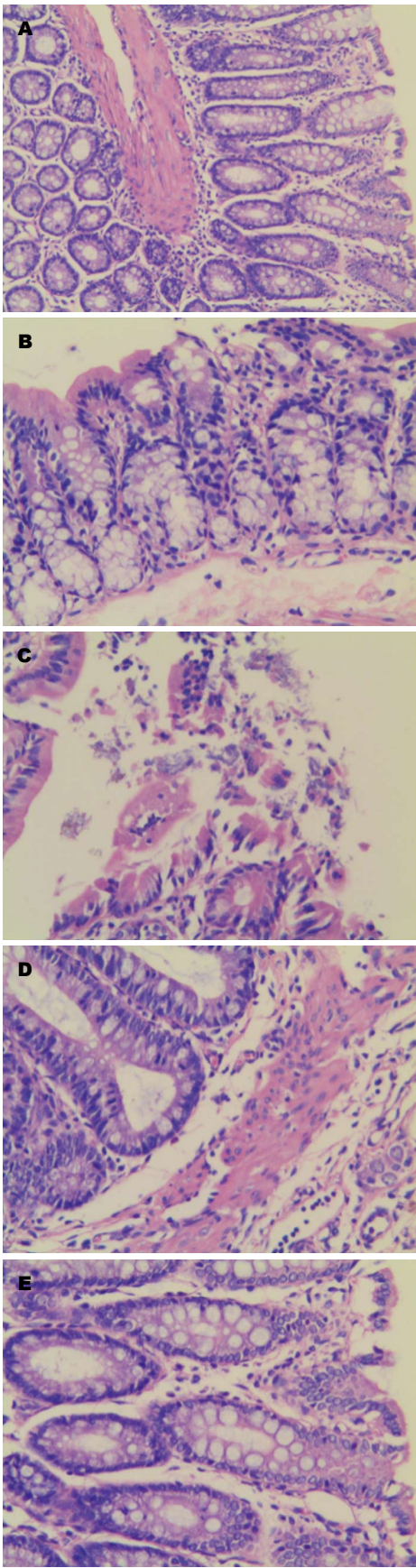


图 2 第10天大鼠结肠组织中结肠杯状细胞情况(×400).
A: 空白组; B: 联合组; C: 干预BMSCs组; D: BMSCs组; E: 模型组.

应用要点
UC属临床疑难疾病,近年来,随着对UC发病机制认识的不断深入,有中药在UC发病中的作用机制研究也取得了较大的进展.中药联合BMSCs治疗UC的相关研究可作为UC治疗机制研究的新方向.

■名词解释

肠黏液: 是肠黏膜屏障的重要组成部分, 能够抵御肠腔内细菌、消化酶等的侵袭。黏液层由大量的黏液分子组成, 在结肠中, 杯状细胞合成并释放这些黏液, 并由Muc基因控制, 从而维护肠黏膜屏障的完整。

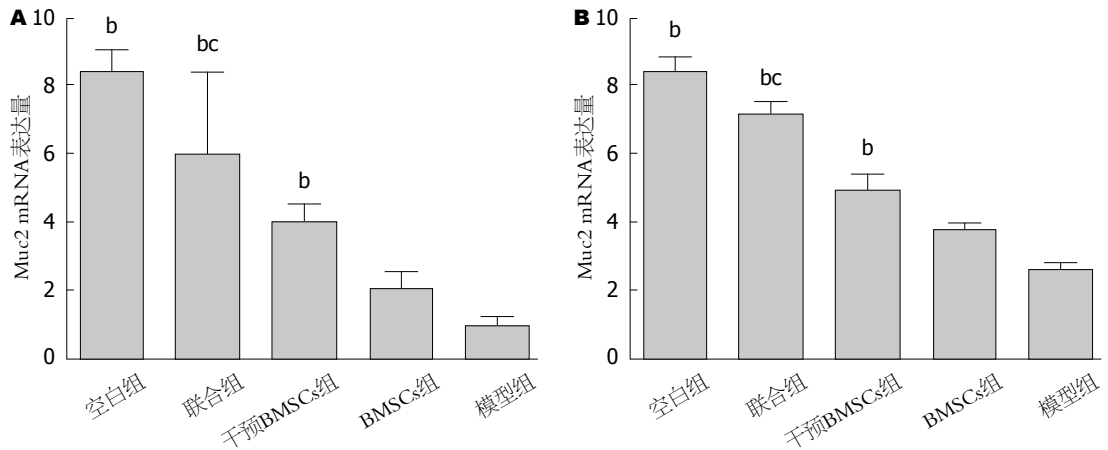


图3 各组大鼠结肠黏膜Muc2 mRNA表达量。A: 第5天; B: 第10天。^b $P < 0.01$ vs 模型组; ^c $P < 0.05$ vs 干预BMSCs组。

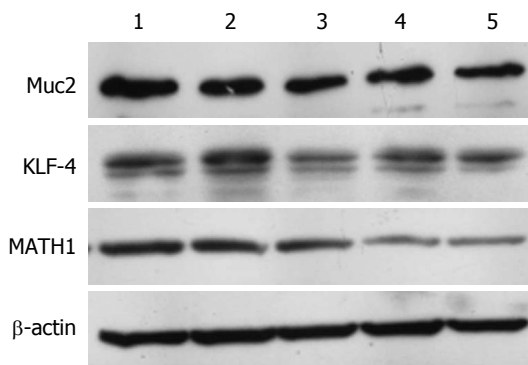


图4 各组大鼠结肠组织Muc2、MATH1和KLF-4蛋白表达。1: 空白组; 2: 联合组; 3: 干预BMSCs组; 4: BMSCs组; 5: 模型组。

现, UC患者存在肠干细胞向杯状细胞分化障碍(主要由两种转录因子Math1及KLF-4介导), 引起杯状细胞缺失, 肠黏液层变薄, 黏液屏障异常, 从而导致肠道菌群侵袭黏膜增加, 触发肠道炎症反应, 导致UC发病。

中医理论指导下研究的中药越来越受到关注, 进行溃疡性结肠炎中药新药的开发和研究具有重要意义。文献报道^[17-21]健脾补肾复方或单味中药可促进MSCs的增殖和分化。我们通过挖掘治疗溃疡性结肠炎的核心方药, 探索其用药规律, 结合临床实践, 制定了治疗溃疡性结肠炎的有效方剂健脾补肾、清肠化湿方^[22,23]。前期研究^[24,25]表明, 健脾补肾、清肠化湿方体外对MSCs的生长具有促进增殖作用, 并能促进其迁移; 移植UC模型大鼠后, 免疫组织化学法检测Musashi-1肠干细胞数量增加。清肠化湿能够抑制树突状细胞的成熟与分化, 下调抗原提呈功能, 降低炎症反应, 并且增强紧密连接蛋白的表达, 修复肠黏

膜^[26-30]。

本实验通过制备UC大鼠模型, 采用健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs治疗, 观察肠道杯状细胞及其产生的黏蛋白Muc2表达水平, 并观察转录因子Math1及KLF-4的表达。研究结果表明, 中药可以促进移植BMSCs向杯状细胞生成, 提高黏蛋白Muc2的表达, 机制可能与转录因子Math1及KLF-4有关, 结合口服持续给药效果更佳, 这为健脾补肾、清肠化湿方应用于难治性溃疡性结肠炎的治疗提供了理论依据。

4 参考文献

- 瞿勇, 廖应雷. 干细胞移植在炎症性肠病中的治疗. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3772-3777
- Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Vanechoutte M, Lupicki M, Scholze J, Lochs H, Dieleman LA. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 963-970 [PMID: 17455202]
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-341 [PMID: 12669023]
- Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, Fromm A, Zeissig S, Troeger H, Richter J, Bojarski C, Schumann M, Fromm M. Epithelial tight junctions in intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 294-300 [PMID: 19538319 DOI: 10.1111/j.1749-6632]
- Braun J, Wei B. Body traffic: ecology, genetics, and immunity in inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol* 2007; 2: 401-429 [PMID: 18039105 DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100128]
- Rousseau K, Byrne C, Kim YS, Gum JR, Swallow DM, Toribara NW. The complete genomic organization of the human MUC6 and MUC2 mucin genes. *Genomics* 2004; 83: 936-939 [PMID: 15081123]

- 7 Lidell ME, Moncada DM, Chadee K, Hansson GC. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 9298-9303 [PMID: 16754877 DOI: 10.1073/pnas.0600623103]
- 8 Pull SL, Doherty JM, Mills JC, Gordon JI, Stappenbeck TS. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 99-104 [PMID: 15615857]
- 9 Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2010; 30: 80-89 [PMID: 19936899 DOI: 10.1007/s10875-009-9345-1]
- 10 Raddatz D, Bockemühl M, Ramadori G. Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 547-557 [PMID: 15827446]
- 11 Ozaki K, Sato K, Oh I, Meguro A, Tataru R, Muroi K, Ozawa K. Mechanisms of immunomodulation by mesenchymal stem cells. *Int J Hematol* 2007; 86: 5-7 [PMID: 17675259]
- 12 Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S18-S26 [PMID: 17727462 DOI: 10.1111/j.1524-475X]
- 13 Lanzoni G, Roda G, Belluzzi A, Roda E, Bagnara GP. Inflammatory bowel disease: Moving toward a stem cell-based therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4616-4626 [PMID: 18698675]
- 14 Caplan AL. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007; 213: 341-347 [PMID: 17620285]
- 15 Singh UP, Singh NP, Singh B, Mishra MK, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Singh SR. Stem cells as potential therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 993-1008 [PMID: 20515838]
- 16 Gersemann M, Stange EF, Wehkamp J. From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3198-3203 [PMID: 21912468 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3198]
- 17 杨丽, 朱晓峰, 张荣华. 补肾活血复方含药血清对MSCs增殖和骨向分化影响的时效及量效研究 *中药材* 2012; 35: 259-263
- 18 张爱国, 蔡建平, 谭湘陵, 钱晓伟, 许宝满. 五种中药对体外培养的大鼠骨髓间充质干细胞增殖活性的作用. *辽宁中医杂志* 2012; 39: 158-161
- 19 王明宁, 胡琳, 胡火珍, 李小明. 四种中药注射液对大鼠骨髓间充质干细胞增殖作用的影响. *四川动物* 2008; 27: 1130-1132
- 20 王新生, 崔慧先, 刘华, 孙黎. 黄芪诱导骨髓间充质干细胞分化进程中细胞内钙离子浓度的动态变化. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 8469-8472
- 21 史春民, 王拥军, 苗登顺. 异补骨脂素促进大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化并抑制其向分化. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2011; 31: 606-611
- 22 沈洪, 叶柏, 张露, 朱磊, 方涛, 顾培青, 宁丽琴, 郑凯, 陈静, 周晓波, 徐艺, 范晓薇, 沈天华, 戴路明, 陈功. 基于数据挖掘的溃疡性结肠炎核心药物及配伍分析. *世界科学技术-中医药现代化* 2013; 15: 926-931
- 23 朱磊, 沈洪, 成家飞, 张露, 倪菲菲, 顾培青. 溃疡性结肠炎与骨髓间充质干细胞的研究进展及中医药治疗新思路. *中华中医药杂志* 2015; 30: 146-148
- 24 朱磊, 沈洪, 刘丽, 顾培青, 王玖, 蒋寅, 朱长乐, 司海鹏, 朱萱萱. 健脾补肾清肠化湿方对静脉移植MSCs向溃疡性结肠炎大鼠结肠迁移分化的影响. *中国实验方剂学杂志* 2015; 21: 88-92
- 25 朱磊, 沈洪, 顾培青, 刘丽, 朱长乐, 司海鹏. 健脾补肾方促进BMSCs增殖治疗溃疡性结肠炎的实验研究. *南京中医药大学学报* 2015; 31: 560-563
- 26 沈洪, 刘智群, 朱荃, 朱磊, 翟金海. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎NF- κ B/Tolls通路的影响及其机制. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1233-1238
- 27 谷静, 沈洪, 刘军楼, 欧阳俊. 朱磊清肠化湿方对小鼠骨髓来源树突状细胞生物学特性的影响. *中国方剂学杂志* 2013; 19: 200-204
- 28 翟金海, 沈洪, 倪菲菲, 朱磊, 刘智群. 清肠化湿方对实验性大鼠结肠炎结肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白claudin-1的影响. *南京中医药大学学报* 2013; 29: 151-154
- 29 翟金海, 沈洪, 倪菲菲, 朱磊, 刘智群. 清肠化湿方对实验性大鼠结肠炎结肠黏膜及肠系膜淋巴结树突状细胞的影响. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 1366-1369
- 30 刘智群, 沈洪, 朱萱萱, 郝波, 朱磊, 翟金海. 清肠化湿方对TNBS诱导大鼠UC模型紧密连接蛋白的影响. *辽宁中医杂志* 2012; 39: 1617-1619

同符评价

中医药治疗溃疡性结肠炎有明显优势, 本文通过制备UC大鼠模型, 采用健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs治疗, 观察肠道杯状细胞及其产生的黏蛋白Muc2表达水平, 并观察转录因子Math1及KLF-4的表达. 为健脾补肾、清肠化湿方应用于难治性溃疡性结肠炎的治疗提供了理论依据, 为探索中医药治疗UC的作用机制做了有益的尝试。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



人巨细胞病毒基因在大肠癌组织的表达及其临床意义

何云, 叶梦思, 周羽翔, 林豪, 杨守醒, 薛战雄, 薛向阳, 蔡振寨

■背景资料

人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 是人群普遍感染的一种疱疹病毒, 且以潜伏感染为主而长期携带病毒。研究表明, HCMV 感染与某些恶性肿瘤有关, 如脑肿瘤、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌及横纹肌肉瘤等。HCMV 与结肠癌的关系研究目前大多局限于结肠癌组织 HCMV 的检出率, 缺乏 HCMV 感染后不同基因表达与临床病理特征关系的比较研究。

何云, 叶梦思, 周羽翔, 林豪, 杨守醒, 薛战雄, 薛向阳, 蔡振寨, 温州医科大学附属第二医院消化内科 浙江省温州市 325027

何云, 住院医师, 在读硕士, 主要从事大肠癌基础与临床方面研究。

浙江省自然科学基金资助项目, No. LY15H160059
浙江省医药卫生科技基金资助项目, No. 2016KYB192
温州市科技计划项目, No. Y20140691

作者贡献分布: 蔡振寨、薛战雄及薛向阳负责课题设计及指导; 何云负责课题实施、数据分析及论文写作; 叶梦思、周羽翔、杨守醒及林豪协助标本收集、负责试剂提供及参与部分实验内容。

通讯作者: 蔡振寨, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 325027, 浙江省温州市鹿城区学院西路109号, 温州医科大学附属第二医院消化内科。czz77@sina.com
电话: 0577-88002715

收稿日期: 2015-12-28
修回日期: 2016-01-18
接受日期: 2016-01-23
在线出版日期: 2016-03-08

Clinical significance of expression of human cytomegalovirus genes in colorectal cancer

Yun He, Meng-Si Ye, Yu-Hui Zhou, Hao Lin, Shou-Xing Yang, Zhan-Xiong Xue, Xiang-Yang Xue, Zhen-Zhai Cai

Yun He, Meng-Si Ye, Yu-Hui Zhou, Hao Lin, Shou-Xing Yang, Zhan-Xiong Xue, Xiang-Yang Xue, Zhen-Zhai Cai, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

Supported by: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China, No. LY15H160059; Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Project, No. 2016KYB192; Wenzhou Municipal Science and Technology Bureau, No. Y20140691

Correspondence to: Zhen-Zhai Cai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 109 Xueyuan West Road, Lucheng District, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. czz77@sina.com

Received: 2015-12-28
Revised: 2016-01-18
Accepted: 2016-01-23
Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To detect the expression of human cytomegalovirus (HCMV) infection related genes in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathological features of colorectal cancer.

METHODS: HCMV *UL135*, *UL136*, *US28* and *IE1* gene expression in colorectal cancer tissues and corresponding adjacent normal samples was determined by nested PCR. The accuracy of nested PCR results was confirmed by SDS-PAGE and DNA sequencing analysis. The relationship between HCMV gene expression and clinicopathological features of patients with colorectal cancer was also analyzed. Statistical methods included Chi-square test or Fisher exact probability test and logistic regression model analysis.

RESULTS: The results of nested PCR were confirmed to be reliable. The positive expression rates of *UL135*, *UL136* and *US28* genes in the colorectal cancer tissues were 35.0%, 15.0% and 60.0%, respectively; and they were 16.7%, 1.7% and 18.3% in corresponding normal tissues. The positive expression rates of *UL135*, *UL136* and *US28* genes in the colorectal cancer tissues were

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所

significantly higher than those in corresponding normal tissues ($P < 0.05$ for all). There was no significant difference in the positive expression rate of IE1 between colorectal cancer tissues (13.3%) and corresponding normal tissues (10%). The expression of *UL135*, *UL136* and *IE1* genes had no significant association with gender, age, tumor size, histological differentiation, metastasis or Dukes stage. The expression of *US28* had a significant association with lymph node metastasis and Dukes stage, but not with age, gender, tumor size or histological differentiation.

CONCLUSION: *UL135*, *UL136* and *US28* gene expression is more often found in colorectal cancer tissues than in corresponding normal tissues, among which *US28* has a significant association with lymph node metastasis and Dukes stage of colorectal cancer. Our findings suggest that some HCMV genes may play a role in the occurrence and development of colorectal cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Human cytomegalovirus; Gene; Nested polymerase chain reaction; Clinicopathological feature

He Y, Ye MS, Zhou YH, Lin H, Yang SX, Xue ZX, Xue XY, Cai ZZ. Clinical significance of expression of human cytomegalovirus genes in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1024-1030
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1024.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1024>

摘要

目的: 初步探讨人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染相关基因在大肠癌的表达及与大肠癌临床病理特征的关系。

方法: 巢式PCR方法检测60例大肠癌患者的肿瘤及癌旁正常肠黏膜组织HCMV *UL135*、*UL136*、*US28*及*IE1*基因; SDS-PAGE凝胶电泳分析结合基因测序方法验证巢式PCR结果的准确性, 用卡方检验或Fisher确切概率法比较两组间阳性率, Logistic回归分析HCMV感染与大肠癌患者临床病理特征的关系。

结果: SDS-PAGE凝胶电泳分析结合基因测序方法验证了巢式PCR结果的准确性。 *UL135*、*UL136*及*US28*基因在大肠癌组

织表达的阳性率分别为35.0%、15.0%及60.0%, 在癌旁正常肠组织的表达阳性率分别为16.7%、1.7%及18.3%, 两组具有显著性差异(均 $P < 0.05$); *IE1*在大肠癌组织表达的阳性率(13.3%)与癌旁组织表达阳性率(10%)差异无显著意义。Logistic回归分析HCMV基因与大肠癌患者临床病理特征的关系, 结果发现*UL135*、*UL136*及*IE1*基因表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、病理分化程度、淋巴结转移及Dukes分期无关, 而*US28*基因表达与淋巴结转移及Dukes分期相关, 但和性别、年龄、肿块大小及病理分化程度无关。

结论: 大肠癌组织中*UL135*、*UL136*及*US28*基因表达较癌旁正常组织显著升高, 其中*US28*阳性表达与大肠癌淋巴结转移及Dukes分期相关, 提示HCMV某些基因表达可能参与大肠癌的发展。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠癌; 人巨细胞病毒; 基因; 巢式PCR; 临床病理特征

核心提示: 多数研究表明人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染与大肠癌关系密切, 但HCMV感染后是否促进大肠癌的发展缺少临床证据, 本研究采用巢式PCR技术检测HCMV相关基因在肠癌中的表达及与临床病理特征的关系, 为HCMV在大肠癌发展中的作用提供临床证据。

何云, 叶梦思, 周羽翔, 林豪, 杨守醒, 薛战雄, 薛向阳, 蔡振寨. 人巨细胞病毒基因在大肠癌组织的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1024-1030
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1024.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1024>

0 引言

人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)是人群普遍感染的一种疱疹病毒^[1], 且多以潜伏感染使人群长期携带病毒. 已有研究报道HCMV感染与大肠癌密切相关^[2-4], HCMV基因组约含200个开放阅读框(open reading frame, ORF)^[5,6], 编码至少22条microRNA^[7-10]及一些长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNA)^[11], 这些基因在大肠癌组织及癌旁正常组织表达是否有差异及是否与大肠癌的发生发展相关? 目前研究较少. 本研究使用

■ 研究前沿

HCMV感染后相关基因在大肠癌组织及癌旁正常组织表达是否有差异及是否与大肠癌的发生发展相关? 目前研究较少. 本研究使用巢式PCR研究病毒潜伏相关基因*UL135*、*UL136*、*US28*及病毒复制相关基因*IE1*在大肠癌的表达及其与临床病理特征的关系, 为深入研究HCMV相关基因功能提供临床依据。

■ 创新盘点

以HCMV潜伏感染相关基因UL135、UL136、US28及病毒复制相关基因IE1为靶基因检测其在大肠癌组织及癌旁正常肠组织的表达差异并结合临床病理特征分析, 有助进一步明确HCMV感染在大肠癌发生、发展中的作用, 相关报道较少。

巢式聚合酶链反应(nested polymerase chain reaction, PCR)研究病毒潜伏相关基因UL135、UL136、US28及病毒复制相关基因IE1在大肠癌的表达及其与临床病理特征的关系。为深入研究HCMV相关基因功能提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 材料 60例大肠癌标本来自于2013-12/2015-05经内镜活检提示肠癌并在温州医科大学附属第二医院行手术切除者, 60例配对标本取自癌旁正常肠黏膜组织(距肿瘤组织5 cm以上), 所有患者手术前均未行化疗或放射性治疗。其中男32例, 女28例, 年龄34-84岁, 平均61.1岁±11.5岁。标本于离体后30 min内保存在液氮中备用, 所有肿瘤病理分化程度判定由两位高年资病理医师确定, 患者均签署知情同意书, 本课题由温州医科大学附属第二医院伦理委员会通过。组织基因组DNA提取试剂盒、琼脂糖凝胶DNA回收试剂盒购自天根生化科技有限公司; KOD-plus试剂盒购自日本Toyobo公司, pMD19-T连接试剂盒购自TaKaRa公司; *E. coli* DH 5 α 菌株由本实验室保存; PCR引物由本实验室设计并委托上海生工生物工程有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 大肠癌组织DNA提取: 标本DNA提取步骤参照组织基因组DNA提取试剂盒说明书。所有提取的组织DNA经分光光度计测浓度后保存于-20℃备用。

1.2.2 巢式PCR检测大肠癌组织及癌旁正常肠组织HCMV基因表达: 根据我们实验室前期的研究, 选取UL135、UL136、US28及IE1基因作为检测的靶基因, 将提取的组织DNA进行巢式PCR鉴定。第一轮PCR反应体系为: DNA模板1.0 μ L, Kod-plus酶0.5 μ L, 10 $\times$ buffer 2.5 μ L, 2.5 mmol/L dNTPs 2.5 μ L, 25 mmol/L MgSO₄ 1.0 μ L, 20 μ mol/L外引物各1.0 μ L, ddH₂O 15.5 μ L, 引物系列及反应条件如表1。第二轮PCR反应体系为: 第一轮PCR产物1.0 μ L, Kod-plus 0.5 μ L, 10 $\times$ buffer 2.5 μ L, 2.5 mmol/L dNTP 2.5 μ L, 25 mmol/L MgSO₄ 1.0 μ L, 20 μ mol/L内引物各1.0 μ L, ddH₂O 15.5 μ L, 反应条件同第一轮PCR, 反应结束后0.1 mg/mL EB染色, 260 nm紫外成像。并将扩增目的片段进行琼脂糖凝胶DNA回收, 步骤参照试剂盒说明书。回收后连于pMD19-T载体, 并转化至*E. coli* DH 5 α 感

受态细胞内, 挑取阳性单克隆并用M13通用引物鉴定后, 送上海生工生物工程有限公司测序鉴定。

统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件进行统计学处理。2组之间阳性率比较采用卡方检验或者Fisher确切概率法, 基因表达与临床病理学特征的关系用Logistic回归分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 巢式PCR结果分析 本实验通过巢式PCR对大肠癌及其癌旁正常组织中的HCMVUL135、UL136、IE1及US28进行扩增, 可见部分组织DNA经两轮PCR后在2%琼脂糖凝胶中可出现特异性条带(图1A), 结果显示得到目的条带, 送上海生工生物工程有限公司的测序结果亦证实基因产物的准确性。

2.2 HCMV基因在大肠癌组织和癌旁正常肠组织中的表达 巢式PCR法检测4个HCMV基因在大肠癌及癌旁正常肠组织表达的阳性率结果显示US28在大肠癌组织中的表达阳性率(36/60, 60.0%)最高, 而IE1在大肠癌组织表达的阳性率(8/60, 13.3%)最低。而在癌旁正常肠组织中US28表达阳性率(11/60, 18.3%)也是最高, 而UL136在癌旁正常肠组织中几乎不表达, 仅1.7%。UL135、UL136及US28在癌组织的检出率均明显高于在癌旁正常组织的检出率(P<0.05)。而IE1在癌组织及癌旁正常组织的检出率无明显差别(图1B)。

2.3 HCMV基因表达与临床病理特征关系 进一步分析HCMV基因表达与患者临床病理资料发现, UL135、UL136及IE1基因表达与性别、年龄、肿瘤大小、病理分化程度、淋巴转移及Dukes分期无关, 而US28表达则与肿瘤淋巴转移及Dukes分期相关, 而与性别、年龄、肿瘤大小及肿瘤分化程度无关(表2)。

3 讨论

肿瘤的发生是一个多因素参与的复杂过程, 是环境因素和遗传因素共同作用的结果, 环境因素或生活方式决定了绝大多数肿瘤的发病, 已经得到公认^[12]。随着人乳头瘤病毒疫苗预防宫颈癌的成功, 感染作为肿瘤的诱因引起了研究者的极大关注, 并成为目前肿瘤病因和发生机制研究的热点。据统计, 2008年全球约有16.1%

表 1 *UL135*、*UL136*、*US28*及*IE1*基因引物系列及巢式PCR反应主要条件

基因	引物(5'-3')		PCR条件			
	正向	反向	退火温度(°C)	退火时间(s)	循环	目标片段大小(bp)
<i>UL135</i>	ATGGTGTGGCTGTG	TCAGGTCATCTGCA	65	30	35	927
	GCTCGGCGTCGGGC	TTGACTCGGCGTCC				
	TCCTCG ¹	TTCATG ¹				
	GGATGGTCTGCCGA	CGCTGGCCGAGGAC	57	30	35	143
	TAGATAAACCCG ²	GACAAAGA ²				
<i>UL136</i>	ATGTCAGTCAAGGG	TTACGTAGCGGGAG	60	30	35	723
	CGTGGAGATGC ¹	ATACGGCGTTC ¹				
	GCGGTGTTTCACGT	ATGGCTCGCCGTCT	65	30	35	191
	TATCTGTGC ²	GCTTCT ²				
<i>US28</i>	TCGCGCCACAAAGG	GACGCGACACACT	60	30	33	390
	TCGCAT	CGTCGG				
<i>IE1</i>	AGCCTTCCTAAGA	CATAGCAGCACAGC	60	30	32	290
	CCACCAAT	ACCCGACA				

应用要点

研究HCMV感染后哪些基因在大肠癌组织表达及其与临床病理特征的关系,有助于进一步明确HCMV在大肠癌发生、发展中的作用,也为大肠癌的防治提供理论依据。

¹第一阶段引物; ²第二阶段引物。

表 2 巢式PCR检测大肠癌标本*US28*、*UL135*、*UL136*及*IE1*表达与临床病理特征的相关性分析

临床参数	<i>US28</i>			<i>UL135</i>			<i>UL136</i>			<i>IE1</i>		
	阳性	阴性	<i>P</i> 值	阳性	阴性	<i>P</i> 值	阳性	阴性	<i>P</i> 值	阳性	阴性	<i>P</i> 值
性别			0.92			0.91			0.83			0.86
男	19	13		11	21		5	27		5	27	
女	17	11		10	18		4	24		3	25	
年龄(岁)			0.75			0.55			0.77			0.98
<60	15	11		8	18		3	23		4	22	
≥60	21	13		13	21		6	28		4	30	
肿瘤大小(cm)			0.29			0.42			0.15			1.00
<5	16	14		12	18		2	28		4	26	
≥5	20	10		9	21		7	23		4	26	
分化程度			0.29			0.34			0.85			0.59
高中分化	19	16		14	21		6	29		6	29	
低分化	17	8		7	18		3	22		2	23	
淋巴转移			0.03			0.43			0.74			0.94
有	24	9		13	20		5	28		5	28	
无	12	15		8	19		4	23		3	24	
Dukes分期			0.03			0.43			0.74			0.94
A-B	12	15		8	19		4	23		3	24	
C-D	24	9		13	20		5	28		5	28	

的肿瘤归因于感染因素,而发展中国家则约22.9%的肿瘤与感染有关^[13]。越来越多研究表明^[14-17],HCMV感染与某些恶性肿瘤有关,如脑肿瘤,乳腺癌,前列腺癌,横纹肌肉瘤。多个文献报道^[2-4,18],结肠癌组织HCMV DNA阳性率明显高于癌旁正常组织, HCMV感染与结肠癌密切相关, HCMV可能作为一种促癌因素存在。本

研究检测4个HCMV基因发现HCMV潜伏感染相关基因*UL135*、*UL136*及*US28*在大肠癌组织表达阳性率明显高于癌旁正常肠黏膜组织,进一步验证了HCMV感染与大肠癌相关。

在HCMV潜伏感染期间,病毒基因组在宿主体内持续存在,缺乏病毒显性感染的表现,仅有少部分基因组表达^[19,20]。目前关于HCMV

名词解释

巢式PCR: 是一种变异的聚合酶链反应(PCR), 使用两对PCR引物扩增完整的片段。巢式PCR的好处在于, 如果第一次扩增产生了错误片段, 则第二次能在错误片段上进行引物配对并扩增的概率极低。因此, 巢式PCR的扩增非常特异、有效。

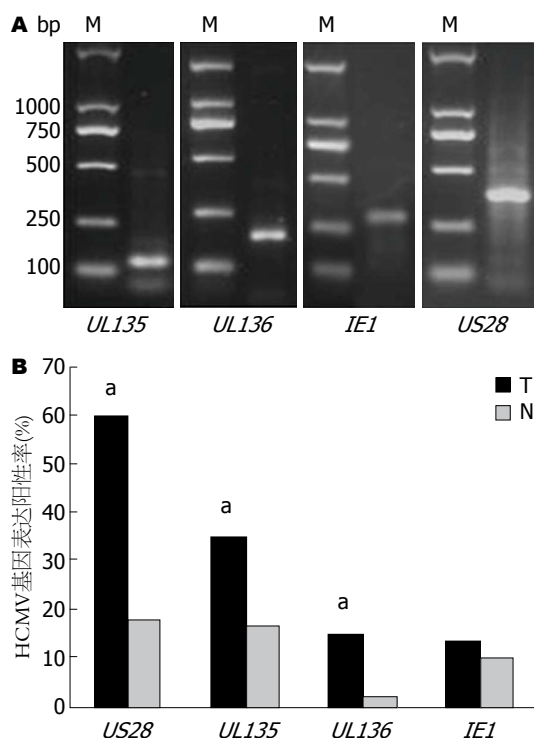


图1 *UL135*、*UL136*、*IE1*及*US28*基因巢式PCR结果。A: PCR产物经琼脂电泳分析, 均得到目的基因片段; B: *US28*、*UL135*、*UL136*及*IE1*基因在大肠癌组织及癌旁正常肠组织的表达情况。* $P < 0.05$ vs 癌旁正常组织。M: DNA marker; T: 肿瘤组织; N: 癌旁正常组织。

感染状态与肿瘤组织关系的研究少有报道。Jin等^[21]报道胃癌肿瘤上皮组织和正常上皮组织中表达*IE1*基因和*UL133-UL138*基因, 其中*UL133*、*UL135*、*UL136*在肿瘤组织和正常组织中表达有显著性差异, 但*IE1*基因表达无显著性差异。*IE1*基因在HCMV病毒DNA复制、病毒再激活及单核巨噬细胞分化中起重要作用^[22,23]。本研究结果表明潜伏感染相关基因*UL135*、*UL136*及*US28*在大肠癌组织和癌旁正常组织中表达存在显著差异, 而代表显性感染的*IE1*基因在大肠癌及癌旁正常组织表达无差异, 说明HCMV潜伏感染表达的基因与大肠癌的发生、发展关系密切, 未来可更加侧重研究HCMV潜伏感染相关基因在大肠癌发生、发展中的作用。

目前尚无正常组织感染HCMV病毒后直接发生癌变的现象, 因此目前无关键证据证明病毒感染与肿瘤发生直接相关^[24,25], 但越来越多证据均显示, HCMV感染可作为一种促癌因素参与肿瘤的发生、发展。HCMV感染后可能通过以下途径促进肿瘤的发展: (1)诱导染色体断裂: HCMV感染时, 在细胞的DNA合成

期(S期)会出现特殊的1号染色体断裂^[26], 这种染色体不完整性联合其他细胞毒性因子会明显弱化宿主基因组稳定性, 阻断DNA修复途径, 被认为是主要的促癌条件^[27,28]; (2)激活癌基因: HCMV编码的病毒调控蛋白和病毒非编码RNA可直接激活癌基因、下调抑癌基因的表达, 影响细胞增殖、凋亡、分化、迁移等功能, 促使正常受感染细胞向恶性表型的转变和多种肿瘤的进展^[29-31]; (3)激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)/Akt等信号通路: 在神经胶质瘤中, Cobbs等^[32]发现HCMV的*IE1*基因和*IE2*基因可引诱激活PI3K/Akt致癌信号通路, 利用氧化磷酸化抑制Rb蛋白功能, 降低p53蛋白家族的表达; 病毒的糖蛋白B能够结合多种细胞表面的血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)受体由PI3K通路激活AKT来影响核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号, 也可通过Ras/Raf/MEK/ERK/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路改变凋亡反应和肿瘤细胞的性能^[24]。HCMV编码的*US28*蛋白可促进肿瘤表型细胞的复制周期和周期素D1的表达^[25]; (4)抑制肿瘤细胞凋亡: HCMV可通过PI3K/AKT和Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK信号通路抑制肿瘤细胞凋亡, 而病毒的立早基因可通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、p53依赖或非p53依赖的机制也能发挥其抗肿瘤凋亡作用^[33]; (5)改变肿瘤微环境: HCMV基因本身不但编码人白介素-10(interleukin-10, IL-10)的同源物(LA ν IL-10)抑制宿主免疫^[34-36], 而且HCMV感染的细胞可分泌多种细胞因子[如IL-10及转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)]、细胞外基质蛋白及血管生成因子改变肿瘤微环境^[37-42]。本研究进一步分析HCMV基因表达与临床病理特征发现, *UL135*、*UL136*及*IE1*基因表达与临床病理特征无显著相关, 而*US28*与大肠癌转移及Dukes分期显著相关, 有趣的是, Soroceanu等^[24,30]亦报道*US28*基因在脑胶质瘤的表达可以促进转移及血管生成作用, 以上结果表明*US28*可能具有促进大肠癌发展的作用。

总之, 本研究结果提示HCMV潜伏感染相关基因*UL135*、*UL136*及*US28*在大肠癌及癌旁正常组织表达存在显著差异, 说明HCMV潜

伏感染与大肠癌密切相关. 进一步分析HCMV基因与大肠癌临床病理特征结果显示US28与大肠癌淋巴转移及Dukes分期显著相关, 说明US28可能在大肠癌的发展中具有促进作用, 其机制值得深入研究.

4 参考文献

- Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1143-1151 [PMID: 17029132 DOI: 10.1086/508173]
- Harkins L, Volk AL, Samanta M, Mikolaenko I, Britt WJ, Bland KI, Cobbs CS. Specific localisation of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. *Lancet* 2002; 360: 1557-1563 [PMID: 12443594 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11524-8]
- Dimberg J, Hong TT, Skarstedt M, Löfgren S, Zar N, Matussek A. Detection of cytomegalovirus DNA in colorectal tissue from Swedish and Vietnamese patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 4947-4950 [PMID: 24222134]
- Tafvizi F, Fard ZT. Detection of human cytomegalovirus in patients with colorectal cancer by nested-PCR. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1453-1457 [PMID: 24606482 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.3.1453]
- Davison AJ, Dolan A, Akter P, Addison C, Dargan DJ, Alcendor DJ, McGeoch DJ, Hayward GS. The human cytomegalovirus genome revisited: comparison with the chimpanzee cytomegalovirus genome. *J Gen Virol* 2003; 84: 17-28 [PMID: 12533697 DOI: 10.1099/vir.0.18606-0]
- Murphy E, Rigoutsos I, Shibuya T, Shenk TE. Reevaluation of human cytomegalovirus coding potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13585-13590 [PMID: 14593199 DOI: 10.1073/pnas.1735466100]
- Fannin Rider PJ, Dunn W, Yang E, Liu F. Human cytomegalovirus microRNAs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 21-39 [PMID: 18637498]
- Dunn W, Trang P, Zhong Q, Yang E, van Belle C, Liu F. Human cytomegalovirus expresses novel microRNAs during productive viral infection. *Cell Microbiol* 2005; 7: 1684-1695 [PMID: 16207254 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2005.00598.x]
- Pfeffer S, Sewer A, Lagos-Quintana M, Sheridan R, Sander C, Grässer FA, van Dyk LE, Ho CK, Shuman S, Chien M, Russo JJ, Ju J, Randall G, Lindenbach BD, Rice CM, Simon V, Ho DD, Zavolan M, Tuschl T. Identification of microRNAs of the herpesvirus family. *Nat Methods* 2005; 2: 269-276 [PMID: 15782219 DOI: 10.1038/nmeth746]
- Stark TJ, Arnold JD, Spector DH, Yeo GW. High-resolution profiling and analysis of viral and host small RNAs during human cytomegalovirus infection. *J Virol* 2012; 86: 226-235 [PMID: 22013051 DOI: 10.1128/JVI.05903-11]
- Gatherer D, Seirafian S, Cunningham C, Holton M, Dargan DJ, Baluchova K, Hector RD, Galbraith J, Herzyk P, Wilkinson GW, Davison AJ. High-resolution human cytomegalovirus transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19755-19760 [PMID: 22109557 DOI: 10.1073/pnas.1115861108]
- Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-395 [PMID: 11357148]
- 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]
- Samanta M, Harkins L, Klemm K, Britt WJ, Cobbs CS. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 998-1002 [PMID: 12913758 DOI: 10.1097/01.ju.0000080263.46164.97]
- Lau SK, Chen YY, Chen WG, Diamond DJ, Mamelak AN, Zaia JA, Weiss LM. Lack of association of cytomegalovirus with human brain tumors. *Mod Pathol* 2005; 18: 838-843 [PMID: 15578071 DOI: 10.1038/modpathol.3800352]
- Harkins LE, Matlaf LA, Soroceanu L, Klemm K, Britt WJ, Wang W, Bland KI, Cobbs CS. Detection of human cytomegalovirus in normal and neoplastic breast epithelium. *Herpesviridae* 2010; 1: 8 [PMID: 21429243 DOI: 10.1186/2042-4280-1-8]
- Cinatl J, Cinatl J, Radsak K, Rabenau H, Weber B, Novak M, Benda R, Kornhuber B, Doerr HW. Replication of human cytomegalovirus in a rhabdomyosarcoma cell line depends on the state of differentiation of the cells. *Arch Virol* 1994; 138: 391-401 [PMID: 7998845 DOI: 10.1007/BF01379143]
- 侯治富, 杨绍娟, 王维忠, 张文岚, 吴晓冬. 人巨细胞病毒与大肠癌相关关系的研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2004; 14: 299
- Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, Mandelboim O. Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells. *Cell Host Microbe* 2009; 5: 376-385 [PMID: 19380116 DOI: 10.1016/j.chom.2009.03.003]
- Bego MG, St Jeor S. Human cytomegalovirus infection of cells of hematopoietic origin: HCMV-induced immunosuppression, immune evasion, and latency. *Exp Hematol* 2006; 34: 555-570 [PMID: 16647557 DOI: 10.1016/j.exphem.2005.11.012]
- Jin J, Hu C, Wang P, Chen J, Wu T, Chen W, Ye L, Zhu G, Zhang L, Xue X, Shen X. Latent infection of human cytomegalovirus is associated with the development of gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 8: 898-904 [PMID: 25009664 DOI: 10.3892/ol.2014.2148]
- Taylor-Wiedeman J, Sissons P, Sinclair J. Induction of endogenous human cytomegalovirus gene expression after differentiation of monocytes from healthy carriers. *J Virol* 1994; 68: 1597-1604 [PMID: 8107221]
- Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ, Sissons JG, Sinclair JH. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4140-4145 [PMID: 15738399 DOI: 10.1073/pnas.0408994102]
- Soroceanu L, Akhavan A, Cobbs CS. Platelet-derived growth factor- α receptor activation

同行评价

本文涉及的研究国内相关报道较少, 创新性较强, 书写流畅, 具有一定的临床意义.

- is required for human cytomegalovirus infection. *Nature* 2008; 455: 391-395 [PMID: 18701889]
- 25 Maussang D, Verzijl D, van Walsum M, Leurs R, Holl J, Pleskoff O, Michel D, van Dongen GA, Smit MJ. Human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13068-13073 [PMID: 16924106 DOI: 10.1073/pnas.0604433103]
- 26 Fortunato EA, Spector DH. Viral induction of site-specific chromosome damage. *Rev Med Virol* 2006; 13: 21-37 [PMID: 12516060 DOI: 10.1002/rmv.368]
- 27 Albrecht T, Deng CZ, Abdel-Rahman SZ, Fons M, Cinciripini P, El-Zein RA. Differential mutagen sensitivity of peripheral blood lymphocytes from smokers and nonsmokers: effect of human cytomegalovirus infection. *Environ Mol Mutagen* 2004; 43: 169-178 [PMID: 15065204 DOI: 10.1002/em.20012]
- 28 Luo MH, Rosenke K, Czornak K, Fortunato EA. Human cytomegalovirus disrupts both ataxia telangiectasia mutated protein (ATM)- and ATM-Rad3-related kinase-mediated DNA damage responses during lytic infection. *J Virol* 2007; 81: 1934-1950 [PMID: 17151099 DOI: 10.1128/JVI.01670-06]
- 29 Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. The story of human cytomegalovirus and cancer: increasing evidence and open questions. *Neoplasia* 2009; 11: 1-9 [PMID: 19107226 DOI: 10.1593/neo.81178]
- 30 Soroceanu L, Cobbs CS. Is HCMV a tumor promoter? *Virus Res* 2011; 157: 193-203 [PMID: 21036194 DOI: 10.1016/j.virusres.2010.10.026]
- 31 Cinatl J, Vogel JU, Kotchetkov R, Wilhelm Doerr H. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 59-77 [PMID: 14975530 DOI: 10.1016/j.femsre.2003.07.005]
- 32 Cobbs CS, Soroceanu L, Denham S, Zhang W, Kraus MH. Modulation of oncogenic phenotype in human glioma cells by cytomegalovirus IE1-mediated mitogenicity. *Cancer Res* 2008; 68: 724-730 [PMID: 18245472 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2291]
- 33 Zhu H, Shen Y, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis. *J Virol* 1995; 69: 7960-7970 [PMID: 7494309]
- 34 Kotenko SV, Sacconi S, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Pestka S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1695-1700 [PMID: 10677520 DOI: 10.1073/pnas.97.4.1695]
- 35 Slobedman B, Barry PA, Spencer JV, Avdic S, Abendroth A. Virus-encoded homologs of cellular interleukin-10 and their control of host immune function. *J Virol* 2009; 83: 9618-9629 [PMID: 19640997 DOI: 10.1128/JVI.01098-09]
- 36 Spencer JV, Lockridge KM, Barry PA, Lin G, Tsang M, Penfold ME, Schall TJ. Potent immunosuppressive activities of cytomegalovirus-encoded interleukin-10. *J Virol* 2002; 76: 1285-1292 [PMID: 11773404 DOI: 10.1128/JVI.76.3.1285-1292.2002]
- 37 Botto S, Streblow DN, DeFilippis V, White L, Kreklywich CN, Smith PP, Caposio P. IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of survivin. *Blood* 2011; 117: 352-361 [PMID: 20930069 DOI: 10.1182/blood-2010-06-291245]
- 38 Dumortier J, Streblow DN, Moses AV, Jacobs JM, Kreklywich CN, Camp D, Smith RD, Orloff SL, Nelson JA. Human cytomegalovirus secretome contains factors that induce angiogenesis and wound healing. *J Virol* 2008; 82: 6524-6535 [PMID: 18448536 DOI: 10.1128/JVI.00502-08]
- 39 Fiorentini S, Luganini A, Dell'Oste V, Lorusso B, Cervi E, Caccuri F, Bonardelli S, Landolfo S, Caruso A, Griboaud G. Human cytomegalovirus productively infects lymphatic endothelial cells and induces a secretome that promotes angiogenesis and lymphangiogenesis through interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Gen Virol* 2011; 92: 650-660 [PMID: 21123547 DOI: 10.1099/vir.0.025395-0]
- 40 Streblow DN, Dumortier J, Moses AV, Orloff SL, Nelson JA. Mechanisms of cytomegalovirus-accelerated vascular disease: induction of paracrine factors that promote angiogenesis and wound healing. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 397-415 [PMID: 18637518 DOI: 10.1007/978-3-540-77349-8_22]
- 41 Chang WL, Baumgarth N, Yu D, Barry PA. Human cytomegalovirus-encoded interleukin-10 homolog inhibits maturation of dendritic cells and alters their functionality. *J Virol* 2004; 78: 8720-8731 [PMID: 15280480 DOI: 10.1128/JVI.78.16.8720-8731.2004]
- 42 Mason GM, Jackson S, Okecha G, Poole E, Sissons JG, Sinclair J, Wills MR. Human cytomegalovirus latency-associated proteins elicit immune-suppressive IL-10 producing CD4+ T cells. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003635 [PMID: 24130479 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003635]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



人类表皮生长因子受体2基因检测下的胃癌个体化靶向治疗进展

段连香, 赵爱光, 郑 坚

段连香, 上海中医药大学龙华临床医学院 上海市 200032

段连香, 赵爱光, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

段连香, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤的研究。

上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目,
No. ZY3-CCCX-3-2003

作者贡献分布: 本文综述由段连香完成; 赵爱光与郑坚审校。

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科。
zzf725@sina.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2015-12-08

修回日期: 2016-01-27

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-03-08

Individualized molecular targeted therapy for gastric cancer based on human epidermal growth factor receptor 2 gene detection

Lian-Xiang Duan, Ai-Guang Zhao, Jian Zheng

Lian-Xiang Duan, Longhua Clinical Medicine College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Lian-Xiang Duan, Ai-Guang Zhao, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: Three-year Action Plan to Promote Shanghai Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-2003

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zzf725@sina.com

Received: 2015-12-08

Revised: 2016-01-27

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-03-08

Abstract

Compared with traditional chemotherapy drugs, molecular targeted drugs have the advantages of high specificity and fewer side effects. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) has been a focus of research in recent years, although the relationship between HER2 and prognosis of gastric cancer remains controversial. With the advent of trastuzumab, lapatinib, pertuzumab and other anti-HER2 drugs, many clinical studies have achieved good results; however, there are still some patients with unsatisfactory results due to the occurrence of drug resistance. Finding solutions to overcome drug resistance can increase the efficacy, and individualized molecular targeted therapy can better benefit gastric cancer patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Individualized; Resistance; Targeted therapy

Duan LX, Zhao AG, Zheng J. Individualized molecular targeted therapy for gastric cancer

■背景资料

TOGA试验中有超过一半的人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)过表达患者未获得临床受益, 目前临床上尚无明确的个体化治疗策略。研究其中的耐药机制, 寻找克服耐药增加疗效的方案将给患者带来生存的希望。希望更多的目光投入其中以拓展靶向治疗的新领域。

■同行评议者

徐建明, 主任医师, 军事医学科学院附属医院(解放军307医院); 张钰, 副研究员, 中国医学科学院肿瘤医院(肿瘤研究所)分子肿瘤学国家重点实验室

■ 研发前沿

胃癌患者靶向治疗获益明显, 部分患者因耐药效果不尽如人意, 如何筛选适宜的抗HER2药物迫在眉睫。

based on human epidermal growth factor receptor 2 gene detection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(7): 1031-1039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1031>

摘要

相对传统化疗药物, 分子靶向药物具有特异性强、不良反应小的优点, 人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是近年来研究的热点, 虽然HER2与胃癌预后的关系仍存在争议, 但随着曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗等抗HER2药物的相继问世, 越来越多的临床研究取得了较好的成果; 然而仍有部分患者因耐药的发生效果不尽如人意, 探索其中机制并寻找克服耐药增加疗效的方案, 才能使胃癌患者从个体化分子靶向治疗中得到最大程度的获益。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 人类表皮生长因子受体2; 个体化; 耐药性; 靶向治疗

核心提示: 抗人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2)抗体联合化疗已被2012年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)指南推荐为标准治疗方案, 然而部分患者因为耐药并未获得临床获益, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1等靶向药物联合不同化疗方案, 及其之间的联合应用, 可通过阻断不同靶点的信号转导通路克服耐药, 实现胃癌的个体化靶向治疗。

段连香, 赵爱光, 郑坚. 人类表皮生长因子受体2基因检测下的胃癌个体化靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1031-1039 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1031>

0 引言

胃癌是最常见的严重危害人类健康的消化系统肿瘤之一, 在世界范围内发病率居第4位, 死亡率居于第3位^[1,2], 约有2/3的患者初治时已是进展期, 即使是行根治术后大多数也会出现局部复发和/或远处转移^[3]。化疗是最有效的手段之一, 但预后仍不容乐观, 5年生存率约占20%^[4]。随着胃癌分子生物学、分子病

理学研究的不断深入, 特别是继TOGA研究后, 肿瘤的治疗进入一个全新的时代, 以人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)为靶点的新型靶向治疗手段日益成为HER2阳性胃癌个体化治疗的主要研究方向。

1 HER2基因

1.1 HER2作用机制 HER2基因为原癌基因, 是酪氨酸激酶受体家族的重要成员, 对细胞增殖、胚胎发育、组织分化产生重要影响。正常情况下HER2基因处于非激活状态, 受到某些内源或外源性因素的激活后可促进细胞分化和抑制凋亡^[5]。HER2是人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员中唯一没有直接配体的受体^[6], 其通过与家族中的其他成员形成同源或异源二聚体而发挥作用^[7]。其中异源二聚体具有更高的信号活性和信号转导能力, 激活其下游的两个主要信号转导途径: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(phosphatidylinositol-3-kinases/protein-serine-threonine kinase, PI3K/AKT)通路^[8], 影响肿瘤细胞的生长、增殖、分化和黏附等生物活动, 最终导致肿瘤的复发和转移。

1.2 HER2检测方法 HER2广泛表达于乳腺、胃肠、肾脏和心脏等多种组织器官中^[9], 有报道每年胃癌新发病例存在HER2基因扩增或蛋白过表达比例约为6.0%-53.4%^[10-13]。这与全球多中心III期随机临床研究TOGA^[14]报道的22.1%阳性率存在巨大偏差, 考虑HER2的阳性表达可能与地域有一定的相关性。

筛选出HER2阳性的胃癌患者是治疗的关键, 而目前检测技术主要有免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术。相比与IHC法, FISH技术能排除非癌细胞等物质的干扰, 更直接、准确地判断HER2基因是否存在扩增, 是目前胃癌HER2基因检测的金标准^[15]。Rüschoff等^[16]参照乳腺癌HER2的检测标准, 制订了用于胃、食管结合部HER2检测的指南, 从标本、材料的选择、到操作步骤、评判标准及质控等各个方面进行规范, 以确保结果的可重复性。

HER2检测是抗HER2靶向治疗的前提, 但是胃癌异质性较高, 不同检测方法、不同试剂等因素都可能导致检测结果的误差, 使HER2阳性的判定缺乏一个统一和公认的标准, 这也是HER2在胃癌的应用研究中一个较为重要的问题。

1.3 HER2阳性表达与临床、病理参数的相关性 一项Meta分析^[17]显示, HER2的过表达与胃癌的肿瘤的分化程度、淋巴结转移、Bormann分型、Lauren分型等有关, 而与肿瘤的大小、浸润的层次及肿瘤的分期无关。大量临床试验均证实HER2过表达和/或基因扩增主要与胃癌的原发部位和组织学类型有密切相关性^[14,18]。然而也有报道HER2蛋白的表达与患者的性别、年龄、肿瘤的大小、部位、分化程度等均无相关性^[19]。王双双等^[20]应用IHC及FISH法检测了208例内镜活检胃癌组织中HER2蛋白的表达, 结果显示HER2蛋白过表达与患者性别、年龄均无关($P>0.05$), 而与发生部位($P=0.011$)及Lauren分型($P=0.029$)密切相关。此外也有研究表明HER2的表达与发病年龄有关, 年龄<45岁者HER2阳性表达率为3%, 基因扩增率为5%^[21]。

相对于年龄、性别等相关因素与HER2阳性表达关系的备受争议, 肿瘤的部位, 分型等因素意见则具有高度一致性, 胃食管结合部癌和近端胃癌明显高于远端胃癌^[22], 肠型胃癌HER2阳性率明显高于弥漫型和混合型胃癌^[23-25]。

2 HER2的表达与预后

HER2阳性是乳腺癌患者独立的预后不良因素, HER2在胃癌、乳腺癌、食管癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤存在不同程度的蛋白过表达和/或基因扩增^[26]。然而在胃癌患者其预后指导意义仍存在争议。

Kim等^[27]应用IHC的方法分析了1414例胃癌肿瘤组织中HER2表达与胃癌预后的关系, 结果显示HER2阳性胃癌患者的预后较HER2阴性者差($P=0.014$)。胡晓莉等^[28]对108例术后复发晚期胃癌患者进行HER2表达的检测, 结果显示HER2阴性患者的肿瘤进展时间(time to progression, TTP)较阳性患者有所延长, 差异有统计学意义($P=0.003$), 表明HER2可能是胃癌预后不良的标志之一。

然而也有研究表明HER2与胃癌患者的预后并无关联^[29]。一项对726例胃癌根治术后患者进行的回顾性分析得出HER2阳性不是胃癌预后的独立因素, 只有肿瘤分期是生存期的独立危险因素($P<0.001$)^[30]。

虽然现阶段HER2阳性表达情况与胃癌预后的相关性并无统一论, 但大多数临床研究仍倾向于认为HER2阳性是胃癌预后的高危因素。Chen等^[31]通过荟萃分析得出HER2对胃癌患者的总生存期(overall survival, OS)有显著的预测能力, 可用于评估胃癌患者的预后。HER2是影响胃癌复发转移治疗的关键靶点, 目前HER2基因检测为筛出HER2阳性/过表达患者, HER2与预后的关系为靶向药物的研发与应用提供了依据。

3 抗HER2药物的临床应用

3.1 曲妥珠单抗 曲妥珠单抗(Trastuzumab)通过与HER2结合阻止同源二聚体的形成, 从而抑制下游MAPK和PI3K途径, 最终抑制肿瘤细胞的生长。TOGA研究^[14]是第一个在分子检测基础上进行的胃癌靶向治疗III期临床试验, 结果显示曲妥珠单抗组的中位生存时间(median survival time, MST)明显高于对照组(13.8 mo vs 11.1 mo, $P=0.0048$), 证实了曲妥珠单抗联合卡培他滨/氟尿嘧啶+顺铂能改善晚期胃癌患者的预后, 在3/4级不良反应方面无统计学差异。

一项II期临床研究NeoHx^[32]通过曲妥珠单抗联合卡培他滨+奥沙利铂治疗进展期HER2阳性胃癌患者, 结果显示术前接受曲妥珠单抗联合化疗的患者临床缓解率较高, 且耐受性较好。

Kim等^[33]筛选了年龄>75岁的HER2过度表达的进展期胃癌患者, 采用低剂量卡培他滨加曲妥珠单抗治疗, 结果显示MST为9.3 mo, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为80%, 且没有出现与治疗相关的死亡或明显不良反应。与此同时, 曲妥珠单抗联合S-1/顺铂可延长HER2阳性的晚期胃癌患者的OS, 且耐受良好, 可联合作为晚期胃癌的一线治疗^[34]。

基于大量临床试验结果, 曲妥珠单抗是唯一取得II、III期临床疗效的抗HER2靶向药物, 其联合化疗被2012年NCCN指南推荐为HER2过表达晚期胃癌患者的标准治疗方案。

■ 相关报道

尽管目前不同靶点靶向药物的联合在基础研究中已得到广泛应用, 实验室水平获益的报道也层出不穷, 但需严格控制各种靶向药物的禁忌证, 防止临床应用中治疗过度及治疗不及等情况的出现, 所以NCCN指南, ASCO会议等以及各大临床研究每年都会有所更新。

■创新盘点

详细介绍了HER2在胃癌检测中的常见问题, 强调了抗HER2耐药的机制及现有临床对策, 并对近年来的新进展做了全面的阐释。

3.2 帕妥珠单抗 曲妥珠单抗虽已取得良好的II、III期临床疗效, 但仍有超过一半的HER2过表达患者未获得临床受益, 对于曲妥珠单抗耐药的患者, 帕妥珠单抗(Pertuzumab)作为互补药物进入公众的视线。帕妥珠单抗作用机制有别于曲妥珠单抗, 通过结合HER2阻止其与其他HER家族受体形成异源二聚化的单克隆抗体。在乳腺癌体外研究^[35]中, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗已被证实能减少HER2/EGFR和HER2/HER3异源二聚体形成, 体外诱导肿瘤细胞凋亡。

Yamashita-Kashima等^[36]在HER2阳性患者NCI-N87胃癌细胞移植瘤小鼠模型中, 证实了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗可抑制肿瘤细胞的生长, 并增加抗血管生成活性作用, 从而给HER2阳性的胃癌患者带来临床受益。

帕妥珠单抗已取得体外实验的成功, Tabernero等^[37]报道了一项随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验, 旨在评价帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗HER2阳性转移性胃癌或食管结合部癌的安全性及疗效, 研究结果值得期待。

3.3 拉帕替尼 拉帕替尼(Lapatinib)是口服小分子双重酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI), 能够同时抑制HER2和EGFR相关的下游信号传导而发挥抗肿瘤作用^[38]。葛兰素史克公司对其进行了两项多中心随机对照试验(NCT00486954/TyTAN、NCT00680901/LOGIC), 然而两项研究均未达到主要研究终点。

2013年ASCO会议报道了一项多中心、随机、对照、双盲的III期临床试验LOGIC研究^[39], 用以评价拉帕替尼联合奥沙利铂、卡培他滨一线治疗晚期HER2阳性胃、食管或食管结合部腺癌患者的疗效, 与单纯化疗相比, 拉帕替尼与化疗联合并没有带来统计学意义的OS获益($P = 0.35$), 但次要终点无进展生存期(progression free survival, PFS)和缓解持续时间则得到了改善; 亚组分析显示, 在年龄 <60 岁以及亚洲的患者中观察到OS显著获益。对此, 需要进一步研究明确拉帕替尼可能带来生存获益的特殊人群。

另一项亚洲的TyTAN实验^[40]研究HER2阳性晚期胃癌患者的二线治疗, 虽然总体结果OS仍为阴性($P = 0.2088$), 但在亚组分析中, HER2

强表达IHC+++组的OS分别是14 mo和7.6 mo($P = 0.0176$)。

EXPAND研究、REAL3研究和LOGIC研究均未能达到主要研究终点, 提示EGFR在晚期胃癌中并不是主要驱动基因。因此, 相比单靶点抑制剂, 拉帕替尼的HER2、EGFR双靶点抑制作用并不会带来更多的优势, 其临床效果仍需更加有针对性临床病例观察。

3.4 T-DM1 T-DM1是一种HER2抗体-药物偶联物, 是将曲妥珠单抗与一种小分子抗微管抑制物DM1耦联的新型聚合抑制剂, 具有抗HER2活性和靶向胞内递送作用, 可特异性的将DM1释放到HER2过表达的肿瘤细胞内, 干扰有丝分裂和促进细胞凋亡。

Yamashita-Kashima等^[41]通过培养NCI-N87细胞EGF发现, 相比单独的抑制剂, T-DM1和帕妥珠单抗联合应用能够显著抑制胱天蛋白酶3/7增殖的活性。通过联合抑制EGFR或HER3及其下游因子AKT磷酸化, 显著增强抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxic, ADCC), 增加在HER2阳性胃癌AKT信号抑制和ADCC显著抗肿瘤活性。

T-DM1已在HER2阳性乳腺癌中取得良好的临床效果, 成为乳腺癌第4个批准上市的抗HER2药物^[42]。一项探索T-DM1与标准紫杉类化疗方案在HER2阳性胃癌二线治疗中的疗效及安全性的研究(NCT01641939)正在进行中^[43], 相对于曲妥珠单抗的临床获益, T-DM1的临床效果目前仍在探索中, 结果值得期待。

4 抗HER2治疗的耐药机制

TOGA研究中应用曲妥珠单抗近半数患者无效, 拉帕替尼的两项III期临床研究的失败, 都提示着胃癌HER2抑制剂可能存在耐药, 对耐药机制的探索也在逐步深入。目前研究较多的耐药机制包括PI3K/AKT/mTOR途径中磷酸酶和张力蛋白同系物(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, *PTEN*)基因缺失、HER2受体截短形式(p95HER2)的缺乏、活化其他酪氨酸激酶受体, 包括胰岛素样生长因子1受体(insulinlike growth factor type 1 receptor, IGF-1R)的表达等^[44,45]。

多项研究证实HER3/PI3K/AKT信号传导

途径不仅参与了肿瘤的发生、进展与转移等过程, 而且在多种肿瘤靶向治疗耐药过程中起着重要作用^[46]. 避开PI3K/AKT/mTOR途径的组成性活化药物已被证实能逆转PTEN丢失引起的曲妥珠单抗的耐药性^[47,48], HER2过表达肿瘤靶向治疗中HER3水平的升高将增加靶向治疗耐药性^[49].

Zhang等^[50]分析应用HER2抑制剂的48例患者基因与预后的关系, 发现其中47.9%患者出现编码磷酸酶和张力蛋白同系物PTEN基因缺失, 缺失者PFS显著缩短(4.9 mo vs 7.3 mo, $P = 0.047$). Zaitu等^[51]研究也证实HER2阳性的胃癌患者出现PTEN缺失者预后较差($P = 0.0050$). 由此, PTEN缺失可能是胃癌患者抗HER2治疗耐药的预测因素, 及早检测PTEN基因从而筛查出抗HER2靶向治疗的适宜人群, 为个体化治疗打下基础.

有研究^[52]表明肿瘤细胞对曲妥珠单抗的耐药由于p95HER2片段的存在, p95HER2较一般HER2具有更大的激酶活性, 截短型HER2阳性患者的预后较差, 曲妥珠单抗无法结合并抑制截短型HER2, 而拉帕替尼可抑制其磷酸化, 成为替代治疗的选择.

抑制IGF-1R表达可以阻止/抑制酪氨酸激酶活动, IGF-1R抑制剂NVP-AEW541可显著增加肿瘤细胞对曲妥珠单抗的敏感性^[53]. Zhang等^[54]研究发现MET、HER3、IGF-1R和胰岛素样生长因子受体信号通路的激活是HER2阳性胃癌对拉帕替尼耐药的潜在机制, 在治疗HER2阳性的胃癌患者中推荐联合使用这些途径的活化. Lee等^[55]通过集成磷酸化蛋白质组学数据, 蛋白质网络和信号通路调制对细胞增殖的影响, 发现MET依赖PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路的活化.

目前抗HER2治疗的研究尚不透彻, 对其耐药机制的研究仅局限在旁路受体活化, 如HER3和MET; 下游信号通路失控, 如PTEN缺失; 通路的再活化, PI3K通路活化等. 刺激HER2下游途径的异常活化是恢复信号传导的基本机制^[56].

5 抗HER2耐药的个体化对策

5.1 继续抗HER2单抗治疗: 联合其他化疗方案 曲妥珠单抗除可通过抗增殖效应抑制肿瘤生长外, 还可以通过调节细胞周期、降低

DNA修复活性及HER2介导的抗血管作用发挥抗肿瘤效应. 一项Meta分析^[57]显示: 一线接受含曲妥珠单抗治疗后发生疾病进展的HER2阳性转移性乳腺癌, 与停用曲妥珠单抗相比, 继续使用曲妥珠单抗能显著提高客观缓解率OR = 1.62($P = 0.02$). 虽然肿瘤细胞对曲妥珠单抗产生一定的耐受, 但保留了其化疗敏化机制, 对其治疗耐药的患者继续应用该药仍然可能有效. 由此在使用曲妥珠单抗后未取得明显临床获益者, 可依据体力状况选用氟尿嘧啶类联合铂类、紫杉醇类、伊立替康等化疗药物.

5.2 换用其他抗HER2药物: 单抗、TKI或耦合剂 对于EGFR、IGF1R等信号传导通路激活的胃癌患者, 应用EGFR、HER2双靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)-拉帕替尼可以通过抑制EGFR通路逆转耐药, 从而继续发挥抗肿瘤效应^[38].

帕妥珠单抗可妨碍HER2与其他HER家族(HER1、HER3、HER4)的二聚体化, 从而阻断信号传导, 对于曲妥珠单抗耐药的患者可运用抑制异源二聚体形成的帕妥珠单抗, 以获得更好的抗肿瘤作用^[35]. T-DM1已在HER2阳性乳腺癌中取得良好的临床效果, 在晚期胃癌患者的联合治疗中尚缺乏大样本临床研究.

5.3 靶向药物的联合应用 在TOGA研究明确了曲妥珠单抗在胃癌患者靶向治疗中的地位之后, 靶向药物的联合应用应运而生, 旨在多靶点抑制肿瘤的复发转移. Wainberg等^[58]对在HER2阳性细胞中联合使用曲妥单抗和拉帕替尼的效果进行了评价, 结果二者联合在抑制细胞生长上具有高度协同作用, 该组合也诱导AKT和ERK的激活, 明显降低G0-G1细胞周期的阻滞, 并增加了细胞凋亡率. 体内研究表明, 拉帕替尼和曲妥单抗联合使用具有比单药更强的疗效.

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗在Her-2阳性患者NCI-N87胃癌细胞移植瘤小鼠模型中, 已被证实可抑制肿瘤细胞的生长^[39]. Kang等^[59]对进展期胃癌进行了一项帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗的IIa期研究, 以第43天帕妥珠单抗血清浓度峰值作为安全性指标, 以检验其药代动力学和安全性. 结果显示帕妥珠单抗(850 mg, q3w)联合曲妥珠单抗和化疗耐受良

应用要点

本文对于研究HER2靶向治疗有详尽以及最新的总结, 对于今后的研究有一定的指导意义. 对于临床医生来说, 确诊的胃癌患者应积极进行HER2检测, 以指导选择最佳的治疗方案.

■同行评价

本文从HER2基因的作用机制和检测方法, HER2的表达与胃癌预后的关系, HER2靶向药物的临床应用, 抗HER2治疗的耐药机制和抗HER2耐药的个体化对策等5个方面介绍HER2个体化靶向治疗的研究进展, 对临床及相关的基础研究有一定的指导意义。

好, 43 d检测血清浓度62.7 μg/L, 客观缓解率达86%。

随着靶向研究的深入, 势必有更多抗HER2靶向药物的诞生, 多靶点联合药物的研发, 靶向药物的联合应用, 都可能带来更加可观的临床受益。

6 结论

随着临床实践及靶向研究的深入, 多种分子靶向药物的出现为胃癌患者的治疗效果带来了新的希望, 然而, 到目前为止, 曲妥珠单抗是第一, 也是惟一被胃癌靶向治疗III期临床试验证实具有确切疗效的HER2靶向药物。由于HER2检测率较低, 胃癌细胞的异质性, 不同细胞基因家族的差异性表达, 且目前研究只是片面的分析某种信号转导通路, 而忽视了其相互间的作用, 导致靶向药物个体化治疗的局限性。探索其中机制并寻找克服耐药的方法, 筛选出靶向治疗真正敏感的患者, 才能实现胃癌的规范化、个体化靶向治疗。

7 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1330-1344 [PMID: 24650579 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.01.029]
- 3 Dickson JL, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 255-263 [PMID: 15195888]
- 4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781]
- 5 Pei B, Cun YL. Effect of Her-2 overexpression on the prognosis of gastric cancer and its clinical application. *Journal of Modern Oncology* 2015; 23: 566-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.04.40]
- 6 Ramsauer VP, Carraway CA, Salas PJ, Carraway KL. Muc4/sialomucin complex, the intramembrane ErbB2 ligand, translocates ErbB2 to the apical surface in polarized epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 30142-30147 [PMID: 12748185]
- 7 Ou SH. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase

- inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 407-421 [PMID: 22257651 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.010]
- 8 Shepard HM, Brdlik CM, Schreiber H. Signal integration: a framework for understanding the efficacy of therapeutics targeting the human EGFR family. *J Clin Invest* 2008; 118: 3574-3581 [PMID: 18982164 DOI: 10.1172/JCI36049]
- 9 Shan L, Ying J, Lu N. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. *Diagn Pathol* 2013; 8: 76 [PMID: 23656792 DOI: 10.1186/1746-1596-8-76]
- 10 Bang YJ. Advances in the management of HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 637-648 [PMID: 22751336 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182557307]
- 11 王士娜, 马静, 杨立宇, 王星, 吴璠, 宦大为, 王翠芳. HER2/neu和Akt2在胃癌中的表达及意义. *中国医科大学学报* 2013; 42: 131-134
- 12 Narita T, Seshimo A, Suzuki M, Murata J, Kameoka S. Status of tissue expression and serum levels of HER2 in gastric cancer patients in Japan. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1083-1088 [PMID: 23321006 DOI: 10.5754/hge121022]
- 13 Abrahão-Machado LF, Jácome AA, Wohnrath DR, dos Santos JS, Carneseca EC, Fregnani JH, Scapulatempo-Neto C. HER2 in gastric cancer: comparative analysis of three different antibodies using whole-tissue sections and tissue microarrays. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6438-6446 [PMID: 24151362 DOI: 10.3748/wjg.v19.i38.6438]
- 14 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 15 Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005; 27: 681-685 [PMID: 16077916]
- 16 Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, van de Vijver M, Viale G. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25: 637-650 [PMID: 22222640 DOI: 10.1038/modpathol.2011.198]
- 17 Liang JW, Zhang JJ, Zhang T, Zheng ZC. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumour Biol* 2014; 35: 4849-4858 [PMID: 24449506 DOI: 10.1007/

- s13277-014-1636-3]
- 18 Pazo Cid RA, Antón A. Advanced HER2-positive gastric cancer: current and future targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 350-362 [PMID: 23021388 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.08.008]
 - 19 Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, Wang L. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 274 [PMID: 23249720 DOI: 10.1186/1477-7819-10-274]
 - 20 王双双, 李惠, 王剑蓉. 208例内镜活检胃癌组织中HER-2蛋白的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2015; 31: 445-447
 - 21 Moelans CB, Milne AN, Morsink FH, Offerhaus GJ, van Diest PJ. Low frequency of HER2 amplification and overexpression in early onset gastric cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 2011; 34: 89-95 [PMID: 21394646 DOI: 10.1007/s13402-011-0021-0]
 - 22 Huang D, Lu N, Fan Q, Sheng W, Bu H, Jin X, Li G, Liu Y, Li X, Sun W, Zhang H, Li X, Zhou Z, Yan M, Wang X, Sha W, Ji J, Cheng X, Zhou Z, Xu J, Du X. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer assessed by local and central laboratories: Chinese results of the HER-EAGLE study. *PLoS One* 2013; 8: e80290 [PMID: 24244671 DOI: 10.1371/journal.pone.0080290]
 - 23 Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, Altmannsberger HM, Robinson E, Tafel LJ, Tang LH, Shah MA, Al-Batran SE. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 2656-2662 [PMID: 22689179]
 - 24 Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Yoo CH, Son BH, Cho EY, Chae SW, Kim EJ, Sohn JH, Ryu SH, Sepulveda AR. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379 [PMID: 16868827]
 - 25 Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130: 2845-2856 [PMID: 21780108 DOI: 10.1002/ijc.26292]
 - 26 Roa I, de Toro G, Schalper K, de Aretxabala X, Churi C, Javle M. Overexpression of the HER2/neu Gene: A New Therapeutic Possibility for Patients With Advanced Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2014; 7: 42-48 [PMID: 24799970]
 - 27 Kim KC, Koh YW, Chang HM, Kim TH, Yook JH, Kim BS, Jang SJ, Park YS. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2833-2840 [PMID: 21468783 DOI: 10.1245/s10434-011-1695-2]
 - 28 胡晓莉, 王建红, 李春笋, 陈冬梅, 何向锋, 苏小琴, 季进锋. Her-2/neu与术后复发晚期胃癌临床病理及预后的相关性研究. *肿瘤学杂志* 2015; 21: 730-733
 - 29 Aizawa M, Nagatsuma AK, Kitada K, Kuwata T, Fujii S, Kinoshita T, Ochiai A. Evaluation of HER2-based biology in 1,006 cases of gastric cancer in a Japanese population. *Gastric Cancer* 2014; 17: 34-42 [PMID: 23430266 DOI: 10.1007/s10120-013-0239-9]
 - 30 Sheng WQ, Huang D, Ying JM, Lu N, Wu HM, Liu YH, Liu JP, Bu H, Zhou XY, Du X. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013; 24: 2360-2364 [PMID: 23788757 DOI: 10.1093/annonc/mdt232]
 - 31 Chen C, Yang JM, Hu TT, Xu TJ, Yan G, Hu SL, Wei W, Xu WP. Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 380-389 [PMID: 23871709 DOI: 10.1016/j.arcmed.2013.07.001]
 - 32 Rivera F, Jiménez P, Alfonso PG, Lopez C, Gallego J, Limon ML, Alsina M, Lopez-Gomez L, Galán M, Falco E, Manzano JL, González E, Serrano R, Parra EF, Jorge M. NeoHx study: Perioperative treatment with trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin (XELOX-T) in patients with HER2 resectable stomach or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma-R0 resection, pCR, and toxicity analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4098
 - 33 Kim YS, Sym SJ, Baek MY, Park I, Hong J, Ahn HK, Park J, Cho EK, Lee WK, Chung M, Kim HS, Lee JH, Shin DB. Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015 Oct 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26482716]
 - 34 Chua C, Tan IB, Yamada Y, Rha SY, Yong WP, Ong WS, Tham CK, Ng M, Tai DW, Iwasa S, Lim HY, Choo SP. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 397-408 [PMID: 26099969 DOI: 10.1007/s00280-015-2811-y]
 - 35 Matsuoka T, Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3: 42-51 [PMID: 25610849 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42]
 - 36 Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, Fujimoto-Ouchi K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5060-5070 [PMID: 21700765 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2927]
 - 37 Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Yu R, Eng-Wong J, Kang YK. Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer:

- An international phase III study (JACOB). *J Clin Oncol* 2013; 31: TPS4150
- 38 Oshima Y, Tanaka H, Murakami H, Ito Y, Furuya T, Kondo E, Kodera Y, Nakanishi H. Lapatinib sensitivities of two novel trastuzumab-resistant HER2 gene-amplified gastric cancer cell lines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 450-462 [PMID: 23948998 DOI: 10.1007/s10120-013-0290-6]
- 39 Hecht JR, Bang YJ, Qin S, Chung HC, Xu JM, Park JO, Jeziorski K, Shparyk Y, Hoff PM, Sobrero AF, Salman P, Li J, Protsenko S, Buyse ME, Afenjar K, Kaneko T, Kemner A, Santillana S, Press MF, Slamon DJ. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: LBA4001
- 40 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]
- 41 Yamashita-Kashima Y, Shu S, Harada N, Fujimoto-Ouchi K. Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model. *Oncol Rep* 2013; 30: 1087-1093 [PMID: 23783223 DOI: 10.3892/or.2013.2547]
- 42 Ballantyne A, Dhillon S. Trastuzumab emtansine: first global approval. *Drugs* 2013; 73: 755-765 [PMID: 23620199 DOI: 10.1007/s40265-013-0050-2]
- 43 Roche HL. A study of trastuzumab emtansine versus taxane in patients with advanced gastric cancer. *Clin Trial* 2012; 10: 5
- 44 Rose JS, Bekaii-Saab TS. New developments in the treatment of metastatic gastric cancer: focus on trastuzumab. *Onco Targets Ther* 2011; 4: 21-26 [PMID: 21552412 DOI: 10.2147/OTT.S10188]
- 45 Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 301-318 [PMID: 22973416 DOI: 10.1177/1756283X12450246]
- 46 Carrión-Salip D, Panosa C, Menendez JA, Puig T, Oliveras G, Pandiella A, De Llorens R, Massagué A. Androgen-independent prostate cancer cells circumvent EGFR inhibition by overexpression of alternative HER receptors and ligands. *Int J Oncol* 2012; 41: 1128-1138 [PMID: 22684500 DOI: 10.3892/ijo.2012.1509]
- 47 Andre F, Campone M, O'Regan R, Manlius C, Massacesi C, Sahmoud T, Mukhopadhyay P, Soria JC, Naughton M, Hurvitz SA. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5110-5115 [PMID: 20975068 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.8549]
- 48 Morrow PK, Wulf GM, Ensor J, Booser DJ, Moore JA, Flores PR, Xiong Y, Zhang S, Krop IE, Winer EP, Kindelberger DW, Coviello J, Sahin AA, Nuñez R, Hortobagyi GN, Yu D, Esteva FJ. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3126-3132 [PMID: 21730275 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2321]
- 49 Göstring L, Malm M, Höiden-Guthenberg I, Frejd FY, Ståhl S, Löfblom J, Gedda L. Cellular effects of HER3-specific affibody molecules. *PLoS One* 2012; 7: e40023 [PMID: 22768204 DOI: 10.1371/journal.pone.0040023]
- 50 Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, Rha SY, Kim HS. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 76-85 [PMID: 25300346 DOI: 10.1159/000366426]
- 51 Zaitu Y, Oki E, Ando K, Ida S, Kimura Y, Saeki H, Morita M, Hirahashi M, Oda Y, Maehara Y. Loss of heterozygosity of PTEN (encoding phosphate and tensin homolog) associated with elevated HER2 expression is an adverse prognostic indicator in gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 189-194 [PMID: 25472613 DOI: 10.1159/000368984]
- 52 de Mello RA, de Vasconcelos A, Ribeiro RA, Pousa I, Afonso N, Pereira D, Rodrigues H. Insight into p95HER2 in breast cancer: molecular mechanisms and targeted therapies. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2012; 6: 56-63 [PMID: 22239685]
- 53 Browne BC, Crown J, Venkatesan N, Duffy MJ, Clynes M, Slamon D, O'Donovan N. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells. *Ann Oncol* 2011; 22: 68-73 [PMID: 20647220 DOI: 10.1093/annonc/mdq349]
- 54 Zhang Z, Wang J, Ji D, Wang C, Liu R, Wu Z, Liu L, Zhu D, Chang J, Geng R, Xiong L, Fang Q, Li J. Functional genetic approach identifies MET, HER3, IGF1R, INSR pathways as determinants of lapatinib unresponsiveness in HER2-positive gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4559-4573 [PMID: 24973425 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3396]
- 55 Lee YY, Kim HP, Kang MJ, Cho BK, Han SW, Kim TY, Yi EC. Phosphoproteomic analysis identifies activated MET-axis PI3K/AKT and MAPK/ERK in lapatinib-resistant cancer cell line. *Exp Mol Med* 2013; 45: e64 [PMID: 24263233 DOI: 10.1038/emmm.2013.115]
- 56 Shimoyama S. Unraveling trastuzumab and lapatinib inefficiency in gastric cancer: Future steps (Review). *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 175-181 [PMID: 24649329]
- 57 汪颖, 姚和瑞, 苏逢锡. 转移性乳腺癌曲妥珠单抗一线治疗后进展继续使用曲妥珠单抗的Meta分析. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 1321-1324
- 58 Wainberg ZA, Anghel A, Desai AJ, Ayala R, Luo T, Safran B, Fejzo MS, Hecht JR, Slamon DJ, Finn RS. Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified

human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1509-1519 [PMID: 20179222 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1112]

- 59 Kang YK, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, Garg A, Bang YJ. A phase IIa dose-

finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 660-666 [PMID: 24960402 DOI: 10.1038/bjc.2014.356]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

乙型肝炎病毒X蛋白与肝细胞内质网应激

邱 杨, 王冬梅, 林忠宁

■背景资料

为利用内质网(endoplasmic reticulum, ER)与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的X蛋白(HBV X protein, HBx)之间的关系寻找新靶点药物为治疗HBV诱导的肝脏疾病提供理论依据。本文将从HBx与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、ER应激与肝脏疾病、HBx与内质网应激三大部分解释HBx与内质网应激在肝脏疾病发病机制中的作用以及在肝病干预治疗上的意义等方面进行综述。

邱杨, 王冬梅, 林忠宁, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室 厦门大学公共卫生学院 福建省厦门市 361102

邱杨, 在读硕士, 主要从事肝毒性损伤和机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81172705, 81472997, 81573181
973计划前期研究专项基金资助项目, No. 2014CB560710
福建省自然科学基金资助项目, Nos. 2014J01372, 2015J01344

作者贡献分布: 本文综述由邱杨与王冬梅完成; 林忠宁审校。

通讯作者: 林忠宁, 教授, 博士生导师, 361102, 福建省厦门市翔安区翔安南路, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 厦门大学公共卫生学院. linzhn@xmu.edu.cn
电话: 0592-2880615

收稿日期: 2015-12-30
修回日期: 2016-01-16
接受日期: 2016-01-23
在线出版日期: 2016-03-08

Hepatitis B virus X protein and endoplasmic reticulum stress

Yang Qiu, Dong-Mei Wang, Zhong-Ning Lin

Yang Qiu, Dong-Mei Wang, Zhong-Ning Lin, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics; School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81172705, 81472997 and 81573181; Early-stage Project of National Key Basic Research Program of China, No. 2014CB560710; the Natural Science Foundation of Fujian Province of China, Nos. 2014J01372 and 2015J01344

Correspondence to: Zhong-Ning Lin, Professor, State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics; School of Public Health, Xiamen University, Xiang'an South Road, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. linzhn@xmu.edu.cn

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-16

Accepted: 2016-01-23

Published online: 2016-03-08

Abstract

Persistent hepatitis B virus (HBV) infection is closely related to chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer. China is a country with a high prevalence of HBV infection, where the infection rate is up to 60%-70%, bringing great threat and harm to public health. What's worse is that HBV infection is the main etiology factor of primary hepatocellular carcinoma (HCC). However, the underlying mechanisms of virus-induced tumor formation remain controversial. Numerous studies indicate that HBV X protein (HBx) plays a prominent role in HBV-induced liver cell damage, hepatitis, liver fibrosis and malignant transformation, and is related to liver cancer induced by environmental exposure factors. As a multifunctional regulatory protein, HBx regulates a variety of cell signal transduction pathways, including the endoplasmic reticulum (ER) stress response. ER stress refers to the dysfunction of the ER, and misfolded or unfolded proteins gather in the ER. It is noteworthy that the expression of HBx can induce or effect ER stress, although the molecular mechanism remains unclear. This review summarizes the role of HBx in ER stress pathways, providing clues for the liver injury induced by HBV infection.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Hepatitis B virus X protein; Endoplasmic reticulum stress

■同行评议者

裘云庆, 教授, 主任医师, 博士生导师, 浙江大学医学院附属一院感染科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病科

Qiu Y, Wang DM, Lin ZN. Hepatitis B virus X protein and endoplasmic reticulum stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1040-1047 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1040.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1040>

摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与持续性肝损伤和原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)关系密切。我国是HBV感染的高流行区, 给人群带来的健康威胁和损害是关注的热点问题。HBV感染是HCC的主要病原学因素之一, 但其诱导肿瘤形成潜在的分子机制依然存在争议。其中HBV的X蛋白(HBV X protein, HBx)在HBV致肝细胞损伤、诱导肝细胞恶性转化、与环境因素暴露协同诱导肝致癌作用等过程中所起的作用都是研究的焦点。HBx作为多功能调控蛋白调控大量细胞信号转导通路, 包括内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激反应, 值得关注的是近几年已有文献报道HBx表达对肝细胞ER应激的诱导作用, 但对调控的分子机制的认识还不明确。因此, 本文综述了HBx影响肝细胞ER应激的研究进展, 为HBV感染诱导肝损伤和疾病的分子机制提供线索。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒X蛋白; 内质网应激

核心提示: 迄今为止, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的X蛋白(HBV X protein, HBx)与内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激关系的研究还很有限, 此综述阐述了HBx的表达对细胞内ER应激的影响, 探讨HBx调控ER应激在HBV感染诱发肝损伤中的潜在作用, 为阐明HBx介导的HBV相关HCC发展的分子机制提供依据。

邱杨, 王冬梅, 林忠宁. 乙型肝炎病毒X蛋白与肝细胞内质网应激. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1040-1047 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1040.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1040>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的形式是高度多样化的, 从隐性形式到急性肝炎和慢性重症肝病。病毒感染的病理结果不可预测, 肝损害的机制亦未完全明了。目前全

球尚有3.5亿HBV携带者, 每年约60万例死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化、原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。流行病学研究^[2]明确的显示, HBV感染引起全球超过50%的HCC病例以及HBV流行地区的70%-80%的HCC病例。现在有关慢性HBV感染并发展成为肝损伤的模型已充分建立, 其中的分子机制不断深入, 而且相互关联在一起的分子事件也得到进一步的研究。现认为在慢性HBV感染的个体中影响肝损伤的主要因素是慢性炎症导致的宿主免疫反应而不是HBV病毒的直接复制。但HBV编码的蛋白, 如HBV的X蛋白(HBV X protein, HBx), 能够通过调节细胞信号转导途径在HBV感染诱导肝损伤的过程中发挥重要作用^[3]。HBx蛋白被认为是一种癌蛋白, 能够干扰宿主细胞转录、信号转导、细胞周期、表观遗传学调控、DNA修复、细胞凋亡、线粒体自噬、内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激以及染色体的稳定性等, 与乙型肝炎和肝癌的发生与发展密切相关, 日益受到关注^[4]。

ER是蛋白质、脂类和糖类的重要合成基地, 是细胞内钙离子的储存场所, 与物质运输、物质交换、解毒作用密切相关。影响到ER正常生理功能的因素有很多, 而ER功能紊乱很多情况下导致细胞将不能合成应有的蛋白, 亦不能发挥正常的生理功能, 甚至会出现细胞凋亡。ER应激反应使细胞进化形成强大的自我保护机制, 能够最大限度地对抗内外源性的刺激。目前, 已有的HBx与ER应激关系研究的描述还很有限。本文对此进行综述, 基于对HBx生物学作用的简单回顾, 阐述HBx的表达对细胞内ER应激反应的影响, 探讨HBx调控ER应激在HBV感染诱发肝损伤中的潜在作用, 为阐明HBx介导的HBV相关HCC发展的分子机制以及靶向HBx介导ER应激的干预措施提供依据。

1 HBx与HCC

HBV感染是很长时间以来困扰我国的公共卫生问题。HBV属嗜肝DNA病毒科, 为含3.2 kb部分双链环状DNA的包膜病毒, 仅对人和猩猩有易感性。HBV基因组含有4个重叠的开放读码框(open reading frame, ORF), 分别称为S、C、P和X区, 各自编码HBV表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、核心抗原(hepatitis

■研究前沿

研究热点包括ER应激在不同因素诱导肝损伤中的作用, 例如本文作者开展的ER应激在HBx与AFB1协同暴露诱导肝毒性转归中的作用; 研究的重点在于诱导ER应激的特点和差异性及其机制; 亟待研究的问题是ER应激能否作为肝损伤的早期标志物、潜在的干预靶点。

■ 相关报道

有研究对质网应激的三条信号通路以及相关的凋亡与炎症进行详尽的叙述, 并对内质网应激在多种肝脏疾病中所扮演的作用进行了简要说明。

B core antigen, HBcAg)、核酸聚合酶(HBV-associated DNA polymerase, DNAP)和HBx蛋白^[5]。HBV可在很多通路中促进HCC的发生, 流行病学研究在慢性HBV感染与肝癌的发生之间提供了强烈的相关性, 是已知与人类肿瘤相关的少数病毒之一。已经有很庞大的数据描述了多重途径参与该致癌过程, 包括遗传损伤的积累导致的免疫性肝脏炎症、氧化应激的诱导, HBV DNA整合于宿主基因组导致的插入诱变, 通过表观遗传学的基因组甲基化修饰和miRNA表达的调控以及涉及病毒蛋白HBx与HBs参与的病毒特异性机制等。编码HBx蛋白的HBx基因是HBV基因组中最小的ORF, 是HBV复制必需的基因, 位于1374-1838位核苷酸, 全长438-465 bp, 蛋白相对分子质量约为17.5 kDa, 由145-154个氨基酸残基组成, HBx在急性和慢性肝炎中呈现出低水平表达^[6]。越来越多的研究发现HBx具有多重生物学功能, 可以调节细胞转录、DNA修复、细胞增殖和凋亡等。HBx基因是HBV复制和扩散所必需的基因, 在乙型肝炎慢性化和HCC的发生中具有重要作用。在HBV的作用下, 肝细胞不断受到损害, 当细胞DNA受到损伤后, 会自动启动修复机制, 通过核苷酸切除修复和转录偶联修复机制, 在多种修复酶和蛋白作用下修复受损的DNA, 但在此过程中, HBx能与上述修复酶或蛋白结合, 使其丧失活性, 从而使受损的细胞不能通过自身修复机制进行修复, 在持续HBV感染状态下使肝脏损伤程度加重^[7]。由此作为潜在的调控机制将HBx表达与HBV复制和HCC的发展联系在一起。然而, HBx在HCC发展过程中如何发挥其致癌功能, 是直接作用于HBV相关的HCC或者还是作为辅助因子, 成为讨论的焦点问题之一。一方面, 早期体外试验证实, 将HBx导入小鼠肝细胞, 可引起肝细胞的恶性转化^[8,9]。在一些HBx转基因小鼠模型中, HBx在缺乏HBV其他蛋白的情况下直接促进HCC的发展^[10]。将HBx基因转入小鼠体内, 可干扰正常肝细胞生长、诱发转基因小鼠肝癌形成, 使肝癌发生率至少增加10倍并缩短发生的潜伏期^[11,12]。人群调查发现, 早期肝癌形成过程中HBx发挥着重要作用^[13], 大量文献报道HBV相关的HCC发生中, HBV整合入宿主细胞的过程中HBx的整合是最重要的一步, 且患者定期检查发现HBx检出率及稳定性是最高

的, 提示HBx在肝致癌作用中的重要性^[14]。另一方面, HBx增加了促癌物质致肝癌的形成率。流行病学提供了强相关性证明, 慢性HBV感染和饮食中的黄曲霉毒素B1(aflatoxin B1, AFB1)暴露是HCC发生发展的两个主要病因风险因子。慢性HBV感染的个体, 若同时暴露于AFB1, 会增加至少3.5倍HCC患病风险^[15,16]。相关研究结果提供了HBx与AFB1相互影响的证据, 在AFB1单独暴露的野生型小鼠中HCC发生率为13.3%, 而在HBx转基因小鼠中暴露AFB1时HCC发生率高达44.8%^[17]。更有研究报道^[15], 采用具有干细胞特性的肝卵圆细胞(hepatic oval cell, HOC), 转染HBx基因后植入到小鼠肝脏建立模型, 给予AFB1处理后诱导肝脏成肿瘤率达到16.7%。这些HBx转基因模型中, HBx表达不能直接诱导肿瘤形成, 但是会使致癌物质诱导的HCC更为敏感, 提示HBx在此过程的辅助因子功能更符合HBV感染相关HCC发展的生物学特征。

尽管在慢性HBV感染期间肝脏可以被完全感染, 但是恶性转化只发生在少数肝细胞中, 此过程通常需要慢性HBV感染几十年^[18]。HBx的多重生物活性, 包括HBx调控多种信号通路或细胞蛋白, 表现将HBx表达与促进HBV相关HCC发展进程联系起来的机制, 其中HBx对肝细胞ER应激的调控作用成为新的关注焦点。

2 ER应激与肝脏疾病

ER是细胞内的一个精细膜系统, 是真核细胞内蛋白质合成、脂质生成和钙离子贮存等生理活动的主要场所。在多种生理或病理条件下, 例如蛋白质糖基化的抑制、蛋白质不能形成正常的二硫键、突变蛋白表达、钙离子的流失等, 皆会引起未折叠蛋白或错误折叠蛋白在ER聚集, 扰乱ER的功能, 触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 这个过程被称为ER应激^[19]。

已知的ER应激调控中, 跨膜蛋白肌醇酶1(inositol requiring enzyme-1, IRE-1)、RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)以及活性转录因子6(activating transcription factor-6, ATF-6)是三条信号通路的重要分子^[19]。病理或损伤引发未折叠蛋白累积于ER时, PERK与GRP78分离而活化, 并引起其下游真核翻译起始因子2 α (eukaryotic initiation

factor 2 α , eIF2 α)磷酸化而失活, 终止细胞内绝大部分蛋白质的合成、而激活活化转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)的表达, 同时引起增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)表达量上调^[20]. 激活的IRE1 α 能从X盒结合蛋白1(XBP-1)mRNA中特异性剪切26个碱基的内含子, 使翻译产物XBP-1促进GRP78表达, 以减轻或中止ER应激反应. 细胞通过PERK、ATF6和IRE1 α 激活, 增加帮助蛋白质折叠的ER分子伴侣的表达、阻止mRNA的转录而减少蛋白质合成和减轻ER错误折叠蛋白的累积、并通过泛素依赖性降解途径降解ER中错误折叠的蛋白, 从而缓解ER压力和恢复细胞内环境稳态.

ER应激可以使细胞信号由促生存向促凋亡转换, 引起细胞凋亡, 由此既能为受损细胞提供修复机会, 又能最大限度清除过度损伤的细胞, 为维护机体的生理平衡和内环境的稳定起到重要作用^[21]. 但是, ER应激过强或持续时间过长, 超过细胞自身的调节能力, 可损伤细胞和引起细胞代谢紊乱以及凋亡等细胞死亡和结局^[22]. 细胞凋亡, 炎症, UPR激活和脂质改变都是常见的非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)反应.

研究证明许多肝脏疾病的发病机制与ER应激相关, 包括肝脏疾病中的NAFLD、胆汁淤积、酒精性肝损伤, 尤其是HBV和/或HCV感染所致慢性肝炎与ER应激密切相关^[23,24].

基于对啮齿动物模型和人群样本的研究, ER应激对NAFLD的作用已成为近年来人们的相当感兴趣的课题. 有文献报道^[25], 在几个饮食或基因诱导的NAFLD模型中UPR已经被激活. 肥胖小鼠的肝、脂肪和肌肉组织中JNK(Jun N-terminal kinase)被激活, 并且*JNK1*基因缺失的小鼠免于发展为肥胖和胰岛素抵抗. 以上JNK的激活都与ER应激相关, 推测是IRE1 α 依赖的^[26]. 另一项研究^[27]表明, NAFLD患者的肝脏样本中, XBP-1显著增加, 但其他UPR标记基因并没有增加.

乙醇喂养小鼠的基因表达谱分析表明, 在持续长达6 wk的乙醇喂养的前2 wk, ER的分子伴侣如GRP78、GRP94、CHOP的转录水平就已经大幅度增高^[28]. 使用乙醇喂养CHOP基因缺失小鼠, 发现肝细胞凋亡与CHOP相互依存, 这说明在以上的肝损伤模型中, CHOP介导肝

细胞凋亡^[29]. 虽然许多不同的通路涉及到酒精引发的脂肪变性, 但是ER应激在酒精喂养的小鼠模型中的发生率说明了UPR的激活可能也参与了这个过程.

有文献报道有毒的疏水性胆汁酸被保留在胆汁淤积的肝脏, 胆汁酸脱氧胆酸钠能够诱导的UPR的*BiP*和*CHOP*基因在体外的高表达^[30]. 并且当用毒的胆汁酸鹅脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GCDCA)处理CHOP缺陷小鼠肝细胞, 显示细胞死亡的降低. 利用胆汁淤积的胆管结扎小鼠模型已证实, CHOP保护肝细胞免受死亡, 并且在CHOP缺失小鼠模型中, 肝损伤和肝纤维化与对照相比不太严重^[31]. 这表明, 错误折叠蛋白在肝脏中积累能使其他有害刺激敏感, 有助于肝损伤的发生.

HBV或HCV在宿主细胞存活并复制时, 通常利用宿主细胞的ER作为糖蛋白合成及病毒组装的场所, 病毒复制增殖过程可影响ER的正常功能, 从而诱发ER应激. GRP78和GRP94在HBV引起的急/慢性肝功能衰竭的患者中呈高表达, 提示ER应激失调在HBV引起的急/慢性肝功能衰竭的发病机制中可能扮演重要作用, 而严重的ER应激反应或许能够预测HBV引发的急/慢性肝功能衰竭的发生^[32]. 毛玻璃样肝细胞的存在是慢性HBV感染的一个特征, 这些毛玻璃样肝细胞大多是由于HBsAg在ER腔中的积累而形成的, 但其病理作用却是未知的. 有一种解释是, 由于HBV蛋白能够利用ER蛋白折叠功能和细胞分泌途径, 所以在ER中探测出HBsAg的突变可能是由于滞留在ER的蛋白质无法进行正确的折叠而导致的^[33]. 有报道^[34]称HBsAg也能够激活过敏性炎症细胞因子. 在ML-1和HuH-7细胞中, 突变的HBsAg表达可诱导eIF2 α 磷酸化, 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的核转运, 激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK), 增加环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达^[35]. 在转基因小鼠的肝脏组织中, 探测到突变的HBsAg引起COX-2更高的表达^[36]. 在人肝癌样本中, 突变的HBsAg亦能激活COX-2. 这些证据提供了重要的见解即由于HBV感染和慢性携带者引发的细胞炎症及癌变潜在的与ER应激相关. 已有报道^[23]UPR在许多细胞模型以及疾病中与几种炎症反应通路相关, 其中包括NF- κ B、

■创新盘点

本文主要总结近几年的文献, 较为客观地分析了HBx与内质网应激的关系, 提出了肝病治疗的新靶点, 并展望了前景和提出了作者的观点.

应用要点

本文提出了不同因素诱导肝损伤过程中的ER应激通路, 为筛查特定肝损伤的早期生物标志物和探讨肝损伤的靶向干预提供了理论基础和新的思路。

JNK、细胞白介素-6(interleukin-6, IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的激活。研究发现HBV和/或HCV能够上调GRP78和GRP94等分子伴侣的表达, 以对抗由于病毒复制引起的ER应激而造成的细胞损伤。当ER应激过度, 肝细胞内B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白水平下降、半胱天冬酶12(Caspase12)诱导表达增加等促凋亡因子占优势, 可诱导肝细胞凋亡、甚至细胞坏死, 造成肝损伤^[37,38]。

现已发现, ER应激与HCC的发生发展密切相关, ER应激的分子伴侣GRP78、GRP94在至少10种不同的癌症中表达增加, 尤以HCC、肺癌以及乳腺癌最为明显, 这些分子伴侣在抵御细胞凋亡中扮演重要作用。此外, 化疗引起的肿瘤细胞UPR已被证明是维持恶性和抗治疗所需要的, UPR激活IRE1/XBP1通路对肿瘤生存很重要, 而且UPR也可增加肿瘤细胞对缺氧的适应能力^[39]。研究^[40]表明, 在HCC样本中, 两个UPR依赖的转录因子(ATF6, XBP-1)在转录及蛋白水平均被上调。涉及ER相关蛋白降解的含缬酪肽(valosin)蛋白p97, 已经被定义为HCC的预后基因^[41]。

3 HBx介导的肝细胞ER应激

许多HBV携带者肝内病毒广泛而持续的复制, 但宿主可以无症状并且只有很少的肝损伤^[38], 提示HBV DNA复制并不直接导致细胞毒性。Xu等^[42]曾报道HBV能阻碍蛋白折叠引起未折叠或错误折叠蛋白的累积引发细胞ER应激, 但机制迄今尚未阐明。有研究明确证实, HBx能够作为UPR的诱导者, 或者作为ATF6和IRE1-XBP1通路的激活者; 提示HBx介导一些UPR通路的激活, 即可以促进HBV在肝细胞中复制, 也涉及HBV诱导的肝脏损伤的发病机制, 甚至可能影响HCC的发展。

3.1 HBx诱导ER应激的机制 HBV感染的肝细胞中, HBx蛋白能够促发UPR激活作为辅助HBV复制与表达的机制之一^[43]。在HBx稳定表达的Hep3B细胞中, XBP-1 mRNA被剪切成XBP1(XBP1s), 同时ATF6解离, 并在HepG2细胞和HepG2.2.15细胞中发现相似现象, 说明HBx能单独激活ATF6和IRE1-XBP1通路, 且其激活ER应激是不依赖于细胞类型的一种普遍刺激现象。研究表明, 一方面, HBx能

够直接刺激或与某些激酶相互作用, 如蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、酪氨酸激酶(JAK/STAT)、NF- κ B激酶抑制因子(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, P3K)以及蛋白激酶B(PKB/AKT)^[44]。由此给我们启发HBx可作为适配器或激酶活化剂而提高ER应激感应分子IRE1的磷酸化水平, 激活IRE1-XBP1通路。另一方面, HBx蛋白能够与碱性亮氨酸拉链(bZIP)类转录因子, 如活化转录因子2(activated transcription factor 2, ATF2)和ATF3、cAMP应答元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)等交互作用, 提示HBx可能与属于bZIP家族的ATF6和XBP1结合从而诱导激活或共激活。所以, HBx通过激活ER应激相关(ATF6与XBP1)通路, 参与帮助HBV表达与持续存在, 可能是HBV相关疾病包括HCC发生的新的发病机制。

HBV可导致Ca²⁺从ER释放和诱导ER应激反应。研究发现, HBx诱导CREB激活的过程依赖于Ca²⁺蛋白激酶, CREB结合于丝/苏氨酸蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)催化C亚基(PP2Ac)基因启动子区域的CRE元件上从而诱导其转录上调, 参与PP2Ac涉及的多种重要细胞进程, 包括对细胞形态、信号转导及翻译、细胞周期和凋亡等的调控, 对HBx经由ER应激上调PP2A以揭示HBV相关病理机制给予重要启示^[45]。HBV或HBx诱导ER应激激活环磷酸腺苷应答元件结合蛋白H(cyclic-AMP-responsive-element-binding protein H, CREBH), 使CREBH过表达, 而且该作用能够被ER应激抑制剂4-苯基丁酸(4-phenyl butyric acid, 4-PBA)所减弱, 说明CREBH在HBx相关效应中的作用能够被ER应激调控^[46]。

3.2 HBx介导ER应激与肝损伤效应 HBV在慢性肝损伤导致的炎症和再生的环境中诱导HCC的发展^[47]。其中HBx与ER应激之间的交互作用, 虽不是调节UPR信号必需的, 但仍然在HBV相关HCC的发展中发挥重要作用。COX-2是炎症发展进程的关键因素之一, 其活性的增加刺激细胞增殖、血管生成、侵袭能力并且抑制细胞凋亡。COX-2异常表达与多种疾病诱发有关, 包括COX-2诱导合成前列腺素与许多肝脏疾病相关, 如肝纤维化、肝硬化和肝胆癌变。之前的报道发现HBx与COX-2在HBV感

染、肝硬化以及分化良好的HCC组织样本中呈高度正相关^[48], 并且ER应激在COX-2调控上述疾病的发生过程中起到重要作用。研究表明HBx通过引起未折叠蛋白在ER的堆积从而减少细胞内ATP水平, 并通过ATF4结合到COX-2基因(*PTGS2*)启动子区域促使转录激活和诱导COX-2的表达增高, 提示HBx诱导的ER应激发生可能是促使COX-2介导肝脏疾病发生发展的原因^[49]。此外, 在肝再生过程中, HBV或ER应激激活CREBH可能起到重要作用, HBx和激活的CREBH可介导肝脏炎症反应和引发肝不受控制再生, 使肝细胞增殖迅速加快从而诱导HCC发生^[46]。

在外源因素诱导ER应激的适应、警戒、凋亡三个阶段中, 适应信号以及警戒信号都致力于恢复ER的蛋白处理能力, 支持细胞度过应激期, 当ER损伤变为不可逆时凋亡信号即被启动。ER应激是除死亡受体活化和线粒体损伤外又一条新的介导细胞凋亡的信号传导通路, 与许多肝脏疾病相关, 是目前国内外研究的热点。ER应激诱导的凋亡表现为多种途径, 包括经典的线粒体凋亡途径, 如特异的Caspase途径, 而高表达Bcl-2等抗凋亡蛋白可以拮抗ER应激引起的凋亡。研究发现, HBx转染的细胞(Chang/HBx)中ER应激会激活凋亡蛋白Caspase12和Caspase9, 采用Caspase3蛋白酶抑制剂(Ac-DEVD-CHO)处理细胞后凋亡蛋白的表达进一步提高和Caspase3被激活, 导致Chang/HBx细胞存活率显著减少, 提示蛋白酶抑制在促进HBx诱导ER应激反应、直接或间接介导细胞凋亡中的作用。因此, 表明HBx激活UPR信号诱导ER应激反应, 趋向细胞存活或细胞凋亡, 以维持细胞内稳态^[50]。而且, ER应激成为参与Caspase3活性调控的因素之一, 通过信号通路的激活改变从ER应激到凋亡的平衡, 在化疗诱导HBx表达的肝癌细胞凋亡中发挥核心作用, 有可能成为很有前景的抗癌治疗的靶标。

4 结论

ER是细胞内最大的膜网络结构, 担负着蛋白质合成、加工、转运和参与细胞内信号调控这些重任, 细胞内环境的稳态离不开ER及其正常生理功能, 所以在长期进化中细胞一直保留着ER应激作为高度保守的强效保护机制。目前, 关于HBx与ER应激的相关研究还有限,

但仍然提供了令人信服的证据, 在不同的细胞模型中, HBx能够激活细胞UPR和ER应激, 因此成为研究的热点。其中, 占主导地位的细胞信号通路在HBx调控UPR信号通路、诱导ER应激激活过程中可以发挥重要作用。该方向的研究可能会提供关于HBx调控肝细胞ER应激在慢性HBV感染个体的肝损伤发展为HCC中不同阶段作用的线索, 而且很明显需要进一步研究阐明HBx调节ER应激的潜在机制。这些将有助于为探讨HBV/HBx介导肝损伤、肝疾病的综合防治以及HBV相关HCC靶向干预策略提供依据。

5 参考文献

- Block TM, Rawat S, Brosgart CL. Chronic hepatitis B: A wave of new therapies on the horizon. *Antiviral Res* 2015; 121: 69-81 [PMID: 26112647 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.014]
- Yang Q, Shi Y, Yang Y, Lou G, Chen Z. The sterile inflammation in the exacerbation of HBV-associated liver injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 508681 [PMID: 25892853 DOI: 10.1155/2015/508681]
- Yang B, Bouchard MJ. The hepatitis B virus X protein elevates cytosolic calcium signals by modulating mitochondrial calcium uptake. *J Virol* 2012; 86: 313-327 [PMID: 22031934 DOI: 10.1128/JVI.06442-11]
- 吴德海, 邵升. HBx促进肝细胞癌发生发展的分子机制. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3773-3779
- Lin G, Zhang K, Li J. Application of CRISPR/Cas9 Technology to HBV. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26077-26086 [PMID: 26540039 DOI: 10.3390/ijms161125950]
- Arzumanyan A, Reis HM, Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 123-135 [PMID: 23344543 DOI: 10.1038/nrc3449]
- Yu Z, Gao YQ, Feng H, Lee YY, Li MS, Tian Y, Go MY, Yu DY, Cheung YS, Lai PB, Yu J, Wong VW, Sung JJ, Chan HL, Cheng AS. Cell cycle-related kinase mediates viral-host signalling to promote hepatitis B virus-associated hepatocarcinogenesis. *Gut* 2014; 63: 1793-1804 [PMID: 24440987 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305584]
- Kim SY, Lee PY, Shin HJ, Kim do H, Kang S, Moon HB, Kang SW, Kim JM, Park SG, Park BC, Yu DY, Bae KH, Lee SC. Proteomic analysis of liver tissue from HBx-transgenic mice at early stages of hepatocarcinogenesis. *Proteomics* 2009; 9: 5056-5066 [PMID: 19813210 DOI: 10.1002/pmic.200800779]
- Moudgil V, Redhu D, Dhanda S, Singh J. A review of molecular mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma by aflatoxin and hepatitis B and C viruses. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2013; 32: 165-175 [PMID: 24099430]
- Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 144-152 [PMID: 21199526 DOI: 10.1093/gastro/abq144]

同行评价

本文主要阐述HBx影响肝细胞ER应激的研究进展, 针对该方面内容已有相关实验性研究, 具有一定的创新性与意义, 有较好学术价值。

- 10.1111/j.1440-1746.2010.06546.x]
- 11 Slagle BL, Lee TH, Medina D, Finegold MJ, Butel JS. Increased sensitivity to the hepatocarcinogen diethylnitrosamine in transgenic mice carrying the hepatitis B virus X gene. *Mol Carcinog* 1996; 15: 261-269 [PMID: 8634084]
- 12 Li CH, Wang YJ, Dong W, Xiang S, Liang HF, Wang HY, Dong HH, Chen L, Chen XP. Hepatic oval cell lines generate hepatocellular carcinoma following transfection with HBx gene and treatment with aflatoxin B1 in vivo. *Cancer Lett* 2011; 311: 1-10 [PMID: 21821357 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.035]
- 13 Ahuja R, Kapoor NR, Kumar V. The HBx oncoprotein of hepatitis B virus engages nucleophosmin to promote rDNA transcription and cellular proliferation. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 1783-1795 [PMID: 25918010 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.04.012]
- 14 Yuan W, Huang T, Yu J, Zeng L, Lian B, He Q, Li Y, Zhang X, Zhou F, Xie L. Comparative analysis of viral protein interaction networks in Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infected HCC. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1844: 271-279 [PMID: 23774196 DOI: 10.1016/j.bbapap.2013.06.002]
- 15 Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, Wang J, Wu Y, Liu G, Wu Y, Zhu Y. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30: 379-383 [PMID: 10421643]
- 16 Lian M, Liu Y, Yu SZ, Qian GS, Wan SG, Dixon KR. Hepatitis B virus x gene and cyanobacterial toxins promote aflatoxin B1-induced hepatotumorigenesis in mice. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3065-3072 [PMID: 16718789]
- 17 Matsuda Y, Ichida T. Impact of hepatitis B virus X protein on the DNA damage response during hepatocarcinogenesis. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 138-142 [PMID: 19784739 DOI: 10.1007/s00795-009-0457-8]
- 18 Chiu AP, Tschida BR, Lo LH, Moriarity BS, Rowlands DK, Largaespada DA, Keng VW. Transposon mouse models to elucidate the genetic mechanisms of hepatitis B viral induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12157-12170 [PMID: 26576100 DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.12157]
- 19 Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 89-102 [PMID: 22251901 DOI: 10.1038/nrm3270]
- 20 Gardner BM, Walter P. Unfolded proteins are Ire1-activating ligands that directly induce the unfolded protein response. *Science* 2011; 333: 1891-1894 [PMID: 21852455 DOI: 10.1126/science.1209126]
- 21 Webster KA. Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. *Future Cardiol* 2012; 8: 863-884 [PMID: 23176689]
- 22 Lu M, Lawrence DA, Marsters S, Acosta-Alvear D, Kimmig P, Mendez AS, Paton AW, Paton JC, Walter P, Ashkenazi A. Opposing unfolded-protein-response signals converge on death receptor 5 to control apoptosis. *Science* 2014; 345: 98-101 [PMID: 24994655 DOI: 10.1126/science.1254312]
- 23 Wu S, Tan M, Hu Y, Wang JL, Scheuner D, Kaufman RJ. Ultraviolet light activates NFkappaB through translational inhibition of IkappaBalpha synthesis. *J Biol Chem* 2004; 279: 34898-34902 [PMID: 15184376]
- 24 Gargalovic PS, Gharavi NM, Clark MJ, Pagnon J, Yang WP, He A, Truong A, Baruch-Oren T, Berliner JA, Kirchgesner TG, Lusis AJ. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2490-2496 [PMID: 16931790]
- 25 Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Görgün C, Glimcher LH, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306: 457-461 [PMID: 15486293]
- 26 Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336 [PMID: 12447443]
- 27 Lake AD, Novak P, Hardwick RN, Flores-Keown B, Zhao F, Klimecki WT, Cherrington NJ. The adaptive endoplasmic reticulum stress response to lipotoxicity in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Toxicol Sci* 2014; 137: 26-35 [PMID: 24097666 DOI: 10.1093/toxsci/kft230]
- 28 Shinohara M, Ji C, Kaplowitz N. Differences in betaine-homocysteine methyltransferase expression, endoplasmic reticulum stress response, and liver injury between alcohol-fed mice and rats. *Hepatology* 2010; 51: 796-805 [PMID: 20069651 DOI: 10.1002/hep.23391]
- 29 Ji C, Mehrian-Shai R, Chan C, Hsu YH, Kaplowitz N. Role of CHOP in hepatic apoptosis in the murine model of intragastric ethanol feeding. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1496-1503 [PMID: 16131858]
- 30 Bernstein H, Payne CM, Bernstein C, Schneider J, Beard SE, Crowley CL. Activation of the promoters of genes associated with DNA damage, oxidative stress, ER stress and protein misfolding by the bile salt, deoxycholate. *Toxicol Lett* 1999; 108: 37-46 [PMID: 10472808]
- 31 Tamaki N, Hatano E, Taura K, Tada M, Kodama Y, Nitta T, Iwaisako K, Seo S, Nakajima A, Ikai I, Uemoto S. CHOP deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G498-G505 [PMID: 18174271 DOI: 10.1152/ajpgi.00482.2007]
- 32 Ren F, Shi H, Zhang L, Zhang X, Wen T, Xie B, Zheng S, Chen Y, Li L, Chen D, Duan Z. The dysregulation of endoplasmic reticulum stress response in acute-on-chronic liver failure patients caused by acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2016; 23: 23-31 [PMID: 26234401 DOI: 10.1111/jvh.12438]
- 33 Su JJ, Wang HC, Wu HC, Huang WY. Ground glass hepatocytes contain pre-S mutants and represent preneoplastic lesions in chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1169-1174 [PMID: 18505413 DOI: 10.1111/j.1440-1746]
- 34 Temel T, Cansu DÜ, Korkmaz C, Kaşifoğlu T, Özakıoğlu A. The long-term effects of anti-TNF-α agents on patients with chronic viral hepatitis C and B infections. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 40-45 [PMID: 24994655 DOI: 10.1126/science.1254312]

- 25195983 DOI: 10.1111/1756-185X]
- 35 Gilles PN, Guerrette DL, Ulevitch RJ, Schreiber RD, Chisari FV. HBsAg retention sensitizes the hepatocyte to injury by physiological concentrations of interferon-gamma. *Hepatology* 1992; 16: 655-663 [PMID: 1505908]
 - 36 Jung J, Kim NK, Park S, Shin HJ, Hwang SG, Kim K. Inhibitory effect of *Phyllanthus urinaria* L. extract on the replication of lamivudine-resistant hepatitis B virus in vitro. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 255 [PMID: 26220282 DOI: 10.1186/s12906-015-0792-3]
 - 37 Chan SW. Unfolded protein response in hepatitis C virus infection. *Front Microbiol* 2014; 5: 233 [PMID: 24904547 DOI: 10.3389/fmicb.2014.00233]
 - 38 Lazar C, Uta M, Branza-Nichita N. Modulation of the unfolded protein response by the human hepatitis B virus. *Front Microbiol* 2014; 5: 433 [PMID: 25191311 DOI: 10.3389/fmicb.2014.00433]
 - 39 Zhou T, Lv X, Guo X, Ruan B, Liu D, Ding R, Gao Y, Ding J, Dou K, Chen Y. RACK1 modulates apoptosis induced by sorafenib in HCC cells by interfering with the IRE1/XBP1 axis. *Oncol Rep* 2015; 33: 3006-3014 [PMID: 25901709 DOI: 10.3892/or.2015.3920]
 - 40 Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M. Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2003; 38: 605-614 [PMID: 12713871]
 - 41 Yamamoto S, Tomita Y, Nakamori S, Hoshida Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M, Aozasa K. Elevated expression of valosin-containing protein (p97) in hepatocellular carcinoma is correlated with increased incidence of tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2003; 21: 447-452 [PMID: 12560433]
 - 42 Xu Z, Jensen G, Yen TS. Activation of hepatitis B virus S promoter by the viral large surface protein via induction of stress in the endoplasmic reticulum. *J Virol* 1997; 71: 7387-7392 [PMID: 9311817]
 - 43 Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546-1555 [PMID: 26231459 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X]
 - 44 Li B, Gao B, Ye L, Han X, Wang W, Kong L, Fang X, Zeng Y, Zheng H, Li S, Wu Z, Ye L. Hepatitis B virus X protein (HBx) activates ATF6 and IRE1-XBP1 pathways of unfolded protein response. *Virus Res* 2007; 124: 44-49 [PMID: 17092596]
 - 45 Christen V, Treves S, Duong FH, Heim MH. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology* 2007; 46: 558-565 [PMID: 17526027]
 - 46 Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, Back SH, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 2006; 124: 587-599 [PMID: 16469704]
 - 47 Diao J, Garces R, Richardson CD. X protein of hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during the course of viral infections and hepatocarcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 189-205 [PMID: 11325602]
 - 48 Cheng AS, Chan HL, Leung WK, To KF, Go MY, Chan JY, Liew CT, Sung JJ. Expression of HBx and COX-2 in chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma: implication of HBx in upregulation of COX-2. *Mod Pathol* 2004; 17: 1169-1179 [PMID: 15218507]
 - 49 Cho HK, Cheong KJ, Kim HY, Cheong J. Endoplasmic reticulum stress induced by hepatitis B virus X protein enhances cyclo-oxygenase 2 expression via activating transcription factor 4. *Biochem J* 2011; 435: 431-439 [PMID: 21244365 DOI: 10.1042/BJ20102071]
 - 50 Hu L, Chen L, Yang G, Li L, Sun H, Chang Y, Tu Q, Wu M, Wang H. HBx sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis by accelerating the loss of Mcl-1 protein via caspase-3 cascade. *Mol Cancer* 2011; 10: 43 [PMID: 21504623 DOI: 10.1186/1476-4598-10-43]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的防治进展

杨彩霞, 赖维菊, 唐映梅

背景资料

恶性肿瘤的发病率近年呈上升趋势, 同时, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人群普遍。合并HBV感染的肿瘤患者基数大。而此类患者接受化疗可能出现HBV再激活, 如未能及时有效控制HBV再激活将影响进一步治疗。

杨彩霞, 赖维菊, 唐映梅, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省肝病研究中心 云南省昆明市 650033

杨彩霞, 在读硕士, 主要从事自身免疫性肝病基础的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81360072
云南省自然科学基金资助项目, No. 2013FB050
云南省卫生科技计划基金资助项目, Nos. 2012WS0103, 2014NS109

作者贡献分布: 本文由杨彩霞完成; 资料收集及整理由赖维菊完成; 唐映梅审核。

通讯作者: 唐映梅, 教授, 主任医师, 650033, 云南省昆明市滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 云南省肝病研究中心。tangyingmei_med@163.com
电话: 0871-6535128

收稿日期: 2015-11-21
修回日期: 2016-01-11
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Progress in prevention and treatment of HBV reactivation associated with chemotherapy in malignant tumor patients

Cai-Xia Yang, Wei-Ju Lai, Ying-Mei Tang

Cai-Xia Yang, Wei-Ju Lai, Ying-Mei Tang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Liver Disease Center of Yunnan Province, Kunming 650033, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360072; Yunnan Province Natural Science Foundation, No. 2013FB050; Yunnan Province Health and Technology Project, Nos. 2012WS0103 and 2014NS109

Correspondence to: Ying-Mei Tang, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic

Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Liver Disease Center of Yunnan Province, 374 Dianmian Avenue, Kunming 650033, Yunnan Province, China. tangyingmei_med@163.com

Received: 2015-11-21
Revised: 2016-01-11
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-03-08

Abstract

It is believed that malignant tumor patients with hepatitis B virus (HBV) infection show a higher incidence of reactivation of HBV after receiving chemotherapy, which is fatal, suggesting that awareness of HBV reactivation and the principles of prevention and treatment is important. There are many studies on HBV reactivation, however, the data are scattered. Here, we summarize the current understanding of the prevention and treatment of HBV reactivation in malignant tumor patients with HBV after receiving chemotherapy, aiming at providing routine screening and treatment for these patients which protect them against reactivation of HBV and improve the quality of life of patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chemotherapy; Hepatitis B virus; Reactivation; Prevention; Treatment

Yang CX, Lai WJ, Tang YM. Progress in prevention and treatment of HBV reactivation associated with chemotherapy in malignant tumor patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1048-1053 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1048.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1048>

同行评议者

蒋益, 主任医师, 温州医科大学附属第二医院消化内科; 王晓娣, 主任医师, 中日友好医院消化内科; 魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

摘要

合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的恶性肿瘤患者接受化疗后HBV再激活的发生率较高, HBV再激活是致命性的, 因此认识HBV再激活现象并了解其防治原则非常重要。目前对HBV再激活的相关研究很多, 但数据分散, 本文就合并HBV感染的恶性肿瘤患者接受化疗相关HBV再激活的预防和治疗进展作一综述, 旨在对恶性肿瘤患者在化疗之前进行常规筛查及治疗, 有效避免HBV再激活的发生, 提高患者生存质量。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 化学药物治疗; 乙型肝炎病毒; 再激活; 预防; 治疗

核心提示: 本文就恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的预防和治疗作一综述, 阐述多种恶性肿瘤化疗相关HBV再激活的现状, 强调积极的乙型肝炎病毒学筛查和个性化抗病毒治疗的重要性, 对临床工作有一定的指导意义。

杨彩霞, 赖维菊, 唐映梅. 恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的防治进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1048-1053
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1048.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1048>

0 引言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的一个公共卫生问题。目前我国肿瘤负担不断增加, 据统计, 截至2011年我国恶性肿瘤发病率为21.2%, 死亡率为12.69%^[1]。值得注意的是, 肿瘤患者的发病率及死亡率与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染关系密切^[2], HBV感染可能在恶性肿瘤的发展过程中有一定作用^[3]。我国HBV感染人数众多, 2006年全国乙型肝炎血清流行病学调查发现, 年龄1-59岁人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%^[4,5]。据报道, 我国恶性肿瘤合并HBV感染患者数目庞大, 患者接受化疗后HBV再激活发生率偏高, 一旦出现HBV再激活, 将导致进一步治疗难以实施, 甚至危及生命。因此, 为了避免HBV再激活, 有效延长恶性肿瘤患者的生命, 临床医生应对恶性肿瘤患者接受化疗前的常规HBV筛查引起重视并给予及时处理。下面将对合并HBV感

染的恶性肿瘤患者HBV再激活的预防和治疗进展作一综述。

1 HBV再激活定义

早期HBV再激活被定义为在化疗和/或免疫抑制治疗过程中, 或紧随其后发生的HBV DNA升高10倍以上或其绝对值 $>10^9$ 拷贝/mL^[6-8]。但在2013年《中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识》中对HBV再激活有了明确定义: 对于HBsAg阳性患者, 符合下列任一条件可定义为HBV再激活: (1)血清HBV DNA由不可测变为可测或超过基线水平 $\geq 1 \log_{10}$; (2)乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性患者血清HBeAg转阳; 对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者, 符合下列任一条件也可定义为HBV再激活: (1)血清HBsAg转阳; (2)血清HBV DNA由不可测变为可测^[9]。

2 HBV再激活临床表现及结局

免疫功能低下是HBV再激活的关键因素^[10]。恶性肿瘤患者使用化疗药物均有不同程度的免疫抑制作用, 相关文献报道^[11,12], HBV再激活患者临床表现不一, 大部分患者再激活后仅表现为病毒携带状态, 没有临床症状; 部分患者表现为轻、中、重度肝炎, 轻者无症状或有典型的肝炎症状: 疲乏、黄疸、腹水和肝性脑病, 重者可能出现急性肝衰竭, 甚至死亡^[13]。虽然有部分患者可自行恢复, 但死亡率仍然为5%-40%^[14]。

3 不同系统恶性肿瘤HBV再激活

3.1 血液系统恶性肿瘤 血液系统恶性肿瘤患者发生HBV再激活的风险高, 大约有40%左右的患者体内HBV会被再次激活^[15], HBsAg阳性是发生HBV再激活的高危因素^[16]。研究^[17]发现在HBsAg阳性的血液系统肿瘤患者中HBV再激活发生率高38%, 在非霍奇金淋巴瘤患者中高达48%^[18]。潘儒艳等^[19]发现HBsAg阳性非霍奇金淋巴瘤患者化疗后可能出现HBV再激活。有学者报道^[20,21]淋巴瘤的患者发生再激活的风险较大, 主要是因为疾病本身导致免疫系统严重受损以及使用药物对免疫系统影响更大。

HBV再激活主要见于HBsAg阳性患者, 但也见于HBsAg阴性而抗-HBc阳性或抗-HBs阴性患者^[22,23]。法国一项研究报道在HBsAg阴

■ 研究前沿

国内外相关新近文献建议, 依据患者病情, 在抗病毒药物干预时间以及药物的选择上个性化, 对预防HBV再激活是有效的。

■ 相关报道

目前国内外均有防治化疗相关性HBV再激活的报道, 相关新近文献推荐积极全面的HBV学筛查和个性化抗病毒治疗。

■ 创新盘点

本文结合新近文献, 探讨多种常见恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的预防及治疗经验。

性等84例血液系统肿瘤患者中, 超过8%发生了HBV再激活^[22]。研究^[24]发现HBsAg阴性或乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, HBcAb)阳性的非霍奇金淋巴瘤患者化疗后HBV再激活概率较HBsAg阳性低, 但也不应忽视。近期Gu等^[25]报道HBsAg阴性多发性骨髓瘤患者在长春新碱、阿霉素和地塞米松联合化疗后出现HBsAb水平急剧下降, 7 mo后HBsAb阴性, 提示抗肿瘤化学制剂引起HBsAb水平减低, 这一观点得到其他学者的支持^[26]。

高病毒载量也是发生HBV再激活最重要的危险因素^[15]。Zhong等^[27]对抗肿瘤药物化疗后患者HBV再激活组和HBV未激活组HBV DNA进行定量检测, 发现再激活组HBV DNA载量明显高于未激活组。因此, 对于高危人群要重视血清HBV DNA和HBsAg水平。

3.2 消化系恶性肿瘤 原发性肝细胞癌患者HBV再激活的比率为4.3%-67.0%^[28], HBsAg阳性的原发性肝细胞癌患者HBV再激活风险高于其他类型的肿瘤患者^[3]。HBV感染是原发性肝细胞癌的危险因素, 有效的抗病毒治疗可以抑制HBV再激活^[29]。恶性肿瘤患者术后接受化疗时存在HBV再激活并导致肝功能异常, 化疗前HBV DNA高者更易出现HBV再激活^[30]。

3.3 其他系统实体肿瘤 其他系统实体肿瘤合并HBV感染的患者化疗后发生病毒激活的风险较血液系统恶性肿瘤小^[31], 相关的病例报道也较少, HBV再激活风险仍高。Yeo等^[17]完成一项包含626例实体肿瘤患者的前瞻性研究后得出结论, 在HBsAg阳性患者中有15%的患者化疗后发生HBV再激活。肺癌^[32]、肾癌^[33]及其他实体肿瘤亦有报道发生HBV再激活。

4 HBV再激活的预防及治疗

目前对于HBV慢性感染者或隐匿性感染者化疗前的预防性处理及HBV再激活后处理措施没有严格指南, 世界各国组织机构、专家意见不统一, 但根据美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)^[34]、欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)^[35]、亚太肝脏研究学会(Asia Pacific liver Research Institute, APASL)^[36]、日本厚生劳动省(Ministry of Health, Labour, and Welfare, MHLW)^[37]、中华医学会肝病学会等权威机

构的推荐意见及部分相关研究数据总结出以下措施。

4.1 有效预防 预防并减少HBV的感染与传播远比治疗有意义。对于乙型肝炎高危人群包括乙型肝炎高发地区、家庭中有HBV感染患者或者与乙型肝炎感染患者有性接触、乙型肝炎患者的后代、吸毒者等加强宣教, 并采取有效措施如乙型肝炎疫苗主动或被动免疫减少HBV传播。

4.2 积极筛查, 全程防控 所有患者在行化疗之前需完成HBV学相关筛查^[38,39], 这有利于评估患者化疗后发生HBV再激活的风险程度。其次, 在恶性肿瘤患者化疗过程中, HBV学的监测能及时发现HBV再激活迹象, 帮助临床医生迅速采取有效治疗措施、控制患者病情、改善预后具有积极作用。

4.3 预防性抗病毒治疗 根据2015年最新《慢性乙型肝炎防治指南》^[40], 对HBsAg阳性的化疗患者, 即使HBV DNA低于检测下限且丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)正常, 也应当在化疗前2-4 wk开始预防性抗病毒治疗, 直至化疗结束后半年, 具体停药时间需依据患者病情。

对HBsAg阴性、抗-HBc阳性者, 如化疗药物为抗-CD20、抗-TNF或大剂量糖皮质激素, 可酌情予以预防性抗病毒^[41,42]; 如未进行抗病毒治疗, 则密切监测患者血清HBV学标志, 一旦提示HBV DNA水平变化和HBsAg阳性, 应及时加用抗病毒药物, 并在化疗结束后, 继续应用核苷酸类似物治疗至少6 mo。

5 抗病毒药物的选择

抗病毒药物分别有干扰素-α和核苷酸类似物。现供临床使用的干扰素-α有两种: 普通干扰素-α和聚乙二醇干扰素-α, 具有抗病毒和抗肿瘤的双重作用^[43]。理论上讲, 干扰素-α能较好地用于恶性肿瘤患者化疗相关性HBV再激活的防治, 但其骨髓抑制及加重肝损害等不良作用, 限制了其临床应用。

核苷酸类似物的安全性、耐受性更好, 治疗作用更为确切, 常用的有拉米夫定、阿福韦酯、替诺福韦酯、替比夫定、恩替卡韦。以往最常选用的是拉米夫定, 但针对化疗相关性HBV再激活患者建议优先选用强效低耐药的恩替卡韦或替诺福韦酯^[44]。Chen等^[45]学者发现实体肿瘤患者化疗前, HBV DNA水平均>2000

IU/mL、HBeAg患者, 预防HBV再激活恩替卡韦效果优于拉米夫定, 而HBV DNA水平<2000 IU/mL患者两种药效相同. 淋巴瘤患者化疗过程中同时使用恩替卡韦和拉米夫定预防HBV再激活^[44,46-48], 发现恩替卡韦效果明显优于拉米夫定^[47]. 但随着治疗时间的延长, 使用核苷酸类似物可能出现耐药激活或者停药激活.

6 结论

恶性肿瘤是我国以及全球重要的公共健康问题, 据统计, 我国肿瘤总体5年生存率仅为30.9%^[49]. 随着肿瘤发病率的不断提高以及在临床上广泛的使用细胞毒性化疗药物对肿瘤进行治疗, 携带HBV的肿瘤化疗患者的人数也在不断的增加, HBV感染、血清HBsAg阳性、抗-HBc阳性等肿瘤患者化疗过程中或治疗之后HBV再激活风险高, 而预防性使用抗病毒治疗则可有效防止HBV再激活^[50]. 对于肿瘤患者而言, 预防比治疗更重要; 一旦有HBV再激活表现, 须延迟或者停止用药, 以减少HBV复制^[51], 避免发生严重的肝衰竭, 甚至死亡. 但这往往不能即刻显效, 因此临床医生在对患者进行肿瘤治疗前预防HBV再激活显得尤其重要, 患者化疗前应常规筛查HBV, 避免出现HBV再激活^[52], 提高治疗效率.

7 参考文献

- 1 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 1-10
- 2 Chen CY, Huang SY, Cheng A, Chou WC, Yao M, Tang JL, Tsay W, Sheng WH, Tien HF. High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One* 2015; 10: e0126037 [PMID: 25973905 DOI: 10.1371/journal.pone.0126037]
- 3 陈建霖, 管灵素, 张晓红. 血液系统恶性肿瘤患者乙型肝炎病毒感染的临床分析. 临床血液学杂志 2013; 26: 29-32
- 4 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 6550-6557 [PMID: 19729084 DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048]
- 5 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J*

- Infect Dis* 2009; 200: 39-47 [PMID: 19469708 DOI: 10.1086/599332]
- 6 孙德聪, 陈丽, 吴志勇, 戴广海. 化疗相关乙肝病毒再激活的诊治现状. 中国临床药理学与治疗学 2014; 19: 584-590
- 7 陈彦帆, 韦燕. 化疗致乙肝病毒再激活研究进展. 肿瘤预防与治疗 2011; 24: 192-195
- 8 贾继东. 免疫抑制治疗与乙型肝炎病毒再激活. 中华内科杂志 2006; 45: 443-444
- 9 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识. 中华血液学杂志 2013; 34: 988-993
- 10 Jang JW, Kim YW, Lee SW, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0122041 [PMID: 25894607 DOI: 10.1371/journal.pone.0122041]
- 11 Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev* 2008; 22: 117-126 [PMID: 18343002 DOI: 10.1016/j.blre.2008.02.001]
- 12 范玲燕, 周智. 免疫抑制状态乙型肝炎病毒的再激活及防治. 中国实用内科杂志 2009; 29: 83-85
- 13 李新慧, 吴超. 乙肝病毒再激活的危险因素和防治方案. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 182-185
- 14 Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 3147-3153 [PMID: 19144986 DOI: 10.1182/blood-2008-10-163493]
- 15 符颖, 蒋炜. 化疗相关HBV再激活及其对策. 肝脏 2009; 14: 496-498
- 16 Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management. *Hepatol Int* 2013; 7: 316-326 [PMID: 21670970 DOI: 10.1007/s12072-011-9279-6]
- 17 Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung NW, Zee B, Johnson PJ. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307 [PMID: 11055239]
- 18 Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188 [PMID: 1983820]
- 19 潘儒艳, 蒋旭超, 张华, 邓建忠, 金建华. 非霍奇金淋巴瘤患者乙型肝炎病毒感染状况分析. 中国癌症防治杂志 2013; 5: 349-351
- 20 Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, Lam KC, Johnson PJ. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306-1311 [PMID: 15054446]
- 21 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, Kao WY, Uen WC, Hsu CH, Tien HF, Chao TY, Chen LT, Whang-Peng J. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B

应用要点

本文就恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的预防及治疗作了综述, 对临床工作有一定指导意义.

■名词解释

HBV再激活: 指曾伴发慢性乙型肝炎的恶性肿瘤患者、携带HBV的恶性肿瘤患者或者既往感染HBV的恶性肿瘤患者在接受化疗后出现HBV复制活跃及HBV感染加重, 诱发肝损伤、出现肝衰竭, 甚至危及患者生命现象。

- virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320-1328 [PMID: 12774010]
- 22 Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa AM, Auran T, Loundou A, Motte A, Ressiot E, Norguet E, Chabannon C, Bouabdallah R, Tamalet C, Gérolami R. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010; 17: 807-815 [PMID: 20002298 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2009.01239.x]
- 23 Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262 [PMID: 19697028 DOI: 10.1007/s00277-009-0806-7]
- 24 American Society of Clinical Oncology. Retraction. "Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy". *J Clin Oncol* 2011; 29: 3720 [PMID: 22029053]
- 25 Gu HR, Shin DY, Choi HS, Moon CH, Park SC, Kang HJ. HBV reactivation in a HBsAg-negative patient with multiple myeloma treated with prednisolone maintenance therapy after autologous HSCT. *Blood Res* 2015; 50: 51-53 [PMID: 25830131 DOI: 10.5045/br.2015.50.1.51]
- 26 Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, Son BH, Gong G, Kim HH, Kim WK. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 237-243 [PMID: 18309681]
- 27 Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PK, Wong WL, Ho WM, Mo F, Zee B, Johnson PJ. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004; 11: 55-59 [PMID: 14738558]
- 28 Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7675-7685 [PMID: 24976705 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7675]
- 29 Zhang YQ, Guo JS. Antiviral therapies for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3860-3866 [PMID: 25852270 DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3860]
- 30 印健, 高苏俊, 朱海杭. 消化道恶性肿瘤化疗与乙型肝炎病毒再激活的临床分析. *医学研究生学报* 2013; 26: 1186-1188
- 31 Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, Lackey SC, Loomba R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2999-3008 [PMID: 22933131 DOI: 10.1007/s00520-012-1576-7]
- 32 Xu L, Tu Z, Xu G, Wang Y, Pan W, Zhan X, Luo Q, Huang Y, Chen J, Huang A. Epirubicin directly promotes hepatitis B virus (HBV) replication in stable HBV-expressing cell lines: a novel mechanism of HBV reactivation following anticancer chemotherapy. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1345-1350 [PMID: 24566498 DOI: 10.3892/mmr.2014.1973]
- 33 D'Aniello C, Maruzzo M, Basso U. Prevention of hepatitis b virus reactivation with lamivudine in a patient with advanced renal cell carcinoma treated with everolimus. *Am J Ther* 2013; 23: e300-e303 [PMID: 24368609]
- 34 Luo SQ, Zhang LX. [AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 477-480 [PMID: 17594824]
- 35 Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res* 2012; 42: 219-225 [PMID: 22176139 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00921.x]
- 36 Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-20 [PMID: 18802412]
- 37 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 38 饶洁, 于世英. 癌症患者HBV再激活发生的现况、机制和防治策略. *癌症进展* 2014; 12: 328-333
- 39 姜枫, 杨大明, 徐克成. 乙型肝炎病毒相关性肝细胞癌抗病毒治疗的研究进展. *国际消化病杂志* 2015; 35: 12-16
- 40 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 1-18
- 41 Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221-244.e3 [PMID: 25447852 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038]
- 42 Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 209-219 [PMID: 24247262 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.216]
- 43 Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Yuan SS, Shih JN, Chen PJ. A systematic review and meta-analysis of adjuvant interferon therapy after curative treatment for patients with viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2013; 20: 729-743 [PMID: 24010648 DOI: 10.1111/jvh.12096]
- 44 Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, Zhai LZ, Pu XX, Huang Y, Guo CC, Lin TY. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011; 18: 877-883 [PMID: 21054683 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01386.x]

- 45 Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, Tsay FW, Chan HH, Chang HW, Yu HC, Tsai WL, Lai KH, Hsu PI. A Comparison of Entecavir and Lamivudine for the Prophylaxis of Hepatitis B Virus Reactivation in Solid Tumor Patients Undergoing Systemic Cytotoxic Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0131545 [PMID: 26121480 DOI: 10.1371/journal.pone.0131545]
- 46 Chen FW, Coyle L, Jones BE, Pattullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int* 2013; 33: 1203-1210 [PMID: 23522150 DOI: 10.1111/liv.12154]
- 47 Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, Wu X, Peng J, Xu B, Lin Y, Cao Y, Li H, Lin S, Liu Q, Lin T. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2521-2530 [PMID: 25514302 DOI: 10.1001/jama.2014.15704]
- 48 Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, Kim JS, Eom HS, Lee JH, Zhu J, Chang KM, Reksodiputro AH, Tan D, Goh YT, Lee J, Intragumtornchai T, Chng WJ, Cheng AL, Lim ST, Suh C, Kwong YL, Kim WS. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3486-3496 [PMID: 23910494 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.07.006]
- 49 Zeng H, Zheng R, Guo Y, Zhang S, Zou X, Wang N, Zhang L, Tang J, Chen J, Wei K, Huang S, Wang J, Yu L, Zhao D, Song G, Chen J, Shen Y, Yang X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Ge H, Zhu F, Dong J, Guo G, Wu M, Du L, Sun X, He Y, Coleman MP, Baade P, Chen W, Yu XQ. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study. *Int J Cancer* 2015; 136: 1921-1930 [PMID: 25242378 DOI: 10.1002/ijc.29227]
- 50 Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. *World J Hepatol* 2015; 7: 825-830 [PMID: 25937860 DOI: 10.4254/wjh.v7.i6.825]
- 51 Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015; 7: 954-967 [PMID: 25954478 DOI: 10.4254/wjh.v7.i7.954]
- 52 Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, Sabichi AL, Wong SL, Artz AS. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2212-2220 [PMID: 25964247 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.3745]

同行评价

本文作者综述关于恶性肿瘤患者化疗相关HBV再激活的预防及治疗进展, 关注特殊患者抗病毒治疗, 对临床肿瘤患者化疗中防止HBV再激活有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



溃疡性结肠炎治疗的现代观点

田玲玲, 刘丽娜

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 以往在欧洲及北美较为高发, 近年来我国发病率有逐年上升的趋势。UC 发病机制不明, 缺乏有效的根治手段, 随着临床及基础研究的不断深入, UC 的治疗手段日新月异, 本文通过对其进行汇总, 以期对 UC 的临床治疗提供一定的参考意见。

田玲玲, 刘丽娜, 大连医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省大连市 116011

田玲玲, 主要从事溃疡性结肠炎的研究。

作者贡献分布: 本文综述由田玲玲完成; 刘丽娜审校。

通讯作者: 刘丽娜, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院消化内科。
liulina_dl@sohu.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-12-13
修回日期: 2016-01-10
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Current approaches to management of ulcerative colitis

Ling-Ling Tian, Li-Na Liu

Ling-Ling Tian, Li-Na Liu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Na Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. liulina_dl@sohu.com

Received: 2015-12-13
Revised: 2016-01-10
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-03-08

Abstract

Ulcerative colitis (UC) still lacks the cure, but most patients can be well managed with drug therapy. Aminosalicylates remain the mainstay

treatment for UC patients. Glucocorticoids have remarkable anti-inflammatory effects and can induce remission rapidly. However, many cases may develop dependency or resistance, and adverse events during long-term use may also occur. As a result, glucocorticoids should be prescribed strictly according to the indication and application methods. Biologicals have great potentials for UC patients, especially for refractory UC patients. Nowadays, more and more new drugs and new formulations of traditional drugs, as well as novel regimens are introduced. The top-down therapy, which is utterly contradictory to the conventional step-up strategy, revolutionizes UC treatment. This paper aims to provide a comprehensive, evidence-based summary of current therapies for UC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Advances

Tian LL, Liu LN. Current approaches to management of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1054-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1054.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1054>

摘要

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 目前尚无有效的根治手段, 但多数患者可通过药物治疗使病情得到有效控制。目前, 氨基水杨酸类制剂仍是 UC 治疗的中流砥柱; 糖皮质激素抗炎作用强, 诱导缓解速度快, 但考虑到其不良反应及激素依赖或抵抗等问题, 临床应用要严格掌握其适应症及使用方法;

■同行评议者

张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科; 蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科

生物制剂对UC患者, 尤其是难治性UC患者显示出较大的潜力. 近年来, UC治疗的新型药物及传统药物的新剂型相继面世, 治疗方案亦是不断推陈出新, 尤其是与以往传统“升阶梯”治疗方案截然相反的“降阶梯”方案的提出, 更是为UC的治疗提供了新思路. 本文旨在对UC治疗的新进展进行系统总结.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗方法; 进展

核心提示: 本文参照国内外指南及相关临床试验数据, 对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)传统药物的新剂型、新型生物制剂、新的治疗方法及UC治疗方案的革新进行了总结, 为UC生物临床治疗提供参考.

田玲玲, 刘丽娜. 溃疡性结肠炎治疗的现代观点. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1054-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1054.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1054>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)慢性反复发作的临床特点, 不仅给患者带来身体上的痛苦, 严重影响其生活质量和工作能力, 更产生了巨大的医疗资源及社会经济负担. 近年来, 随着药物制剂技术的发展, 特别是纳米技术的应用, 传统药物不断推陈出新, 而分子机制与临床研究的不断深入, 令以英夫利昔单抗(infliximab, IFX)为代表的生物制剂领域迸发出勃勃生机, 尤其治疗方案的不断改良与创新, 更是为UC的治疗提供了新见解. 现对UC治疗的现代观点综述如下.

1 药物治疗

1.1 氨基水杨酸类制剂 柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)是临床上最早用于治疗UC的氨基水杨酸类制剂. SASP对轻、中度UC诱导缓解率可达80%以上, 但同时约有10.0%-37.5%的患者在治疗过程中因不能耐受其不良反应(消化道症状、骨髓抑制等)而中断用药^[1]. 因此, 寻找其他安全性更高的可替代药物势在必行.

20世纪80年代, 随着乙基纤维素包膜和多聚基质核心技术的研发, 新型5-氨基水杨酸类制剂(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)面世,

主要包括美沙拉嗪、奥沙拉嗪等, 可在UC病变部位(远端回肠和结肠)缓慢释放出2分子5-ASA, 取代了SASP中作为载体的磺胺吡啶(sulfapyridine, SP), 不但有助于提高疗效, 更减少了由SP引发的不良反应^[1,2]. 目前, 该类药物已取代SASP成为轻、中度UC患者的治疗首选.

近些年来, 不断有关于ASA这一传统制剂的新剂型或新的治疗方案被提出. 有研究指出, 相同剂型的5-ASA, 保持总用量一致, 每日1次给药与每日多次(2次或3次)给药在疗效、不良反应发生率方面无明显差异^[3]. 2008-11, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准APRISO上市, 该药采用Intel-licor技术, 是迄今为止唯一可1日1次给药的5-ASA制剂, 主要用于18岁以上UC患者的维持治疗, 具有提高患者依从性, 并长期维持缓解的巨大潜力, 为传统制剂注入了新的生机^[4].

1.2 糖皮质激素 糖皮质激素(glucocorticoids, GCS)抗炎作用强, 诱导缓解速度快, 以往研究^[5]显示, GCS控制中、重度UC急性活动有效率高达90%, 但同时约25%的UC患者在使用GCS治疗过程中会产生激素依赖, 约16.7%的患者则可能产生激素抵抗^[6]. 对GCS依赖或抵抗者, 早期应用免疫抑制剂、生物制剂对病情的控制可能更为有效^[7]. 因此, 在GCS治疗过程中, 对转换治疗时机的判断至关重要. 国内一项研究^[8]表明, 脓血便的次数、结肠扩张程度、低白蛋白血症、高C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平为激素治疗无效的独立预测因子. 通常情况下, 静脉足量应用GCS 5 d(可提早至3 d, 或延迟至7 d)仍然无效, 则应考虑转换治疗方案^[9]. 首选药物补救治疗, 仍然无效则应立即手术治疗. 通常不推荐GCS用于UC缓解期的维持治疗, 有研究指出, 使用GCS治疗UC, 在第2周时即可对肾上腺功能产生明显的抑制作用^[10]. 此外, 应用GCS亦可导致机会感染、糖耐量异常等不良反应, 故临床使用激素应严格掌握其适应症及使用方法, 并积极预防不良反应的发生.

近些年来, GCS新型制剂如布地奈德、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate, BDP)等逐渐面世, 这类药物抗炎作用强, 同时可降低全身不良反应发生率. 研究^[11-13]显示,

■ 研发前沿

江学良在国内率先报道应用阿达木单抗(adalimumab, ADA)治疗重度顽固性UC, 初步观察具有良好的有效性及安全性. 冉志华等对78例应用硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)治疗的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的回顾性分析结果显示, TPMT基因突变预测血液学毒副反应的特异性为100%, 敏感性仅为25%, 提示IBD患者的TPMT活性降低和基因突变与嘌呤类药物的总不良反应和血液学不良反应可能相关, 但其临床应用价值有待进一步研究.

■ 创新盘点

本文对UC传统药物的新剂型(APRISO、Neoral)、新型生物制剂(ADA、Golimumab、Daclizumab等)、新的治疗方法(如粪便菌群移植)及UC治疗方案的革新(Top-down方案)进行了总结,并分析了特殊人群的药物治疗,同时详细阐述了传统治疗方案的最新观点。

布地奈德及BDP局部应用与泼尼松疗效相当,而其对肾上腺轴的抑制作用却微乎其微。此外,有学者指出布地奈德与5-ASA局部应用在疗效及不良反应发生率方面无明显差异^[14,15]。Bar-Meir等^[11]的研究显示,对美沙拉嗪灌肠治疗疗效欠佳的患者换用布地奈德,可有效诱导缓解。目前,国内由于药物供应问题尚缺乏大规模前瞻性随机对照试验,如果加入亚洲人群的实验数据,可使涵盖面更广泛,适用性更强。

1.3 免疫抑制剂

1.3.1 硫唑嘌呤和6-巯基嘌呤: 硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)和6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)是UC治疗中最为常用的免疫抑制剂,主要用于激素无效或依赖者,此外,对于已服用最佳剂量5-ASA,但过早或频繁复发的患者,也是有效的^[16]。近年来,多项应用AZA治疗激素依赖、激素抵抗患者的临床试验表明其可长期维持缓解,降低复发率,并有效撤停激素^[17-19]。

AZA的最佳剂量是1.5-2.5 mg/(kg·d), 6-MP的最佳剂量是0.75-1.50 mg/(kg·d),一般认为亚裔人种剂量宜偏低,如AZA 1 mg/(kg·d)^[20],对此尚未达到共识。AZA/6-MP起效慢,约需2-4 mo。目前对于AZA/6-MP的疗程仍存在较大争议。相关研究显示,UC患者停用AZA后其复发风险有所增加:约1/3患者停药后12 mo内症状复发,约1/2患者停药2年内复发,约2/3患者5年内复发^[21]。另有研究^[22]指出, AZA持续用药超过4年时,仍具有临床优势。这些结果表明,患者似乎应当长期应用AZA,但仍需视个体情况决定。

1.3.2 环孢素A: 环孢素A(cyclosporin A, CsA)多用于难治性重症UC的治疗,目前已作为重症UC的抢救措施纳入指南,推荐使用剂量为2-4 mg/(kg·d),目标血药浓度为150-200 ng/L。Cheifetz等^[23]研究发现,静脉应用CsA短期应答率约为85%;随访1、2、5年,患者手术率依次为39%、42%和46%;此外,该研究亦指出,在治疗过程中逐步过渡至AZA或6-MP,可有效降低手术率,并使患者长期维持缓解。

目前已有研究^[24,25]证实CsA 2 mg/(kg·d)静脉应用与4 mg/(kg·d)疗效相当,且不良反应发生率更低,或为治疗的最佳剂量。近些年来,随着制药技术的革新, CsA新型微乳剂口服制剂-Neoral面

世。Neoral生物有效性高,在早期非对照试验中显示出较好的疗效,目前已在移植领域推广应用,或可取代CsA静脉应用,为CsA在UC治疗领域中开辟出新的天地。

1.3.3 他克莫司: 他克莫司通过抑制T淋巴细胞的激活及促炎细胞因子的产生发挥作用,常用于难治性UC(refractory ulcerative colitis, RUC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)合并肠痿的治疗^[26]。长期应用他克莫司治疗RUC效果好^[27],治疗反应率约为90%,缓解率约为65%。推荐使用剂量:静脉: 0.01-0.02 mg/(kg·d),口服: 0.1-0.2 mg/(kg·d),目标血药浓度为10-15 ng/mL。他克莫司作用机制与CsA类似,但作用强度可达CsA的100倍,且安全性较高,显效时间一般为2-4 wk。目前仅在一些回顾性非对照试验中肯定了其疗效^[28-30],仍需更多数据来证实其疗效和安全性。

1.3.4 甲氨蝶呤: 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)目前主要用于AZA治疗失败或对6-MP耐药的患者,对激素依赖性UC合并关节症状者疗效较好,现有的循证医学数据尚不足以推荐MTX用于UC的维持治疗^[31]。

1.4 抗生素 目前,抗生素仅用于合并细菌感染的UC患者及重症患者,多采用抗厌氧菌药物及广谱抗生素(甲硝唑、环丙沙星等)。最近, Khan等^[32]的一项Meta分析显示,抗生素在合并感染的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的诱导缓解及维持治疗中均起到了积极的作用。该研究中共收录了9个有关UC的随机对照试验,结果显示,抗生素组缓解率高于安慰剂组(未缓解者RR = 0.64, 95%CI: 0.43-0.96),但是各试验之间存在异质性($I^2 = 69\%$),且所使用的抗生素种类不尽相同。关于抗生素在活动期UC中的应用仍需进一步研究。

1.5 益生菌 肠道菌群失调和腔内抗原刺激是引发肠道炎症的主要刺激因素。益生菌制剂可直接补充肠道内正常存在的细菌,抑制致病菌的生长,减少肠道内毒素的产生,维持肠道菌群平衡。大量研究表明,益生菌治疗UC能有效延长缓解时间,降低UC相关结肠癌的发生,且其安全性相对较高。

目前,用于UC治疗的益生菌主要包括各类乳酸杆菌、双歧杆菌、各种混合共生菌群以及基因工程益生菌等。通常不同益生菌菌株

之间具有良好的共生关系, 并可协同增效, 比单株益生菌更能降低潜在致病菌在肠道中的定植^[33].

1.6 生物制剂

1.6.1 抗肿瘤坏死因子- α 制剂: 2005-09, FDA正式批准IFX用于6岁以上的UC患者, 开启了UC生物治疗的时代. IFX是一种人-鼠嵌合型肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)单克隆抗体, 可阻断TNF- α 的促炎效应, 并促进炎细胞的凋亡, 从而发挥抗炎作用.

IFX可有效诱导缓解, 并能促进肠道黏膜的修复, 有研究^[34]显示IFX亦能降低UC患者手术率, 提高患者生活质量. IFX目前主要用于对传统治疗反应欠佳的中、重度活动期UC患者. Croft等^[35]研究发现, 作为RUC的补救治疗方案, IFX的有效率高于CsA, 同时其不良反应发生率更低.

然而, 作为一种外源性抗体, IFX自身亦可诱导机体产生抗体, 引起急性输液反应、迟发型变态反应等不良反应, 同时降低疗效. 有研究显示, 约45%-54%的患者在严格遵从医嘱接受IFX治疗的过程中, 需要增加IFX的用量, 或缩短治疗间隔时间^[36,37], 这将导致UC患者缓解率降低, 手术率增加^[37], 而联合使用免疫抑制剂或抗组胺药物, 则能减少该情况的发生率^[38].

目前, IFX的远期安全性备受关注. 在2项随机双盲对照试验(ACT 1和ACT 2)中, 分别将364例中、重度UC患者随机分配至IFX 5 mg/kg治疗组、IFX 10 mg/kg治疗组及安慰剂组^[39]. 在ACT 1试验中, 随访至54 wk时, 3组中严重不良反应发生率分别为21.5%、23.8%和25.6%. 其中, IFX 5 mg/kg治疗组中出现视神经炎1例、严重感染3例、肿瘤1例(前列腺癌); IFX 10 mg/kg治疗组出现严重感染8例、结核1例、肿瘤1例(基底细胞癌). 在ACT 2实验中, 随访至30 wk时, 3组中严重不良反应发生率分别为10.7%、9.2%及19.5%. 其中, IFX 5 mg/kg治疗组中出现视神经炎1例、严重感染2例(1例死亡)、肿瘤1例(直肠癌); IFX 10 mg/kg治疗组中出现严重感染3例、多发运动神经元病合并传导阻滞1例. 多数患者不良反应表现为输液反应及消化道症状, 提示IFX远期安全性较好.

2012年, 阿达木单抗(adalimumab, ADA)

先后在美国及欧洲批准上市. ADA是一种纯人源化抗TNF- α 的IgG单抗, 可用于GSC或免疫抑制剂治疗失败的中、重度活动期UC. 推荐用药方案: ADA的初始剂量为160 mg, 2 wk后减量至80 mg, 然后每隔1 wk继续应用维持剂量40 mg^[40]. ULTRA 2试验评估了ADA用于UC治疗的远期疗效及安全性: 随访至第54周时, ADA组及安慰剂组应答率分别为30.2%、18.3%($P = 0.002$), 缓解率分别为17.3%、8.5%($P = 0.004$); ADA治疗组中不良反应发生率更低, 包括4例严重感染, 2例肿瘤(1例胃癌、1例鳞状细胞癌)^[41], 提示ADA的长期有效性及安全性较好.

Golimumab是一种纯人源化抗TNF- α 制剂, 目前已由FDA批准在美国上市. 研究^[42,43]证实, Golimumab可有效诱导缓解, 促进黏膜愈合, 并能长期维持缓解, 而其不良反应发生率与安慰剂无明显差异, 具有良好的应用前景.

1.6.2 其他生物制剂: Vedolizumab是一种针对整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的纯人源化IgG单克隆抗体, 可选择性抑制肠道中淋巴细胞的转运, 从而发挥抗炎作用. Vedolizumab的III期临床试验结果证实了其有效性^[44].

Daclizumab和Basiliximab均为IL-2受体(CD25)抗体制剂, 其中, Daclizumab为重组型人单克隆抗体, 而Basiliximab是嵌合型单抗, 两者均与IL-2R有高度亲和力, 通过阻断IL-2作用抑制炎症反应. 有文献指出^[45], Basiliximab与GSC联合应用可增加其疗效, Basiliximab对GSC耐药患者进行补救治疗, 可有效降低患者手术率. 目前关于Daclizumab的临床数据较少, Van Assche等^[46]研究发现, Daclizumab对中度活动性UC的疗效不甚理想.

Visilizumab是一种无FcR片段的纯人源化抗CD3单抗, 可选择性诱导活化的T细胞凋亡. 以往有研究提出Visilizumab或可用于GSC抵抗患者, 但这一结论并未在其III期临床试验中得到进一步证实^[47].

IFN- α 可诱导产生抗炎细胞因子(IL-1RA等), 并下调IL-13水平, 或可在UC治疗中占据一席之地. Tilg等^[48]研究发现, 经过为期12 wk的治疗后, IFN- α 治疗组与安慰剂组间疗效无明显差异. 未来仍需大规模随机对照试验以验证IFN- α 治疗UC的有效性.

Tofacitinib可选择性抑制酪氨酸激酶家

应用要点

本文参照国内外指南及相关临床试验数据, 详述了相关治疗的具体方案、药物的最佳剂量及部分药物的适宜血药浓度, 对临床治疗具有较好的指导意义.

■名词解释

难治性溃疡性结肠炎: 指经严格的内科治疗, 仍存在以下情况者: (1)慢性持续型; (2)再发后症状持续6 mo以上; (3)症状反复发作。包括激素依赖和激素抵抗。其中, 激素依赖指虽能保持疾病缓解, 但经激素治疗3 mo后, 其用量不能减少至10 mg/d以下, 或激素停药3 mo内复发; 激素抵抗指适当剂量的GCS[相当于泼尼松0.75 mg/(kg·d)]持续治疗4 wk以上疾病仍处于活动期, 其中重症UC静脉激素治疗1 wk无效即为激素抵抗。

族, 通过干扰信号转导途径, 直接影响T淋巴细胞的功能。Sandborn等^[49]发现, Tofacitinib可有效降低UC患者CRP及钙卫蛋白水平。目前, Tofacitinib的Ⅱ期临床试验结果证实其可有效诱导缓解, 但Tofacitinib用于维持治疗的疗效及安全性尚待明确^[49]。

1.7 特殊人群的药物治疗 SASP及其代谢产物SP可通过胎盘, 其中SP能从血浆蛋白中置换出胆红素, 但这并不会导致黄疸或胆红素脑病。多项研究^[50-52]显示SASP用于妊娠期和哺乳期是安全的, 但考虑到SASP会影响叶酸的吸收, 建议孕妇和计划怀孕的妇女补充足够的叶酸, 通常为推荐剂量的2倍, 即2 mg/d。

5-ASA的代谢产物N-乙酰-5-ASA能够通过胎盘。多数孕期应用5-ASA的研究结果提示其相对安全, 不增加出生缺陷的发生风险^[52,53]。近期, 一项Meta分析^[54]指出, 孕期应用5-ASA可使流产、早产及死产的发生率有所增加, 但不增加低出生体质量的发生率。5-ASA栓剂或灌肠液孕期可安全使用^[55]。

GCS可以通过胎盘, 其在胎盘的转运速率取决于其剂型, 胎盘对泼尼松和泼尼松龙的代谢效率高于地塞米松和倍他米松。胎儿体内这些药物的水平约为母体的10%。多数资料认为孕期使用GCS是安全的, 不会引起死产、早产、自发流产和出生缺陷等的发生率增加^[53,55,56]。需要注意的是, 孕期应用GCS者, 产时或剖宫产围手术期应给与冲击量。此外, GCS可于哺乳期应用。

多数研究结果认为IFX孕期应用相对安全^[57,58], 但在晚孕期, IFX或可影响胎儿免疫系统, 因此用药时应考虑本药对母亲是否为必须, 并以此为根据来决定下一步的个体化用药方案^[58]。迄今为止, 尚未进行对老年患者使用本药的特定研究, 未观察到本药的体内分布容积和清除率与年龄的相关性, 但由于通常老年人群感染的发病率较高, 因此应用于老年患者时应更加谨慎。

2 外科治疗

大多数UC患者通过药物治疗可使病情得到有效控制, 但仍有23%-45%的患者需手术干预, 在美国, 约1/3 UC患者最终需行手术治疗, 我国UC患者结肠切除率远低于西方国家, 考虑与文化背景及国内UC患者病情较轻有关^[59]。

无论如何, 手术治疗对于难治性UC, 尤其是急性重症UC患者而言, 仍是一种有效甚至可以挽救生命的治疗方法。

美国结直肠外科医师协会(American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS)指出, 内科治疗48-96 h病情无改善应作为手术指征, 继续观察或采取药物补救治疗将致手术指征及手术时机更难把握^[60]。Travis等^[61]研究发现, 无论患者是否应用GCS或CsA, 治疗第3天时若大便频率>8次/d或大便频率3-6次/d且CRP>45 ng/mL, 则其当次住院期间手术的概率为85%。此外, 提示手术风险增加的因素还包括: (1)确诊时年龄<50岁^[62]; (2)首次发作时表现为广泛结肠炎或急性重度结肠炎(acute sever colitis, ASC)^[62]; (3)中、重度UC患者病程≤3年^[63]; (4)曾经静脉应用GCS和/或CsA^[64]; (5)经规范治疗1年, 内镜下黏膜仍未完全愈合等^[62,64]。

UC的手术治疗包括急诊手术和择期手术。急诊手术通常选择的术式为全结肠切除-回肠造口, 手术目的在于去除病变肠段, 术后并发症的发生率约为23%-33%, 无穿孔的情况下死亡率约0%-4%^[59]。择期手术可供选择的术式较多, 其中全结肠切除-回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)最为常用。IPAA可避免会阴部伤口和永久性肠造口, 术后并发症发生率(19%-27%)及死亡率(0.2%-0.4%)较低, 患者生活质量接近正常人群^[65]。但是, IPAA可引起女性生育功能降低, 对于希望保留生育能力的女性患者, 可选择回肠-直肠吻合术(ileo-rectal anastomosis, IRA)。

3 细胞治疗

3.1 白细胞分离法 目前, 白细胞分离法(lymphocytapheresis, LCAP)仅在日本应用相对广泛, 多用于中、重度RUC患者。该疗法通过使用醋酸纤维素滤过膜/聚酯纤维膜可有效清除循环系统中异常增多的中性粒细胞、单核细胞及炎性细胞因子等, 不良反应(包括头痛、眩晕等)多较轻微且易于控制。迄今为止, 最大规模的随机、双盲、对照试验结果显示, LCAP治疗组与对照组在应答率及缓解率方面均无明显差异^[66], 加之其价格昂贵, 是否值得临床推广有待商榷。

3.2 干细胞治疗 既往有研究指出, UC患者体内

结肠黏膜干细胞减少, 导致其弥漫性损伤的结肠黏膜无法有效再生和修复. 然而, 由于肠道上皮干细胞数量及来源有限, 加之在体外不能进行培养扩增, 使其应用受到限制. 与之相反, 脐带血干细胞数量多(总数 $>1 \times 10^8$ 个), 其增殖与转分化在结肠组织微环境中可自行完成, 不必进行结肠黏膜干细胞的分离和扩增. 此外, 脐带血干细胞表面抗原性很弱, 非清髓治疗时不需要做配型, 避免了传统清髓治疗的风险. 江学良^[67]率先在国内应用非清髓脐带血干细胞移植治疗激素抵抗型UC患者, 可有效诱导症状缓解并促进黏膜愈合. 干细胞移植为RUC的治疗提供了新的思路, 但其作用机制仍需进一步研究.

4 粪便菌群移植

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将从健康个体中提取的粪便悬浮液导入另一个体胃肠道, 以达到治疗某种疾病的目的. 该操作过程可以使用的移植物包括新鲜粪便、冻存粪便或者从正常粪便菌群中提取、加工的微生物组合体. 这种新型疗法简便易行, 患者甚至可在家里自行实施.

2013-04, FMT首次列入临床指南, 用于治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI). 2013-05, FDA将FMT作为一种未经批准的研究性新药进行监管. 尽管目前FMT的临床适应症尚未得到明确界定, 但不可否认的是其在严重肠道菌群失调、慢性难治性肠病, 尤其是复发性CDI的治疗中起到了重要的作用.

与健康人群相比, UC患者结直肠菌群的多样性降低. 有研究指出复发性CDI患者经FMT治疗后可恢复正常的结肠菌群, 于是有学者开始探索将FMT用于活动性UC治疗的可行性. Khan等^[32]研究发现, 经过为期6 wk的治疗后, FMT组与安慰剂组(水)的缓解率依次为24%、5%, 差异有意义. 而另有研究, FMT组与安慰剂组(自体粪便移植)在临床及镜下缓解方面却无明显差异. 通过对比分析两项临床研究的试验设计及研究结果, 我们发现, FMT的治疗频率与持续时间是影响其疗效的重要因素, 此外, FMT的疗效还可能与递送方式(灌肠、ND管)及粪便捐赠者有关. 未来仍需要大规模随机对照试验以进一步明确FMT在UC治

疗中的地位.

5 治疗思路的变革

近些年来, UC治疗方案的选择成为关注的焦点. 经典的治疗策略建议疾病初期给予5-ASA和/或GCS诱导治疗, 如病情未得到有效控制可联合应用免疫抑制剂, 若上述治疗均无效则应用生物制剂治疗. 相对于这种传统的“升阶梯(Step-up)”治疗方案, 新近有学者提出截然相反的“降阶梯(Top-down)”的治疗模式: 对于中、重度IBD患者, 建议早期给予生物制剂以尽快诱导缓解, 可辅以5-ASA和/或免疫抑制剂治疗, 如病情不缓解必要时可联合应用激素. 传统“Step-up”治疗方案将生物制剂的应用置于治疗金字塔的顶端, 一方面是基于以往的流行病学研究结果: 超过50%的IBD患者始终为轻度病变而不需要激素或免疫抑制剂等治疗手段^[68]; 另一方面, 生物制剂的远期安全性尚需进一步研究证实, 而该类药物高昂的价格也是制约其应用的主要因素. 目前已有多项研究证明, Top-down方案的疗效较Step-up方案高出20%以上, 可有效撤停激素, 迅速诱导缓解, 促进黏膜愈合并维持良好的病程. Lichtenstein等^[69]研究显示, “降阶梯”治疗组缓解率高, 诱导缓解所需时间短, 复发率低. 此外, 有研究显示, 确诊后尚未接受任何治疗的患者对IFX的应答率接近100%, 而在接受过GCS或免疫抑制剂的患者应答率仅为60%-70%, 且肠黏膜愈合在“降阶梯”治疗组更为明显, 该研究亦指出, 虽然“降阶梯”治疗组不良反应的发生率较高, 但差异无统计学意义^[70]. 迄今为止, 关于Step-up方案及Top-down方案的疗效评估多集中在CD患者群中, 今后, 仍需大样本随机对照试验对两种方案进行更为客观准确的评价.

6 结论

UC为慢性非特异性炎症性病变, 其病因及发病机制尚不清楚, 目前仍缺乏有效的根治手段. 在UC治疗前, 不仅需要对患者的病情进行详细的评估, 包括病变部位、累及范围、病程长短、严重程度及全身状况等, 还要结合患者的经济情况, 在尊重患者意愿的基础上, 予以相应的个体化治疗. 在治疗过程中, 应向患者强调长期、定时、足量用药的重要性,

同行评价

本文系统地回顾了UC的治疗方法及其进展, 论述清晰, 表达清楚, 条理性强, 对UC的临床治疗具有一定的指导意义.

并详细说明所用药物可能产生的不良反应, 督促患者定期复查, 以达到维持缓解、预防癌变的目的。

7 参考文献

- Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000; 23: 429-448 [PMID: 11085348]
- Kawai S. [Treatment of rheumatic diseases: current status and future prospective. Topics: II. Immunosuppressant/antirheumatic drugs; 2. Salazosulfapyridine]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2011; 100: 2910-2917 [PMID: 22175130]
- Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, Safdi M, Sninsky CA, Patel RM, Friedenberg KA, Dunnmon P, Ramsey D, Kane S. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1286-1296, 1286-1296 [PMID: 20064514 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.054]
- 崔艳丽, 史亦丽, 张岩. 溃疡性结肠炎治疗药物美沙拉秦剂型的发展与应用. *中国现代医学杂志* 2009; 24: 3763-3766
- 蒋蔚茹. 炎症性肠病的认识和治疗进展. *上海医药* 2010; 31: 208-210
- Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, Komano T, Hori R. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992; 267: 24248-24252 [PMID: 1360010]
- Cohen RD. How should we treat severe acute steroid-refractory ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 150-151 [PMID: 18844216 DOI: 10.1002/ibd.20776]
- 魏娟, 陆恒, 王少东, 汪芳裕. 激素抵抗型重症溃疡性结肠炎的外科手术指征的探讨. 2012中国消化病学大会(CCDD2012), 2012: 93-94
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- Löfberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schiöler R, Nyberg A, Hultcrantz R, Kollberg B, Gillberg R, Willén R, Persson T, Salde L. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713-1718 [PMID: 8964395]
- Bar-Meir S, Fidler HH, Faszczuk M, Bianchi Porro G, Sturniolo GC, Mickisch O, Müller R, Greinwald R, Chowder Y, Grobota V. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 929-936 [PMID: 12847368]
- Di Blasi M, Giannelli C, Gioemi A, Luminari M, Russello D, Biraghi M. Beclomethasone dipropionate vs prednisolone phosphate: Double-blind study with enemas in ulcerative colitis. Preliminary results. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med* 1999; 158: 5-15
- Campieri M, Cottone M, Miglio F, Manenti F, Astegiano M, D'Arienzo A, Manguso F, D'Albasio G, Bonanomi A, Galeazzi R, Orlando A, Castiglione GN, Gionchetti P. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-366 [PMID: 9690726]
- Lambers C, Meijer JL, Engels L, Bos R, van Hogezaand W, Driessen S, van der Werf P, van Hees J, Nadorp N, van Bentem C, Seidegard T, Persson L. Comparative study of the topically acting glucocorticosteroid budesonide and 5-aminosalicylic acid enema therapy of proctitis and proctosigmoiditis. *Gastroenterology* 1991; 100: A223
- Lémann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, Elewaut A, Belaiche J, Froguel E, Modigliani R. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-562 [PMID: 8580278]
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406 [PMID: 22777340 DOI: 10.1038/ajg.2012.196]
- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53 [PMID: 15972298]
- Actis GC, Pellicano R, David E, Sapino A. Azathioprine, mucosal healing in ulcerative colitis, and the chemoprevention of colitic cancer: a clinical-practice-based forecast. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 6-9 [PMID: 19906011]
- Thia KT, Li M, Ling KL, Kong SC, Ooi CJ. Azathioprine is effective in corticosteroid-dependent Asian inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 809-815 [PMID: 20645318 DOI: 10.1002/ibd.21382]
- Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, Kinjyo F, Shimoyama T. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 740-746 [PMID: 14505127]
- Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annesse V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
- Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Böcker U, Böhm S, Büning C, Duchmann R, Gerken G, Herfarth H, Lügering N, Kruis W, Reinshagen M, Schmidt J, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Galle PR, Hommes DW, D'Haens G, Rutgeerts P, Neurath MF. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci*

- 2006; 51: 1516-1524 [PMID: 16927148]
- 23 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
 - 24 Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031 [PMID: 14517785]
 - 25 Actis GC, Ottobrelli A, Pera A, Barletti C, Ponti V, Pinna-Pintor M, Verme G. Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need for high-dose steroids. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 10-13 [PMID: 8409289]
 - 26 Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, Chiba T. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 589-597 [PMID: 18549460 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03764.x]
 - 27 Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1214-1220 [PMID: 18761706 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03841.x]
 - 28 de Saussure P, Soravia C, Morel P, Hadengue A. Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 203-208 [PMID: 16091057]
 - 29 Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, Ludwig D, Stange EF. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-324 [PMID: 12479646]
 - 30 Baumgart DC, Pintoff JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1048-1056 [PMID: 16573777]
 - 31 El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007560 [PMID: 19588435 DOI: 10.1002/14651858.CD007560.pub2]
 - 32 Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 661-673 [PMID: 21407187 DOI: 10.1038/ajg.2011.72]
 - 33 Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT, Cominelli F. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 454-459 [PMID: 20018654 DOI: 10.1073/pnas.0910307107]
 - 34 夏璐, 王正廷, 李晓露, 冯燕君, 程吉华, 戴欣, 刘慧黎, 钟捷. 英夫利昔治疗溃疡性结肠炎临床疗效的荟萃分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 632-636
 - 35 Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 294-302 [PMID: 23786158 DOI: 10.1111/apt.12375]
 - 36 Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourié B, Hebuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2617-2625 [PMID: 20736936 DOI: 10.1038/ajg.2010.345]
 - 37 Rostholder E, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 562-567 [PMID: 22239070 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04986.x]
 - 38 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]
 - 39 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095]
 - 40 Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-787 [PMID: 21209123 DOI: 10.1136/gut.2010.221127]
 - 41 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-265.e1-e3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 42 Sandborn WJ, Feagan B, Marano C, Strauss R, Johanns J, Zhang H. A phase 2/3 randomized, placebo-controlled double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Pursuit SC. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S-161
 - 43 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous

- golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109.e1 [PMID: 23770005 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.010]
- 44 Feagan BG, Rutgeerts PJ, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel JF, Hanauer S. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: Results of GEMINI 1, a randomized placebo-controlled double-blind multicenter phase 3 trial. *Gastroenterology* 2012; 142 Suppl 1: S160-S161
 - 45 Creed TJ, Probert CS, Norman MN, Moorghen M, Shepherd NA, Hearing SD, Dayan CM. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1435-1442 [PMID: 16669958]
 - 46 Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, Salzberg BA, Silvers D, Monroe PS, Pandak WM, Anderson FH, Valentine JF, Wild GE, Geenen DJ, Sprague R, Targan SR, Rutgeerts P, Vexler V, Young D, Shames RS. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. *Gut* 2006; 55: 1568-1574 [PMID: 16603634]
 - 47 Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, Hommes D, Lowder JN, Mayer L, Plevy S, Stokkers P, Travis S, Van Assche G, Baumgart DC, Targan SR. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 1485-1492 [PMID: 20947884 DOI: 10.1136/gut.2009.205443]
 - 48 Tilg H, Vogelsang H, Ludwiczek O, Lochs H, Kaser A, Colombel JF, Ulmer H, Rutgeerts P, Krüger S, Cortot A, D'Haens G, Harrer M, Gasche C, Wrba F, Kuhn I, Reinisch W. A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 1728-1733 [PMID: 14633951]
 - 49 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
 - 50 Nørgård B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483-486 [PMID: 11284776]
 - 51 Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243-247 [PMID: 12524407]
 - 52 Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 79-85 [PMID: 12721680]
 - 53 Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656-661 [PMID: 15089898]
 - 54 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]
 - 55 Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 116-127 [PMID: 23897285 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.135]
 - 56 Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93-101 [PMID: 15013068]
 - 57 Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1699-1708 [PMID: 25406728 DOI: 10.1517/14740338.2014.973399]
 - 58 Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13205-13211 [PMID: 26715803 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13205]
 - 59 兰平, 练磊. 溃疡性结肠炎的手术治疗. *中华胃肠外科杂志* 2011; 14: 159-161
 - 60 Ross H, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, Rafferty J. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 5-22 [PMID: 24316941 DOI: 10.1097/DCR.000000000000030]
 - 61 Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910 [PMID: 8984031]
 - 62 Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431-440 [PMID: 19101844 DOI: 10.1080/00365520802600961]
 - 63 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
 - 64 Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, De Hertogh G, Hoffman I, D'Hoore A, Van Steen K, Geboes K, Penninckx F, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 219-225 [PMID: 21172214 DOI: 10.1016/j.crohns.2008.03.004]
 - 65 Scarpa M, Angriman I, Ruffolo C, Ferronato A, Polese L, Barollo M, Martin A, Sturniolo GC, D'Amico DF. Health-related quality of life after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: long-term results. *World J Surg* 2004; 28: 124-129 [PMID: 14708057]
 - 66 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi

- T, Wang T, Gustofson LM, Wong CJ, Vandervoort MK, Hanauer S. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-409 [PMID: 18602921 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.023]
- 67 江学良. 非清髓脐带血干细胞治疗激素抵抗型溃疡性结肠炎临床研究. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 423-426
- 68 Baert F, Caprilli R, Angelucci E. Medical therapy for Crohn's disease: top-down or step-up? *Dig Dis* 2007; 25: 260-266 [PMID: 17827952]
- 69 Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987 [PMID: 16530532]
- 70 Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs* 2006; 66: 1431-1439 [PMID: 16906776]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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码。如马连生^[1]报告……,研究^[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。

扁塑藤素对胃癌细胞MGC803及SGC7901增殖和凋亡的影响

赵钦府, 袁学敏, 夏会, 吴琼, 姜开通

背景资料

研究发现扁塑藤素在体外具有具有抑制肿瘤细胞增殖的作用, 但是目前, 扁塑藤素对胃癌细胞增殖及生长影响的研究未见报道, 因此本文以两种胃癌细胞为研究对象进行了抗肿瘤研究。

赵钦府, 夏会, 吴琼, 滨州医学院 山东省烟台市 264000

袁学敏, 姜开通, 临沂市人民医院消化二科 山东省临沂市 276000

赵钦府, 主要从事消化系统肿瘤基础与临床的研究。

作者贡献分布: 本课题由赵钦府、袁学敏及姜开通设计; 研究过程由赵钦府、袁学敏、夏会及吴琼操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由袁学敏与姜开通提供; 数据分析由赵钦府、袁学敏、夏会、吴琼及姜开通完成; 本论文写作由赵钦府与姜开通完成。

通讯作者: 姜开通, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 276000, 山东省临沂市兰山区解放路27号, 临沂市人民医院消化二科。 kaitongjiang@163.com

收稿日期: 2016-01-02

修回日期: 2016-01-18

接受日期: 2016-01-25

在线出版日期: 2016-03-08

Pristimerin inhibits growth and induces apoptosis of gastric cancer MGC803 and SGC7901 cells

Qin-Fu Zhao, Xue-Min Yuan, Hui Xia, Qiong Wu, Kai-Tong Jiang

Qin-Fu Zhao, Hui Xia, Qiong Wu, Binzhou Medical University, Yantai 264000, Shandong Province, China

Xue-Min Yuan, Kai-Tong Jiang, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China

Correspondence to: Kai-Tong Jiang, Professor, Chief Physician, the Second Department of Gastroenterology, Linyi People's Hospital, Linyi 276000, Shandong Province, China. kaitongjiang@163.com

Received: 2016-01-02

Revised: 2016-01-18

Accepted: 2016-01-25

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of pristimerin on the growth and apoptosis of gastric cancer MGC803 and SGC7901 cells, and to preliminarily explore its action mechanism.

METHODS: MGC803 and SGC7901 cells were cultured *in vitro*. After treatment with pristimerin, CCK-8 assay, Annexin V-FITC/PI staining, and cell cycle analysis were conducted to investigate the effects of pristimerin on the growth and apoptosis of MGC803 and SGC7901 cells, and then the mitochondrial membrane potential and Bax and Bcl-2 protein expression were determined by Rhodamine 123 staining and Western blot, respectively. Human gastric cancer MGC803 cells were transplanted to nude mice to establish an animal model, and the effect of pristimerin on tumor growth in this model was observed.

RESULTS: Pristimerin inhibited MGC803 and SGC7901 cell growth, with the IC₅₀ values of 8.5 and 12.6 $\mu\text{mol/L}$, respectively. Annexin-V/PI staining showed that pristimerin induced the apoptosis of MGC803 and SGC7901 cells in a dose-dependent manner. The cell cycle analysis revealed that pristimerin could induce a G₁-phase arrest. Treatment with pristimerin significantly decreased the mitochondrial membrane potential. Treatment with pristimerin increased the expression of Bax

同行评议者

时永全, 教授, 主任医师, 第四军医大学西京医院消化内科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属医院普通外科

protein and decreased the expression of Bcl-2 in a concentration-dependent manner. Treatment with pristimerin could inhibit tumor growth in the nude mouse model.

CONCLUSION: Pristimerin could inhibit proliferation and induce apoptosis of gastric cancer MGC803 and SGC7901 cells, possibly by inducing the loss of mitochondrial membrane potential.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pristimerin; Gastric cancer cell; Bcl-associated x protein; B-cell lymphoma-2

Zhao QF, Yuan XM, Xia H, Wu Q, Jiang KT. Pristimerin inhibits growth and induces apoptosis of gastric cancer MGC803 and SGC7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1064-1069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1064>

摘要

目的: 研究扁塑藤素对胃癌MGC803和SGC7901细胞增殖及凋亡的影响, 并初步探讨其可能的作用机制。

方法: 体外培养MGC803和SGC7901细胞, 细胞接受0-50 $\mu\text{mol/L}$ 药物处理之后, 采用CCK-8实验、Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测及细胞周期检测实验研究扁塑藤素对胃癌MGC803细胞增殖及凋亡的影响; 采用罗丹明123测定细胞线粒体跨膜电位变化, 最后采用Western blot检测B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和Bcl-2相关x蛋白(Bcl-associated x protein, Bax)表达水平。同时用人胃癌细胞系MGC803进行裸鼠成瘤实验, 观察扁塑藤素对裸鼠成瘤的影响。

结果: 扁塑藤素可以抑制MGC803和SGC7901细胞增殖, 其 IC_{50} 值分别为8.5 $\mu\text{mol/L}$ 和12.6 $\mu\text{mol/L}$; Annexin V-FITC/PI双染实验显示随着药物浓度的增加, 出现凋亡的细胞明显增加; 细胞周期实验显示扁塑藤素可以诱导MGC803细胞出现 G_1 期阻滞; 细胞经过药物处理后, 细胞线粒体跨膜电位明显下降。Western blot实验显示随着药物浓度的增加, 细胞中Bax蛋白表达水平上升, Bcl-2蛋白表达水平下降, 呈现一定的浓度依赖性。裸鼠成瘤实验显示, 扁塑藤素可以抑制裸鼠种植瘤的生长。

结论: 扁塑藤素能显著抑制胃癌MGC803和SGC7901细胞增殖并诱导其凋亡, 认为扁塑藤素可能通过增强线粒体通透性来诱导细胞凋亡。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 扁塑藤素; 胃癌细胞; Bcl-2相关x蛋白; B淋巴细胞瘤-2

核心提示: 研究发现, 从草药植物雷公藤中分离出的一种生物活性成分扁塑藤素可以显著抑制胃癌细胞的增殖, 并诱导胃癌细胞凋亡, 这种作用的发挥可能是通过增强线粒体通透性来诱导细胞凋亡。

赵钦府, 袁学敏, 夏会, 吴琼, 姜开通. 扁塑藤素对胃癌细胞MGC803及SGC7901增殖和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1064-1069 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1064.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1064>

0 引言

扁塑藤素是从草药植物雷公藤中分离出的一种生物活性成分^[1]。扁塑藤素具有许多药理活性, 包括抗真菌和抗氧化作用^[2-5]。近期研究人员发现扁塑藤素具有良好的抗癌作用^[6,7]。Gao等^[8]发现扁塑藤素可以通过激活AKT/核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)/mTOR信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖并诱导其凋亡。Liu等^[9]发现扁塑藤素能通过泛素-蛋白酶体途径诱导前列腺癌细胞凋亡。因此扁塑藤素具有成为抗癌药物或先导化合物的潜力。

然而, 扁塑藤素对胃癌细胞增殖及凋亡的影响的研究未见报道。因此, 本实验研究了扁塑藤素对胃癌MGC803和SGC7901细胞增殖及凋亡的影响, 并初步探讨了其可能的作用机制, 为其临床应用提供了一定的理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 扁塑藤素(纯度>98%)购自中国药品生物制品检定所。CCK-8试剂盒购自碧云天生物科技有限公司。胎牛血清、青霉素、链霉素和Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自GIBCO公司。PBS、胰蛋白酶和RIPA裂解液购自Thermo公司。罗丹明123购自碧云天生物技术公司。DMEM培养基购自Hyclone公司。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抗

■ 研究前沿

通过从中药中提取出来的活性成分进行抗肿瘤活性研究, 以发现天然产物中具有良好抗肿瘤活性的成分。

■ 相关报道

现有研究发现雷公藤红素在体外能够有效抑制胃癌MG803、SGC7901细胞的增殖并诱导其凋亡。

■ 创新盘点

首次发现扁塑藤素具有良好的抗胃癌细胞增殖的作用,有望成为新的抗胃癌药物。

体、Bcl-2相关x蛋白(Bcl-associated x protein, Bax)抗体、GAPDH抗体购自Cell Signaling Technology(Beverly, MA)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人胃癌MGC803和SGC7901细胞购自中国科学院上海细胞库。将MGC803和SGC7901细胞置于DMEM培养液(含10%胎牛血清)的培养瓶中,于37℃,50 mL/L CO₂的恒温细胞培养箱中进行培养。细胞生长至80%左右即可传代,用0.25%胰蛋白酶消化成单细胞悬液,进行细胞传代或实验。细胞平均2-3 d传代一次。

1.2.2 CCK-8实验: 采用DMEM培养液将MGC803和SGC7901细胞密度调整至 5×10^4 个/mL,以100 μ L每孔将细胞悬液接种于96孔板中间孔,边缘孔用无菌PBS填充,细胞贴壁之后分别向培养液中加入用培养基稀释的0-50 μ mol/L的扁塑藤素溶液,同时设置阴性对照组和空白组,且每个浓度设置5个复孔。细胞接受药物处理24 h后每孔加入10 μ L的CCK-8溶液,然后将细胞置于培养箱中继续培养,4 h后采用酶标仪在450 nm波长处测定各孔的吸光度值,计算药物对细胞的杀伤作用的IC₅₀。

1.2.3 Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测: MGC803细胞和SGC7901细胞接受不同浓度的扁塑藤素(MGC803: 2、5、10 μ mol/L; SGC7901: 5、10、20 μ mol/L)处理24 h之后,采用Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒及流式细胞仪(FACSCalibur, BD公司, San Jose, CA)检测细胞凋亡情况。

1.2.4 细胞周期检测: 采用不同浓度的扁塑藤素(MGC803: 2、5、10 μ mol/L; SGC7901: 5、10、20 μ mol/L)处理MGC803和SGC7901细胞24 h,然后将接受扁塑藤素处理之后的细胞用PBS清洗2次,然后用低渗溶液[0.1% Triton X-100, 1 mmol/L Tris-HCl(pH 8.0), 3.4 mmol/L的柠檬酸钠, 0.1 mmol/L的EDTA和50 μ g/mL的碘化丙啶]将细胞悬浮于溶液中,然后加入50 μ g/mL的碘化丙啶。采用流式细胞仪对DNA含量进行分析,处于各个细胞周期的细胞数量用Cell Modifit软件(BD公司)进行统计。

1.2.5 线粒体跨膜电位检测: MGC803和SGC7901细胞接受不同浓度的扁塑藤素(MGC803: 2、5、10 μ mol/L; SGC7901: 5、10、20 μ mol/L)处理24 h之后,每组加入罗丹明

123至浓度为1 nmol/L,于37℃,50 mL/L CO₂的恒温细胞培养箱中避光孵育20 min,在多功能酶标仪上,以507 nm为激发波长、529 nm为发射波长检测各组荧光强度值,据此反应线粒体膜电位的变化。

1.2.6 Western blot实验: MGC803细胞接受不同浓度的扁塑藤素(2、5、10 μ mol/L)处理24 h之后,700 g离心10 min收集细胞,然后采用RIPA裂解液于4℃裂解15 min重悬细胞。采用BCA试剂盒对蛋白含量进行测定。采用Western blot对Bax及Bcl-2蛋白表达进行分析。

1.2.7 裸鼠成瘤实验: 将24只6周龄裸鼠,于每只裸鼠右侧腋腹壁皮下接种MGC803细胞 $5 \times 10^6/100 \mu$ L(0.2 mL)。每日观察肿瘤生长情况,测量肿瘤体积,肿瘤体积 = $(D \times d \times \pi)/6$ (D表示肿瘤的长径,d表示肿瘤的短径)。当肿瘤体积约为80 mm³时,采用完全随机设计的方法将裸鼠分为3组,每组8只。分别为对照组(含10%胎牛血清的DMEM培养液)、扁塑藤素低剂量组(10 mg/kg)及扁塑藤素高剂量组(50 mg/kg)。各组分别于腹腔注射相应的药物(扁塑藤素以含10%胎牛血清的DMEM培养液为溶剂),每次注射200 μ L,隔日注射,连续7次给药。于给药后的第16天处死裸鼠,剥离肿瘤,称取肿瘤质量。计算抑瘤率: 抑瘤率 = (对照组平均瘤质量 - 给药组平均瘤质量)/对照组平均瘤质量 $\times$ 100%。

统计学处理 采用SPSS20进行统计学分析,两两比较采用 q 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 扁塑藤素对MGC803和SGC7901细胞增殖的影响 扁塑藤素在体外对胃癌细胞MGC803和SGC7901细胞增殖的抑制作用如图1,扁塑藤素可以显著抑制MGC803和SGC7901细胞的增殖,其中IC₅₀值分别为8.5 μ mol/L和12.6 μ mol/L。

2.2 扁塑藤素诱导MGC803和SGC7901细胞凋亡 采用不同浓度的扁塑藤素处理MGC803和SGC7901细胞24 h之后,采用Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡情况(图2A, B),扁塑藤素可以诱导细胞出现凋亡。对于MGC803细胞,对照组细胞凋亡比例为4.36%,而给药组(2、5、10 μ mol/L)的细胞

表 1 3组裸鼠种植瘤生长情况比较 ($n = 8$)

分组	肿瘤体积(cm^3)	肿瘤质量(g)	抑瘤率(%)
对照组	15.25 $\pm$ 3.65	1.55 $\pm$ 0.38	—
低剂量组	10.24 $\pm$ 1.95	1.04 $\pm$ 0.21	32.90
高剂量组	6.54 $\pm$ 1.87 ^{ac}	0.66 $\pm$ 0.17 ^{ac}	57.41 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 低剂量组.

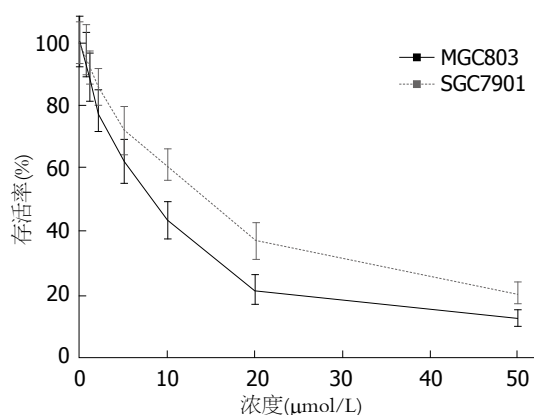


图 1 不同浓度的扁塑藤素对MGC803、SGC7901细胞增殖的影响.

凋亡比例分别为7.43%、27.10%和43.40%, 其中5 $\mu\text{mol/L}$ 和10 $\mu\text{mol/L}$ 给药组细胞凋亡比例明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 对于SGC7901细胞, 而给药组(5、10、20 $\mu\text{mol/L}$)的细胞凋亡比例分别为9.70%、23.10%和37.30%, 其中5 $\mu\text{mol/L}$ 和10 $\mu\text{mol/L}$ 给药组细胞凋亡比例明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

2.3 扁塑藤素对细胞周期的影响 为了检测扁塑藤素对细胞周期的影响, 采用不同浓度的扁塑藤素处理MGC803和SGC7901细胞24 h之后, 然后采用流式细胞仪检测细胞周期分布情况(图2C, D), 随着药物浓度的增加, 处于G₁期的细胞明显增多, 其中5 $\mu\text{mol/L}$ 和10 $\mu\text{mol/L}$ 给药组细胞处于G₁期的比例明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 结果表明扁塑藤素可以诱导MGC803和SGC7901细胞出现G₁期阻滞.

2.4 扁塑藤素对MGC803细胞线粒体跨膜电位的影响 细胞接受不同浓度的扁塑藤素处理MGC803和SGC7901细胞24 h之后, 采用罗丹明123对细胞线粒体跨膜电位进行了测定(图2E, F), 随着药物浓度的增加, MGC803细胞线粒体跨膜电位明显下降, 其中5 $\mu\text{mol/L}$ 和10 $\mu\text{mol/L}$ 给药组细胞线粒体跨膜电位下降明显,

差异具有统计学意义($P < 0.05$). 同样, SGC7901细胞线粒体跨膜电位也相应下降, 其中20 $\mu\text{mol/L}$ 给药组细胞线粒体跨膜电位下降明显, 差异具有统计学意义($P < 0.05$).

2.5 扁塑藤素对Bax和Bcl-2蛋白表达的影响 MGC803细胞接受不同浓度的扁塑藤素(2、5、10 $\mu\text{mol/L}$)处理24 h之后, 采用Western blot对Bax与Bcl-2蛋白表达水平进行了检测(图3), 随着药物浓度的增加, Bax蛋白表达水平上升, 而Bcl-2蛋白表达水平下降. 表明扁塑藤素可以通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 下调抑凋亡蛋白Bcl-2表达, 从而达到促进细胞凋亡的作用.

2.6 扁塑藤素对裸鼠移植瘤生长的影响 在扁塑藤素对裸鼠移植瘤生长影响的实验中发现, 高剂量和低剂量的扁塑藤素均可抑制种植瘤的生长, 其中高剂量组与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$). 结果表明扁塑藤素可以显著抑制裸鼠种植瘤生长, 种植瘤体积和质量较对照组明显减小, 其中低剂量组抑瘤率为32.90%, 高剂量组抑瘤率为57.41%, 抑瘤效果明显(表1).

3 讨论

胃癌是常见恶性肿瘤之一, 全球位列第4位, 而我国胃癌患者占全世界胃癌的40%. 在我国, 2012年《中国肿瘤登记年报》的数据显示, 胃癌发病率占全部恶性肿瘤的第2位, 死亡率居第3位^[10,11]. 患者初诊时以晚期居多, 晚期胃癌主要依靠全身化疗, 而化疗药物的不良反应仍困扰着临床医生. 因此, 寻找更有效的化疗药物, 改变现有的用药策略, 是近年来的研究方向. 抗癌药物的开发中, 天然化合物正在变得越来越重要, 因为对于患者, 他们具有更好的耐受性, 具有较低的不良反^[12-14].

扁塑藤素为天然化合物, 在本研究中, 我们用扁塑藤素处理胃癌MGC803和SGC7901细

应用要点

本文对于从中草药中寻找新的抗癌药物具有一定的指导作用. 同时对于扁塑藤素的临床抗癌应用具有一定的促进作用.

■名词解释

线粒体: 多种促细胞凋亡信号转导分子的靶点, 同时也是细胞凋亡通路的整合元件, 被称作细胞凋亡的生死开关。

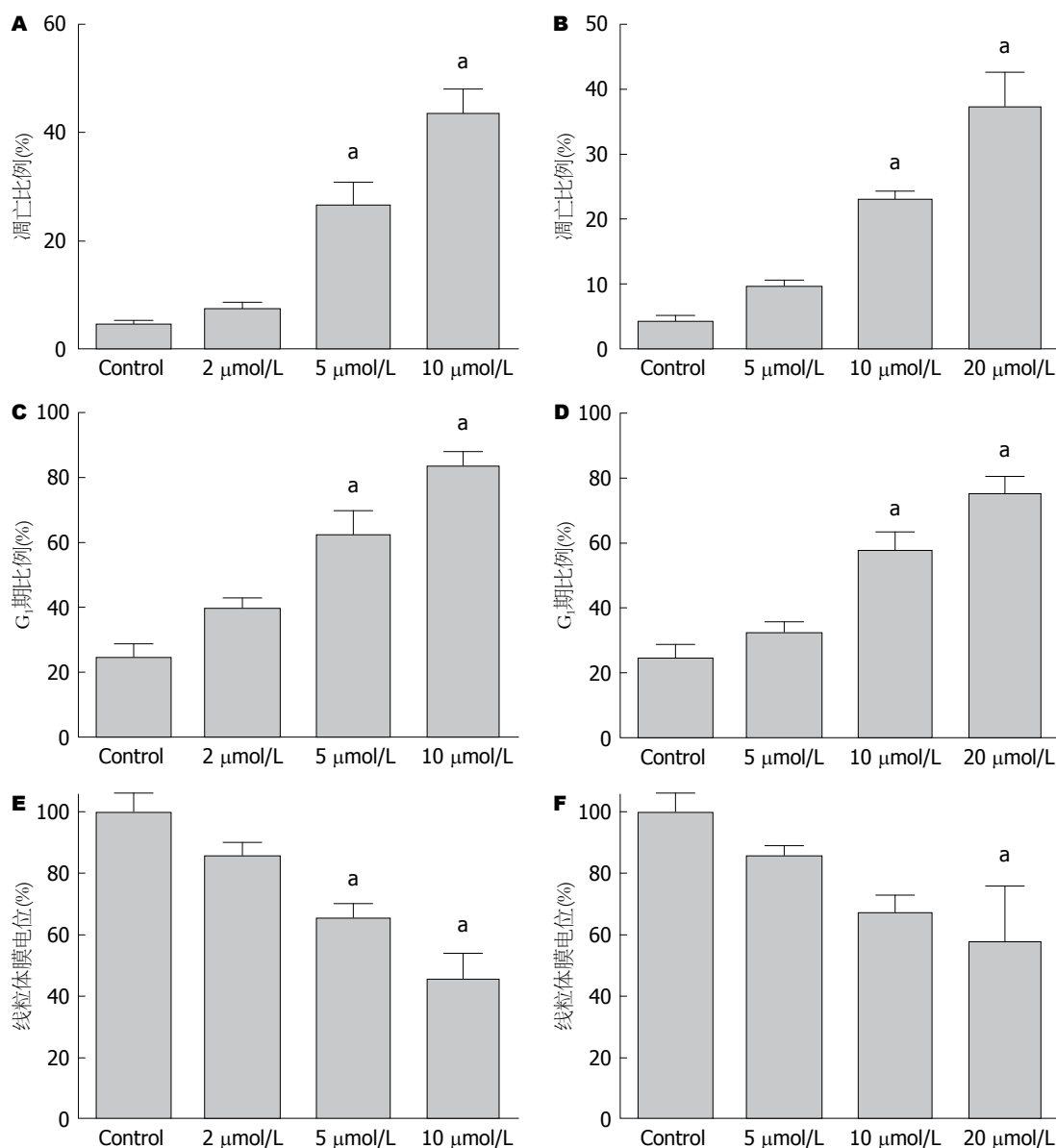


图 2 MGC803和SGC7901细胞接受不同浓度的药物处理后凋亡结果、G₁期细胞比例及细胞线粒体膜电位变化. A, C, E: MGC803细胞; B, D, F: SGC7901细胞. ^a*P*<0.05 vs Control组.

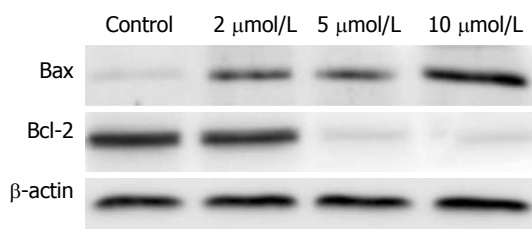


图 3 MGC803细胞接受不同浓度的扁塑藤素处理24 h之后, Bax与Bcl-2蛋白表达水平变化。

胞后, 发现扁塑藤素可以抑制胃癌MGC803和SGC7901细胞的增殖并诱导其凋亡, 并呈现一定的时间和剂量的依赖性. 裸鼠种植瘤实验显示, 10 mg/kg和50 mg/kg的扁塑藤素都可以明

显降低裸鼠种植瘤的体积和质量, 最终抑制肿瘤的增长。

细胞凋亡与多种原因有关, 其中线粒体在细胞凋亡过程中发挥重要作用, 在线粒体凋亡途径中处于中心位置, Bcl-2家族蛋白是线粒体介导的细胞凋亡通路上的重要组成成员, Bcl-2家族蛋白是调节细胞凋亡的非常重要的蛋白, 可以通过维持线粒体外膜的完整性来调控细胞凋亡的发生^[15,16]. 本实验Western blot中我们观察到, MGC803细胞经过扁塑藤素处理之后, 细胞内的Bcl-2家族中促凋亡蛋白Bax的表达明显上调, 而抑凋亡的Bcl-2的表达却显著下调, 这就会导致线粒体膜的通透性增强. 线

粒体膜的通透性的增强是线粒体凋亡的关键过程, 可以使线粒体内释放一系列凋亡因子如细胞色素c和Apaf-1等到细胞质中, 激活下游的Caspase家族, 促使细胞凋亡的发生^[17,18]。

总之, 扁塑藤素可以抑制胃癌MGC803和SGC7901细胞的增殖并诱导其凋亡, 这种作用的发挥可能是通过调节Bcl-2家族蛋白的表达, 使线粒体膜的通透性增强, 促使凋亡诱导因子的释放, 最终诱导细胞的凋亡。

4 参考文献

- 1 张立, 王定勇. 南蛇藤中扁塑藤素对照品的制备及鉴定. *中国现代药物应用* 2012; 11: 1-2
- 2 Gullo FP, Sardi JC, Santos VA, Sangalli-Leite F, Pitangui NS, Rossi SA, de Paula E Silva AC, Soares LA, Silva JF, Oliveira HC, Furlan M, Silva DH, Bolzani VS, Mendes-Giannini MJ, Fusco-Almeida AM. Antifungal activity of maytenin and pristimerin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 340787 [PMID: 22675379]
- 3 Luo DQ, Wang H, Tian X, Shao HJ, Liu JK. Antifungal properties of pristimerin and celastrol isolated from *Celastrus hypoleucus*. *Pest Manag Sci* 2005; 61: 85-90 [PMID: 15593077 DOI: 10.1002/ps.953]
- 4 López MR, de León L, Moujir L. Antibacterial properties of phenolic triterpenoids against *Staphylococcus epidermidis*. *Planta Med* 2011; 77: 726-729 [PMID: 21049400 DOI: 10.1055/s-0030-1250500]
- 5 Jeller AH, Silva DH, Lião LM, Bolzani Vda S, Furlan M. Antioxidant phenolic and quinonemethide triterpenes from *Cheiloclinium cognatum*. *Phytochemistry* 2004; 65: 1977-1982 [PMID: 15280004 DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.03.039]
- 6 Lee JS, Yoon IS, Lee MS, Cha EY, Thuong PT, Diep TT, Kim JR. Anticancer activity of pristimerin in epidermal growth factor receptor 2-positive SKBR3 human breast cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 316-325 [PMID: 23370361]
- 7 Wang Y, Zhou Y, Zhou H, Jia G, Liu J, Han B, Cheng Z, Jiang H, Pan S, Sun B. Pristimerin causes G1 arrest, induces apoptosis, and enhances the chemosensitivity to gemcitabine in pancreatic cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e43826 [PMID: 22952775 DOI: 10.1371/journal.pone.0043826]
- 8 Gao X, Liu Y, Deeb D, Arbab AS, Gautam SC. Anticancer activity of pristimerin in ovarian carcinoma cells is mediated through the inhibition of pro-survival Akt/NF- κ B/mTOR signaling. *J Exp Ther Oncol* 2014; 10: 275-283 [PMID: 25509983]
- 9 Liu YB, Gao X, Deeb D, Arbab AS, Gautam SC. Pristimerin Induces Apoptosis in Prostate Cancer Cells by Down-regulating Bcl-2 through ROS-dependent Ubiquitin-proteasomal Degradation Pathway. *J Carcinog Mutagen* 2013; Suppl 6: 5 [PMID: 24877026 DOI: 10.4172/2157-2518.s6-005]
- 10 陈娟, 李东石, 余英豪, 王烈, 欧阳学农, 谢飞来, 熊喜生. Her-2蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1375-1379
- 11 陈凇, 李涛. 胃癌综合治疗现状与进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 571-574
- 12 Kim HS, Kim SO, Kim BS. Use of a clinical pathway in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13507-13517 [PMID: 26730162 DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13507]
- 13 Kinoshita O, Ichikawa D, Ichijo Y, Komatsu S, Okamoto K, Kishimoto M, Yanagisawa A, Otsuji E. Histological evaluation for chemotherapeutic responses of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13500-13506 [PMID: 26730161 DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13500]
- 14 Zhang M. High antibiotic resistance rate: A difficult issue for *Helicobacter pylori* eradication treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13432-13437 [PMID: 26730153 DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13432]
- 15 邹丽娟, 刘伟先, 于丽敏, 杨佩满. β -榄香烯诱导K562白血病细胞凋亡. *中华肿瘤杂志* 2001; 23: 196-198
- 16 刘小方, 段永亮, 孔凡民, 许政, 周先亭, 张翠生, 李绍军. 胆管癌p53-bax线粒体凋亡通路的甲基化研究. *中华肿瘤杂志* 2008; 30: 51-54
- 17 徐岷, 周冰洁, 王国英, 王国乙, 翁星月, 蔡菁, 李萍, 陈晖, 蒋小猛. miR-15a和miR-16通过调控bcl-2蛋白的表达逆转结肠癌细胞的耐药性. *中华肿瘤杂志* 2014; 36: 897-902
- 18 陈余清, 李伟, 周继红, 李殿明, 夏雪梅, 黄礼年, 李柏青. survivin抗肺癌细胞凋亡的分子机制. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 413-417

同行评价

胃癌是我国常见而西方国家低发的恶性肿瘤, 探讨胃癌新疗法或新药具有重要的意义, 本文提示扁塑藤素可能对胃癌细胞具有良好的抗癌作用, 为胃癌治疗新药的研发提供了较好的实验依据。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



威灵仙总皂苷对实验性非酒精性脂肪性肝炎大鼠氧化应激的干预作用

高 璠, 琚 坚, 王 伟, 闫福媛, 王晓青

■背景资料

胰岛素抵抗、脂肪代谢障碍、线粒体功能障碍、氧化应激以及脂肪细胞因子网络的调节紊乱等是引起肝脂肪变性直至进展至非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的重要原因,然而对于这些因素是如何相互作用并引起NASH的分子发病机制尚不完全清楚.

高璠, 琚坚, 闫福媛, 王晓青, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王伟, 昆明医科大学第二附属医院急诊医学部 云南省昆明市 650101

高璠, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由琚坚设计; 实验操作过程由王伟、高璠、闫福媛及王晓青共同完成; 数据分析和论文撰写由高璠与王伟共同完成; 论文修改与审校由琚坚指导完成.

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麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科. jujianyn@163.com
电话: 0871-65351281-2171

收稿日期: 2015-12-12
修回日期: 2016-01-09
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2015-12-12

Revised: 2016-01-09

Accepted: 2016-01-19

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To observe the effect of total saponins of *Radix clematidis* on oxidative stress in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), in order to provide a scientific basis for the prevention and treatment of NASH with total saponins of *Radix clematidis* in clinical practice.

METHODS: A rat model of NASH was developed by feeding SD rats a high-fat diet. The rats were divided into a blank group, a model group, a total saponins of *Radix clematidis* group and a polyene phosphatidylcholine group. After intervention with total saponins of *Radix clematidis*, the contents of total antioxidant capacity (T-AOC), malondialdehyde (MDA) in the serum from the inferior vena cava and the contents of glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and MDA in the supernatants of liver tissue were detected. The differences in oxidation capacity and antioxidant capacity were compared among all groups.

RESULTS: Compared with the model group, NASH rats treated with total saponins of *Radix clematidis* had lower contents of MDA in serum

Effect of total saponins of *Radix clematidis* on oxidative stress in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis

Fan Gao, Jian Ju, Wei Wang, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang

Fan Gao, Jian Ju, Fu-Yuan Yan, Xiao-Qing Wang, Department of VIP, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Wei Wang, Department of Emergency Medicine, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Hospital Affiliated to

■同行评议者

陈涛, 教授, 三峡大学医学院党委书记办公室

and liver tissue ($P < 0.01$ for both), and higher contents of T-AOC in serum, as well as GSH-Px, CAT, and SOD in liver tissue ($P < 0.01$ for all). Compared with the polyene phosphatidylcholine group, NASH rats treated with total saponins of *Radix clematidis* had similar serum MDA and T-AOC levels as well as hepatic levels of MDA, GSH-Px, CAT and SOD ($P > 0.05$ for all).

CONCLUSION: Total saponins of *Radix clematidis* improve oxidative stress in rats with experimental NASH, and their therapeutic effect is equivalent to that of polyene phosphatidylcholine.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Total saponins of *Radix clematidis*; Non-alcoholic steatohepatitis; Oxidative stress

Gao F, Ju J, Wang W, Yan FY, Wang XQ. Effect of total saponins of *Radix clematidis* on oxidative stress in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1070-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1070>

摘要

目的: 观察威灵仙总皂苷干预实验性非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠模型氧化应激的疗效, 为临床应用威灵仙总皂苷防治NASH提供科学依据。

方法: 采用高脂饲料饲养SD大鼠建立实验性NASH大鼠模型, 并给予威灵仙总皂苷灌胃干预, 通过检测空白组、模型组、威灵仙总皂苷组和易善复组下腔静脉血清中总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量以及肝组织上清液中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量, 并分别统计分析各组间氧化能力的差异和抗氧化能力的差异, 观察威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠模型氧化应激的疗效。

结果: 威灵仙总皂苷组NASH大鼠与模型组相比, 血清和肝组织MDA含量均明显降低(均 $P < 0.01$), 血清T-AOC和肝组织GSH-Px、CAT、SOD含量均明显升高(均 $P < 0.01$); 威灵仙总皂苷组NASH大鼠与易善复组相比, 血清MDA、T-AOC和肝组织MDA、GSH-

Px、CAT、SOD含量均相当(均 $P > 0.05$)。

结论: 威灵仙总皂苷可有效改善NASH大鼠的氧化应激, 疗效与易善复相当。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 威灵仙总皂苷; 非酒精性脂肪性肝炎; 氧化应激

核心提示: 高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠, 氧化应激参与了其发生及发展过程。威灵仙总皂苷可减少NASH大鼠血清和肝组织丙二醛的产生, 从而减弱氧化应激的损害, 同时可增加血清总抗氧化能力和肝组织谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶的释放, 从而提高机体抗氧化能力, 最终使NASH得到一定程度的缓解。

高璠, 琚坚, 王伟, 闫福媛, 王晓青. 威灵仙总皂苷对实验性非酒精性脂肪性肝炎大鼠氧化应激的干预作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1070-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1070>

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是指在无过量饮酒史(或酒精摄入量 <20 g/d)的前提下, 以肝细胞脂肪变性、气球样变、弥漫性肝小叶轻度炎症和/或肝中央静脉、肝窦周围胶原沉积等为病理特征的慢性肝脏炎性疾病^[1]。NASH是单纯性脂肪性肝病发生肝硬化的必经阶段, 单纯NASH在8-13年后约12%-40%进展为NASH相关早期肝纤维化、约15%进展为肝硬化, NASH相关代偿期肝硬化者在10年内约7%发生肝癌、约50%需要肝移植或者死于肝脏相关疾病^[2]。故有效治疗NASH, 将有助于延缓乃至阻断非酒精性脂肪性肝病的进展, 改善患者生活质量。然而, NASH的发病机制尚未完全明确, 缺乏切实有效的治疗手段, 明确其发病机制、并寻找有效的治疗手段已经成为医学界甚至整个社会关注的问题。威灵仙总皂苷是毛茛科植物威灵仙的有效成分之一, 近年来从威灵仙中已分离鉴定出60多种皂苷类化合物^[3], 文献报道^[4]表明, 威灵仙总皂苷具有抗肿瘤及抗炎镇痛的作用。本文从探索NASH的有效防

■ 研究前沿

在NASH治疗方面, 益生菌和胰高血糖素样肽-1活性上调剂的作用值得期待, 但药物治疗总的进展不大。

■ 相关报道

理论上, NASH的药物治疗包括多烯磷脂酰胆碱、维生素E及熊去氧胆酸等, 但在临床上尚无任何一种药物对NASH有明确治疗作用。

治药物入手, 结合威灵仙总皂苷的有关基础药理研究成果, 针对NASH发病机制中氧化应激这一重要环节, 与易善复进行对比, 观察探索威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠模型氧化应激的疗效和价值。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级健康♂SD大鼠50只, 体质量 70 ± 10 g, 购自昆明医科大学动物实验中心[SCXK(滇)2005-0008], 大鼠饲养于昆明医科大学动物实验中心动物房。所有大鼠分笼饲养在安静、通风良好、自然昼夜光线、室温 22 ± 2 °C、相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 的环境中。实验期间大鼠自由饮水、进食、活动。猪油购自昆明市农贸市场; 蛋黄粉、胆固醇、胆酸钠购自上海源叶生物科技有限公司; 威灵仙总皂苷由安徽大学生命科学院采用棉团铁线莲提取、分离和纯化, 测定威灵仙总皂苷纯度为61.5%; 多烯磷脂酰胆碱胶囊(228 mg/粒)购自赛诺菲(北京)制药有限公司; 戊巴比妥钠购自上海西塘生物科技有限公司; 甲醛溶液购自上海远慕生物科技有限公司; 检测试剂盒采用南京建成生物工程研究所产品; 主要仪器设备: LT202精密电子天平 $200 \text{ g}/0.01 \text{ g}$ 、B600B型医用低速离心机、7020全自动生化分析仪、石蜡切片机、光学显微镜、SHH420恒温水浴箱、Mix II Type 37600漩涡混匀器、连续波长酶标仪。

1.2 方法

1.2.1 建立NASH大鼠模型: 从50只健康清洁级♂SD大鼠中随机抽取14只作为空白组, 剩余的36只作为模型组, 分别予普通饲料和高脂饲料(配方: 82.5%普通饲料+10.0%猪油+2.0%胆固醇+5.0%蛋黄粉+0.5%胆酸钠)喂养16 wk。然后分别于造模期间的第4周末、第8周末随机抽取空白组与模型组各1只, 第12周末与第16周末随机抽取空白组与模型组各2只, 下腔静脉采血测定谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)水平, 于肝右叶中央部位取适量肝组织, 行HE染色后在光镜下观察肝脏脂肪变、炎症和纤维化的情况, 综合评估实验性NASH大鼠模型是否成功建立^[5]。

1.2.2 干预方案: 实验性NASH大鼠模型建立成

功后, 将剩余的30只原模型组大鼠随机分成: 模型组10只、易善复组10只、威灵仙总皂苷组10只; 剩余的8只原空白组大鼠作为空白组。分别给予易善复 $[195.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 3 mL、威灵仙总皂苷 $[50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 3 mL、0.9%NaCl注射液3 mL, 灌胃干预8 wk。

1.2.3 大鼠血清采集及指标测定: 剖杀大鼠前禁食禁饮24 h, 3%戊巴比妥钠 $0.10-0.15 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 行腹腔麻醉, 然后下腔静脉采血测定血清总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 血清T-AOC测定步骤严格按照大鼠血清分光光度法试剂盒说明书进行操作, 血清MDA测定步骤严格按照大鼠血清硫代巴比妥酸荧光法试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 大鼠肝脏采集及指标测定: 于肝右叶中央部取 $0.2-0.3 \text{ g}$ 肝脏组织, 捣碎、离心, 取上清液测定MDA含量及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 肝组织MDA测定步骤严格按照大鼠血清硫代巴比妥酸荧光法试剂盒说明书进行操作, GSH-Px与CAT测定步骤严格按照分光光度法试剂盒说明书进行操作, SOD测定步骤严格按照盐酸羟胺法试剂盒说明书进行操作。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析。定量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 统计方法采用 t 检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 建模结果 大鼠一般状况观察: 随着造模时间的推进, 模型组大鼠逐渐出现皮毛光泽度变差, 活动量减少, 食欲降低, 饮水量增加, 大便变软、变稀等情况, 而空白组大鼠毛发整齐有光泽, 活动力强, 进食饮水量正常, 大便秘性状正常等。大鼠转氨酶和血脂指标变化: 随着造模时间的推进, 模型组的AST、ALT、TC、TG呈逐渐升高趋势, 空白组的AST、ALT、TC、TG未见明显升高。模型组的AST、ALT、TC和TG都明显高于空白组, 两组的AST、ALT、TC、TG相比较, 差异都有统计学意义($P = 0.000, 0.002, 0.000, 0.023$)(表1)。大鼠肝脏观察: 肉眼观察: 模型组肝脏表面光泽度差,

表 1 空白组和模型组AST、ALT、TC、TG的差异 ($n=6$)

检测	空白组	模型组	P值
AST(U/L)	122.50 ± 7.29	205.67 ± 26.83	0.000
ALT(U/L)	39.67 ± 6.06	63.33 ± 12.12	0.002
TC(mmol/L)	1.52 ± 0.13	2.51 ± 0.23	0.000
TG(mmol/L)	0.68 ± 0.09	0.84 ± 0.12	0.023

AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油。

色淡黄, 体积增大, 肝脏边缘稍钝, 切之有油腻感; 空白组肝脏表面光滑、质软, 色粉红, 体积适中, 肝脏边缘锐(图1A, B)。光镜观察: 模型组: 16 wk末表现为: IV度肝细胞脂肪变, 肝细胞较多气球样变, 部分门管区少量炎细胞浸润及小叶内多数灶状坏死, 炎症分级达2级, 未见肝纤维化。空白组: 均未见明显肝细胞脂肪变或者气球样变或者炎症坏死或者肝纤维化(图1C, D)。

2.2 干预结果 大鼠一般情况观察: 经灌胃干预后, 易善复组、威灵仙总皂苷组大鼠食欲欠佳、活动量少、皮毛不光整情况较模型组有所改善; 但各组大鼠体质量增加都相对放缓; 空白组大鼠进食饮水量无异常、活动力正常、毛发较为光整。模型组、易善复组、威灵仙总皂苷组大鼠大便性状仍旧软、稀, 饮水仍较多, 3组间无明显差别且与造模期间无明显区别; 空白组大便性状正常。各组大鼠血清T-AOC、MDA和肝组织MDA、GSH-Px、CAT、SOD的测定结果: 干预结束后, 空白组血清T-AOC、MDA和肝组织MDA、GSH-Px、CAT、SOD的含量与模型组相比, 差异具有显著统计学意义($P<0.01$), 而分别与易善复组、威灵仙总皂苷组相比, 差异不具有统计学意义(均 $P>0.05$); 模型组血清T-AOC、MDA和肝组织MDA、GSH-Px、CAT、SOD的含量分别与易善复组、威灵仙总皂苷组相比, 差异具有显著统计学意义(均 $P<0.01$); 易善复组血清T-AOC、MDA和肝组织MDA、GSH-Px、CAT、SOD的含量与威灵仙总皂苷组相比, 差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表2)。

3 讨论

NASH是以肝细胞丧失、脂肪变性、气球样变、炎症坏死及纤维化形成特征的病理状

态^[6]。胰岛素抵抗、脂肪酸代谢障碍、线粒体功能障碍、氧化应激以及脂肪细胞因子网络的调节紊乱等是引起肝脂肪变性直至进展至NASH的重要原因, 然而对于这些因素是如何相互作用并引起NASH的分子发病机制尚不完全清楚^[7]。

威灵仙为临床常用中药, 味辛咸、性温, 具有祛风除湿、通络止痛、消痰散结之功效, 可用于治疗多种疾病, 威灵仙总皂苷是威灵仙的有效成分之一。威灵仙中所发现的大多数皂苷的苷元均为齐墩果酸, 而齐墩果酸对多种原因引起的急慢性肝损伤有显著保护作用, 并可抑制细胞外基质在受损肝脏中的沉积而减轻肝纤维化程度^[8], 表明了齐墩果酸具有较强的保肝、抗肝纤维化、抗肝硬化等药理作用。齐墩果酸可能通过对抗肝星状细胞收缩, 使缩小的肝窦直径有所恢复, 减少了肝内血流阻力, 从而在增加了肝内微循环血流量的同时, 降低了门脉压力, 从而达到抗肝硬化的目的^[9]。齐墩果酸还可显著降低血糖^[10], 而其同分异构体熊果酸还能显著改善胰岛素敏感性, 降低血脂水平, 改善肝脏组织脂肪变性和炎症反应^[11]。

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内高活性分子如活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)产生过多而超出抗氧化系统的清除能力, 氧化系统和抗氧化系统失衡, 从而导致组织损伤。ROS是氧自由基和非自由基的含氧物的总称。ROS可以攻击生物膜而引发脂质过氧化损伤。NASH时, 功能障碍的线粒体产生大量ROS, 导致肝细胞受损。体内的抗氧化防御体系主要包括抗氧化酶和非酶性抗氧化剂, 前者如SOD、CAT、GSH-Px和其他血红素蛋白过氧化物酶, 后者如谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素E、维生素C、 β -胡萝卜素、硒、白蛋白、乳铁蛋白、结合珠蛋白等。人体内各种抗氧化大分子、抗氧化小分子和酶的总水平体现了人体的T-AOC。在氧化应激状态下, 机体内的ROS等氧化剂和SOD等抗氧化剂失衡, 此时ROS便可攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸而引发脂质过氧化损伤, 不但通过链式和链式支链反应放大活性氧的作用, 而且产生一些有害的脂质过氧化终产物, 如MDA等, 这些产物可以弥散至细胞或细胞外的靶标而放

■ 创新盘点

威灵仙总皂苷有效改善NASH大鼠氧化应激的疗效与多烯磷脂酰胆碱相当, 可为临床应用威灵仙总皂苷防治NASH提供一定的科学依据和价值。

应用要点

本文引用多篇权威性的文章, 提供了大量有价值的信息, 对NASH的临床治疗研究有一定的应用价值.

表 2 各组间血清T-AOC、MDA和肝组织MDA、GSH-Px、CAT、SOD的含量 (mean ± SD)

分组	n	血清		肝组织			
		T-AOC (U/mL)	MDA (nmol/g组织)	MDA (nmol/g组织)	GSH-Px (U/mg组织)	CAT (U/mg组织)	SOD (U/mg组织)
空白组	8	10.60 ± 1.94	4.90 ± 1.05	10.15 ± 1.50	201.66 ± 30.97	26.78 ± 2.21	216.99 ± 23.87
模型组	10	7.61 ± 2.05 ^b	8.85 ± 1.76 ^b	291.18 ± 95.63 ^b	148.40 ± 18.73 ^b	16.73 ± 4.34 ^b	163.36 ± 16.45 ^b
易善复组	10	10.44 ± 2.68 ^c	6.41 ± 2.63 ^c	246.30 ± 52.12 ^c	201.09 ± 29.89 ^c	22.20 ± 3.99 ^c	210.41 ± 41.15 ^c
威灵仙总皂苷组	10	10.13 ± 1.50 ^c	6.41 ± 1.59 ^c	211.31 ± 28.68 ^c	195.71 ± 28.30 ^c	21.31 ± 4.24 ^c	220.34 ± 39.65 ^c

^bP<0.01 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 模型组. T-AOC: 总抗氧化能力; MDA: 丙二醛; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; CAT: 过氧化氢酶; SOD: 超氧化物歧化酶.

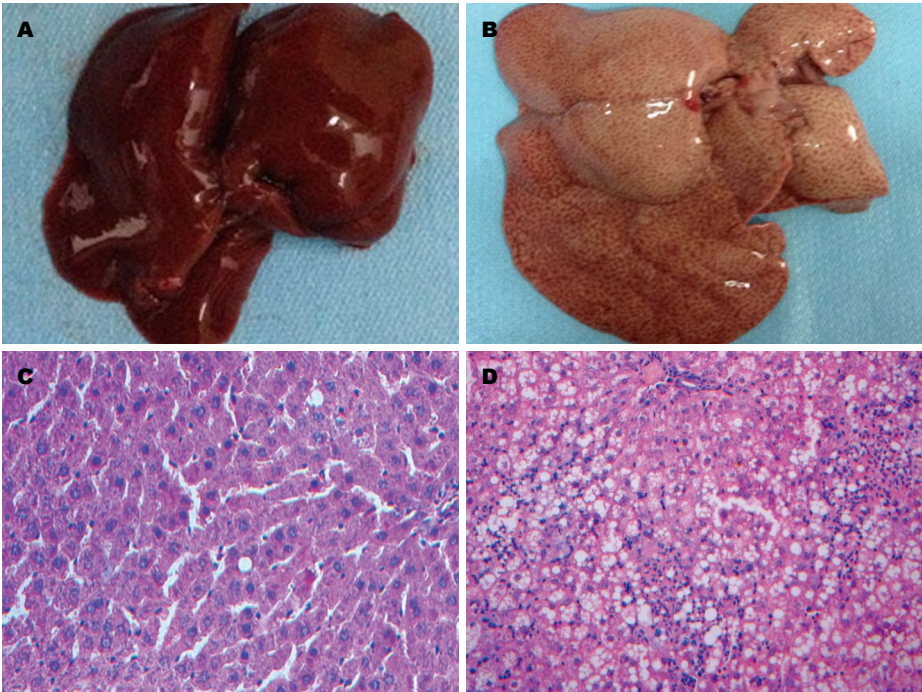


图 1 16 wk末模型组与空白组. A: 空白组大鼠肝脏; B: 模型组大鼠肝脏; C: 空白组光学观察(×200); D: 模型组光学观察(×200).

大氧化应激损害^[12], 严重破坏生物膜、蛋白质、核酸等大分子物质, 导致细胞肿胀、坏死. MDA的含量反映机体脂质过氧化的程度, 也间接反应肝损伤的程度^[13-15]. 本研究发现大鼠长期高脂饮食致脂质在肝脏沉积, 肝脏摄取脂肪酸过多, 氧化应激、脂质过氧化反应增强, MDA产物增加, 导致肝细胞受损; 过多的MDA耗竭SOD、CAT、GSH-Px等抗氧化因子, 总抗氧化能力下降, 使氧化剂与抗氧化剂之间的动态平衡失调; 由于

高脂饮食等病因的持续存在, 氧化应激、脂质过氧化反应进一步增强, MDA对肝细胞损伤加重, 病变呈持续进展, 可见氧化应激、脂质过氧化参与了NASH大鼠的发生及发展过程. 威灵仙总皂苷可减少NASH大鼠血清和肝组织MDA的产生, 从而减弱氧化应激的损害, 同时可增加血清T-AOC和肝组织GSH-Px、CAT、SOD的释放, 从而提高机体抗氧化能力, 最终使NASH得到一定程度的缓解. 威灵仙总皂苷有效改善NASH大鼠氧化应激的疗效与易善复

相当, 可为临床应用威灵仙总皂苷防治NASH提供一定的科学依据和价值。

4 参考文献

- 1 Björnsson E, Angulo P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1023-1030 [PMID: 17710666 DOI: 10.1080/00365520701514529]
- 2 de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]
- 3 Shi S, Jiang D, Dong C, Tu P. Triterpene saponins from *Clematis mandshurica*. *J Nat Prod* 2006; 69: 1591-1595 [PMID: 17125227]
- 4 徐先祥, 夏伦祝, 戴敏, 彭代银. 威灵仙总皂苷抗炎镇痛作用研究. *中药药理与临床* 2005; 21: 34-35
- 5 王伟. 威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠内毒素血症的疗效观察. 昆明: 昆明医科大学, 2014
- 6 叶江锋, 琚坚, 王伟, 赵钰鑫. 威灵仙多糖对实验性NASH大鼠血清IL-17、TNF- α 水平和肝脏病理改变的干预作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4864-4870
- 7 方文军, 陆帅, 陈寒蓓, 苏青. 非酒精性脂肪性肝病患者的炎症细胞因子水平与氧化应激参数的变化. *同济大学学报(医学版)* 2014; 35: 71-75
- 8 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展. *抗感染药学* 2012; 9: 13-19
- 9 刘昌辉, 黄小桃, 李颖仪, 郑侠. 齐墩果酸对肝星状细胞收缩的抑制作用及其机制研究. *中药新药与临床药理* 2012; 23: 606-609
- 10 Pérez Gutiérrez RM, Vargas Solis R, Garcia Baez E, Gallardo Navarro Y. Hypoglycemic activity of constituents from *Astianthus viminalis* in normal and streptozotocin-induced diabetic mice. *J Nat Med* 2009; 63: 393-401 [PMID: 19484331 DOI: 10.1007/s11418-009-0343-7]
- 11 张杰, 吴淑艳, 王琳, 朱德增. 熊果酸对胰岛素抵抗大鼠肝脏组织PTP-1B, IRS-2mRNA表达的影响. *江苏中医药* 2010; 42: 69-71
- 12 杨正强. 丙丁酚对大鼠实验性非酒精性脂肪性肝炎的作用研究. 天津: 天津医科大学, 2007
- 13 Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz O, Akcay F, Karakok M. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 57-62 [PMID: 15038668]
- 14 毛晓娟, 俞建顺, 李建霜, 高凯, 严茂祥, 陈芝芸. 沙鼠非酒精性脂肪性肝病形成中氧化应激及细胞因子的变化及意义. *中国比较医学杂志* 2015; 25: 28-32
- 15 Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, A-Kader HH. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12082-12101 [PMID: 25232245 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12082]

同行评价

本文对研究NASH具有重要的学术价值和临床指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



外源性巨噬细胞对小鼠细菌性腹膜炎的治疗作用

刘娜娜, 欧希龙, 郑中伟, 伍建业

■背景资料

细菌注射入小鼠静脉中不引起严重感染和死亡, 而注入腹腔则会引起死亡, 是因为入血的细菌主要被体内巨噬细胞完整吞噬并清除, 不加重炎症反应, 而腹腔起主要作用的是中性粒细胞, 其在杀灭细菌后很快死亡, 同时释放炎症因子而加重炎症反应。细菌性腹膜炎的症状多是由炎症因子引起, 早期抗生素治疗可杀灭细菌, 但细菌死亡时会释放大量毒素, 加重全身炎症反应。因此需要一种既能清除细菌又不加重全身炎症反应的治疗方法。

刘娜娜, 郑中伟, 伍建业, 常州市第三人民医院消化内科 江苏省常州市 213000

欧希龙, 东南大学附属中大医院消化内科 江苏省南京市 210000

常州市第三人民医院院级基金资助项目, No. SY201308

作者贡献分布: 此课题由刘娜娜与欧希龙设计; 动物模型制作由刘娜娜操作完成; 数据分析与论文写作由刘娜娜完成; 郑中伟与伍建业给予指导。

通讯作者: 欧希龙, 主任医师, 210000, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学附属中大医院消化内科. ouxilong@126.com

收稿日期: 2016-01-04

修回日期: 2016-01-15

接受日期: 2016-01-25

在线出版日期: 2016-03-08

Therapeutic effects of exogenous macrophages in mice with bacterial peritonitis

Na-Na Liu, Xi-Long Ou, Zhong-Wei Zheng, Jian-Ye Wu

Na-Na Liu, Zhong-Wei Zheng, Jian-Ye Wu, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Xi-Long Ou, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to the Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: the Third People's Hospital of Changzhou, No. SY201308

Correspondence to: Xi-Long Ou, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to the Southeast University, 87 Dingjiaqiao, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. ouxilong@126.com

Received: 2016-01-04

Revised: 2016-01-15

Accepted: 2016-01-25

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To determine the therapeutic effects of exogenous macrophages (U937) in mice with bacterial peritonitis.

METHODS: Sixty mice were randomized into three groups. Group A received injections of *E. coli* suspension and PBS. Group B received injections of *E. coli* suspension and gentamycin. Group C received injections of *E. coli* suspension and activated U937 cells. All dosages, included median lethal dose (LD50) of *E. coli* and maximum safe doses of activated U937 cells and gentamycin, were determined by pre-tests.

RESULTS: The weight and general condition of mice in groups B and C were significantly better than those of group A ($P < 0.05$). The fatality rate in groups B and C was lower than that of group A. Compared with group C, general condition and weight of mice in group B were better. The fatality rate in group B was 0, while that of group C was 20% ($P < 0.01$).

CONCLUSION: As a treatment for bacterial peritonitis, exogenous macrophages (U937) are better than gentamycin.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bacterial peritonitis; *E. coli*; Macrophages; Gentamycin; Fatality rate

Liu NN, Ou XL, Zheng ZW, Wu JY. Therapeutic

■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

effects of exogenous macrophages in mice with bacterial peritonitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1076-1081 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1076>

摘要

目的: 研究腹腔注射外源性巨噬细胞对细菌性腹膜炎小鼠转归的影响, 探讨巨噬细胞对细菌性腹膜炎小鼠的治疗作用, 并与抗生素的治疗作用进行比较。

方法: 预实验确定了大肠杆菌浓度的半数致死量、激活的U937细胞的最大安全浓度及大肠杆菌敏感的庆大霉素最大安全剂量。60只小鼠被随机分为: A组PBS液对照组, B组庆大霉素组, C组激活U937细胞组。观察每组小鼠的体质量变化、一般情况及死亡情况。

结果: 激活U937细胞或庆大霉素注射的小鼠体质量明显大于PBS液的对照组($P<0.05$), 一般情况比对照组好($P<0.05$), 死亡率明显降低; 此外激活U937细胞组小鼠体质量明显大于庆大霉素组($P<0.05$), 一般情况比庆大霉素组好($P<0.05$), 注射细菌和激活U937细胞的小鼠无死亡, 而注射细菌和庆大霉素的小鼠死亡率为20.0%($P<0.01$)。

结论: 腹腔注射外源性巨噬细胞对小鼠细菌性腹膜炎有治疗作用, 可能优于腹腔注射庆大霉素的治疗作用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 细菌性腹膜炎; 大肠杆菌; 巨噬细胞; 庆大霉素; 死亡率

核心提示: 巨噬细胞可完整的吞噬细菌并将其消化在细胞内, 避免细菌毒素和炎性因子的释放, 可有效杀灭细菌和减轻炎症反应。腹腔注射巨噬细胞可有效治疗小鼠细菌性腹膜炎, 其效果可能优于抗生素。

刘娜娜, 欧希龙, 郑中伟, 伍建业. 外源性巨噬细胞对小鼠细菌性腹膜炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1076-1081 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1076.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1076>

0 引言

细菌性腹膜炎是常见的急性腹膜炎, 常继发于

肝硬化腹水、腹腔内脏器穿孔、脏器的损伤破裂、肠壁坏死等, 引起腹膜炎的细菌多为消化系的常驻菌群, 以大肠杆菌最多见, 其次是厌氧菌、链球菌及肺炎双球菌等。根据患者的抵抗力、感染的严重程度和治疗情况, 可发展为局限性腹膜炎, 也可扩散发展为弥漫性腹膜炎。弥漫性腹膜炎时由于腹腔内细菌感染、细菌移位、内毒素血症等, 常可导致全身炎症反应综合征, 引起心肺功能受损, 出现感染性休克, 严重者可发生多器官功能障碍综合征而危及生命^[1]。早期抗菌素治疗可提高存活率, 但使用抗菌素后会使细菌大量死亡并释放出毒素, 会造成或加重全身中毒现象, 使死亡危险性增加^[2]。因此需要一种既能清除细菌又不造成全身中毒反应的治疗方法, 来改善患者的预后。

动物实验意外发现, 将大肠杆菌、肺炎双球菌注射入小鼠的静脉中, 并不造成严重感染和死亡, 但同样数量的细菌注射入小鼠腹腔, 则会使小鼠在72 h内死亡。结合国内外研究发现, 进入血液的细菌主要是被体内巨噬细胞(最重要的是肝脏Kupffer细胞)吞噬并清除^[3], 这一过程并不造成严重的中毒反应, 其原因是入侵的细菌可被巨噬细胞完整吞噬并消化在细胞内, 避免了中性粒细胞、细菌内毒素及炎性因子的释放^[4]。而在腹腔起主要作用的是中性粒细胞, 其数量有限, 且在吞噬细菌后会很快死亡, 并释放大量炎性因子而加重全身炎症反应。故本文通过注射外源性巨噬细胞至细菌性腹膜炎小鼠腹腔, 以期达到治疗细菌性腹膜炎的作用, 并与抗生素进行比较。

1 材料和方法

1.1 材料 实验用CD2健康♂小鼠购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场。选用6-7周龄CD2健康♂小鼠, 体质量20-25 g, 共60只。细胞株来源于人单核细胞系的U937细胞株由英国利物浦大学王国祯教授实验室赠送。U937细胞呈悬浮生长, 激活后才变成巨噬细胞, 呈贴壁生长, 可分泌炎性因子并获得吞噬能力。将复苏的U937细胞培养至有足够的细胞数(通过细胞计数板计数, 达到 10^7 - 10^8 /mL), 室温保存不超过2 h。大肠杆菌菌株(111121201)由东南大学附属中大医院检验科从腹膜炎患者的腹水中培养得到。并且3次标本获得同样的细菌, 经过鉴定储备用。本实验使用的大肠杆菌菌株为111121201。

■ 研究前沿

巨噬细胞在机体对抗入侵细菌中的作用越来越重要, 本文主要研究通过外源性巨噬细胞增强腹腔吞噬能力, 有效清除细菌, 减少炎性因子释放, 有效减轻腹膜炎症状及全身炎症反应, 将成为细菌性腹膜炎研究的新方向。但对于外源性巨噬细胞在体内的存活时间、分布, 是否会迁移至其他组织器官, 以及是否分泌炎性因子及其功能等仍需进一步研究。

■ 相关报道

Bilzer等研究的Kupffer细胞在机体防御机制中的作用指出Kupffer细胞占全部巨噬细胞的70%,是机体最大最主要的清道夫,对防御肠源和血源性细菌入侵、清理体内细胞碎片等,起到重要的作用。Whyte等研究的通过U937细胞激活变为巨噬细胞,U937细胞来源于人单核细胞器,激活前为悬浮生长,激活后贴壁生长,具有强大的吞噬能力。

表 1 分组情况及巨噬细胞和抗生素对腹腔入侵细菌小鼠体质量的影响

分组	注射途径	注射物质	注射剂量 (μL)	处理前体质量 (g)	处理后体质量 (g)	处理后与处理前 差值
A组	腹腔	细菌+PBS液	细菌100, PBS液100	22.40 ± 0.85	20.62 ± 0.73	-1.78 ± 0.22
B组	腹腔	细菌+庆大霉素	细菌100, 庆大霉素100	22.38 ± 0.76	22.85 ± 0.83	0.47 ± 0.20
C组	腹腔	细菌+激活U937细胞	细菌100, 细胞100	22.38 ± 0.75	23.98 ± 0.82	1.60 ± 0.31

表 2 处理前各组小鼠一般情况分布 (n = 20)

分组	小鼠一般情况				
	++++	+++	++	+	-
A组	20	0	0	0	0
B组	20	0	0	0	0
C组	20	0	0	0	0

++++: 小鼠活动、觅食和对刺激的反应极佳,同正常无干预小鼠; +++: 小鼠活动良好,活动次数及觅食量略减少,对刺激反应强; ++: 小鼠活动一般,活动次数及觅食量减少,对刺激反应一般; +: 小鼠活动较差,活动次数及觅食量明显减少,对刺激有反应,但较弱; -: 小鼠一般情况极差,蜷缩状态,基本无活动,进食量极少,对刺激基本无反应。

实验选用的抗生素是庆大霉素(2 mL/8万单位),为通过药敏试验测定的对大肠杆菌(菌株为111121201)敏感的抗生素中的一种。

1.2 方法 60只小鼠随机分为3组,每组20只,实验分组及注射物质如表1。每组20只小鼠,实验前用电子天平称量每只小鼠体质量,按表1中小鼠分组情况及注射物质对每只小鼠进行处理,于处理后1 wk称量小鼠体质量,观察小鼠活动、觅食一般情况及小鼠死亡情况,记录小鼠死亡时间。如有死亡小鼠,称量死亡时的小鼠体质量。

实验选用大肠杆菌的浓度为预实验中确定的腹腔注射细菌的最佳剂量 2.0×10^6 CFU/mL,即腹腔注射可使50.0%小鼠死亡的细菌浓度。预实验发现当细菌与巨噬细胞比例为1:5,即巨噬细胞浓度为 1.0×10^7 /mL时,腹腔注射巨噬细胞和细菌不引起小鼠死亡,为实验所需的对小鼠细菌性腹膜炎有治疗作用的最佳巨噬细胞浓度。

统计学处理 实验中所有数据采用SPSS17.0统计软件进行分析。实验结果中计量资料以mean±SD表示,多组均数间比较采用单因素方差分析,两两组间比较采用q检验。等级变量资料采用非参数的秩和检验,多个独立

样本比较采用Kruskal-Wallis检验,两个独立样本比较采用Mann-Whitney检验,配对资料比较采用Wilcoxon符合秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结论

2.1 激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠体质量的影响 腹腔注射激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠体质量的影响如表1。处理前各组小鼠体质量无显著性差异($P > 0.05$),与处理前比较,细菌和巨噬细胞组及细菌与抗生素组小鼠体质量明显增加($P < 0.05$),细菌和PBS液组明显降低($P < 0.05$),且处理后细菌和巨噬细胞组重于细菌+庆大霉素、细菌+PBS液组($P < 0.05$),细菌+庆大霉素组重于细菌+PBS液组($P < 0.05$)。处理后各组小鼠体质量增加或减轻的趋势如图1。

2.2 激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠一般情况的影响 评价小鼠一般情况的观察项目包括小鼠的活动、觅食情况及对受刺激反应:细菌分别与PBS液、激活U937细胞和庆大霉素不同物质注射时,处理前和处理后各组小鼠一般情况如表2和图2。处理前小鼠为一般情况极好的正常无干预小鼠,各组小鼠比较无显著性差异($P > 0.05$),处理后各组小鼠一般情况不完全相同($P < 0.05$),经两两比较后A、B、C各组小鼠一般情况均不相同($P < 0.05$),且各组与处理前比较亦均不相同($P < 0.05$),由图2可见C组一般情况最好,B组次之,A组最差。

2.3 激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠死亡情况的影响 腹腔注射激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠死亡情况的影响如表3。本实验选用的是腹腔注射可使50.0%小鼠死亡的细菌浓度(2.0×10^6 CFU/mL)和不引起腹腔入侵细菌小鼠死亡的巨噬细胞浓度(1.0×10^7 /mL)。C组小鼠无死亡,B组小鼠死亡率为20.0%,A组为50.0%,即腹腔注射激

表 3 激活U937细胞或庆大霉素对细菌性腹膜炎小鼠死亡情况的影响 ($n = 20$)

分组	小鼠死亡数及具体时间							合计	死亡率(%)
	24 h	48 h	72 h	4 d	5 d	6 d	7 d		
A组	2	6	2	0	0	0	0	10	50.0
B组	2	2	0	0	0	0	0	4	20.0
C组	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0

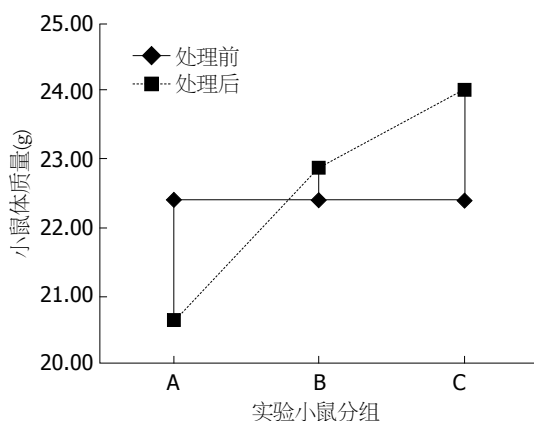


图 1 腹腔注射不同物质对小鼠体质量的影响。

活U937细胞或庆大霉素均可降低细菌性腹膜炎小鼠的死亡率, 且注射细菌和激活U937细胞组小鼠死亡率显著低于注射细菌和庆大霉素组($P < 0.01$).

3 讨论

细菌性腹膜炎时出现的症状多是由细胞炎性因子引起的^[5], 炎性细胞因子在细菌感染和内毒素血症中起到了重要作用, 参与炎症反应的细胞因子有干扰素、GM-CSF、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)等. 细胞炎性因子是巨噬细胞和其他宿主细胞对细菌或细菌产物发生反应后产生的, 在腹腔渗出液中浓度高^[6]. 细菌性腹膜炎最初是一个感染过程, 继而是一个炎症过程, 重症腹膜炎时表现为体内细胞因子TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8过度表达^[7], 由于大量有害细胞因子的分泌, 器官功能受损, 进一步发展成多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭, 可使病情更为严重, 细胞因子升高的程度与腹膜炎的预后直接相关性^[8].

中性粒细胞处于机体抵御感染的第一线, 在机体抵御各种感染源的过程中起到了重要的作用, 但是同时也参与了各种炎症反应的病理过程. 中性粒细胞释放的花生四烯酸可

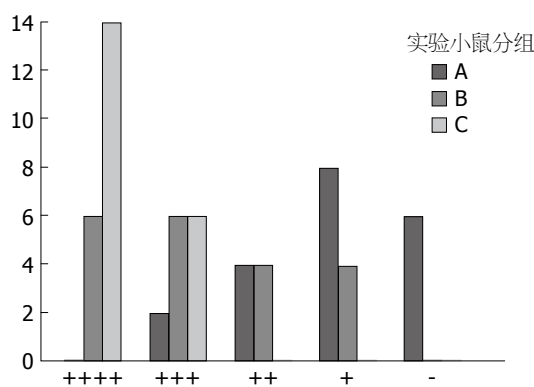


图 2 处理后各组小鼠一般情况分布. +++++: 小鼠活动、觅食和对刺激的反应极佳, 同正常无干预小鼠; +++: 小鼠活动良好, 活动次数及觅食量略减少, 对刺激反应强; ++: 小鼠活动一般, 活动次数及觅食量减少, 对刺激反应一般; +: 小鼠活动较差, 活动次数及觅食量明显减少, 对刺激有反应, 但较弱; -: 小鼠一般情况极差, 蜷缩状态, 基本无活动, 进食量极少, 对刺激基本无反应.

转变为血栓素和前列腺素, 引起炎症反应, 此外在吞噬细菌时能产生大量细胞毒性效应分子, 在吞噬过程中脱颗粒, 释放一系列溶酶体酶类, 造成血管和周围组织损伤^[9]. 单核巨噬细胞系统, 是体内具有强烈吞噬能力的巨噬细胞系统, 其中肝脏的Kupffer细胞占全身全部巨噬细胞的70%, 是机体内最大最主要的清道夫, 对防御肠源和血源性细菌入侵, 清理体内细胞碎片, 甚至血红蛋白的降解产物都起到关键性作用^[10]. 巨噬细胞可完整的吞噬细菌, 并将其消化在细胞内, 避免了细菌毒素和炎性因子的释放, 可有效杀灭细菌及减轻炎症反应. 在腹膜炎时, 腹腔中起主要作用的是中性粒细胞, 会在吞噬细菌后很快死亡, 同时释放大量的炎性细胞因子, 加重炎症反应. 而腹腔内的巨噬细胞来自于血中单核细胞, 当有炎症时, 单核细胞和中性粒细胞一样被激活而进入腹腔^[11], 但其数量有限, 没有能力清除腹腔内的细菌. 因此我们通过增加腹腔局部的巨噬细胞数量来抵御腹腔入侵的细菌, 减轻全身炎症反应. 向腹腔增加的巨噬细胞可吞噬细菌和中性

应用要点

本文为细菌性腹膜炎的治疗提供了新的思路, 通过进一步研究外源性巨噬细胞对机体的影响以及产生炎性因子的情况, 在将来有望用于临床治疗中. 对于严重感染, 抗生素治疗无效的腹膜炎患者, 可采用外源性巨噬细胞增加腹腔吞噬能力, 减轻全身炎症反应.

■ 同行评价

本文主要研究腹腔注射外源性巨噬细胞对细菌性腹膜炎小鼠的治疗作用, 实验设计基本合理, 有一定的新颖性。

粒细胞, 并将其降解在细胞内, 减少内毒素、血管活性物质等毒性介质的释放, 在此过程中也分泌炎症因子, 但对全身中毒现象的作用远不如中性粒细胞来得急促^[12]。此外有研究^[13]表明, 与中性粒细胞的接触可抑制巨噬细胞产生炎症因子。

实验室培养的巨噬细胞有很多, 最常用的一种细胞是U937细胞株^[14]。U937细胞来源于人的单核细胞系, 激活后具有强大的吞噬能力, 常用来研究细胞的吞噬能力^[15]。由于激活后不会再继续增殖, 又是来源于人的细胞, 最终会被小鼠免疫系统清除, 因此本实验选用U937细胞作为外源性巨噬细胞。实验中, 我们使用腹腔注射可使50%小鼠死亡的大肠杆菌浓度制备小鼠细菌性腹膜炎模型, 向腹腔注射外源性巨噬细胞, 结果显示, 腹腔注射巨噬细胞可明显降低细菌性腹膜炎小鼠的死亡率, 改善小鼠的一般情况, 减轻炎症反应时的消耗, 使腹膜炎小鼠的体质量增加, 并且随着腹腔注射的巨噬细胞浓度的增加, 腹膜炎小鼠的死亡率逐渐下降, 一般情况改善越多, 小鼠体质量增加越多, 当达到一定浓度时(本实验中为 $1.0 \times 10^7/\text{mL}$, 细菌与细胞比例为1:5), 可完全逆转腹膜炎小鼠的死亡, 并极大改善小鼠的觅食、活动等一般情况。从而说明腹腔注射外源性巨噬细胞, 增加细菌性腹膜炎小鼠腹腔的吞噬能力, 可有效控制细菌感染, 减轻全身炎症反应。本实验中我们也将腹腔注射巨噬细胞和抗生素对小鼠细菌性腹膜炎的治疗作用进行了比较研究, 结果显示, 腹腔注射抗生素虽可降低腹膜炎小鼠的死亡率, 但不能完全逆转小鼠的死亡, 而腹腔注射外源性巨噬细胞完全可逆转小鼠的死亡。因此, 腹腔注射巨噬细胞和抗生素对细菌性腹膜炎小鼠均有治疗作用, 而巨噬细胞的治疗作用可能优于抗生素。临床腹膜炎多采取两种抗菌素联合用药, 本实验只选用了一种对大肠杆菌敏感的抗生素, 尚不能完全肯定巨噬细胞的治疗作用一定强于抗菌素联合用药, 还有待进一步研究。

近年来吞噬作用在机体对抗细菌入侵的作用越来越受到重视^[16]。根据本次实验研究的结果, 使用外源性巨噬细胞, 增加腹腔的吞噬能力, 及时清除入侵的细菌和死亡的粒细胞, 减少炎症因子及毒性效应分子的释放, 将会有效减轻组织损伤和全身炎症反应, 从而降低细

菌性腹膜炎小鼠的死亡率。这将成为细菌性腹膜炎研究的新方向, 为今后开拓治疗细菌性腹膜炎的新疗法提供理论和物质基础。然而激活的U937细胞也会分泌炎症细胞因子, 其对腹膜炎小鼠的炎症反应和死亡是否会有影响, 以及这些炎症因子种类和功能的确定仍需进一步研究。此外, 注射到腹腔的外源性巨噬细胞是否会迁移到其他组织器官, 以及在体内的存活时间尚不清楚, 这些问题直接关系到新疗法的可行性。因此, 尚需对腹腔注射的外源性巨噬细胞在体内迁移、分布及存活时间, 以及其产生的炎症因子及功能等进行详细的研究。

4 参考文献

- 1 Koulouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1042-1049 [PMID: 19266595 DOI: 10.3748/wjg.15.1042]
- 2 Holzheimer RG. The significance of endotoxin release in experimental and clinical sepsis in surgical patients—evidence for antibiotic-induced endotoxin release? *Infection* 1998; 26: 77-84 [PMID: 9561376 DOI: 10.1007/BF02767765]
- 3 Cousens LP, Wing EJ. Innate defenses in the liver during *Listeria* infection. *Immunol Rev* 2000; 174: 150-159 [PMID: 10807514 DOI: 10.1034/j.1600-0528.2002.017407.x]
- 4 Hirakata Y, Tomono K, Tateda K, Matsumoto T, Furuya N, Shimoguchi K, Kaku M, Yamaguchi K. Role of bacterial association with Kupffer cells in occurrence of endogenous systemic bacteremia. *Infect Immun* 1991; 59: 289-294 [PMID: 1987043]
- 5 Gürlich R, Maruna P, Pesková M, Cermák J, Chachkhiani I, Frasko R. [Cytokines in the diagnosis of peritoneal inflammation]. *Rozhl Chir* 2000; 79: 585-588 [PMID: 11265325]
- 6 Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, Prudhomme M, De La Coussaye JE. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 569-576 [PMID: 12356803 DOI: 10.1093/jac/dkf167]
- 7 Fröhlich D, Eiber RM, Jochum M, Billing A. Perioperative pattern of peritoneal interleukin 8, tumour necrosis factor- α , and granulocyte elastase release in human secondary peritonitis. *Cytokine* 1997; 9: 288-292 [PMID: 9112338 DOI: 10.1006/cyto.1996.0166]
- 8 van Till JW, van Veen SQ, den Broeder V, Bresser P, Lutter R, Out TA, Schultz MJ, Gouma DJ, Boermeester MA. Compartmental apoptosis and neutrophil accumulation in severe peritonitis. *J Surg Res* 2010; 164: 321-328 [PMID: 20036382 DOI: 10.1016/j.jss.2009.09.020]
- 9 Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 672-686 [PMID: 7996043]
- 10 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer

- cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186 [PMID: 17105582 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x]
- 11 Topley N, Mackenzie RK, Williams JD. Macrophages and mesothelial cells in bacterial peritonitis. *Immunobiology* 1996; 195: 563-573 [PMID: 8933157 DOI: 10.1016/S0171-2985(96)80022-2]
 - 12 Kantari C, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Contrib Microbiol* 2008; 15: 118-146 [PMID: 18511859 DOI: 10.1159/000136335]
 - 13 Holub M, Cheng CW, Mott S, Wintermeyer P, van Rooijen N, Gregory SH. Neutrophils sequestered in the liver suppress the proinflammatory response of Kupffer cells to systemic bacterial infection. *J Immunol* 2009; 183: 3309-3316 [PMID: 19641138 DOI: 10.4049/jimmunol.0803041]
 - 14 Whyte J, Roberts AD, Morley KA, Sharp RJ, Marsh PD. Phagocytosis of mycobacteria by U937 cells: a rapid method for monitoring uptake and separating phagocytosed and free bacteria by magnetic beads. *Lett Appl Microbiol* 2000; 30: 90-94 [PMID: 10728569 DOI: 10.1046/j.1472-765x.2000.00701.x]
 - 15 Kurlander RJ, Gartrell JE. The binding and processing of monoclonal human IgG1 by cells of a human macrophage-like cell line (U937). *Blood* 1983; 62: 652-662 [PMID: 6882918]
 - 16 Djaldetti M, Salman H, Bergman M, Djaldetti R, Bessler H. Phagocytosis--the mighty weapon of the silent warriors. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 421-431 [PMID: 12112425 DOI: 10.1002/jemt.10096]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

定标组织活检评价中西医结合优化方案治疗慢性萎缩性胃炎的疗效

熊萍香, 熊江琴, 林智平, 杨德平, 王 荣

■背景资料

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是消化系统的一种常见病、慢性病, 属于癌前疾病, 但目前单纯的西医治疗效果并不够理想, 寻找一种有效的治疗方法, 对减少胃癌的发生有着重要的临床意义。

熊萍香, 熊江琴, 林智平, 杨德平, 王荣, 南昌市中西医结合医院消化内科 江西省南昌市 330003

熊萍香, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

江西省卫计委中医药科研基金资助项目, No. 2013A025

作者贡献分布: 课题设计由熊江琴与熊萍香完成; 研究过程由熊江琴、熊萍香、林智平、杨德平及王荣完成; 数据分析由熊萍香与林智平完成; 论文写作由熊萍香完成。

通讯作者: 熊萍香, 副主任医师, 硕士生导师, 330003, 江西省南昌市八一大道90号, 南昌市中西医结合医院消化内科。
xpx70625658@163.com

收稿日期: 2015-12-30
修回日期: 2016-01-22
接受日期: 2016-01-31
在线出版日期: 2016-03-08

Evaluation of efficacy of optimized combined Chinese-Western medicine therapy for chronic atrophic gastritis by marking targeting biopsy

Ping-Xiang Xiong, Jiang-Qin Xiong, Zhi-Ping Lin, De-Ping Yang, Rong Wang

Ping-Xiang Xiong, Jiang-Qin Xiong, Zhi-Ping Lin, De-Ping Yang, Rong Wang, Department of Gastroenterology, Nanchang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Nanchang 330003, Jiangxi Province, China

Supported by: Fund of Jiangxi Provincial Health and Family Planning Commission, No. 2013A025

Correspondence to: Ping-Xiang Xiong, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanchang Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, 90 Bayi Road, Nanchang 330003, Jiangxi Province, China. xpx70625658@163.com

■同行评议者

周彤, 教授, 主任医师, 川北医学院附属医院普通外科

Received: 2015-12-30

Revised: 2016-01-22

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To explore the effectiveness of optimized combined Chinese-Western medicine therapy for chronic atrophic gastritis (CAG) by marking targeting biopsy.

METHODS: One hundred and fifty-five patients with CAG were included in the study, of whom 125 (including 33 with liver-stomach disharmony, 31 with spleen-stomach damp-heat, 32 with spleen-stomach deficiency-coldness, and 29 with stomach-yin deficiency) were assigned to receive routine Western medicine treatment plus optimized Chinese medicine therapy (treatment group), and 30 were assigned to receive routine Western medicine treatment only (control group). Marking targeting biopsy was performed to compare patients' pathology before and after the treatment.

RESULTS: At 12 wk after the treatment, the total effective rate was 81.8% (27 patients) in the liver-stomach disharmony subgroup, 83.9% (26 patients) in the spleen-stomach damp-heat subgroup, 78.1% (25 patients) in the spleen-stomach deficiency-coldness subgroup, 86.2% (25 patients) in the stomach-yin deficiency subgroup, and 53.3% (16) in the control group. Patients in the treatment group had greater improvement in clinical symptoms, gastroscopic findings and pathology than

those in the control group, and there was a significant difference between the two groups in the total effective rate ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Combined Chinese-Western therapy is an effective therapy for chronic atrophic gastritis. Marking targeting biopsy enables the comparison of histopathologic findings, providing a good method for clinical outcome monitoring and therapeutic evaluation.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Combined Chinese-Western medicine; Optimized treatment; Marking targeting biopsy

Xiong PX, Xiong JQ, Lin ZP, Yang DP, Wang R. Evaluation of efficacy of optimized combined Chinese-Western medicine therapy for chronic atrophic gastritis by marking targeting biopsy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1082-1086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1082.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1082>

摘要

目的: 探讨定标组织活检评价中西医结合优化方案治疗慢性萎缩性胃炎的疗效。

方法: 临床选择慢性萎缩性胃炎患者155例, 治疗组125例, 其中肝胃不和型33例, 脾胃湿热型31例, 脾胃虚寒型32例, 胃阴不足型29例; 对照组30例; 5组均给予常规西医治疗, 4组治疗组在此基础上加上中药优化方案给予相应中药辨证施治, 同时通过定标活检技术取得病理标本并进行治疗前后病理比较。

结果: 5组治疗12 wk后, 肝胃不和组总有效率27例(占81.8%), 脾胃湿热组总有效率26例(占83.9%), 脾胃虚寒组总有效率25例(占78.1%), 胃阴不足组总有效率25例(占86.2%), 对照组16例(占53.3%)。4组治疗组在改善临床症状、胃镜表现及病理表现等方面均优于对照组, 其临床总有效率与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

结论: 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎较单纯西医治疗效果显著, 定标活检技术使病理组织学结果更具有可比性, 是临床转归监测和疗效评价的良好方法。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 中西医结合; 优化治疗; 定标组织活检

核心提示: 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效肯定, 定标活检技术是临床转归监测和疗效评价的良好方法, 两者结合, 对减少胃癌的发生有一定的临床价值。

熊萍香, 熊江琴, 林智平, 杨德平, 王荣. 定标组织活检评价中西医结合优化方案治疗慢性萎缩性胃炎的疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1082-1086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1082.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1082>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上一种常见的消化系统疾病, 以胃黏膜萎缩、固有腺体减少或消失为特征, 也是一种难治病, 属于癌前疾病, 积极监测及治疗这类疾病, 有助于减少胃癌的发生。但目前单纯的西医治疗效果并不够理想, 而根据辨证施治的中西医结合方法有其突出的优势。南昌市中西医结合医院于2013-10/2015-10对CAG患者在西医治疗基础上给予中药“优化方案”进行治疗, 并采用定标活检技术对CAG病变部位进行监测, 取得较好疗效。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-10/2015-10南昌市中西医结合医院消化科门诊的155例患者, 所有病例均通过胃镜及病理诊断为CAG, 将患者分为治疗组及对照组, 其中治疗组125例, 对照组30例, 治疗组又根据证型分4组: 肝胃不和型33例, 男17例, 女16例, 平均年龄43.43岁, 平均病程5.42年; 脾胃湿热型31例, 男17例, 女14例, 平均年龄42.23岁, 平均病程5.61年; 脾胃虚寒型32例, 男18例, 女14例, 平均年龄43.11岁, 平均病程5.39年; 胃阴不足型29例, 男14例, 女15例, 平均年龄41.89岁, 平均病程5.54年; 对照组30例, 男16例, 女14例, 平均年龄42.56岁, 平均病程5.48年。两组在性别、年龄、病程等方面比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。西医纳入标准: 参考2012年上海制定的《中国慢性胃炎共识意见》, 经内镜检查及病理证实为CAG^[1]。所有患者均自愿参加, 并签署知情同

■ 研究前沿

CAG的西医治疗效果不佳, 基于此, 中西医结合治疗成为CAG治疗的研究热点。另普通活检术很难准确地在一位点取得标本, 使疗效评估存在一定的偏差, 同一位点的准确取检是评估疗效的关键技术。

■ 相关报道

长期以来, 辛军、高东五等专家学者运用中医理论对CAG的病因病机、诊断辨证、治则方药、基础实验等方面进行了广泛而卓有成效的研究, 证实了中西医结合在萎缩性胃炎治疗中的优势。

■ 创新盘点

本文通过中西医结合优化方案治疗CAG,并采用定标活检技术对其进行临床转归监测和疗效评价,两者结合,对胃癌前疾病的治疗、降低胃癌的发生具有一定的临床价值。

意书。中医纳入标准:参考2011年在天津制定的《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》^[2],根据中医辨证将CAG分为以下4型:(1)肝胃不和型;(2)脾胃湿热型;(3)脾胃虚寒型;(4)胃阴不足型。排除标准:(1)严重心肺功能不全者;(2)不能耐受胃镜者;(3)依从性差者。硫糖铝悬浮液,120 mL:24 g,批号:国药准字H10960186,广东华南药业集团有限公司;麦滋林颗粒,10 g×15袋,批号:H20091052,日本寿制药株式会社;莫沙必利,5 mg×24片,批号:国药准字H19990315,江苏豪森药业股份有限公司;奥美拉唑肠溶胶囊,20 mg×7粒,批号:国药准字H10950086,常州四药制药有限公司;阿莫西林胶囊,0.25 mg×20粒,国药准字H23023294,哈药集团三精明水药业有限公司;克拉霉素缓释片,0.5 g×3片,批号:国药准字H20031041,江苏恒瑞股份有限公司;枸橼酸铋钾胶囊,0.3 g×40粒,批号:国药准字H10920098,丽珠集团丽珠制药厂;中药配方颗粒,广东一方制药有限公司。

1.2 方法

1.2.1 胃镜及病理检查:所有患者治疗前后均行胃镜检查,检查前签署胃镜检查及定标活检知情同意书,然后经胃镜钳道插入带针头的定标活检钳,选取胃窦、胃体、胃角及可疑病灶,张开钳口,将针头刺入黏膜下层,每个部位注射0.1-0.3 mL的定标液(医用印度墨主要成分:碳酸铝悬液),宜透见黏膜下标记即可,注射完毕即取检组织,送快速尿素酶进行幽门螺旋菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测及病理检查。治疗12 wk后,在原标记点再次活检取材进行病理复查,确保活检组织取自同一部位。

1.2.2 治疗:5组均给予硫糖铝悬浮液、麦滋林颗粒、莫沙必利口服。*H. pylori*阳性者,按指南采用四联疗法进行抗*H. pylori*治疗10 d:奥美拉唑肠溶胶囊20 mg/次,阿莫西林胶囊1.0 g/次,克拉霉素缓释片0.5 g/次,枸橼酸铋钾胶囊0.6 g/次,均2次/d。4组治疗组在一般西医治疗的基础上加服中药配方颗粒治疗。5组均以治疗12 wk为1疗程。中药分别按南昌市中西医结合医院中药“优化方案”给予相应辨证施治:(1)肝胃不和型:治则:疏肝理气,和胃降逆。方药:柴胡、香橼、莱菔子、当归、白芍、紫苏梗、佛手、茯苓、甘草、川楝子、香附、白芍、刺楸皮、白花蛇舌草各1包;(2)脾胃湿热

型:治则:清热化湿,和中醒脾。方药:黄连、厚朴、法半夏、茯苓、枳实、枇杷叶、佩兰、滑石、连翘、莱菔子、薏苡仁、白芍、刺楸皮、白花蛇舌草各1包;(3)脾胃虚寒型:治则:温中健脾,和胃止痛。方药:黄芪、桂枝、白芍、茯苓、陈皮、法半夏、太子参、白术、乌药、炮姜、砂仁、炙甘草、白芍、刺楸皮、白花蛇舌草各1包;(4)胃阴不足型:治则:养阴健脾,益胃止痛。方药:地黄、石斛、枸杞子、当归、麦冬、北沙参、佛手、甘草、浙贝母、川楝子、煅瓦楞子、白芍、刺楸皮、白花蛇舌草各1包。均1剂/d,分早晚2次温水冲服。

1.2.3 疗效标准:参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》(2011年,天津)的疗效评定标准^[2]。治愈:临床症状完全消失,胃镜复查显示胃黏膜颜色正常、萎缩现象消失,病理检查显示腺体萎缩、肠化或异型增生现象复常或消失;显效:临床主要症状消失,次要症状基本消失,胃镜复查显示胃黏膜红白相间,以红为主,未见蓝色血管,病理检查显示腺体萎缩、肠化或异型增生减轻2个级度以上;有效:临床主要症状明显减轻,次要症状较前好转,胃镜复查显示胃黏膜灰白区范围缩小,黏膜下蓝色血管可见,病理检查显示腺体萎缩、肠化或异型增生程度减轻1个级度;无效:临床症状无改善或加重,胃镜复查显示萎缩现象无改善或范围扩大,病理检查腺体萎缩程度或范围无改善或加重。总有效率=(治愈+显效+有效)/总病例数×100%。

统计学处理 应用SPSS18.0统计软件分析,多组等级资料整体分析采用Kruskal Wallis *H* 检验,后续组间两两比较采用Nemenyi检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5组*H. pylori*感染情况 肝胃不和组*H. pylori*阳性者16例(占48.5%),脾胃湿热组*H. pylori*阳性者14例(占45.2%),脾胃虚寒组*H. pylori*阳性者15例(占46.9%),胃阴不足组*H. pylori*阳性者14例(占48.3%),对照组*H. pylori*阳性者13例(占43.3%),4组治疗组与对照组*H. pylori*感染情况无统计学差异。

2.2 5组治疗后总有效率情况 治疗12 wk后,肝胃不和组总有效率27例(占81.8%),脾胃湿热组

■ 应用要点

中西医结合优化方案治疗CAG,优势明显,并采用中药配方颗粒服用方便,增加患者的依从性,同时定标活检技术是临床转归监测和疗效评价的良好方法。操作简单,易于临床推广应用。

表 1 5组总有效率比较 $n(\%)$

分组	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率	秩均值	χ^2 值	P 值
肝胃不和组	33	8(24.2)	12(30.3)	7(21.2)	6(18.2)	27(81.8)	84.65 ^a		0.019
脾胃湿热组	31	7(22.6)	11(35.5)	8(25.8)	5(16.1)	26(83.9)	83.65 ^a		0.027
脾胃虚寒组	32	9(28.1)	10(31.3)	6(18.8)	7(21.9)	25(78.1)	84.33 ^a		0.021
胃阴不足组	29	6(20.7)	10(34.5)	9(31.3)	4(13.8)	25(86.2)	82.50 ^a		0.039
对照组	30	3(10.0)	5(16.7)	8(26.7)	14(46.7)	16(53.3)	53.75	11.6751	0.020 ¹

^a $P < 0.05$ vs 对照组. ¹ P 值及 χ^2 值为整个治疗组与对照组比较所得.

总有效率26例(占83.9%), 脾胃虚寒组总有效率25例(占78.1%), 胃阴不足组总有效率25例(占86.2%), 对照组16例(占53.3%). 5组间疗效经Kruskal Wallis H 检验比较, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 经Nemenyi检验进行两两比较可知, 肝胃不和组、脾胃湿热组、脾胃虚寒组、胃阴不足组4组疗效均优于对照组, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$). 肝胃不和组、脾胃湿热组、脾胃虚寒组、胃阴不足组4组间两两差异均无统计学意义(表1).

3 讨论

CAG是消化系统的常见病, 起病缓慢, 病程长, 病情迁延难愈, 临床表现缺乏特异性, 往往与病变程度不一致. 大多数患者表现为胃脘部胀满不适、嘈杂、反酸、嗳气、食欲不振, 有的伴有腹泻、便秘, 甚至部分出现消瘦、贫血、舌炎、脆甲等表现. 胃镜下显示为胃黏膜颜色变淡, 黏膜下血管显露, 黏膜皱襞变平, 黏膜脆易出血. 病理组织可见胃黏膜的腺体减少或消失, 不同程度的肠上皮化生、异型增生, 而不完全性大肠上皮化生及中度以上异型增生者癌变几率增加, 故1978年萎缩性胃炎已被世界卫生组织列为胃癌前状态, 其癌变率约为2%-5%^[3]. 在我国, 胃癌发病率在所有恶性肿瘤中占12.67%^[4]. 因此, 积极监测及治疗这类病变, 对减少胃癌的发生有着的重要临床意义.

目前为止, CAG病因仍不十分清楚, 治疗困难. 西医多以抗 $H. pylori$ 、改善胃动力和黏膜保护剂及对症治疗为主, 但其治疗效果并不显著. 根据本研究数据, 萎缩性胃炎患者 $H. pylori$ 的感染率大约在40%-50%左右, 但部分患者 $H. pylori$ 清除后症状并未明显改善, 胃镜及病理改善也不甚理想, 提示萎缩性胃炎是多

种因素所致. 黏膜保护剂仅能缓解部分症状, 难以根本性改善胃黏膜萎缩, 而且长期使用易导致便秘等不良反应.

中医中药是我国的传统医学, 其优势是辨证施治, 使治疗方法个体化而取得最佳疗效. 长期以来, 国内外专家学者运用中医理论对CAG的病因病机、诊断辨证、治则方药、基础实验等方面进行了广泛而卓有成效的研究^[5-12], 证实了中医中药在萎缩性胃炎治疗中的优势. CAG在中医属于“胃痞”、“胃痛”范畴, 正虚邪实为其基本病机, 病因多为饮食劳倦, 情志内伤, 六淫入侵, 药毒损伤等^[12]. 本研究根据CAG的不同证型, 在西医的基础上结合中药优化方案进行个性化治疗, 并采用中药配方颗粒, 服用方便, 安全性高, 增加了患者的依从性. 通过中西医结合辨证施治, 结果显示, 治疗组无论在临床症状、胃镜还是病理等方面疗效均优于对照组, 进一步表明CAG的中西医结合治疗较单纯的西医治疗效果更为显著^[13,14].

由于CAG病灶多呈灶性分布的特点, 应用普通活检术很难准确地在同一位点取得标本, 从而影响病理组织学的可比性, 使疗效评估的准确性存在一定的偏差. 针对此种现状, 孙蕾民等^[15]于2001年首先提出定标活检技术: 采用特制的定标活检钳进行活检, 同时在同一点染色标定, 以便复检时识别. 孙蕾民等^[15]将医用印度墨(Pelikan, Hanower, 德国)经稀释和消毒后作为定标活检时的染色剂. 之后许多学者将该项技术应用于消化道黏膜疾病的疗效考核中^[16-19]. 本研究中采用定标活检技术对CAG病变部位进行监测, 即在同一部位定期反复取检, 使病理组织学结果更具有可比性. 实践表明: 定标活检不仅保留了内镜活检这种最直接有效的监测方法, 并且可以精确的在同一位点上

■名词解释

CAG: 是指胃黏膜表面反复受到损害后导致的黏膜固有腺体萎缩, 甚至消失, 胃黏膜变薄, 并常伴有肠上皮化生, 炎性反应及不典型增生, 是一种多致病因素性疾病及癌前病变.

同行评价

本文介绍了一种新技术用于评价中西医结合优化方案治疗CAG, 优势明显, 比较具有可行性和科学性, 在临床上有一定的应用价值。

反复取检, 所获得的病理结论是最准确、最客观的, 可信度也是最高的。

通过本研究结果显示, 中西医结合治疗CAG优势明显, 定标活检技术使病理组织学结果更具有可比性, 是临床转归监测和疗效评价的良好方法。两者结合, 对胃癌前疾病的治疗、降低胃癌的发生具有良好的临床价值。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海). 中国医学前沿杂志 2013; 5: 44-54
- 2 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年, 天津). 现代消化及介入诊疗 2012; 17: 172-177
- 3 Weck MN, Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1083-1094 [PMID: 16775164 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0931]
- 4 郑朝旭, 郑荣寿, 陈万青. 中国2009年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 327-332
- 5 杨炳权. 从肝论治慢性萎缩性胃炎128例. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 67
- 6 夏雨. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎45例临床观察. 中国医药指南 2012; 10: 300-301
- 7 周阿高, 李琰. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎文献荟萃分析. 中国实验方剂学杂志 2010; 16: 120-123
- 8 秦艳龙. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展. 中医临床研究 2013; 5: 119
- 9 李振荣. 中医治疗慢性萎缩性胃炎临床观察. 当代医学 2011; 17: 4-5
- 10 张勤生. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎的临床效果分析. 中国现代药物应用 2013; 7: 66
- 11 谢焕文. 慢性萎缩性胃炎中医治疗研究进展. 四川中医 2013; 31: 153
- 12 高东五, 刘小卫, 陈万军. 慢性萎缩性胃炎的诊断及中西医结合治疗. 临床和实验医学杂志 2012; 11: 748-749
- 13 孔岩君, 李勇, 李文林, 刘皓, 魏睦新. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎疗效的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1982-1986
- 14 幸军, 冯青青, 李春安, 樊拖迎. 中西医结合治疗萎缩性胃炎肠上皮化生临床观察. 临床荟萃 2011; 26: 1546-1547
- 15 孙蕾民, 姒建敏, 樊宇靖. 一步法内镜标定活检的实验研究. 中华消化杂志 2006; 26: 488-489
- 16 朱雅碧, 黎红光, 尚惺杰, 陈光兰, 汪望月. 定标活检技术评价瑞巴派特联合胃复春对慢性萎缩性胃炎疗效. 中国内镜杂志 2009; 6: 569-576
- 17 赵岚. 胃黏膜定标活检技术临床应用价值探讨. 杭州: 浙江大学, 2008
- 18 吴益群, 林琪, 尹雪, 沃海娜, 蒋素敏. 食管黏膜定标活检术临床应用分析. 现代实用医学 2013; 25: 246-247
- 19 黄尔炯. 定标活检评价铝碳酸镁联合叶酸治疗慢性萎缩性胃炎疗效. 杭州: 浙江大学, 2011

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



运用固本攻毒法治疗晚期胃癌90例

张新峰, 乔翠霞, 程旭峰, 王怀璋, 刘琦

张新峰, 王怀璋, 郑州大学附属肿瘤医院中医内科 河南省郑州市 450008

乔翠霞, 河南省中医药研究院附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450003

程旭峰, 河南中医学院一附院乳腺科 河南省郑州市 450000

刘琦, 河南中医学院科研科 河南省郑州市 450000

张新峰, 主治医师, 中西医结合防治肿瘤的基础与临床研究.

河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201304099

作者贡献分布: 此课题由张新峰负责收集病例、试验观察及撰写论文; 乔翠霞统计分析; 刘琦提供试验用药; 王怀璋负责临床试验设计; 程旭峰负责查阅文献录入数据.

通讯作者: 王怀璋, 主任医师, 450008, 河南省郑州市东明路127号, 郑州大学附属肿瘤医院中医内科.
whz_1320@126.com

收稿日期: 2015-12-15

修回日期: 2016-01-18

接受日期: 2016-01-23

在线出版日期: 2016-03-08

Treatment of advanced gastric cancer using Guben Gongdu therapy: Analysis of 90 cases

Xin-Feng Zhang, Cui-Xia Qiao, Xu-Feng Cheng, Huai-Zhang Wang, Qi Liu

Xin-Feng Zhang, Huai-Zhang Wang, Department of Integrated TCM & Western Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, He'nan Province, China

Cui-Xia Qiao, Department of Oncology, He'nan Institute of Traditional Chinese Medicine Research Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan Province, China

Xu-Feng Cheng, Department of Mammary Gland

Diseases, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Qi Liu, Scientific Research Section of He'nan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Supported by: He'nan Provincial Medical Science and Technology Research Program, No. 201304099

Correspondence to: Huai-Zhang Wang, Chief Physician, Department of Integrated TCM & Western Medicine, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, 127 Dongming Road, Zhengzhou 450008, He'nan Province, China. whz_1320@126.com

Received: 2015-12-15

Revised: 2016-01-18

Accepted: 2016-01-23

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the short-term curative effect and security of Guben Gongdu therapy combined with S-1 + cisplatin (ECX) in patients with gastric cancer (GC).

METHODS: This study included 90 patients with gastric cancer who were randomly divided into a treatment group and a control group. The control group received the ECX regimen alone: S-1 25 mg/m² orally, 2/d, d1-21; cisplatin 75 mg/m² intravenous infusion, d1; 28 d/cycle. The treatment group received ECX chemotherapy combined with Guben Gongdu therapy. The incidence of adverse reactions was evaluated after the recent completion of the second cycle.

RESULTS: In the control group, partial response (PR) was achieved in 6 (13.33%)

背景资料

胃癌严重威胁着人类的健康, 胃癌患者不能耐受化疗不良反应和耐药导致复发转移是死亡的主要原因, 中医药在减轻胃癌化疗不良反应、增强疗效方面具有独特的优势.

同行评议者

李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科

■ 相关报道

对于胃癌或是胃癌术后的患者, 采取常规化疗预防复发转移是临床重要的治疗手段, 但往往因化疗不良反应较大而中断; 中医理论认为胃癌复发转移的根本原因是患者正气亏虚, 体内癌毒未尽。

cases, stable disease (SD) was achieved in 10 (22.22%) cases, 29 (64.44%) patients had progressive disease (PD), and the overall disease control rate was 35.56%. In the treatment group, PR was achieved in 9 (20.00%) cases, SD was achieved in 17 (37.78%) cases, 19 (42.22%) patients had PD, and the overall disease control rate was 57.78%. There was a significant difference in the short-term curative effect between the two groups ($P < 0.05$). Compared to the control group, the rates of the abnormal routine blood tests, nausea and vomiting in the treatment group were significantly decreased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Guben Gongdu therapy can improve the short-term curative effect and the incidence of side effects of chemotherapy in patients with gastric cancer.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; S-1+ Cisplatin regimen; Guben Gongdu therapy

Zhang XF, Qiao CX, Cheng XF, Wang HZ, Liu Q. Treatment of advanced gastric cancer using Guben Gongdu therapy: Analysis of 90 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1087-1091 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1087.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1087>

■ 摘要

目的: 评价运用固本攻毒法联合替吉奥+顺铂方案化疗治疗晚期胃癌的近期疗效及安全性。

方法: 随机纳入符合试验标准的胃癌患者90例。对照组给予替吉奥+顺铂方案: 替吉奥25mg/m², bid, po, d1-21; 顺铂75 mg/m²静脉滴注, d1; 28 d/周期。治疗组行替吉奥+顺铂方案化疗联合固本攻毒法治疗; 两组均在第二周期完成后评价两组患者近期疗效评价及不良反应发生率改善情况。

结果: (1)近期疗效方面: 对照组患者部分缓解6例(13.33%), 稳定10例(22.22%), 进展29例(64.44%), 总体疾病控制率(disease control rate, DCR)35.56%; 治疗组患者部分缓解9例(20.00%), 稳定17例(22.22%), 进展19例(42.22%), DCR为57.78%; 两组近期临床疗效差异有统计学意义($P < 0.05$); (2)安全性方面: 与对照组比较, 治疗组血常规异常、恶心和

呕吐的发生率明显降低($P < 0.05$)。

结论: 运用固本攻毒法联合替吉奥+顺铂方案治疗晚期胃癌, 近期疗效增加, 化疗不良反应发生率降低, 从而达到增效减毒之目的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 替吉奥+顺铂方案; 固本攻毒法

核心提示: 如何减轻或防止胃癌化疗的不良反应、提供疗效, 是目前胃癌临床研究的热点和难点之一。本课题组认为晚期胃癌患者不能耐受化疗不良反应, 是导致化疗疗效降低甚至失败、并最终导致死亡的重要因素, 体内癌毒未尽。本文旨在对固本攻毒法联合化疗对晚期胃癌患者的近期疗效及安全性进行评估。

张新峰, 乔翠霞, 程旭峰, 王怀璋, 刘琦. 运用固本攻毒法治疗晚期胃癌90例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1087-1091
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1087.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1087>

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在恶性肿瘤中居第2位, 死亡率居第3位^[1]; 严重威胁着国人的健康。对于不能根治的晚期胃癌及术后复发转移胃癌患者, 临床多采用以化疗为主的内科综合治疗, 但其疗效仍不理想, 中位生存时间仅11 mo左右^[2]。晚期胃癌患者不能耐受化疗不良反应, 是导致化疗疗效降低甚至失败、并最终导致死亡的重要因素^[3], 如何减轻和防治化疗的不良反应、提供化疗疗效, 是目前胃癌临床研究的热点和难点之一。本课题组认为晚期胃癌患者不能耐受化疗, 最终复发转移的根本原因是患者正气亏虚, 体内癌毒未尽^[4]; 近年来运用中医固本攻毒法联合“替吉奥+顺铂”方案治疗晚期胃癌, 增强了患者对化疗的耐受性, 提高了临床疗效。本文旨在运用固本攻毒法联合化疗对晚期胃癌患者近期疗效及安全性进行评估。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-03/2015-03就诊于河南省肿瘤医院及河南省中医药研究院的均经病理学检查确诊胃癌患者90例; 预期生存时间>3 mo, 采取分层随机化法分为两组, 治疗组45例, 年龄59.38岁±13.40岁, 对照组45例, 年龄55.96岁±

■ 创新盘点

运用固本攻毒法可减轻采取常规化疗往往因化疗不良反应较大, 而中断治疗的弊端, 最终延缓复发转移, 减轻不良反应, 提高生存质量。

表 1 治疗前两组胃癌患者的临床基线数据 [$n = 45$, $n(\%)$]

基线资料	治疗组	对照组	P 值
性别			0.670
男	25(55.56)	27(60.00)	
女	20(44.44)	18(40.00)	
肿瘤分型			0.459
乳头状癌	4(8.89)	3(6.67)	
黏液腺癌	35(77.78)	38(84.44)	
印戒细胞癌	6(13.33)	4(8.89)	
TNM分期			0.667
IIIb期	17(37.78)	19(42.22)	
IV期	28(62.22)	26(57.78)	
ECOG评分			0.660
0	28(62.22)	30(66.67)	
1	17(37.78)	15(33.33)	
2	0	0	

11.53岁。两组患者间一般临床资料在年龄、性别、年龄、TNM分期、等方面比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。纳入标准: (1)经胃镜或术后学诊断为胃癌; (2)患者血、尿常规、肝、肾功能及心电图无显著异常; (3)未合并糖尿病、心血管、肝肾和造血系统等严重原发疾病者; (4)所有患者均自愿签署知情同意书。排除标准: (1)合并其他肿瘤, 或过敏体质; (2)不愿意接受中药治疗; (3)因各种原因不能完成本试验而中途退出者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 中医药治疗: 固本攻毒法, 处方: 黄芪、西洋参、女贞子各30 g, 全蝎6 g, 蟾皮10 g, 熟地、茯苓、白术、法半夏各15 g, 甘草6 g, 以上药物浸泡30 min, 水煎200 mL, 每天1剂, 早晚分服, 2个周期全程服用。化疗方案: 替吉奥+顺铂方案: 替吉奥25 mg/m², bid, po, d1-21; 顺铂75 mg/m²静脉滴注, d1; 28 d/周期^[5]。治疗组从化疗当天开始运用固本攻毒法中药治疗, 对照组只采取化疗, 两组患者化疗期间均给予胃复安、地塞米松和托烷司琼等止吐, 泮托拉唑钠保胃等相应的对症处理。2周期后评价近期疗效、化疗不良作用。

1.2.2 观察指标及疗效判定标准: (1)近期疗效评价: 按世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤客观疗效评价标准^[6]。完全缓解(complete response, CR): 所有可见病变完全消失并维持4 wk以上。部分缓

解(partial response, PR): 肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少50%以上, 维持4 wk以上; 稳定(stable disease, SD): 肿瘤病灶两径乘积缩小<25%, 或增大<25%, 无新病灶出现; 病变进展(progressive disease, PD): 肿瘤病灶两径乘积增大>25%, 或出现新病灶。CR+PR+SD为疾病控制率(disease control rate, DCR); (2)根据WHO抗癌药物不良反应各项指标进行评估。

统计学处理 数据用SPSS17.0统计软件进行分析, 计量数据以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料的比较采用卡方检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效评价 经治疗后, 两组患者临床疗效比较如表2所示, 治疗组患者PR 9例, SD 17例, PD 19例, 有效率为57.78%; 对照组患者PR 6例, 无变化10例, PD 29例, 有效率为35.56%。经统计分析结果发现, 两组近期临床疗效差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗组明显优于对照组。

2.2 不良反应各项指标评价 2周期治疗完成后对两组患者不良反应进行评价。与对照组比较, 治疗组在血常规、恶心及呕吐等方面差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)(表3)。

3 讨论

胃癌属于中医“反胃”、“胃脘痛”等范畴; 《医宗全鉴》阐述胃癌病机为“胃、小肠、大肠三府热结不散, 灼伤津液也; 胃之上口为贲门……贲门干枯, 则放出腐化之道路狭隘, 故食入反出为翻胃也”; 故其病机属邪实正虚。我临床中也发现, 胃癌患者, 癌毒日久内结中焦, 损伤脾胃; 手术、放疗及化疗药物, 更进一步加重脾胃损伤, 最终至脾胃运化失调, 气血生化乏源, 导致邪实正虚之证。

本课题组根据临床实践并结合文献报道, 认为肿瘤患者尤其是胃癌患者多是正虚邪盛, 提出胃癌迁移不愈的病机以正气虚损和癌毒未尽为主, 临床治疗在补其虚同时更要注意防止癌毒复发^[7], 即治疗当采用固本攻毒之法, 组方如下: 黄芪、西洋参、女贞子各30 g, 全蝎6 g, 蟾皮10 g, 熟地、茯苓、白术、法半夏各15 g, 甘草6 g。本方取四君子汤补脾益气之

应用要点

中医药已成为减轻恶性肿瘤化疗不良反应、提高化疗疗效的重要手段。

■名词解释

固本攻毒法：中医理论指导下，胃癌的病机在正虚邪盛阶段，采用顾护人体之正气，祛除余留之毒邪，方可病去，正气存内，邪不可干。

表 2 两组患者近期临床疗效评价 [n = 45, n(%)]

分组	CR	PR	SD	PD	DCR(%)
治疗组	0(0.00)	9(20.00)	17(37.78)	19(42.22)	57.78 ^a
对照组	0(0.00)	6(13.33)	10(22.22)	29(64.44)	35.56

^aP<0.05 vs 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部份缓解; SD: 稳定; PD: 病变进展; DCR: 疾病控制率.

表 3 两组患者治疗前后不良反应各项指标对比 (n = 45)

不良反应	治疗组			对照组		
	I – II 级	III–IV 级	发生率(%)	I – II 级	III–IV 级	发生率(%)
血常规异常	7	2	20.00 ^b	17	4	46.67
恶心、呕吐	7	0	15.56 ^a	15	2	37.78
肝功能损伤	7	3	22.22	6	3	20.00
末梢神经毒性	5	0	11.11	6	0	13.33

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组.

义，配合解毒攻毒药物治疗胃癌。方中黄芪补气升阳，西洋参益气生津、补血，补脾胃之阴阳，共为君药；女贞子、熟地、茯苓、白术健脾益气、养阴补血，全蝎、蟾皮，化痰解毒散结，共为臣药；半夏降逆消痞，使诸药补而不滞，甘草调和诸药，共为君臣佐使之药；全方共凑益气养阴补血扶正，解毒散结抗肿瘤之效。现代药理学研究表明方中黄芪^[8]、西洋参^[9]、茯苓^[10]、女贞子^[11]、熟地黄^[12]、半夏^[13]、白术^[14]、全蝎^[15]、蟾皮^[16,17]、甘草^[18]均具有一定的抗肿瘤疗效。本研究采取固本攻毒法配合替吉奥+顺铂方案治疗晚期胃癌，结果显示，固本攻毒中药可增强化疗疗效，提高疾病控制率，减轻替吉奥引起的血液毒性及恶心、呕吐等不良反应。

4 参考文献

1 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 1-10

2 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]

3 Song S, Chie EK, Kim K, Lee HJ, Yang HK, Han SW, Oh DY, Im SA, Bang YJ, Ha SW. Postoperative chemoradiotherapy in high risk locally advanced gastric cancer. *Radiat Oncol J*

2012; 30: 213-217 [PMID: 23346541 DOI: 10.3857/roj.2012.30.4.213]

4 乔翠霞, 凌昌全. 凌昌全治疗中晚期胃癌临证经验. 辽宁中医杂志 2011; 12: 2336-2337

5 Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, Vynnychenko I, Garin A, Lang I, Falcon S. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1547-1553 [PMID: 20159816]

6 Ades F, Yamaguchi N. WHO, RECIST, and immune-related response criteria: is it time to revisit pembrolizumab results? *Ecancermedscience* 2015; 9: 604 [PMID: 26715941 DOI: 10.3332/ecancer.2015.604]

7 李振华. 中华名老中医经验传承宝库(第2卷). 北京: 中医古籍出版社, 2013

8 解庆东, 赵慧男. 黄芪抗肿瘤机制研究与临床应用. 医药导报 2003; 22: 109

9 喻春皓, 王冲之, 袁钧苏. 西洋参抗癌研究进展-以结直肠癌为研究范例. 药理学报 2013; 48: 986-992

10 郭晨旭, 钱军. 茯苓对胃癌细胞株SGC-7901的侧群细胞增殖的影响. 中国临床药理学与治疗学 2014; 19: 1222-1226

11 李璘, 邱蓉丽, 程革, 施樱樱, 韩莹, 高羽, 陆茵. 女贞子多糖抗肿瘤作用研究. 中国药理学通报 2008; 24: 1619-1622

12 董静, 吴勃岩, 车艳新, 梁颖, 王雪, 李明珠. 熟地黄多糖诱导H22荷瘤小鼠细胞凋亡作用的研究. 中医药信息 2015; 32: 32-34

13 张建琨, 王英, 刘岐, 姜淑荣. 山东姜半夏多糖含量测定及抗肿瘤实验研究. 医学信息 2015; 28: 99

14 向小庆, 叶红. 白术抗肿瘤作用的研究及应用进展. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 367-370

15 朱宏, 梁良. 全蝎组织提取物抗肿瘤活性的研究. 中华中医药学刊 2014; 12: 3039-3041

- 16 乔翠霞, 张新峰, 蔡小平, 程旭峰. 华蟾素抑制人胃癌BGC-823细胞体外侵袭、迁移的机理. 中成药 2015; 37: 1655-1659
- 17 曾洋, 张爱军, 文筱. 干蟾皮的研究进展. 中国医药科学 2011; 15: 29-31
- 18 王志强, 张秀英, 李文广, 黄双盛, 刘圆圆, 胡腊梅, 侯翠兰, 张小郁. 异甘草素抗肿瘤活性及初步机制研究. 中国药理学通报 2015; 31: 1159-1165

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



同行评价

中医药已成为减轻胃癌化疗、靶向治疗等西医治疗不良反应、提高临床疗效的重要补充。本文中的临床研究以化疗配合固本攻毒中药, 对减轻胃癌化疗后不良反应, 增加临床疗效, 作用肯定, 有一定的临床借鉴价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

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)所有作者均审阅过该文并同意发表, 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、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。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、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、作者复核要点承诺书、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; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

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。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》国外相关文摘与检索系统收录。

地区差异对胃癌疾病特征的影响

弓艳霞, 唐艳萍, 郭丽, 陈洮明, 康丽丽, 牛薇, 王占风, 陈盈, 张婷

背景资料

胃癌是世界及我国常见的恶性肿瘤之一, 其发生是一个多步骤、多因素综合作用的结果。由于地理位置、经济发展、环境饮食等因素的不均衡性, 胃癌在不同地区发病率不一, 并可能呈现出不同的疾病学特征。

弓艳霞, 唐艳萍, 康丽丽, 牛薇, 王占风, 陈盈, 天津市南开医院消化内科 天津市 300100

郭丽, 陈洮明, 张婷, 陇南市第一人民医院消化内科 甘肃省陇南市 746000

弓艳霞, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床和基础研究。

作者贡献分布: 弓艳霞与唐艳萍对此文所作贡献均等; 课题设计由唐艳萍完成; 论文撰写由弓艳霞完成; 临床资料收集及整理由弓艳霞、郭丽、陈洮明、康丽丽、牛薇、王占风、陈盈及张婷共同完成; 统计学分析由弓艳霞、牛薇及王占风共同完成。

通讯作者: 唐艳萍, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 300100, 天津市南开区南开三纬路122号, 天津市南开医院消化内科。
cb1699@sina.com
电话: 022-27435334

收稿日期: 2015-12-05
修回日期: 2016-01-28
接受日期: 2016-01-31
在线出版日期: 2016-03-08

Effect of regional difference on characteristics of gastric cancer

Yan-Xia Gong, Yan-Ping Tang, Li Guo, Tao-Ming Chen, Li-Li Kang, Wei Niu, Zhan-Feng Wang, Ying Chen, Ting Zhang

Yan-Xia Gong, Yan-Ping Tang, Li-Li Kang, Wei Niu, Zhan-Feng Wang, Ying Chen, Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Li Guo, Tao-Ming Chen, Ting Zhang, Department of Gastroenterology, Longnan First People's Hospital, Longnan 746000, Gansu Province, China

Correspondence to: Yan-Ping Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Nankai Hospital, 122 Nankai Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. cb1699@sina.com

Received: 2015-12-05
Revised: 2016-01-28
Accepted: 2016-01-31
Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To analyze the difference in the characteristics of gastric cancer between patients from Nankai District, Tianjin and those from Longnan City of Gansu Province, and to explore the possible influencing factors.

METHODS: Clinical data for gastric cancer patients from the two regions were collected, including incidence, age, gender, family history, precancerous condition, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, gastroscopy, pathology, treatment and so on. A retrospective study was then performed to analyze the difference in disease characteristics.

RESULTS: The incidence of gastric cancer (4.60% vs 5.77%), *H. pylori* detection rate (74.16% vs 55.60%), rate of *H. pylori* infection (50.70% vs 57.95%), onset age (63.09 years ± 9.46 years vs 54.46 years ± 8.87 years), and peak age of onset (60-69 years vs 50-59 years) differed significantly between patients from Nankai District of Tianjin and those from Longnan City of Gansu Province ($P < 0.05$), while the diagnosis rate of early gastric cancer (0.72% vs 0.58%) and the male to female ratio (1.23 : 1 vs 1.25 : 1) showed no significant difference between the two regions ($P > 0.05$). Most of the patients from Longnan City had family histories of cancer, atrophic gastritis and other precancerous conditions. The most common location of gastric cancer was gastric

同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学部; 左秀丽, 主任医师, 博士研究生导师, 山东大学齐鲁医院消化科; 臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科

antrum, and the main pathological type was low differentiation adenocarcinoma in both regions, but their treatment and prognosis were different.

CONCLUSION: Regional differences were found in the incidence and characteristics of gastric cancer. Compared to Longnan region, the incidence of gastric cancer and *H. pylori* infection rate were lower in Nankai district, with a better prognosis due to good patient compliance and active treatment. For patients from Longnan city, the onset age of gastric cancer was younger, the occurrence of gastric cancer had a clear tendency of family history of cancer and most of the patients had precancerous diseases. The differences in the characteristics of gastric cancer may be closely related to factors such as environment, diet, *H. pylori* infection and patient compliance.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Region; Disease characteristics; Influencing factors

Gong YX, Tang YP, Guo L, Chen TM, Kang LL, Niu W, Wang ZF, Chen Y, Zhang T. Effect of regional difference on characteristics of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1092-1097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1092.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1092>

摘要

目的: 对比分析胃癌在天津市南开区及甘肃省陇南市两地区的疾病特征差异性, 并探讨可能的影响因素。

方法: 收集两地区胃癌患者的临床资料, 包括发病率、年龄、性别、家族史、癌前状态、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、胃镜及病理特点、治疗等, 回顾性分析两地区胃癌的不同疾病特征。

结果: 天津市南开区与甘肃省陇南市胃癌发病率分别为4.60%及5.77%, *H. pylori*检测率分别为74.16%及55.60%, 伴随*H. pylori*感染率分别为50.70%及57.95%, 发病年龄分别为63.09岁±9.46岁及54.46岁±8.87岁, 其中高发年龄分别为60-69岁及50-59岁, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。两地区早期胃癌诊断率分别为0.72%及0.58%, 男女发病比分别为1.23:1及1.25:1, 差异无统计学意义

($P>0.05$)。甘肃省陇南市胃癌患者多数存在肿瘤家族史及萎缩性胃炎等癌前状态。两地区胃癌发生部位均以胃窦及低分化腺癌为主, 但患者采取治疗及预后不同。

结论: 胃癌的发病率及疾病特征存在地区差异性, 天津市南开区胃癌的发病率及*H. pylori*感染率低, 患者随诊依从性好, 多数采取手术及化疗积极手段, 预后较好; 甘肃省陇南市胃癌的发病年龄轻, 有明显的家族聚集性, 多数患者存在癌前状态。胃癌疾病特征地区差异性可能与环境、饮食、*H. pylori*感染、患者依从性等因素密切相关。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 地区; 疾病特征; 影响因素

核心提示: 本研究对比分析天津南开区与甘肃省陇南市两地区胃癌患者的临床资料(流行病学、家族史、一般资料、幽门螺杆菌感染、伴随疾病、胃镜、病理、治疗预后等), 旨在研究地区差异性对胃癌的影响及探讨影响胃癌发生发展的因素。

弓艳霞, 唐艳萍, 郭丽, 陈兆明, 康丽丽, 牛薇, 王占风, 陈盈, 张婷. 地区差异对胃癌疾病特征的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1092-1097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1092.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1092>

0 引言

胃癌是世界第4位常见恶性肿瘤, 在常见肿瘤的死亡原因中居于第2位, 每年因胃癌死亡人数约800000^[1]。2/3胃癌病例分布在发展中国家, 尤以日本、中国、韩国等国家高发, 我国每年新发病例约40万例, 占世界总发病例数的42%, 我国青海、甘肃、宁夏及东北为胃癌高发地区^[2]。胃癌的发生是一个多步骤、多因素共同作用的过程, 近年来其发病率呈上升趋势, 严重危害着我国城乡居民的身体健康。由于地理位置、经济发展、环境饮食等因素的不均衡性, 胃癌在不同地区可能呈现出不同的疾病学特征^[3]。本研究通过对天津南开区与甘肃省陇南市不同地区的胃癌患者的流行病学、家族史、一般资料、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、伴随疾病、胃镜表现、病理类型、治疗、预后等方面进行分析总结,

■研究前沿

提高早期胃癌诊断率及手术切除率是目前临床医生关注的热点。本研究通过对比分析两地区胃癌的疾病特征的异同, 指出高危人群的积极筛查、提高幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)检测灵敏度及根除率、加强患者随访、健康教育等是影响患者预后的重要因素。

■相关报道

中国胃癌在恶性肿瘤的死亡中具有明显的地区差异, 西北地区的甘肃省胃癌在其恶性肿瘤死亡中居第1位。探讨两地区疾病特征的异同, 有助于对胃癌影响因素的综合分析。

■ 创新盘点

本研究选择我国有代表性的两个不同的地区, 从多层次(胃癌的临床、内镜、病理特点)、多方位(饮食、环境、遗传学)重点比较两地区疾病特征的差异性, 并全面分析形成该差异的原因, 以期突出影响疾病的因素。

旨在了解不同地区胃癌的疾病特征, 并进一步探讨影响胃癌发生发展的因素。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-01/2015-01于天津市南开医院、陇南市第一人民医院的胃镜检查登记资料, 以胃镜镜下诊断及病理诊断确诊的胃癌患者作为研究对象, 部分患者(53例)拒绝胃镜下病理检查导致部分病理检查缺失, 根据内镜下及临床表现临床拟诊为胃癌的患者也在本研究范围之内。

1.2 方法

1.2.1 胃镜诊断标准: 根据1962年日本内镜学会的早期胃癌的分型标准, 将早期胃癌分为3型: I型息肉型、II型浅表型和III型溃疡型^[4]。进展期胃癌根据Bormann分型标准, 分为4型: 息肉型、溃疡型、溃疡浸润型、弥漫浸润型^[5,6]。

1.2.2 病理学诊断标准: 以世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1979年分类标准为基础, 结合腺体的形成及黏液分泌能力(管状腺癌、黏液腺癌、髓样癌及弥散型癌)和癌细胞分化程度(高分化、中度分化及低分化), 病理诊断包括: 高分化腺癌、中分化腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌和黏液腺癌^[7]。

1.2.3 资料统计: 回顾性统计两地区胃癌患者的疾病特征, 包括发病率、年龄、性别、家族史、癌前状态、*H. pylori*感染、内镜及病理特点、治疗及预后等, 患者随访时间为半年。

统计学处理 以SPSS18.0统计软件进行数据处理, 组间差异用 t 检验, 样本率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学情况 天津市南开区胃镜检查总数15575例, 胃癌716例(4.60%), 其中早期胃癌112例(0.72%); 甘肃省陇南市胃镜检查总数12835例, 胃癌741例(5.77%), 其中早期胃癌74例(0.58%); 两地区比较, 甘肃省陇南市胃癌检出率高($\chi^2 = 8.8984, P = 0.0029$), 但两地区早期胃癌的检出率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.1984, P = 0.1382$)。

2.2 家族史情况 甘肃省陇南市检出胃癌患者其一级亲属多数存在胃癌及其他癌症家族史, 有一定的肿瘤家族聚集倾向(表1)。

2.3 性别及年龄情况 两地区胃癌患者共1457例, 男性807例, 女性650例, 其中甘肃省陇南市地区胃癌中男409例, 女332例, 男女比为1.23:

1, 天津市南开区胃癌中男398例, 女318例, 男女比为1.25:1, 两地区男性胃癌发病率高于女性($\chi^2 = 33.8353, P = 0.0000$), 但男女胃癌发病比无统计学意义($P > 0.05$)。南开地区胃癌发病年龄为63.09岁 $\pm$ 9.46岁, 高发年龄60-69岁, 陇南地区胃癌发病年龄为54.46岁 $\pm$ 8.87岁, 以为50-59岁高发年龄, 二者发病年龄比较具有统计学意义($t = 78.7023, P < 0.05$), 甘肃省陇南市胃癌发病年龄相对年轻(图1)。

2.4 癌前疾病及癌前病变情况 两地区部分患者在本次就诊前既往有胃镜及病理检查情况, 其中南开区例145, 陇南市118例, 多数患者存在萎缩性胃炎、肠化等癌前疾病及癌前病变(表2)。

2.5 *H. pylori*感染情况 天津市南开区胃癌患者716例, 其中531例进行了*H. pylori*检测(74.16%), 多应用¹³C尿素呼气试验组织形态学检测方法检测*H. pylori*, 部分根治*H. pylori*失败或考虑药物影响者采用。甘肃省陇南市地区胃癌患者741例, 其中302例进行了*H. pylori*检测(55.60%), *H. pylori*检测应用¹⁴C尿素呼气试验; 甘肃省陇南市*H. pylori*检测率低, 阳性率高, 两地区比较差异具有统计学意义(表3)。

2.6 内镜及病理特征 两地区胃癌均以胃窦为首要好发部位, 其次南开地区为胃角, 陇南地区为胃体, 多部位胃癌均较少见。内镜下以溃疡浸润型、溃疡型及息肉型为主, 可表现为表面凹凸不平伴有糜烂或溃疡的肿块, 或深凹巨大不规则溃疡, 底部覆有污秽苔, 溃疡边缘呈结节状隆起, 胃病变处无蠕动等。病理类型以低分化腺癌为主, 占全部胃癌的61.18%(表4)。

2.7 治疗及预后 南开区经内镜确诊胃癌患者716例, 完成随访321例(44.83%), 随访时间半年, 其中进行手术治疗137例, 化疗98例, 保守治疗86例, 半年生存率为78.82%。陇南地区完成随访269例(36.30%), 随访时间半年, 其中进行手术治疗89例, 化疗94例, 保守治疗86例, 半年生存率为66.86%。南开地区多数患者选择手术和/或化疗, 患者治疗依从性及随诊率较高($\chi^2 = 10.9958, P = 0.0009$), 预后较好($\chi^2 = 8.3673, P = 0.0038$)。

表 1 天津市南开区与甘肃省陇南市不同地区胃癌年龄分布 $n(\%)$

地区	n	一级亲属胃癌	一级亲属癌症史	其他亲属胃癌	其他亲属癌症史
天津市南开区	716	25(3.49)	30(4.18)	17(2.37)	21(2.93)
甘肃省陇南市	741	42(5.67)	51(5.67)	32(4.32)	38(5.13)
χ^2 值		3.9317	5.0286	4.2351	4.5165
P 值		0.0474	0.0249	0.0396	0.0336

表 2 天津市南开区与甘肃省陇南市两地区胃癌癌前疾病及癌前病变 $n(\%)$

地区	n	萎缩胃炎	胃息肉	胃溃疡	残胃炎	轻中度肠化	重度肠化	不典型增生
天津市南开区	145	62(42.76)	24(16.56)	19(13.10)	10(6.90)	101(69.66)	3(2.07)	46(3.17)
甘肃省陇南市	118	74(62.71)	18(15.25)	21(17.80)	17(14.41)	87(73.73)	4(3.39)	62(52.54)
合计	263	136(51.71)	42(15.97)	40(15.21)	27(10.27)	188(6.84)	7(2.66)	108(41.06)

表 3 南开区与陇南市不同地区胃癌合并 *H. pylori* 感染情况

地区	n	<i>H. pylori</i> 检测 $n(\%)$	<i>H. pylori</i> 阴性 n	<i>H. pylori</i> 阳性 n	<i>H. pylori</i> 阳性率 $(\%)$
天津市南开区	716	501(74.16)	247	254	50.70
甘肃省陇南市	741	352(55.60)	148	204	57.95
χ^2 值		32.1460			4.3778
P 值		0.0000			0.0364

H. pylori: 幽门螺杆菌.

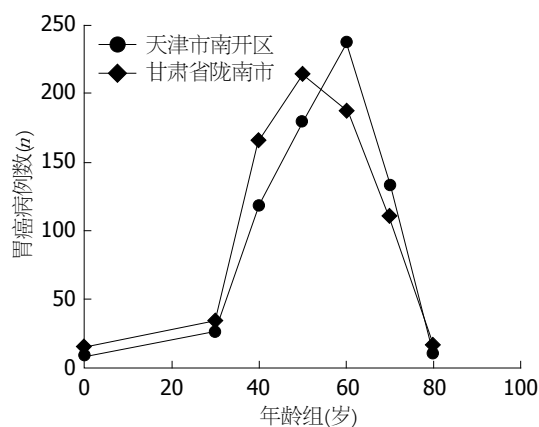


图 1 2013-01/2015-01两地区胃癌发病年龄分布.

3 讨论

胃癌是世界常见的恶性肿瘤之一. 中国胃癌在恶性肿瘤的死亡中具有明显的地区差异, 西北地区的甘肃省胃癌在其恶性肿瘤死亡中居第1位^[8]. 本研究显示, 陇南市较天津市南开区胃癌检出率高, 这可能是由于该地区为西北地区, 是我国消化系统肿瘤高发区, 天津市南开区地处华北, 为我国胃癌发病率相对较低的地区相关.

应用要点

该研究表明, 对于胃癌高发地区、家族史、老年、伴有癌前状态或癌前疾病等高危人群应予以积极胃癌筛查, 积极干预癌前疾病及癌前状态、有效根除 *H. pylori*、加强饮食及生活习惯教育等将有利于降低胃癌发病率, 改善预后.

探讨陇南地区高发病率可能影响因素如下:

(1)遗传因素: 甘肃省陇南市胃癌患者有明显的家族遗传史. 胃癌有明显的家族聚集倾向, 家族发病率高于普通人群, 浸润型胃癌有更高的家族倾向, 提示该型与遗传因素有关, 一般认为遗传素质使致癌物质对易感者更易致癌^[9]; (2)环境因素: 如火山岩地带、高泥碳土壤、水土含硝酸盐过多、微量元素比例失调或化学污染经饮食途径等参与胃癌的发生; (3)饮食因素: 流行病学研究提示, 多吃新鲜水果和蔬菜、使用冰箱及正确贮藏食物, 可降低胃癌的发生^[10]. 经常食用咸菜、腌制烟熏食品以及过多摄入食盐, 将增加危险性. 长期食用含硝酸盐较高的食物后, 硝酸盐在胃内被细菌还原成亚硝酸盐, 再与胺结合生成致癌物亚硝胺^[11]. 甘肃省陇南市饮食以高盐、腌制食品为主, 膳食结构和饮食习惯可能是其高发病率的原因之一; (4)*H. pylori*感染因素: 大量研究显示 *H. pylori* 感染与胃癌密切相关, *H. pylori* 的根除能够有效降低胃癌的发生^[12]. *H. pylori* 与胃癌存在共同的流行病学特点, 研究报道胃癌高发区

名词解释

早期胃癌: 判断早期胃癌的标准不是癌组织面积的大小和是否有局部淋巴结转移, 而是其深度, 当癌组织浸润仅局限于黏膜层及黏膜下层时, 称其为早期胃癌。

表 4 南开区与陇南市不同地区胃癌内镜及病理特征单因素分析 *n*(%)

内镜及病理特征	<i>n</i>	天津市南开区	甘肃省陇南市	χ^2 值	<i>P</i> 值
病变部位					
贲门-胃底	198(13.59)	85(11.87)	113(15.25)	3.5388	0.0599
胃体	269(18.46)	127(17.74)	142(19.16)	0.4918	0.4831
胃角	223(15.31)	129(18.02)	94(12.69)	7.9840	0.0047
胃窦	691(47.43)	341(47.63)	350(47.23)	0.0225	0.8808
幽门	42(2.88)	19(2.65)	23(3.10)	0.2637	0.6076
多部位	34(2.33)	15(2.09)	19(2.57)	0.3516	0.5532
病程					
早期胃癌	186(12.77)	112(15.64)	74(9.99)	10.4603	0.0012
进展期胃癌	1271(87.23)	604(84.36)	667(90.01)	10.4603	0.0012
分型					
息肉型	362(24.84)	172(24.02)	190(25.64)	0.5110	0.4747
溃疡型	507(34.80)	236(32.96)	271(36.57)	2.0931	0.1480
溃疡浸润型	382(26.22)	187(26.12)	195(16.32)	0.0074	0.9314
弥漫浸润型	20(1.37)	9(1.26)	11(1.48)	0.1392	0.7091
病理	1404(96.36)	695(97.07)	709(95.68)	1.9942	0.1579
高分化腺癌	124(8.83)	71(10.21)	53(7.48)	3.2736	0.0704
中分化腺癌	221(15.74)	112(16.12)	109(15.37)	0.7029	0.1454
低分化腺癌	859(61.18)	413(59.42)	446(62.91)	1.7907	0.1808
印戒细胞癌	182(12.96)	89(12.81)	93(13.12)	0.0301	0.8622
黏液腺癌	18(1.28)	10(1.44)	8(1.12)	0.2674	0.6051

伴有*H. pylori*的高感染率,*H. pylori*抗体阳性人群发生胃癌的危险高于普通人群^[13];胃癌可能是在*H. pylori*先导作用下与环境、饮食等多种因素长期共同作用的结果。*H. pylori*诱发胃癌的可能机制有:*H. pylori*感染可能是一种内源性致突变原;其可还原亚硝酸盐,产生致癌物;另外*H. pylori*的某些代谢产物会促进上皮细胞的变异等^[14]。数据显示甘肃省陇南市具有较高的*H. pylori*感染率,但是其检出率不高,可能与患者的依从性有关,同时陇南市仅采用¹⁴C尿素呼气试验检测*H. pylori*,与检测手段的单一性亦相关;(5)癌前状态:癌前状态分为癌前疾病和癌前病变。癌前疾病包括慢性萎缩性胃炎、胃息肉(特别是直径>2 cm的广基息肉)、胃溃疡、残胃炎,癌前病变包括肠型化生和异型增生。癌前状态与胃癌的发生密切相关,随诊及有效的干预非常重要^[15]。虽然两地区在癌前状态差异无统计学意义,但是近年,陇南市加强对癌前状态的重视,密切注意复诊及随访,提高内镜下黏膜活检率,亦是使胃癌检出率增加的重要因素之一;(6)其他:近年来,由于陇南市医疗水平的提高、医学知识的宣传及人们自我保健意识的提高,胃镜、肿瘤标志物的筛查

量也逐渐增加,且陇南市联合兰州市人民医院使用血清胃蛋白酶原联合筛查,进一步提高了该地区的胃癌检出率。

本研究显示两地区早期胃癌的检出率无统计学差异,胃癌男性患者多于女性,发病高峰年龄均>50岁,而天津市南开区胃癌患者选择手术、化疗等积极治疗具有较高的比率,同时患者依从性及随诊率较高,预后较好。早期诊断与治疗是胃癌二级预防的重点,对胃癌患者的预后具有举足轻重的作用,全球胃癌治疗的最佳临床证据表明,胃癌的预后直接与诊断时的分期有关^[16]。所以,扩大筛查范围,如胃癌高发地区、高危患者(肿瘤家族史、胃切除史等)、老年男性人群(年龄>50岁),同时积极开展包括胃镜的有效筛查手段,对可疑病灶联合应用染色、放大、窄带成像、超声内镜等技术,对癌前状态进行有效的干预及密切的随诊,提高*H. pylori*的检测率,根据指征予以积极根治*H. pylori*治疗(中重度萎缩性胃炎、中重度肠型化生、异型增生、胃癌家族史者合并*H. pylori*感染者),加强饮食及生活习惯教育,是提高早期胃癌检出率、降低胃癌发病率和死亡率、改善患者预后、提高患者生活质量的重

要措施. 另外手术仍然是目前胃癌的最主要治疗手段^[17]. 因此, 提高早期胃癌诊断率及手术切除率, 加强患者随访等是两地区共同发展的目标.

4 参考文献

- 1 Danial M, Ahmad S, Ahmad M, Asif HM, Akram M, Ur Rehman S, Sultana S. Risk Factors and Epidemiology of Gastric Cancer in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4821-4824 [PMID: 26163597]
- 2 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
- 3 Song HN, Go SI, Lee WS, Kim Y, Choi HJ, Lee US, Kang MH, Lee GW, Kim HG, Kang JH, Kang YS, Lee JH, Jung JM, Hong SC. Population-based regional cancer incidence in Korea: Comparison between Urban and Rural Areas. *Cancer Res Treat* 2015 Jul 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26194369 DOI: 10.4143/crt.2015.062]
- 4 中华医学会消化内镜分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见. *胃肠病学* 2014; 19: 408-427
- 5 Hu W, Ai XB, Zhu YM, Han TM, Shen B, Pan WS. Combination of Paris and Vienna classifications may optimize follow-up of gastric epithelial neoplasia patients. *Med Sci Monit* 2015; 21: 992-1001 [PMID: 25841675 DOI: 10.12659/MSM.892697]
- 6 大和滋. 进展期胃癌的内镜诊断要点. *日本医学介绍* 2000; 21: 444-446
- 7 谢静, 方军, 金木兰, 李兆申. 胃癌病理分型研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 626-630
- 8 刘玉琴, 禄韶华, 张小栋, 严俊. 甘肃省胃癌死亡率变化及近期预测. *中国肿瘤* 2010; 19: 314-318
- 9 Gurzu S, Jung I, Orłowska J, Sugimura H, Kadar Z, Turdean S, Bara T. Hereditary diffuse gastric cancer--An overview. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 629-632 [PMID: 26150395 DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.003]
- 10 Chen MJ, Wu DC, Lin JM, Wu MT, Sung FC. Etiologic factors of gastric cardiac adenocarcinoma among men in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5472-5480 [PMID: 19916179]
- 11 Hernández-Ramírez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, Agudo A, González CA, Oñate-Ocaña LF, Herrera-Goepfert R, Palma-Coca O, López-Carrillo L. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *Int J Cancer* 2009; 125: 1424-1430 [PMID: 19449378 DOI: 10.1002/ijc.24454]
- 12 Wise J. Eradicating H pylori seems to reduce incidence of gastric cancer, review shows. *BMJ* 2015; 351: h3963 [PMID: 26202648 DOI: 10.1136/bmj.h3963]
- 13 王凯娟, 王润田. 中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta分析. *中华流行病学杂志* 2003; 24: 443-446
- 14 Pandey R, Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Kumar A, Tiwari BK. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 583-588 [PMID: 21039020]
- 15 Kuang RG, Kuang Y, Luo QF, Zhou CJ, Ji R, Wang JW. Expression and significance of Musashi-1 in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6637-6644 [PMID: 24151393 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6637]
- 16 Yu S, Yang CS, Li J, You W, Chen J, Cao Y, Dong Z, Qiao Y. Cancer prevention research in China. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8: 662-674 [PMID: 26076697 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0469]
- 17 Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, Morgagni P, Baiocchi GL, Roviello F. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7954-7969 [PMID: 26185368 DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.7954]

同行评价

本文研究表明胃癌的发病率及疾病特征存在地区差异性. 甘肃省陇南市胃癌的发生有明显的家族聚集倾向, 多数患者存在癌前状态. 胃癌疾病特征地区差异性可能与环境、饮食、*H. pylori*感染及患者依从性相关.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



人文干预措施在功能性消化不良并发抑郁症患者中的应用效果

周乐宝, 吴娟, 鲁莹, 艾青霞

■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指存在一种或多种起源于胃十二指肠区域的消化不良症状, 近年来国外研究表明胃肠动力功能障碍是FD的主要发病机制。FD可能与内脏高敏感性、胃肠运动功能障碍、胃肠激素分泌紊乱以及社会心理等多种因素有关。

周乐宝, 吴娟, 鲁莹, 艾青霞, 咸宁市中心医院消化内科 湖北省咸宁市 437100

周乐宝, 主管护师, 主要从事消化内镜对消化道疾病的诊断、治疗研究。

作者贡献分布: 研究设计由周乐宝与吴娟完成; 数据分析由鲁莹与艾青霞完成; 写作由周乐宝完成。

通讯作者: 周乐宝, 主管护师, 437100, 湖北省咸宁市金桂路288号, 咸宁市中心医院消化内科。zhoulebaohubei@163.com 电话: 0715-8896093

收稿日期: 2015-12-27

修回日期: 2016-01-17

接受日期: 2016-01-23

在线出版日期: 2016-03-08

Effects of humanistic intervention in patients with functional dyspepsia with depression

Le-Bao Zhou, Juan Wu, Ying Lu, Qing-Xia Ai

Le-Bao Zhou, Juan Wu, Ying Lu, Qing-Xia Ai, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, Xianning 437100, Hubei Province, China

Correspondence to: Le-Bao Zhou, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, 288 Jingui Road, Xianning 437100, Hubei Province, China. zhoulebaohubei@163.com

Received: 2015-12-27

Revised: 2016-01-17

Accepted: 2016-01-23

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the effects of humanistic

intervention in patients with functional dyspepsia with depression.

METHODS: One hundred patients with functional dyspepsia with depression treated at our hospital were randomly divided into a control group and a study group, with 50 cases in each group. The control group received routine nursing care, and the study group received humanistic nursing intervention on the basis of routine nursing. Depression and anxiety levels, adherence to treatment, common digestion symptoms and patients' satisfaction with nursing care were compared between the two groups.

RESULTS: The depression and anxiety levels and the incidence of dyspeptic symptoms were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The adherence to treatment and patients' satisfaction with nursing care were significantly higher in the study group than in the control group (58.0% vs 30.0%, 92.0% vs 58.0%, $P < 0.05$ for both).

CONCLUSION: Humanistic nursing intervention can significantly reduce the depression and anxiety levels and the incidence of the dyspeptic symptoms, and improve the adherence to treatment and the patients' satisfaction with nursing care in patients with functional dyspepsia with depression.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Humanistic intervention; Functional

■同行评议者

李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 李俊玲, 主任护师, 郑州大学第二附属医院护理部; 张敏, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院消化内镜中心

dyspepsia; Depression

Zhou LB, Wu J, Lu Y, Ai QX. Effects of humanistic intervention in patients with functional dyspepsia with depression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1098-1102 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1098.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1098>

摘要

目的: 探讨人文干预措施在功能性消化不良并发抑郁症患者中的应用效果。

方法: 选取在咸宁市中心医院治疗的功能性消化不良共病抑郁症患者100例, 按入院顺序分为对照组和研究组, 每组50例。对照组实施常规护理, 研究组在常规护理的基础上实施人文干预护理。比较两组患者的抑郁焦虑水平、对治疗的依从性、常见消化不良症状发生情况以及患者对护理的满意度。

结果: 研究组中患者的焦虑抑郁水平及常见消化不良症状的发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组中患者对治疗的依从性及对护理的满意度明显高于对照组(58.0% vs 30.0%, 92.0% vs 58.0%, 均 $P < 0.05$)。

结论: 人文干预护理可明显降低功能性消化不良并发抑郁症患者的抑郁焦虑水平和常见消化不良症状发生率, 提高患者对治疗的依从性和对护理的满意度。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 人文干预; 功能性消化不良; 抑郁症

核心提示: 人文干预措施在功能性消化不良并发抑郁症患者的应用后, 可以明显降低上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感、上腹烧灼感的发生率, 提高患者对治疗的依从性和对护理的满意度。

周乐宝, 吴娟, 鲁莹, 艾青霞. 人文干预措施在功能性消化不良并发抑郁症患者中的应用效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1098-1102 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1098.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1098>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)系指上腹不适症状反复发作, 排除器质性消化不良

的一组症候群, 该病是一种在临床上比较常见的消化系统疾病^[1,2]。FD患者的人格具有神经质特点^[3]。优质护理将对FD共病抑郁症产生有利影响, 随着现代医学模式的转变, 护理工作已向人文关怀的优质护理服务迈进^[4]。咸宁市中心医院将人文干预措施应用于FD共病抑郁症患者, 现将研究结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2013-12在咸宁市中心医院治疗的FD患者100例, 其中男46例, 女54例, 年龄19-78岁, 平均年龄 41.3 ± 10.8 岁, 体质指数(body mass index, BMI)为 $25.6 \text{ kg/m}^2 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$ 。且所用患者临床诊断均同时符合罗马III和DSM-IV抑郁症标准。排除单纯FD、器质性消化系统疾病、近1 mo服用与抗抑郁或抗精神病相关的药物、合并其他严重疾病的患者。选取2012-01/2012-12在咸宁市中心医院治疗的FD患者作为对照组, 其中男24例, 女26例, 年龄19-77岁, 平均年龄 40.1 ± 11.6 岁, BMI为 $24.7 \text{ kg/m}^2 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$; 选取2013-01/2013-12在咸宁市中心医院治疗的FD患者作为研究组, 其中男22例, 女28例, 年龄21-78岁, 平均年龄 42.6 ± 11.2 岁, BMI为 $26.1 \text{ kg/m}^2 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$), 且所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 干预治疗: 对照组: 对患者进行疾病相关常规护理。研究组: 向患者讲述FD发病的原因, 发病机制、发病规律以及治疗方法。然后针对性患者的具体情况, 制定人文护理措施。具体措施如下: (1)加强对医护人员的人文教育, 改变其人文关怀缺失的状态, 提高其对患者的重视和尊重程度; (2)加强对患者生活及疾病相关方面的护理。饮食护理: 指导患者合理饮食, 进食软食以及比较容易消化的食物, 定时少量进餐, 少吃脂肪高和对胃肠道有刺激性的食物, 并及时补充维生素。心理护理: 针对患者的心理状况, 对其进行心理治疗和护理, 解决患者的思想矛盾和顾虑, 消除心理紧张状态, 每周对患者进行随访, 对其进行精神心理支持治疗比如: 心理咨询、暗示、催眠及松弛疗法。加强交流: 由责任护士负责定期召开交流讨论会, 患者之间以及护理人员与患者之间

■ 相关报道

FD共病抑郁症患者更内向、沉静、喜欢独处、与人交往比较冷淡、容易悲观且比其他患者更容易产生紧张焦虑情绪。FD患者精神心理异常是症状产生和加重的原因之一。

■ 创新盘点

虽然治疗FD患者的方法很多,如质子泵抑制剂,促胃肠动力药,三环类抗抑郁药以及镇痛剂,但大多数FD患者却转向其他互补或替代疗法,因为患者对常规疗法的效果不满意,本文提供人文干预有较好的依从性和满意度。

表 1 两组患者干预前后SDS及SAS评分情况比较 (n = 50, mean ± SD, 分)

分组	SDS		SAS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	62.65 ± 3.13	48.91 ± 3.72	57.21 ± 4.45	49.12 ± 4.43
研究组	63.12 ± 3.09	37.17 ± 3.72	56.38 ± 4.61	37.73 ± 4.19
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

SAS: 焦虑自评表; SDS: 抑郁自评表。

进行沟通,从而使护理人员能及时了解患者的心理状态,并对其不良心理进行针对性治疗。其他疗法: 护士和患者家属均参与支持疗法,暗示疗法,放松训练,提高患者对外部世界的应对能力,减少对自身疾病的关注。鼓励患者与他人建立良好的人际关系,提高患者对日常生活的满意度,避免其不良情绪的发生。在治疗的过程中充分尊重患者,减少其情绪波动,鼓励患者参加社会活动,并根据其情绪状态,进行生活方式,饮食结构和习惯的调整,祛除与FD症状相关的不良因素,提高患者应对FD症状的能力。

1.2.2 评价指标: (1)抑郁焦虑状况评价: 采用焦虑自评表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)及抑郁自评表(Self-rating Depression Scale, SDS)评价患者实施人文干预护理前后焦虑抑郁情况。患者的评分越高,说明其焦虑或抑郁程度越高;(2)依从性评价: 依从性好: 患者完全配合各项护理措施,且自始至终完全接受临床医师制定的治疗方案;部分依从: 患者部分配合护理措施,接受治疗方案;不依从: 患者不配合护理措施,拒绝接受临床医师制定的治疗方案;(3)消化不良症状发生情况评价: 记录所有患者的消化不良症状的发生情况,包括上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感及上腹烧灼感;(4)护理满意度评价: 根据咸宁市中心医院护理部制定的满意度调查问卷,考察护照对护理的满意度情况。调查问卷采用百分制,每项5分,一共20项。患者对护理的效果分为不满意(70分以下),一般(70-79分),满意(80-89分),非常满意(90分以上),满意度 = 满意+非常满意。

统计学处理 采用SPSS16.0软件对本研究中所得数据进行处理,所有患者的指标均以mean ± SD进行表示,计数数据的比较用 χ^2 检验,计量数据的比较用t检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者干预前后SDS及SAS评分情况比较 由表1知,两组患者干预前的SDS及SAS评分差异不具有统计学意义(P>0.05),经护理干预后,两组患者的SDS及SAS评分均明显降低,且研究组中患者的SDS及SAS评分明显低于对照组(P<0.05)。

2.2 两组患者干预前后对治疗的依从性比较 由表2知,干预前,两组患者依从性差异不具有统计学意义(P>0.05);干预后,研究组中患者的依从性明显高于对照组(P<0.05)。

2.3 两组患者常见消化不良症状发生情况 由表3知,两组患者中上腹疼痛的发生率最大,研究组中患者常见消化不良症状发生率明显低于对照组(P<0.05)。

2.4 两组患者对护理满意度的比较 由表4知,实施人文干预的研究组中仅有1例对护理不满意,且满意度为92%,明显高于对照组(58.0%)(P<0.05)。

3 讨论

FD是指存在一种或多种起源于胃十二指肠区域的消化不良症状^[5],近年来国外研究表明胃肠动力功能障碍是FD的主要发病机制^[6]。FD可能与内脏高敏感性、胃肠运动功能障碍,胃肠激素分泌紊乱以及社会心理等多种因素有关^[7,8]。罗马III标准指出消化不良四种常见症状为上腹疼痛、餐后饱胀、早饱感以及上腹烧灼感^[9]。胃容性受损可导致食物在胃内分布异常,食物大部分进入FD患者的远端胃,即患者普遍存在进餐后近端胃松弛障碍^[10]。FD是一种常见的胃肠道紊乱为特征的慢性或复发性疾病^[11]。肠易激综合征患者具有与FD相重叠的症状,其促炎细胞因子/抑炎细胞因子比例失衡,抑炎因子降低,促炎因子升高^[12]。有研究^[13]证实躯体化症状

表 2 两组患者干预前后对治疗的依从性比较 $n(\%)$

分组	干预前			干预后		
	依从性好	部分依从	不依从	依从性好	部分依从	不依从
对照组	13(26.0)	25(50.0)	12(24.0)	15(30.0)	29(58.0)	6(12.0)
研究组	12(24.0)	27(54.0)	11(22.0)	29(58.0)	18(36.0)	3(6.0)
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者常见消化不良症状发生情况比较 [$n = 50, n(\%)$]

分组	上腹疼痛	餐后饱胀	早饱感	上腹烧灼感
对照组	38(76.0)	35(70.0)	22(44.0)	8(16.0)
研究组	28(56.0)	23(46.0)	10(20.0)	5(10.0)
χ^2 值	4.981	5.097	5.873	6.285
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者对护理满意度的比较 ($n = 50$)

分组	不满意	一般	满意	非常满意	满意度(%)
对照组	8	13	19	10	58.0
研究组	1	3	17	29	92.0
P 值					<0.05

同行评价

FD比较常见, 治疗方法明确, 随着现代医学模式的转变, 人们对生活质量的要求越来越高, 本文中介绍的护理工作尤其是人文关怀的优质护理服务越来越得到临床工作者及患者的重视, 具有一定的创新性和实用性。

在FD发病中有重要作用。

人文关怀是对人的存在价值的一种尊重, 是对人格尊严的维护。人文护理是指具备良好人文素质的护理人员对护理对象进行的具有人文关怀的护理^[14]。咸宁市中心医院对FD共病抑郁患者实施人文干预, 干预前, 两组患者对治疗的依从性差异不具有统计学意义($P>0.05$); 干预后, 研究组中患者的依从性明显高于对照组, 患者常见消化不良症状发生率明显低于对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。FD共病抑郁患者更内向、沉静、喜欢独处、与人交往比较冷淡、容易悲观且比其他患者更容易产生紧张焦虑情绪。FD患者精神心理异常是症状产生和加重的原因之一^[15]。两组患者干预前的SDS及SAS评分差异不具有统计学意义($P>0.05$), 经护理干预后, 两组患者的SDS及SAS评分均明显降低, 且研究组中患者的SDS及SAS评分明显低于对照组($P<0.05$)。虽然治疗FD患者的方法很多, 如质子泵抑制剂, 促胃肠动力药, 三环类抗抑郁药以及镇痛剂, 但大多数FD患者却转向其他互补或替代疗法, 因为患者对常规疗法的效果不满意^[16]。实施人文干

预的研究组中仅有1例对护理不满意, 且满意度为92%, 明显高于对照组(58.0%), 差异有统计学意义。

总之, 人文干预护理可明显降低FD共病抑郁患者的抑郁焦虑水平和常见消化不良症状发生率, 提高患者对治疗的依从性和对护理的满意度。

参考文献

- 明文, 贺国斌, 向军英, 张琴, 李群华. 抗躯体化症状治疗对功能性消化不良患者生活质量的疗效. 中华消化杂志 2014; 34: 800-804
- 常小荣, 兰蕾, 严洁, 王晓娟, 陈慧敏. 针刺足阳明经特定穴治疗功能性消化不良30例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 839-844
- Filipović BF, Randjelovic T, Ille T, Markovic O, Milovanović B, Kovacevic N, Filipović BR. Anxiety, personality traits and quality of life in functional dyspepsia-suffering patients. Eur J Intern Med 2013; 24: 83-86 [PMID: 22857883 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.017]
- 刘小红, 冯丽娟. 人文关怀对乳腺癌术后化疗患者不良反应及生存质量的影响. 中华现代护理杂志 2014; 20: 3461-3463
- 邓莉, 柯美云, 姚树坤, 王智凤, 孙晓红, 方秀才, 朱丽明. 功能性消化不良及其不同亚型的近端胃功能评估. 中华消化杂志 2014; 34: 374-378
- 李娜, 徐璐. 伊托必利、多潘立酮和甲氧氯普胺联合

- 世界华人消化杂志 2010; 18: 596-600
- 7 Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Gwee KA, Ang TL, Chang FY, Fock KM, Hongo M, Hou X, Kachintorn U, Ke M, Lai KH, Lee KJ, Lu CL, Mahadeva S, Miura S, Park H, Rhee PL, Sugano K, Vilaichone RK, Wong BC, Bak YT. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 150-168 [PMID: 22523724 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.2.150]
- 8 梁斌, 张军, 沈凯. 厚朴排气合剂对开腹胃肠道手术后胃肠功能恢复影响的多中心前瞻性研究. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 574-578
- 9 Faintuch JJ, Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, Hashimoto CL, Rossini AR, Diniz MA, Eisig JN. Endoscopic findings in uninvestigated dyspepsia. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 19 [PMID: 24499444 DOI: 10.1186/1471-230X-14-19]
- 10 Fan XP, Wang L, Zhu Q, Ma T, Xia CX, Zhou YJ. Sonographic evaluation of proximal gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4774-4780 [PMID: 23922476 DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4774]
- 11 Zhang S, Zhao L, Wang H, Wang C, Huang S, Shen H, Wei W, Tao L, Zhou T. Efficacy of modified LiuJunZi decoction on functional dyspepsia of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 54 [PMID: 23453018 DOI: 10.1186/1472-6882-13-54]
- 12 Bashashati M, Rezaei N, Andrews CN, Chen CQ, Daryani NE, Sharkey KA, Storr MA. Cytokines and irritable bowel syndrome: where do we stand? *Cytokine* 2012; 57: 201-209 [PMID: 22178716 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.11.019]
- 13 Jones MP, Coppens E, Vos R, Holvoet L, Luyten P, Tack J, Van Oudenhove L. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut* 2013; 62: 1573-1580 [PMID: 22917658 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302634]
- 14 李红梅, 黄素兰. 人文护理在阴茎假体植入术患者中的应用体会. *护士进修杂志* 2014; 29: 1304-1306
- 15 姚学敏, 叶必星, 周烨, 林琳. 功能性消化不良罗马III和罗马II标准的比较及精神心理状况调查. *中华消化杂志* 2012; 32: 303-306
- 16 Han G, Ko SJ, Park JW, Kim J, Yeo I, Lee H, Kim SY, Lee H. Acupuncture for functional dyspepsia: study protocol for a two-center, randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 89 [PMID: 24655542 DOI: 10.1186/1745-6215-15-89]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



血清S100A12对溃疡性结肠炎患者的诊断和疾病评估价值

林松挺

林松挺, 海南省海口市人民医院消化内科 海南省海口市 570208

林松挺, 副主任医师, 主要从事胃肠道与肝脏临床与基础方面的研究。

作者贡献分布: 课题设计、实验操作及论文写作由林松挺独立完成。

通讯作者: 林松挺, 副主任医师, 570208, 海南省海口市人民大道43号, 海南省海口市人民医院消化内科。linst9999@126.com
电话: 0898-66151177

收稿日期: 2015-12-25

修回日期: 2016-01-27

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-03-08

Role of serum S100A12 in diagnosis and evaluation of ulcerative colitis

Song-Ting Lin

Song-Ting Lin, Department of Gastroenterology, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, Hainan Province, China

Correspondence to: Song-Ting Lin, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Haikou People's Hospital, 43 Renmin Road, Haikou 570208, Hainan Province, China. linst9999@126.com

Received: 2015-12-25

Revised: 2016-01-27

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To determine serum levels of S100A12 in patients with ulcerative colitis (UC) and to

explore its potential role in the diagnosis of UC and evaluation of disease development.

METHODS: Serum samples were collected from 66 patients with active UC (A-UC), 24 patients with UC in remission (R-UC) and 20 healthy controls. S100A12 levels were determined by ELISA. The role of S100A12 in the diagnosis and evaluation of disease development was then investigated.

RESULTS: The levels of serum S100A12 were significantly higher in patients with A-UC ($725.6 \text{ pg/mL} \pm 239.6 \text{ pg/mL}$) compared with R-UC patients ($311.2 \text{ pg/mL} \pm 87.5 \text{ pg/mL}$) and healthy controls ($218.6 \text{ pg/mL} \pm 76.8 \text{ pg/mL}$) ($P < 0.001$). S100A12 was found to be markedly increased in severe UC patients compared with mild and moderate UC patients ($P < 0.05$). S100A12 was positively correlated with serum C-reactive protein (CRP) in UC patients. Moreover, S100A12 was found to be markedly decreased in UC patients after receiving effective treatment compared with that before treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: S100A12 is markedly increased in the sera of UC patients. It can be used to diagnose the disease and predict the disease progression, suggesting that S100A12 is a useful marker for the prediction of UC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Peripheral blood;

■背景资料

研究发现S100A12是吞噬细胞(尤其是中性粒细胞)分泌的一种钙结合蛋白,参与了多种炎症性疾病的发生,如炎症性肠病。本课题重点探讨S100A12在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者外周血清中的表达及其与疾病严重程度的关系。

■同行评议者

张涛, 副主任医师, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

■ 研发前沿

已有研究报道发现一些血清和粪便中的生化标志物用于炎症性肠病的临床诊断和疾病严重程度的评估, S100A12可用于炎症性肠病的临床诊断。本文研究S100A12在国人UC患者外周血清中表达, 为临床诊断和疾病评估提供理论依据。

S100A12; Diagnosis; Prognosis

Lin ST. Role of serum S100A12 in diagnosis and evaluation of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1103-1106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1103.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1103>

摘要

目的: 检测溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者外周血清中S100A12水平, 探讨其对UC的诊断价值和疾病发生发展的评估作用。

方法: 采集66例活动期UC患者、24例患者缓解期UC患者和20例健康成人外周血清样本, 使用ELISA方法检测外周血清中S100A12水平, 分析其对疾病的诊断以及对疾病发生发展的预测价值。

结果: 研究发现活动期UC患者外周血清中S100A12明显高于缓解UC患者和健康对照组($725.6 \text{ pg/mL} \pm 239.6 \text{ pg/mL}$ vs $311.2 \text{ pg/mL} \pm 87.5 \text{ pg/mL}$ 、 $218.6 \text{ pg/mL} \pm 76.8 \text{ pg/mL}$)($P < 0.001$)。尤其发现重症UC患者比中度和轻度UC患者明显升高($P < 0.05$)。进一步分析发现UC患者S100A12水平与C反应蛋白呈正相关关系($P < 0.05$)。活动期UC患者经过有效治疗后, 血清中S100A12水平明显下降($P < 0.05$)。

结论: 活动期UC患者外周血清中S100A12水平明显升高, 并能够预测UC的疾病活动程度, 提示S100A12是一项有效的指标, 可用于判断UC疾病的发生发展。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; 外周血; S100A12; 诊断; 预后

核心提示: S100A12是近年来发现的由吞噬细胞分泌的一种钙结合蛋白, 与炎症性肠病的发生发展有密切关系, 本研究重点检测轻-中重型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者外周血清中S100A12水平, 为UC的临床诊断及预后评估提供重要的参考价值。

林松挺. 血清S100A12对溃疡性结肠炎患者的诊断和疾病评估价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1103-1106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1103.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1103>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是发生在肠道的慢性非特异性炎症病变, 主要表现为慢性腹泻、脓血便、腹痛、发热、营养不良等。目前UC的病因和发病机制仍不清楚, 可能与肠道黏膜病原体的感染、肠黏膜组织内局部免疫应答异常, 基因遗传等有关^[1]。研究^[1-3]发现在炎症肠黏膜组织内有大量激活的免疫细胞浸润, 如中性粒细胞、T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞等, 分泌高水平的炎症介质, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)。近年来发现S100A12是由吞噬细胞分泌的一种钙结合蛋白, 与一些炎症性病变发生发展有密切关系, 例如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[4,5]。本文重点检测UC患者外周血清中S100A12水平, 旨在分析其对UC的临床诊断及预后的评估价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-05/2015-12海南省海口市人民医院消化内科门诊和/或病房住院的活动期UC患者66例, 男性30例, 女性36例, 年龄21-68岁(平均为46.9岁)。根据改良Mayo评分^[6]将临床疾病分型为: 重度UC患者21例, 平均病史 $2.1 \text{ mo} \pm 1.2 \text{ mo}$; 中度UC患者26例, 平均病史 $2.5 \text{ mo} \pm 1.1 \text{ mo}$; 轻度患者19例, 平均病史 $1.9 \text{ mo} \pm 1.3 \text{ mo}$ 。其中全结肠型的32例, 左半结肠型者23例, 直肠-乙状结肠型者11例。患者入组时有23例服用了美沙拉秦片剂、12例接受了强的松治疗, 均未接受任何免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢霉素)以及生物制剂(如英夫利昔单抗)治疗。UC患者的临床诊断根据临床症状、体征、内镜检查、病理组织学检查, 以及必要的影像学检查等确诊。同时收集了门诊24例缓解期UC患者, 其中男性13例, 女性11例, 年龄26-57岁, 平均为41.2岁。另外, 选择20例健康者作对照研究, 其中男性11例, 女9例, 年龄24-54岁, 平均为38.6岁。所有研究对象均征求同意后进行研究, 并取得医院伦理部门的批准。

1.2 方法

1.2.1 外周血清采集: 于晨起使用无抗凝试管(广州阳普医疗科技股份有限公司生产), 收集所有研究对象空腹静脉血5 mL, 立即离心, 采

■ 相关报道

一些血清和粪便标志物, 如C反应蛋白、pANCA、ASCA, 用于炎症性肠病的诊断和疾病进展评估。发现S100A12在活动克罗恩病和UC患者血清中升高, 与疾病的预后有密切关系。

集血清, 储存于-80℃待用。

1.2.2 S100A12水平分析: 测定S100A12的ELISA分析试剂盒购自美国BioLegend公司。按照说明书进行。每个样本重复3次, 按照平均值计算; 测定范围为78-5000 pg/mL, 下限值(灵敏度)为30 pg/mL。ELISA步骤简述如下: (1)包被: 每孔加入100 μL S100A12包被抗体, 4℃过夜。次日, 弃去孔内溶液, 用PBS缓冲液洗4次, 每次3 min; (2)加样: 加一定稀释的待检样品及标准品0.1 mL于上述已包被之反应孔中, 置37℃孵育1 h。然后洗涤(同时做空白孔, 阴性对照孔及阳性对照孔); (3)加酶标抗体: 于各反应孔中, 加入新鲜稀释的酶标抗体(经滴定后的稀释度)0.1 mL。37℃孵育0.5-1.0 h, 洗涤; (4)加底物液显色: 于各反应孔中加入临时配制的TMB底物溶液0.1 mL, 37℃ 10-30 min; (5)终止反应: 于各反应孔中加入2 mol/L硫酸0.05 mL; (6)结果判定: 可于白色背景上, 直接用肉眼观察结果: 反应孔内颜色越深, 阳性程度越强, 阴性反应为无色或极浅, 依据所呈颜色的深浅, 以“+”、“-”号表示。用酶标仪检测450 nm OD值, 根据标准曲线计算出待检样品的浓度。

1.2.3 血清中S100A12水平与疾病的严重程度相关分析: 根据UC患者的严重程度, 进行分析比较重度、中度、轻度患者S100A12变化, 并与患者外周C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平进行相关分析。使用自动生化分析仪测定血清样本中CRP水平(Beckman; Brea, CA, USA)。

统计学处理 统计分析使用SPSS14.0进行, 数据以mean±SD表示, 采用 t 检验和Spearman's相关分析进行数据分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 活动期UC患者外周血清中S100A12显著升高 研究发现活动期UC患者外周血清中S100A12明显高于缓解UC患者和健康对照者[725.6 pg/mL±239.6 pg/mL(488.9-2017.4 pg/mL) vs 311.2 pg/mL±87.5 pg/mL(185.3-494.1 pg/mL)、218.6 pg/mL±76.8 pg/mL(164.2-332.8 pg/mL)], 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 重症UC患者外周血清中S100A12水平显著升高 根据改良Mayo评分^[6], 我们将所有活动期

UC患者进行疾病严重程度分型。发现重度、中度、轻度UC患者分别有21、26和19例, 进一步分析S100A12水平, 发现重度UC患者S100A12平均水平明显高于中度UC患者和轻度UC患者[1563.8 pg/mL±424.1 pg/mL(1201.6-2017.4 pg/mL) vs 824.9 pg/mL±287.2 pg/mL(576.4-456.8 pg/mL)、618.4 pg/mL±218.7 pg/mL(488.9-917.2 pg/mL)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 UC患者S100A12水平与CRP水平呈正相关关系 进一步研究发现, 活动期UC患者的CRP水平比缓解期UC患者和健康者显著升高(45.38 pg/mL±12.56 mg/L vs 9.27 pg/mL±3.12 mg/L、5.65 pg/mL±2.15 mg/L), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析发现活动期UC患者外周血清中S100A12水平与CRP呈正相关关系($r = 0.648$, $P < 0.05$)。

2.4 UC患者病情缓解后S100A12水平显著下降 我们对上述中度和重度活动期UC患者给予糖皮质激素治疗, 首先使用甲强龙针静脉点滴(40-60 mg/d), 1次/d, 连续10 d; 然后改为口服强的松片口服, 剂量为0.75 mg/kg, 治疗1 wk后, 改为减量5 mg/wk, 逐渐递减。对于轻度UC患者给予美沙拉嗪片剂(莎尔福片), 3 g/d, 1.0 g/次, 3次/d。上述患者治疗1 mo后, 评估疾病发展状态, 收集外周血清, 使用ELISA测定S100A12水平, 结果发现经过治疗后上述患者外周血清中S100A12浓度明显低于治疗前水平[345.6 pg/mL±77.4 pg/mL(310.9-868.7 pg/mL) vs 725.6 pg/mL±227.9 pg/mL(488.9-2017.4 pg/mL)], 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

3 讨论

近年来, 随着社会生活变化, 尤其是环境变化、生活习惯、工作压力增加等因素, 引起IBD患者增多。目前在临床上, 对UC的临床诊断主要依赖临床症状、体征、内镜、病理学检查和影像学资料来确诊^[7,8]。但因大多患者有一些临床资料不特异, 致使诊断和鉴别诊断困难, 尤其是与感染性疾病、肠道免疫性疾病、功能性疾病等相鉴别。几年来有许多血清和粪便标志物应用于临床, 如CRP、pANCA、ASCA、钙卫蛋白等, 但因肠黏膜炎症的不同部位, 疾病的不同临床状态均影响着这些指标的变化, 导致这些指标不能准确地预测疾病的发展状态^[9,10]。因此, 当前临床上急需简便易测

■创新亮点

本文使用ELISA检测活动期UC患者外周血清中S100A12升高, 病情越重, S100A12升高越明显。S100A12水平与疾病发生有密切关系。

■应用要点

SA100A12可用于活动期UC患者的临床诊断, 并能作为疾病预后的可靠生化指标。

同行评价

本文在选题上密切结合临床, 探讨S100A12在UC疾病诊断和病情发展变化中的作用, 实验结论明确, 证据充足, 讨论论例分明。

可靠的生物学指标, 用于对IBD的诊断和疾病预后的评估。

近来研究^[4,5]报道, S100A12是用于IBD临床诊断的一种非常有前景的血清标志物。S100A12又称钙粒蛋白, 是S100蛋白家族成员之一的钙结合蛋白, 以单体、二聚体或复合物形式存在。S100A12与S100A8/9(钙卫蛋白)类似, 被认为是一种吞噬细胞产生的, 具有促炎症效应, 与大多数炎症性疾病有关的蛋白质^[11,12]。既往有研究报道显示, 检测血清或粪便中S100A12水平可用于诊断IBD, 并用于鉴别其他疾病, 如肠易激综合征、感染性腹泻等。已有文献报道^[13]检测粪便中S100A12水平用于诊断IBD的敏感性达86%, 特异性达96%。也有文献报道^[14]检测血清中S100A21用于鉴别IBD与肠易激综合征的诊断, 若选择S100A12下限值54 ng/mL, 诊断IBD的敏感性为66.7%, 而特异性为64.4%, 并能够预测疾病的严重程度。这些研究均提示检测血清或粪便中S100A12水平可及时快速地诊断炎症性肠病, 并可用于判断疾病的严重程度。本研究发现国人UC患者外周血清中S100A12浓度比缓解期患者和健康者明显升高, 病情越重者S100A12水平越高, 并与CRP有密切相关关系, 经过有效临床治疗后病情缓解, S100A12水平显著下降。我们的研究结果与国外研究^[15]接近, 提示S100A12是一项重要的生化指标, 用于UC的临床诊断。

总之, 根据我们的研究发现, 证实了外周血S100A12是一种可靠敏感的生化标志物, 用于临床诊断UC患者, 帮助临床医生对UC疾病发展过程进行临床评估, 为疾病的诊治提供一个重要的客观指标。

参考文献

- 1 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296]
- 2 Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-1664 [PMID: 24104886 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955]
- 3 Liu Z, Cao AT, Cong Y. Microbiota regulation of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 543-552 [PMID: 24071482 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.09.002]
- 4 Däbritz J, Langhorst J, Lügering A, Heidemann

- J, Mohr M, Wittkowski H, Krummnerl T, Foell D. Improving relapse prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1130-1138 [PMID: 23377171 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b1cd]
- 5 Brinar M, Cleynen I, Coopmans T, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Serum S100A12 as a new marker for inflammatory bowel disease and its relationship with disease activity. *Gut* 2010; 59: 1728-1729; author reply 1728-1729 [PMID: 20732921 DOI: 10.1136/gut.2009.194100]
- 6 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. *中华内科杂志* 2012; 51: 818-831
- 7 Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, Stockfisch T, Croner L, Stachelski J, Brown M, Triggs C, Chuang E, Princen F, Singh S. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1139-1148 [PMID: 23518807 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b19e]
- 8 Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1179-1188 [PMID: 26788078 DOI: 10.5114/aoms.2015.56343]
- 9 Kovács M, Müller KE, Papp M, Lakatos PL, Csöndes M, Veres G. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4873-4882 [PMID: 24803798 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.4873]
- 10 Papp M, Lakatos PL. Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 359-364 [PMID: 24811052 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000076]
- 11 Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 2006; 396: 201-214 [PMID: 16683912]
- 12 Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 28-37 [PMID: 16943388]
- 13 Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 1706-1713 [PMID: 17675327]
- 14 Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tzavara C, Valotassiou V, Kapsoritaki A, Potamianos SP. Moderate performance of serum S100A12, in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 118 [PMID: 20946669]
- 15 Heilmann RM, Cranford SM, Ambrus A, Grützner N, Schellenberg S, Ruaux CG, Suchodolski JS, Steiner JM. Validation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of canine S100A12. *Vet Clin Pathol* 2016 Jan 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26765807 DOI: 10.1111/vcp.12320]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床特点

陈志新, 金 卉

陈志新, 金卉, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陈志新, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的临床诊治研究.

广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研基金资助项目,
No. Z2012144

作者贡献分布: 课题设计、病例选择由陈志新与金卉完成; 临床资料整理、数据分析、论文写作由陈志新完成; 文章修改和审阅由金卉完成.

通讯作者: 金卉, 主治医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科.
58576653@qq.com
电话: 0771-3277211

收稿日期: 2015-12-01
修回日期: 2016-01-15
接受日期: 2016-01-23
在线出版日期: 2016-03-08

Clinical features of colorectal neoplasm patients with metabolic syndrome

Zhi-Xin Chen, Hui Jin

Zhi-Xin Chen, Hui Jin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Self-raised Fund of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2012144

Correspondence to: Hui Jin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 58576653@qq.com

Received: 2015-12-01
Revised: 2016-01-15
Accepted: 2016-01-23

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical features of colorectal neoplasm patients with metabolic syndrome (MS).

METHODS: A retrospective analysis was performed of clinical data for patients who were diagnosed with colorectal neoplasm with MS from May 2012 to May 2015.

RESULTS: A total of 107 patients were included. There were 72 males and 35 females, and their mean age was 66.84 years $\pm$ 10.58 years. There were 40 cases of adenomas and 67 cases of colorectal cancer. There was no significant difference ($P > 0.05$) in the rate of reduced high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) [29 (72.5%) vs 53(79.1%)] between patients with adenomas and those with colorectal cancer, but the rate of elevated triacylglycerol [14 (35.0%) vs 45 (67.2%)] differed significantly ($P < 0.05$). The rates of elevated CEA and CA199 showed no significant difference between patients with adenomas and colorectal cancer ($P > 0.05$); however, the rate of elevated CA125 and the rate of elevation of two or more of the three tumor markers were significantly higher in the colorectal cancer group than in the adenoma group ($P < 0.05$). In colorectal neoplasm patients with MS, 20 developed carcinoma metastases, and 16 cases died; the median survival time was 33 mo.

CONCLUSION: Colorectal neoplasm patients with metabolic syndrome are always diagnosed

背景资料

当前众多研究显示代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是大肠癌发生的危险因素, 而大肠肿瘤合并MS患者的临床特点国内外均少有研究分析.

同行评议者

杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科; 张鹏, 副研究员, 同济大学附属第十人民医院普外科

■ 研究前沿

MS对大肠肿瘤的进展有较大影响, 当前对于该类患者的研究主要集中在蛋白、基因水平, 缺少其临床特点分析与总结, 本文所研究可为临床医生对于合并MS的大肠肿瘤患者的临床诊治提供一定的参考价值。

at old ages, and high level of TG may play a role in the evolution of colorectal adenomas to colorectal cancer. Joint detection of multiple tumor markers can be used to distinguish benign and malignant lesions in these patients.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal neoplasm; Metabolic syndrome; Triglyceride; Prognosis

Chen ZX, Jin H. Clinical features of colorectal neoplasm patients with metabolic syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1107-1112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1107>

摘要

目的: 探讨并分析大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床特点, 明确代谢综合征对大肠肿瘤患者的临床诊断与预后的影响。

方法: 收集2012-05/2015-05住院治疗并诊断为大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床资料, 进行回顾性分析。

结果: 共纳入107例, 男性72例、女性35例, 平均年龄66.84岁±10.58岁, 其中大肠腺瘤40例, 大肠癌67例, 在代谢组分分析中, 大肠腺瘤组与大肠癌组比较, 低高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)降低[29(72.5%) vs 53(79.1%)]差异无统计学意义($P>0.05$), 而甘油三酯(triacylglycerol, TG)升高[14(35.0%) vs 45(67.2%)]差异有统计学意义($P<0.05$); 而在肿瘤标志物分析中, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)升高在大肠腺瘤组与大肠癌组中无明显差异($P>0.05$); CA125含量升高以及同时检测三项标志物时, 其中2项及以上标志物均升高时, 在大肠腺瘤组与大肠癌组中差异有统计学意义($P<0.05$); 最终随访结果显示合并代谢综合征的大肠癌患者中, 发生转移20例, 死亡16例, 中位生存时间为33 mo。

结论: 大肠肿瘤合并代谢综合征患者的发病年龄偏高, 而其中TG的升高可能对于腺瘤转向癌的过程中产生一定影响, 且多项肿瘤标志物联合检测对代谢综合征合并大肠肿瘤患者良恶性的早期诊断有预测作用。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 大肠肿瘤; 代谢综合征; 甘油三酯; 预后

核心提示: 本研究通过分析大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床特点, 得出甘油三酯(triacylglycerol)、单独糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)升高及CA125、CA199、癌胚抗原三项中两项以上升高时与大肠癌有较大相关性, 建议对该类患者应定期复查以上指标, 及早发现癌变。

陈志新, 金开. 大肠肿瘤合并代谢综合征患者的临床特点. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1107-1112 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1107.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1107>

0 引言

大肠肿瘤包括结直肠的良恶性肿瘤, 而其中的大肠腺瘤性息肉为多发的良性腺上皮肿瘤, 是一种大肠癌前病变, 其进展为癌症的过程一般概括为腺瘤-癌, 是大众所公认的大肠癌发生模式^[1]. 早期诊断和治疗大肠腺瘤是预防和治疗大肠癌的有效措施. 代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 是一组以肥胖、高血糖(糖尿病或糖调节受损)、高甘油三酯(triacylglycerol, TG)和/或低高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)血症以及高血压聚集发病, 严重影响机体健康的临床症候群, 大量研究^[2,3]表明, MS是大肠癌发生的危险因素, 但对于大肠肿瘤合并MS患者的临床特点国内外均少有分析, 本研究通过分析大肠肿瘤合并代谢综合征这类患者的临床特点, 旨在进一步探讨MS对大肠肿瘤的影响, 为更好地预防MS促进大肠腺瘤向大肠癌进展提供临床参考价值。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2015-05于广西医科大学第一附属医院住院治疗并诊断为大肠肿瘤合并MS患者. 纳入标准: (1)符合上述诊断, 包括内镜下切除或外科手术切除的患者; (2)病例资料齐全, 包括完整病理结果及随访信息; (3)排除标准: (1)非大肠原发肿瘤患者; (2)遗传性非息肉病性结直肠癌; (3)明确诊断有炎症性肠病、家族性腺瘤性息肉病患者. 其中大肠肿瘤病理诊断参照中华医学会消化内镜学

分会^[4]所用分型, 大肠良性肿瘤包括: 管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤及绒毛状腺瘤; 大肠癌主要分为: 腺癌、腺鳞癌、梭形细胞癌、鳞状细胞癌、未分化癌; MS诊断参照中华医学会糖尿病学分会诊断标准^[5]: (1)腹型肥胖: 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm; (2)高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L或糖负荷后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L和/或已确诊为糖尿病并治疗者; (3)高血压: 血压 $\geq 130/85$ mmHg和/或已确诊为高血压并治疗者; (4)空腹TG ≥ 1.70 mmol/L; (5)空腹HDL-C < 1.04 mmol/L. 以上具备三项或更多项即可诊断。

1.2 方法 分别收集所纳入患者的性别、年龄、民族、基础疾病、病理类型及分级、肿瘤部位、MS组分[血糖、血压、血脂(TG、HDL-C)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)]、肿瘤标志物: 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖链抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA199、随访结局(疾病进展情况、肿瘤转移、死亡情况)等指标。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析. 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法生存曲线进行分析. 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异用统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例基本情况 本次研究最后纳入107例符合诊断的患者, 其一般特征为: 男性72例、女性35例, 汉族88例, 壮族、瑶族、彝族等少数民族共19例, 年龄分布为: 年龄 ≤ 55 岁有16例, 年龄 > 55 岁为91例, 年龄最小40岁, 最大为85岁, 平均年龄66.28岁 $\pm$ 10.72岁; 而其中34例患者有吸烟史, 烟龄 < 40 年为22例, 烟龄 ≥ 40 年为12例; 既往病史中, 冠心病11例; 所有纳入病例均诊断为2型糖尿病107例, 高血压80例, TG异常59例, HDL-C异常82例, 结果诊断为大肠腺瘤40例, 大肠癌67例。

2.2 大肠腺瘤组与大肠癌组结果 本研究共纳入大肠腺瘤40例, 病变部位以乙状结肠为主, 其病理分型包括: 管状腺瘤35例、管状-绒毛状腺瘤2例、绒毛状腺瘤3例, 其中高级别上皮内瘤变7例; 而共纳入大肠癌67例, 病变部位以直肠为主, 其病理分型包括腺癌60例、黏液腺癌5例、印戒细胞癌1例、未分化癌1例. 通过组间分析

比较, 大肠腺瘤组与结肠癌组间病变部位分布无统计学差异($P > 0.05$)(表1); 分析所纳入病例血脂情况, HDL-C降低82例, 其中大肠腺瘤29例72.5%, 大肠癌53例79.1%; TG升高59例, 其中大肠腺瘤14例35.0%, 大肠癌45例67.2%; HDL-C与TG均异常的患者共40例, 其中大肠腺瘤15例, 大肠癌25例, 通过 χ^2 检验分析, 大肠腺瘤组与大肠癌组相比, HDL-C降低, HDL-C在两组中无明显差异($P > 0.05$); 而TG升高有明显差异[29(72.5%) vs 53(79.1%), $P < 0.05$].

2.3 血清中Hcy、肿瘤标志物含量差异情况 所纳入病例中, 共72例患者同步测定血清Hcy含量, 其中大肠腺瘤20例, 4例升高, 16例为正常或降低; 大肠癌52例, 5例升高, 46例正常或降低; 同时测定患者血清中CEA、CA125、CA199三个与大肠癌密切相关的肿瘤标志物, 检测结果如下: 共96例检测CEA含量, 大肠腺瘤31例, 7例升高, 24例正常或降低; 大肠癌65例, 25例升高, 余40例正常; 共94例检测CA125含量, 其中大肠腺瘤31例, 2例升高, 27例正常或降低; 大肠癌63例, 19例升高, 余44例正常; 共95例患者检测CA199含量, 其中大肠腺瘤31例, 升高6例, 余26例正常或降低; 大肠癌63例, 18例升高, 49例正常; 93例患者同时测定上述三项标志物的血清含量, 其中大肠腺瘤30例, 2例出现至少2项标志物均升高; 而大肠癌63例, 共19例出现至少2项标志物均升高. 采用 χ^2 检验分析, 结果示Hcy、CEA、CA199升高在大肠腺瘤组与大肠癌组中无明显差异($P > 0.05$); 而CA125含量升高以及同时检测三项标志物时, 其中2项及以上标志物均升高时, 在大肠腺瘤组与大肠癌组中差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.4 随访结果 对所纳入所有患者进行随访, 随访时间最长40 mo, 最短时间为1 mo, 其中大肠腺瘤组中1例患者复查肠镜提示由管状腺瘤转变为低级别上皮内瘤变, 其余患者均未复查肠镜; 而在大肠癌组中, 发生肿瘤转移20例29.9%, 其中11例患者在确诊时已发现转移, 1例患者在确诊36 mo后出现转移, 其转移灶分别为: 肝脏4例20%、肺1例5%、盆腔(子宫)2例10%、腹腔(腹膜)5例25%、骨5例25%、骨髓1例5%以及同时合并肝肺转移1例5%、肝肺及盆腔转移1例5%。而在67例大肠癌患者的随访中, 死亡患者16例23.9%, 其中12例死亡患者出现转移, 其

应用要点

本研究结果示大肠肿瘤合并MS患者以55岁以上为主要发病年龄段, 若未能按指南要求在50岁行大肠肿瘤的筛查, 建议该类患者在55岁以后积极筛查, 仍可起到早期诊断和预防的目的。

同行评价

本文对大肠肿瘤合并MS患者的临床特点及代谢特异性进行分析, 其研究结果为今后大肠肿瘤监测提供部分实验依据, 有一定的实用性和新颖性.

表 1 大肠肿瘤合并代谢综合征患者肿瘤部位分布情况 *n*(%)

肿瘤部位	肿瘤类型		合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
	大肠腺瘤	大肠癌			
升结肠	6(15.0)	8(11.9)	14(14.0)	5.257	0.262
横结肠	4(10.0)	7(10.4)	11(10.3)		
降结肠	7(17.5)	12(17.9)	19(17.7)		
乙状结肠	15(37.5)	13(19.4)	28(26.3)		
直肠	8(20.0)	27(40.3)	35(32.7)		
合计	40(37.3)	67(62.7)	107(100.0)		

表 2 大肠肿瘤合并代谢综合征患者血清中Hcy、CEA、CA125、CA199的含量变化情况 *n*(%)

变化情况	大肠腺瘤组	大肠癌组	χ^2 值	<i>P</i> 值
Hcy升高	4(20.0)	5(9.8)	1.349	0.258
CEA升高	7(22.6)	25(38.5)	2.382	0.123
CA125升高	2(6.9)	19(30.2)	6.100	0.014
CA199升高	6(18.8)	14(22.2)	0.154	0.659
CEA、CA125、CA199 中2项及以上均升高	2(6.7)	19(23.2)	3.927	0.048

Hcy: 同型半胱氨酸; CEA: 血清癌胚抗原; CA: 糖链抗原.

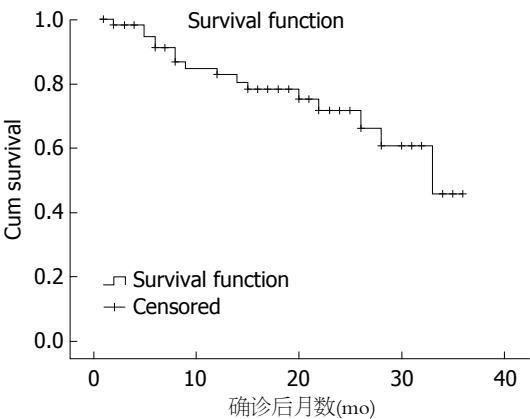


图 1 合并代谢综合征的大肠癌患者生存分析(Kaplan-Meier法). 共纳入67例合并代谢综合征的大肠癌患者, 随访结果示死亡16例, 中位生存时间为33 mo.

余4例无明显转移, 运用Kaplan-Meier法进行生存分析, 显示本研究大肠癌患者中位生存时间为33 mo(图1).

3 讨论

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一. 绝大部分CRC系散发性, 主要由大肠腺瘤发展而来. 我国CRC的发病率和病死率均呈上升趋势, 可能的原因

是近几十年来国人饮食习惯和生活方式的显著变化. MS是心血管疾病和2型糖尿病的一组代谢性危险因素, 主要组分包括肥胖、血脂异常、高血压、高血糖和胰岛素抵抗等. 当前, MS在我国成年人中已经达到相当的比例^[6]. 大量流行病学数据显示, MS组分与大肠肿瘤(包括腺瘤和癌)的发病密切相关^[7]. 因此, 为进一步了解大肠肿瘤与MS组分的关系, 我们从分析大肠肿瘤合并MS患者的临床特点着手, 进行此研究.

根据指南^[4]所采用的大肠肿瘤年龄分层方法, 本研究结果显示, 合并MS的大肠肿瘤患者, 以55岁以上为主要的发病年龄, 这与我国普通人群大肠肿瘤发生率较高的起始年龄段40岁相比有一定的年龄段差距, 而发病在80岁以上达峰值的观点基本一致^[8]. 所有患者均是在出现MS之后数年发现大肠肿瘤, 因而从发病年龄较高的特点上也可提示大肠肿瘤与MS有相关性, 且需一定的时间作为疾病累积发展的过程. 因MS为逐渐发展形成, 无法界定可靠的疾病出现时间, 因此本研究尚缺乏MS发病时间与大肠肿瘤的相关研究, 若患者未能按照指南建议于50岁行大肠肿瘤筛查, 本研究结果进

一步提示55岁以上的MS患者积极行大肠肿瘤重点筛查, 仍可提高阳性率并起到早期诊断和预防的目的。

大量研究显示MS患者大肠肿瘤的风险明显增加, 其中糖尿病、血脂异常及高血压可能是大肠肿瘤发病的危险因素, 其可能的机制是MS患者多有明显的胰岛素抵抗及高胰岛素血症, 引起血脂、血压异常, 而胰岛素及类胰岛素生长因子可以分别作用于胰岛素受体及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)促进结肠上皮细胞的过度增殖、分化, 同时抑制其凋亡, 具有明显的致癌作用^[9]。本研究结果显示, 相对于其他MS组分, 大肠肿瘤合并MS的患者中, 存在糖尿病、高TG、低HDL-C及高血压病史的患者占较大比例, 这与其他研究结果相似^[10], 同时本研究还显示高TG对大肠癌影响较大肠腺瘤更大, 进一步说明高TG血症是大肠癌发生的独立危险因素^[3]。

肿瘤的早期诊断、预后与肿瘤的好发部位、病理类型存在一定的相关性。本研究在统计分析合并MS的大肠肿瘤患者结果显示, 大肠癌与大肠腺瘤的好发部位无明显差异, 而无论是大肠癌还是大肠腺瘤患者中均提示直肠、乙状结肠存在较高的发生比例, 然而仍需要大量临床数据来进一步论证, 但提示直肠及乙状结肠为该类患者的重点检查部位。而针对该类型的大肠肿瘤患者的病理结果分析显示, 大肠腺瘤合并MS患者以管状腺瘤为主, 而大肠癌患者以腺瘤为多发, 这与绝大多数临床研究显示的普通大肠肿瘤病理分型分布情况一致。因此, 推断MS对大肠腺瘤的病理分型可能无明显影响。

有研究^[11]显示Hcy水平的变化与恶性肿瘤相关, 由于许多恶性肿瘤的发生是蛋氨酸依赖性的, 而恶性肿瘤的细胞不能转化Hcy为蛋氨酸, 故血清中Hcy可升高; 而本研究结果示Hcy在合并MS的大肠肿瘤患者中, 无论是腺瘤或癌症患者, 均显示无明显差异性, 提示Hcy对于该类患者的良恶性程度可能无明显影响。研究^[12]表明, CEA及CA125、CA199等肿瘤标志物与肿瘤的发生发展密切相关。本究结果显示, 对于合并MS的大肠肿瘤患者, CA125或者此三项中的两项及以上标志物同时升高时, 在腺瘤组和癌症组中有一定差异性, 提示在大肠肿瘤合并MS患者中, 单独行CA125或CEA、

CA125、CA199三项联合检测时, 对于大肠肿瘤的良恶性鉴别有一定的诊断价值。

大肠腺瘤具有易再发的特点, 患者在肿瘤切除后往往需要定期复查^[13,14]。本研究结果显示1例合并MS的大肠腺瘤患者在3年时间内复发并进展为低级别腺瘤, 这进一步提示对该类患者复查肠镜时间应不超过3年。同时, 本研究结果还显示, 合并MS的大肠癌患者存在较高的转移率, 且部分在明确诊断时已发生远处转移, 以肝脏、骨骼、腹腔的为多发灶; 而对于该类患者的生存时间估计, 研究^[15]表明, 大部分早期大肠癌可获得良好预后, 内镜下治疗5年生存率超过90%, 部分可行内镜微创治疗获得根治。本研究对所纳入的所有合并MS的大肠肿瘤患者进行最长40 mo随访, 结果显示大肠腺瘤短期癌变率较低, 这可能与患者的肠镜复查率较低相关; 然而对于大肠癌合并MS患者的生存时间进行分析, 结果显示该类患者中位生存时间为33 mo, 而分析该组病例特点可知大部分死亡患者在明确诊断时已存在远处转移, 而未发生转移的死亡患者则死于术后感染, 与当前研究结果显示与非2型糖尿病患者相比, 2型糖尿病患者大肠癌发生率增加27%, 死亡率增加20%^[16], 局部进展期大肠癌5年生存率为70%, 发生远处转移的晚期大肠癌患者5年生存率仅为12%^[17], 结论上有一定的相似性, 提示大肠癌合并MS患者预后明显不良, 这可能与患者的血脂、血糖、血压水平、IGF水平及抵抗感染能力相关。

本研究存在病例相对较少、观察指标不够全面、分析不够深入等不足之处, 且仅局限于大肠肿瘤合并MS患者的临床特点分析, 未与本院同期非MS大肠肿瘤患者形成有效的对照分析, 在今后的相关研究中可继续进行此方面的研究, 并深入研究大肠肿瘤合并MS患者的相关基因及蛋白表达水平, 进一步探讨MS对于大肠腺瘤的癌变影响。

4 参考文献

- 1 Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1974; 34: suppl: 845-849 [PMID: 4851945]
- 2 Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC*

- Gastroenterol 2010; 10: 51 [PMID: 20507579 DOI: 10.1186/1471-230X-10-5]
- 3 Sun ZJ, Huang YH, Wu JS, Yang YC, Chang YF, Lu FH, Chang CJ. The association of serum lipids with the histological pattern of rectosigmoid adenoma in Taiwanese adults. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 54 [PMID: 21575164 DOI: 10.1186/1471-230X-11-54]
- 4 中华医学会消化内镜学分会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京). *中华医学杂志* 2015; 95: 2235-2252
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病诊治指南(2013年版). *中华糖尿病志* 2014; 6: 447-498
- 6 Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005; 365: 1398-1405 [PMID: 15836888]
- 7 Shen Z, Wang S, Ye Y, Yin M, Yang X, Jiang K, Liu Y. Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma. *ANZ J Surg* 2010; 80: 331-336 [PMID: 20557506 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05084.x]
- 8 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. *中国肿瘤* 2012; 21: 179-184
- 9 Jiang B, Zhang X, Du LL, Wang Y, Liu DB, Han CZ, Jing JX, Zhao XW, Xu XQ. Possible roles of insulin, IGF-1 and IGFBPs in initiation and progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1608-1613 [PMID: 24587638 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1608]
- 10 Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781-1785 [PMID: 12050337]
- 11 Sun CF, Haven TR, Wu TL, Tsao KC, Wu JT. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta* 2002; 321: 55-62 [PMID: 12031593]
- 12 Jung M, Jeung HC, Lee SS, Park JY, Hong S, Lee SH, Noh SH, Chung HC, Rha SY. The clinical significance of ascitic fluid CEA in advanced gastric cancer with ascites. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 517-526 [PMID: 19774395 DOI: 10.1007/s00432-009-0684-3]
- 13 Huang Y, Gong W, Su B, Zhi F, Liu S, Bai Y, Jiang B. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol* 2010; 45: 838-845 [PMID: 20336471 DOI: 10.1007/s00535-010-0227-3]
- 14 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-020-9]
- 15 Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Murakami Y, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013; 144: 551-559; quiz e14 [PMID: 23232297 DOI: 10.1053/j.Gastro.2012.12.003]
- 16 Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863-876 [PMID: 21938478 DOI: 10.1007/s10654-011-9617-y]
- 17 DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



内镜下肠道支架置入术在治疗结直肠癌并肠梗阻中的应用和价值

李弼民, 朱 萱, 舒 徐, 廖旺娣, 祝 荫, 陈幼祥, 周晓东, 吕农华, 陈海鸣, 汪安江

李弼民, 朱萱, 舒徐, 廖旺娣, 祝荫, 陈幼祥, 周晓东, 吕农华, 陈海鸣, 汪安江, 南昌大学第一附属医院消化科 江西省南昌市 330006

李弼民, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统疾病内科的诊治及消化内镜诊断治疗研究。

作者贡献分布: 此课题由李弼民与朱萱设计; 研究过程由舒徐、廖旺娣、祝荫、陈幼祥、周晓东及吕农华操作完成; 数据分析由陈海鸣与汪安江完成; 本论文写作由李弼民、朱萱及舒徐完成。

通讯作者: 朱萱, 教授, 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消化科. jyfyzx@163.com
电话: 0791-88692505

收稿日期: 2015-12-26
修回日期: 2016-01-22
接受日期: 2016-01-31
在线出版日期: 2016-03-08

Value of endoscopic intestinal stent placement in treatment of colorectal cancer complicated with intestinal obstruction

Bi-Min Li, Xuan Zhu, Xu Shu, Wang-Di Liao, Yin Zhu, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou, Nong-Hua Lv, Hai-Ming Chen, An-Jiang Wang

Bi-Min Li, Xuan Zhu, Xu Shu, Wang-Di Liao, Yin Zhu, You-Xiang Chen, Xiao-Dong Zhou, Nong-Hua Lv, Hai-Ming Chen, An-Jiang Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyfyzx@163.com

Received: 2015-12-26
Revised: 2016-01-22
Accepted: 2016-01-31
Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the safety, efficacy and value of endoscopic intestinal stent placement in the treatment of colorectal cancer complicated with acute intestinal obstruction.

METHODS: A total of 263 patients with colorectal cancer complicated with intestinal obstruction treated at our hospital from January 2010 to December 2014 were included. Stenting treatment was performed under endoscopy and (or) X-ray. The rate of success, the incidence of postoperative complications, the rate of symptom remission, the rate of surgical excision and other indicators were evaluated.

RESULTS: Stent implantation was successful in 258 (98.1%) cases. The rates of adverse events were: perforation, 1.1% (3 cases); hemorrhage, 3.8% (10 cases); fever, 4.6% (12 cases), and others such as stent dislocation and migration, 3.0% (8 cases). The rates of symptom remission were: abdominal pain, 97.3% (256 cases); abdominal distension, 97.3% (258 cases); and anal dysfunction, 98.1% (258 cases). The rates of surgical resection were: 60 cases for palliative treatment, 198 cases for surgical resection 5-13 d after stent implantation after intestinal preparation, and 143 cases for removal of the tumor by one-stage operation.

CONCLUSION: The symptoms of intestinal

■背景资料

结直肠癌性梗阻由多因肿瘤向腔内生长所致, 左半结肠癌所致梗阻最多见, 以往需先肠造瘘后再行二次手术才能切除肿瘤, 病程长、费用高、患者痛苦。肠道支架置入技术已被应用于肠道梗阻的治疗中。

■同行评议者

靖昌庆, 主任医师, 山东省立医院胃肠外科; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科

■ 研究前沿

随着内镜技术的进步及医学材料的发展, 消化道支架临床应用越来越广泛, 被多数临床医生所接受。然而支架置入也有风险, 常见并发症如出血、穿孔、支架阻塞、移位等, 但通过术后密切观察, 进行及时正确的处理, 一般可避免严重后果的发生。

obstruction can be relieved by endoscopic intestinal stenting. Emergency endoscopic stenting can be used as a bridge treatment before operation, and it can turn emergency operation to elective surgery, turn two-stage operation to one-stage operation, reduce the difficulty and risk of operation for clinicians, reduce the incidence of postoperative complications, relieve pain, and improve survival quality.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal obstruction; Colorectal cancer; Electronic colonoscopy; Stents

Li BM, Zhu X, Shu X, Liao WD, Zhu Y, Chen YX, Zhou XD, Lv NH, Chen HM, Wang AJ. Value of endoscopic intestinal stent placement in treatment of colorectal cancer complicated with intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1113-1116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1113>

摘要

目的: 评价肠道支架在治疗结直肠癌并急性肠梗阻中的安全性、有效性及临床应用价值。

方法: 收集南昌大学第一附属医院2010-01/2014-12因结直肠癌性梗阻就诊患者, 共263例, 在内镜下和/或X射线监测下引导行支架置入治疗, 分析放置支架成功率, 术后并发症发生率, 症状缓解率, 手术切除率等指标。

结果: 258例放置支架成功(98.1%); 术后发并穿孔1.1%(3例), 出血3.8%(10例)、发热4.6%(12例), 其他如支架脱落及移位等3.0%(8例); 症状缓解率: 腹痛97.3%(256例), 腹胀98.1%(258例), 肛门排便98.1%(258例); 手术切除率: 60例为姑息性治疗, 198例行于支架置入术后5-13 d后行肠道准备后手术治疗, 143例行一期手术切除肿瘤。

结论: 内镜下肠道支架置入能很好地解除肠梗阻症状, 其中急诊内镜下支架置入可作为术前过渡治疗, 可以将急诊手术转为择期手术, 二期手术转为一期手术, 减轻临床医生的手术难度和风险、降低术后等并发症发生率, 减轻患者痛苦, 提高了患者生存质量, 值得大力推广应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肠梗阻; 结直肠肿瘤; 电子结肠镜; 支架

核心提示: 本文运用肠道支架治疗结直肠癌并急性肠梗阻, 可以减轻手术难度和风险、降低术后并发症发生率, 作为一种姑息治疗, 减轻患者痛苦, 提高了患者生存质量, 肠道支架置入术成功率高。

李弼民, 朱莹, 舒徐, 廖旺娣, 祝荫, 陈幼祥, 周晓东, 吕农华, 陈海鸣, 汪安江. 内镜下肠道支架置入术在治疗结直肠癌并肠梗阻中的应用和价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1113-1116 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1113.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1113>

0 引言

结直肠癌性梗阻由多因肿瘤向腔内生长所致, 少数梗阻系其他部位恶性肿瘤转移、浸润、压迫肠管所致。左半结肠癌所致梗阻最多见, 对于此类患者, 以往需先肠造瘘后再行二次手术才能切除肿瘤, 病程长、费用高、患者痛苦。随着内镜技术不断进步和支架工艺及材料的完善, 支架置入技术已被应用于各类梗阻患者, 其中肠道梗阻的治疗尤其疗效显著^[1-3]。本文探讨了2010-01/2014-12对263例结直肠癌性梗阻患者进行了内镜下支架置入术, 取得很好效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 南昌大学第一附属医院2010-01/2014-12因结直肠癌性梗阻就诊患者, 共263例, 行内镜下支架置入术, 其中原发肠道恶性肿瘤梗阻的236例, 其他部位恶性肿瘤转移、浸润、压迫结直肠所致梗阻的27例; 其中男208例, 女55例, 年龄26-93岁, 平均62.3岁; 梗阻部位位于乙状结肠、直肠148例, 降结肠78例, 其他部位37例; Dukes分期A期47例、B期78例、C期109例、D期29例。支架置入适应证: (1)有肠梗阻的临床症状: 腹痛、腹胀、肛门停止排气、排便; (2)腹部平片和/或计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示肠梗阻, 肠镜检查发现有肠癌; (3)晚期结直肠癌或复发患者, 有基础性疾病如心脑血管疾病、糖尿病、凝血机制障碍等患者, 行姑息治疗; (4)急性肠梗阻患者, 缓解急性梗阻症状, 避免分期手术, 创造最佳手术时机; (5)拒绝肠造口或要求支架治疗患者。手术禁忌症: 有内镜检查的禁忌症。

南京微创直径26 mm或Boston公司22 mm均可通过肠镜钳道的结肠支架, 长度为80-120 mm; Boston公司260 cm直径0.035黄色斑马导丝; 日本OlympusXQ-260胃镜/OlympusHQ-260肠镜或富士公司电子胃镜、电子结肠镜及日本岛津500 mA X光机。

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 术前予以胃肠减压, 补液纠正水电解质紊乱, 改善患者一般情况; 所有患者常规检查血细胞分析、出凝血机制、心电图等, 确定无内镜检查禁忌症, 如行麻醉肠镜确定无麻醉禁忌症; 同时进行腹部CT和/或结肠镜检查, 以明确肠道梗阻的部位、长度、性质, 并明确是否系单一部位梗阻; 梗阻部位较高者行2-3次清洁灌肠。

1.2.2 手术步骤: 与普通肠镜相同, 必要时辅助胃镜、鼻胃镜找到病变部位, 尽量通过狭窄处后, 确定狭窄长度, 放置长260 cm、直径0.035英寸交换导丝, 将导丝头部超过梗阻段以外后, 再将导丝交换通过大腔道肠镜钳道, 根据病变长度置入合适的支架。内镜如无法通过狭窄段则在X射线监视下行76%泛影葡胺造影明确狭窄部位及长度后导入导丝, 在导丝引导下引入合适的结肠支架, 其中使支架覆盖梗阻段全部及其近端2 cm以上和远端1 cm以上范围。固定推送器内管及推送管, 将外套管缓慢后撤, 使金属内支架逐步释放置入合适部位。

1.2.3 术后处理: 术后密切观察腹痛、腹胀缓解情况, 有无便血症状及腹部体征, 常规补液支持治疗。支架置入术后24-48 h开始进食流质, 并逐步进食半流质。5 d后复查腹部平片, 评估梗阻缓解情况, 并于支架置入术后5-13 d后进行手术治疗, 术前行肠道准备。

1.2.4 观察指标: 分析放置支架成功率, 术后并发症发生率, 症状缓解率等指标。

2 结果

258例放置支架成功(98.1%)。并发症发生率: 穿孔1.1%(3例), 出血3.8%(10例)、发热4.6%(12例), 其他如支架脱落及移位等3.0%(8例)。症状缓解率: 腹痛97.3%(256例), 腹胀98.1%(258例)。肛门排便98.1%(258例)。手术切除率: 60例为姑息性治疗, 198例行于支架置入术后5-13 d后行肠道准备后进行手术治疗。

3 讨论

急性结直肠梗阻是中晚期结直肠癌的常见首发症状, 尽管人们尽可能在肿瘤的早期做出诊断, 其发病率仍可达7%-29%^[4,5]。其中结直肠梗阻所占比例较大, 而原发于结直肠的恶性肿瘤所致机械性梗阻占结肠梗阻原因的55%。在面對结直肠恶性肿瘤导致的急性梗阻时, 最理想的治疗方式应该是切除肿瘤的同时一期肠管吻合, 但临床上因并发症发生率高, 往往不容易实现。尤其是针对左半结肠的癌性梗阻, 一期根治性切除吻合风险大^[6]。随着内镜技术的进步及医学材料的发展, 消化道支架临床应用越来越广泛和普及, 作为一种新型、有效的治疗方法, 已被多数临床医生所接受^[7,8]。

3.1 肠梗阻支架可作为术前过渡治疗 结肠的癌性梗阻, 一期根治性切除术后并发症发生率高达40%-60%^[1], 其中存在14.0%吻合口瘘和10.0%病死率^[2]。目前临床上大多仍然多采用先行造瘘后再行根治性切除, 或切除吻合后造瘘再关闭瘘口的方式, 因需行二次手术, 给患者带来了极大的痛苦、也大大增加了其经济负担^[3]。结肠支架置入技术, 即通过内镜或必要时辅以X线的帮助将金属支架置放跨过狭窄肠段后, 发挥支架记忆自膨特点, 在梗阻段建立通道, 可以有效缓解梗阻症状, 使外科医生获得充分时间做好术前准备, 对于手术患者可达到减轻临床医生的手术难度和风险、提高肿瘤I期切除率, 降低术后肠瘘等并发症发生率, 因而可以缩短患者住院时间、降低医疗费用, 减轻患者痛苦, 提高了患者生存质量的效果。

3.2 肠梗阻支架可作为一种姑息治疗 Suárez等^[9]将IV期结直肠癌患者分为支架置入组和姑息性手术组, 姑息性手术组在接受化疗后的生存率优于支架置入组, 而支架置入组在早期发病率、住院时间、造口等方面优于姑息性手术组。肠梗阻支架可以作为一种姑息治疗, 尤其对于存在严重合并症、预计生存期较短的结肠癌梗阻患者来说, 支架置入是一个可行的治疗方法, 使得患者的免受肛袋之苦, 可以提高患者的生活质量, 并且而对姑息治疗的患者可对其进行全面评估, 以采取最适合患者的个体化治疗方案。

3.3 肠梗阻支架置入术成功率高 徐琨等^[10]研究认为肠道支架置入后再行一期切除吻合术, 更

■ 相关报道

Suarez等将IV期结直肠癌患者支架置入组在早期发病率、住院时间、造口等方面优于姑息性手术组。徐琨等研究认为肠道支架置入后再行一期切除吻合术, 更适用于治疗左半结肠癌梗阻。Watt等研究表明, 结肠支架置入术成功率为96.2%, 临床缓解率为92%, 穿孔率为4.5%。

同行评价

结直肠癌并发肠梗阻是肿瘤治疗中常见症状, 作者运用内镜下肠道支架置入术并取得明显成效, 值得临床借鉴。

适用于治疗左半结肠癌梗阻。Watt等^[11]研究表明, 结肠支架置入术成功率为96.2%, 临床缓解率为92%, 穿孔率为4.5%。可见, 肠道支架置入术的技术已日渐成熟。当然, 支架置入也有风险, 支架置入术并发症发生率为33.8%-64.5%, 其影响因素有基础疾病、支架的种类、姑息性化疗等^[12,13], 常见并发症如出血, 结直肠穿孔, 支架阻塞、移位等^[14], 这与内镜医师的操作经验和技巧、病变位置形态及支架类型等相关。其中术后出血较为常见, 但通过术后密切观察, 并针对并发症进行及时、正确的处理, 一般可避免严重后果的发生。总而言之, 这是一项非常实用的技术, 值得大力推广应用^[15]。

参考文献

- van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Lutke Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 344-352 [PMID: 21398178 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3]
- Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 355-362 [PMID: 22033810 DOI: 10.1007/s00384-011-1331-4]
- Kim JS, Lee KM, Kim SW, Kim EJ, Lim CH, Oh ST, Choi MG, Choi KY. Preoperative colonoscopy through the colonic stent in patients with colorectal cancer obstruction. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10570-10576 [PMID: 25132777 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10570]
- Kim JS, Hur H, Min BS, Sohn SK, Cho CH, Kim NK. Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with nonobstructing elective surgery. *World J Surg* 2009; 33: 1281-1286 [PMID: 19363580 DOI: 10.1007/s00268-009-0007-5]
- Trompetas V. Emergency management of malignant acute left-sided colonic obstruction. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 181-186 [PMID: 18430330 DOI: 10.1308/003588408X285757]
- Durán Giménez-Rico H, Abril Vega C, Herreros Rodríguez J, Concejo Cútolí P, Paseiro Crespo G, Sabater Maroto C, Jadraque Jiménez P, Durán Sacristán H. Hartmann's procedure for obstructive carcinoma of the left colon and rectum: a comparative study with one-stage surgery. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 306-313 [PMID: 16185593]
- 李弼民, 朱萱, 舒徐, 廖旺娣, 刘志坚, 陈幼祥, 郭贵海. 经内镜置入肠道金属支架治疗上消化道远端及结肠高位癌性梗阻的临床价值. 中国消化内镜学术大会暨第七届中国消化内镜学术研讨会资料汇编, 2011: 121-122
- 姚礼庆, 钟芸诗. 急性结直肠梗阻内镜下金属支架引流术的操作要点和疗效评价. *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 57-59
- Suárez J, Jiménez J, Vera R, Tarifa A, Balén E, Arrazubi V, Vila J, Lera JM. Stent or surgery for incurable obstructive colorectal cancer: an individualized decision. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 91-96 [PMID: 19859722 DOI: 10.1007/s00384-009-0814-z]
- 徐琨, 张宏, 冯勇, 丛进春, 陈春生, 刘恩卿. 梗阻性左半结肠癌术前支架减压与急诊手术248例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 736-740
- Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30 [PMID: 17592286 DOI: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.72]
- Kim BK, Hong SP, Heo HM, Kim JY, Hur H, Lee KY, Cheon JH, Kim TI, Kim WH. Endoscopic stenting is not as effective for palliation of colorectal obstruction in patients with advanced gastric cancer as emergency surgery. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 294-301 [PMID: 22154416 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.026]
- Lee HJ, Hong SP, Cheon JH, Kim TI, Min BS, Kim NK, Kim WH. Long-term outcome of palliative therapy for malignant colorectal obstruction in patients with unresectable metastatic colorectal cancers: endoscopic stenting versus surgery. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 535-542 [PMID: 21257165 DOI: 10.1016/j.gie.2010.10.052]
- 张方信, 邵柯, 于晓辉, 陈嘉屿, 邓芝云, 王静舞, 高峰. 肠道支架置入治疗结直肠恶性梗阻的疗效观察. *中国内镜杂志* 2012; 18: 29-33
- Larkin JO, Moriarity AR, Cooke F, McCormick PH, Mehigan BJ. Self-expanding metal stent insertion by colorectal surgeons in the management of obstructing colorectal cancers: a 6-year experience. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 453-458 [PMID: 24114608 DOI: 10.1007/s10151-013-1073-0]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



奥氮平联合常规止吐治疗防治实体瘤化疗相关性呕吐的疗效及对生活质量的影响

孟琦, 陈国华, 郭培民

孟琦, 陈国华, 德州市人民医院肿瘤科 山东省德州市 253014

郭培民, 德州市人民医院病理科 山东省德州市 253014

孟琦, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的化放疗及姑息治疗。

作者贡献分布: 孟琦负责课题的设计及研究过程; 数据分析由陈国华与郭培民共同完成; 陈国华负责论文的写作。

通讯作者: 陈国华, 主治医师, 在读博士, 253014, 山东省德州市三八路1号, 德州市人民医院肿瘤科. olivebranch_82@126.com
电话: 0534-2637218

收稿日期: 2015-12-29

修回日期: 2016-01-30

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-03-08

Olanzapine combined with normal antiemetic drugs in patients on solid tumor chemotherapy: Antiemetic effect and impact on quality of life

Qi Meng, Guo-Hua Chen, Pei-Min Guo

Qi Meng, Guo-Hua Chen, Department of Oncology, Dezhou Peoples' Hospital, Dezhou 253014, Shandong Province, China

Pei-Min Guo, Department of Pathology, Dezhou Peoples' Hospital, Dezhou 253014, Shandong Province, China

Correspondence to: Guo-Hua Chen, Attending Physician, Department of Oncology, Dezhou Peoples' Hospital, 1 Sanba Road, Dezhou 253014, Shandong Province, China. olivebranch_82@126.com

Received: 2015-12-29

Revised: 2016-01-30

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy (HEC or MEC), and to evaluate the impact of olanzapine on quality of life (QOL) in cancer patients on chemotherapy.

METHODS: One hundred and twenty patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy were randomly assigned to a study group and a control group, with 60 cases in each group. Routine antiemetics were used in the control group, and olanzapine (2.5 mg, *bid*, p.o) was added in the study group. All patients were asked to fill the observation form of CINV once a day, and they were also instructed to fill the EORTC QLQ-C30 questionnaire during the period of chemotherapy. Primary endpoints were complete response (CR) and effective response (ER) in the acute and delayed periods. Secondary endpoints were QOL during chemotherapy, drug safety and toxicity.

RESULTS: Complete response rates for acute nausea and vomiting in patients with highly and moderately emetogenic chemotherapy were improved by 10.6% (48.5% *vs* 37.9%, $P = 0.01$) and 17.8% (63.0% *vs* 45.2%, $P = 0.008$), respectively. Effective response rates for acute nausea and vomiting in patients with highly and moderately emetogenic chemotherapy were improved by 22.0% (90.9% *vs* 68.9%, P

背景资料

化疗是目前恶性肿瘤治疗的主要手段之一, 然而, 化疗相关性恶心呕吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 日渐普遍且严重, 已成为了临床不得不面临的一个严峻问题。因此, 在常用治疗CINV的药物中找到一种相对效果好、患者依从性好的药物是我们目前治疗过程中迫切需要解决的问题。

同行评议者

罗素霞, 主任医师, 河南省肿瘤医院消化内科二病区; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

■ 研究前沿

奥氮平作为第二代抗精神病类药物, 近年来发现他可以用于化疗所致恶心呕吐, 另外, 有研究发现, 奥氮平还可以很好的改善肿瘤患者的抑郁情绪, 提高患者的生活质量。本研究旨在研究奥氮平在治疗化疗相关性呕吐中的疗效及安全性, 并观察该药物对于化疗患者生活质量的影响。

= 0.00) and 24.9% (92.6% vs 67.7%, $P = 0.001$), respectively. Complete response rates for delayed nausea and vomiting in patients with highly and moderately emetogenic chemotherapy were improved by 14.8% (35.5% vs 20.7%, $P = 0.04$) and 14.4% (37.0% vs 22.6%, $P = 0.02$), respectively. Effective response rates for delayed nausea and vomiting in patients with highly and moderately emetogenic chemotherapy were improved by 29.6% (84.8% vs 55.2%, $P = 0.001$) and 29.8% (81.4% vs 51.6%, $P = 0.002$), respectively. All patients were evaluable for QOL. When comparing the study group with the control group in QOL, significant differences were seen in global health status, emotional functioning, social functioning, nausea and vomiting, insomnia and appetite loss in favour of the study group. Both treatments were well tolerated.

CONCLUSION: Olanzapine can improve the complete response and effective response for nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy compared with the standard antiemesis therapy, as well as improve the QOL of cancer patients on chemotherapy. Olanzapine is a safe and efficient drug for prevention of CINV.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Olanzapine; Chemotherapy; Nausea; Vomiting; Quality of life

Meng Q, Chen GH, Guo PM. Olanzapine combined with normal antiemetic drugs in patients on solid tumor chemotherapy: Antiemetic effect and impact on quality of life. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1117-1123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1117>

摘要

目的: 观察奥氮平在防治化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)方面的作用和安全性, 其次是评估奥氮平对肿瘤患者化疗期间生活质量的影响。

方法: 120例接受高度或中度致吐化疗药物的肿瘤患者被随机分成试验组或对照组。试验组和对照组均自化疗第1天起给予格拉司琼(3 mg *qd*)+地塞米松(5 mg *iv qd*)至化疗结束, 试验组同时自化疗第1天开始口服奥氮平(2.5 mg *bid*)至化疗第5天; 所有患者在化

疗过程中都需填写CINV观察表, 在化疗期间需同时填写EORTC QLQ-C30 QOL观察表。主要观察目标是急性期(化疗后24 h内)和延迟期(化疗24 h后)恶心、呕吐的完全缓解率(无恶心及呕吐, 不需解救治疗)和有效控制率。其次是观察两组患者生活质量和药物不良反应。

结果: 与对照组相比, 实验组急性期高致吐及中致吐组恶心、呕吐的完全缓解率分别提高10.6%(48.5% vs 37.9%, $P = 0.01$), 17.8%(63.0% vs 45.2%, $P = 0.008$), 有效控制率分别提高22.0%(90.9% vs 68.9%, $P = 0.00$), 24.9%(92.6% vs 67.7%, $P = 0.001$), 延迟期高致吐及中致吐组恶心、呕吐的完全缓解率分别提高了14.8%(35.5% vs 20.7%, $P = 0.04$), 14.4%(37.0% vs 22.6%, $P = 0.02$), 有效控制率分别提高29.6%(84.8% vs 55.2%, $P = 0.001$), 29.8%(81.4% vs 51.6%, $P = 0.002$), 均有统计学意义; 与对照组相比, 实验组在整体健康状况、情绪、社会功能、恶心及呕吐、失眠和食欲减退等方面均有明显优势。两组治疗不良反应无明显差异, 均耐受良好。

结论: 奥氮平可以提高化疗相关性恶心、呕吐的控制率, 同时能够提高肿瘤患者在化疗期间的生活质量, 提高患者的依从性。奥氮平在防治CINV方面是安全、有效的。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 奥氮平; 化疗; 恶心; 呕吐; 生活质量

核心提示: 本研究旨在研究抗精神病药物奥氮平在化疗相关性呕吐防治方面的疗效及安全性, 另外, 还考虑到大多数肿瘤患者同时伴有情绪低落、生活质量下降等问题, 此研究中引入了患者生活质量调查问卷来对比两组患者在生活质量方面的差别。

孟琦, 陈国华, 郭培民. 奥氮平联合常规止吐治疗防治实体瘤化疗相关性呕吐的疗效及对生活质量的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1117-1123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1117.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1117>

0 引言

化疗相关性恶心呕吐一直是肿瘤治疗中非常显著且常见的不良反应, 细胞毒药物在杀伤癌细胞的同时, 正常组织细胞也受到损

表 1 两组临床资料比较 ($n = 60$)

项目	实验组	对照组	P值
年龄(岁)			0.714
<60	27	29	
≥60	33	31	
性别			0.580
男	36	33	
女	24	27	
ECOG评分(分)			0.906
0	17	19	
1	25	24	
2	8	7	

害,特别是消化道症状,严重影响了患者的生活质量和治疗依从性。对于接受中度或高度致吐化疗药物的肿瘤患者而言,5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃)受体拮抗剂是目前临床止吐治疗的主力军,该类药物对急性期恶心呕吐症状控制较好,但对延迟性呕吐的控制较差^[1-3]。近年来人们逐渐发现神经激肽-1(neurokinin-1, NK-1)受体拮抗剂阿瑞匹坦和新型5-HT₃受体拮抗剂帕洛诺司琼的作用^[4],其实,除上述两种药物之外,我们还有其他的选择。奥氮平,一种非典型抗精神病药物,可以阻滞多种神经递质:通过5HT_{2a}、5HT_{2c}、5HT₃以及5HT₆等受体影响5羟色胺的释放,通过D₁、D₂、D₃和D₄的脑内受体阻滞多巴胺的释放,通过 α -1受体影响儿茶酚胺在体内的浓度,通过碱受体影响乙酰胆碱的浓度,并通过H₁受体影响组胺的释放^[5]。正因为他存在以上的作用,尤其是对D₂和5HT₃的影响,预示着该药物可能存在止吐的功效,同时,以上作用靶点也是该药能够改善肿瘤相关性抑郁、失眠、体质量下降等并发症的理论基础。在该研究中,我们将研究奥氮平联合格拉司琼和地塞米松在防治中/高度致吐化疗相关性恶心呕吐方面的疗效,同时探讨该药物对患者生活质量的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2014-12在德州市人民医院肿瘤科住院的实体瘤化疗患者。该研究已通过德州市人民医院医学伦理委员会批准。入选标准:120例患者诊断均由病理学检查确诊,随机分为实验组和对照组,每组各60例,

两组患者在性别、年龄、ECOG评分方面无统计学差异(表1)。化疗药物均为具有中度或高度催吐风险的药物,包括顺铂、卡铂、环磷酰胺、表柔比星、异环磷酰胺、奥沙利铂、伊立替康、替莫唑胺;每例至少化疗2个周期;入组条件:ECOG体能评分 ≤ 2 ;肝肾功能及血常规正常(中性粒细胞计数 $\geq 1500/\mu\text{L}$,血红蛋白 $\geq 10\text{ g/L}$,血小板计数 $\geq 80000/\mu\text{L}$,血肌酐 $\leq 1.5\text{ mg/dL}$,血清胆红素 $\leq 1.5\text{ mg/dL}$);无脑转移、消化道梗阻和其他可以导致恶心呕吐症状的原发疾病;非乳腺癌患者;无精神疾病病史;无同时进行的腹部放疗;无已知的奥氮平过敏史,无严重心脏疾病和糖尿病;无同时并发的其他内科疾病。所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗:化疗均采用相应肿瘤的标准方案,化疗至少完成2个周期后进行评价。实验组止吐用药:自化疗第1天起给予格拉司琼(3 mg *qd*)+地塞米松(5 mg *iv qd*)至化疗结束,同时口服奥氮平(2.5 mg *bid* 口服)至化疗第5天;对照组止吐用药:自化疗第1天起给予格拉司琼(3 mg *qd*)+地塞米松(5mg *iv qd*)至化疗结束,所有患者在化疗过程中都需填写CINV观察表,观察两组患者在急性期和延迟性呕吐方面的缓解情况,并指导患者在化疗第1天和化疗结束时填写生活质量调查问卷(EORTC QLQ-C30),比较两组问卷的差别;同时,观察两组患者在药物不良反应方面包括:头晕、便秘、烦躁、乏力等有无差别,评价药物的临床安全性。

1.2.2 评价标准:依据WHO抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度标准,将CINV分为0度(无);I度(恶心);II度(暂时性呕吐);III度(呕吐,需治疗);IV度(难控制的恶心呕吐)。末次化疗后24 h内发生的恶心呕吐为急性恶心呕吐;以后发生的恶心呕吐为迟发性恶心呕吐。止吐疗效分级标准定为:完全缓解率(complete response, CR):0度;部分缓解率(partial response, PR):I度-II度;F:III度以上消化道反应。CR和PR之和为有效控制率。

1.2.3 评价指标:首要目标是CR,次要目标是QOL、药物安全性和不良反应。CINV根据CTCAE V 4.0进行分级,QOL则根据EORTC QLQ-C30进行评估。

■ 相关报道

奥氮平防治化疗相关性呕吐已经写入美国化疗相关呕吐防治指南,但在我国尚未见相关规范,有学者就该药物在化疗相关性呕吐方面应用的安全性及有效性进行了研究,并见有剂量爬坡的相关报道,值得一读。

■ 创新盘点

本文不仅进一步证实了奥氮平在化疗相关呕吐防治方面的有效性及安全性, 并着重提出了该药物对患者生活质量(QOL)的影响。

表 2 两组预防高致吐化疗药物急性期呕吐的效果比较

分组	n	急性期呕吐分级					完全缓解率(%)	有效控制率(%)
		0	1	2	3	4		
实验组	33	21	10	1	1	0	48.5	90.9
对照组	29	9	4	3	9	4	37.9	68.9
P值							0.01	0.00

表 3 两组预防中致吐化疗药物急性期呕吐的效果比较

分组	n	急性期呕吐分级					完全缓解率(%)	有效控制率(%)
		0	1	2	3	4		
实验组	27	19	6	1	1	0	63.0	92.6
对照组	31	11	4	3	10	3	45.2	67.7
P值							0.008	0.001

表 4 两组预防高致吐化疗药物延迟期呕吐的效果比较

分组	n	延迟期呕吐分级					完全缓解率(%)	有效控制率(%)
		0	1	2	3	4		
实验组	33	15	11	4	3	0	35.5	84.8
对照组	29	6	7	3	9	4	20.7	55.2
P值							0.04	0.001

所有入组患者均需在化疗前接受全面的体格检查和实验室检查, 详细记录相关信息, 包括年龄、性别、身高、体质量以及血常规、肝肾功能、血糖、血脂。使用CINV观察表详细记录患者在化疗期间的反应(主要是CINV的分级以及是否使用解救措施来治疗恶心和呕吐)。同时, 在化疗过程中, 指导患者填写EORTC QLQ-C30 QOL观察表。

统计学处理 采用软件SPSS19.0进行数据统计分析, 两组间率的比较采用卡方检验计算差异显著性; 采用Wilcoxon-符号秩检验对化疗前后组内EORTC QLQ-C30量表数据进行比较; *t*检验用来比较化疗后组间的参数化EORTC QLQ-C30量表数据。采用Mann-Whitney *U* 检验来比较化疗后组间的非参数化EORTC QLQ-C30量表数据, *P*<0.05视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 指标比较 实验组较对照组在防治急性期和延迟期恶心、呕吐的疗效方面均有提高。与对照组相比, 实验组急性期高致吐及中致吐组恶

心、呕吐的完全缓解率分别提高10.6%(48.5% vs 37.9%, *P* = 0.01), 17.8%(63.0% vs 45.2%, *P* = 0.008), 有效控制率分别提高22.0%(90.9% vs 68.9%, *P* = 0.00), 24.9%(92.6% vs 67.7%, *P* = 0.001), 延迟期高致吐及中致吐组恶心、呕吐的完全缓解率分别提高了14.8%(35.5% vs 20.7%, *P* = 0.04), 14.4%(37.0% vs 22.6%, *P* = 0.02), 有效控制率分别提高29.6%(84.8% vs 55.2%, *P* = 0.001), 29.8%(81.4% vs 51.6%, *P* = 0.002), 均有统计学意义(表2-5)。

2.2 次要目标 120例患者均填写了QOL观察表, QOL整体状况评分的增加代表功能的提高, 而症状类得分的下降代表症状的改善。该研究发现, 实验组化疗后在整体健康状况和整体生活质量、情绪、社会功能、乏力、疼痛、呼吸困难、失眠等方面有改善, 但其中在社会功能、乏力、疼痛方面的变化无统计学意义(*P*>0.05), 对照组化疗后在疼痛和呼吸困难方面有改善, 不过疼痛方面的变化不具统计学意义(*P*>0.05), 对照组在化疗后失眠情况有所加重, 口服艾司唑仑可以很好地解决该问题, 在干预后该变化不具统计学意义。通过对比实验

表 5 两组预防中致吐化疗药物延迟期呕吐的效果比较

分组	n	延迟期呕吐分级					完全缓解率(%)	有效控制率(%)
		0	1	2	3	4		
实验组	27	14	8	2	3	0	37.0	81.4
对照组	31	7	6	3	12	3	22.6	51.6
P值							0.02	0.002

表 6 两组药物不良反应比较 (n = 60)

分组	头晕	便秘	疲乏	口干	失眠
实验组	9	23	15	11	6
对照组	7	25	14	13	42
P值	0.591	0.709	0.831	0.648	0.000

应用要点

本文通过研究奥氮平在治疗CINV方面的疗效及不良反应,并观察两组患者的生活质量,旨在找到一种对防治CINV疗效高、不良反应小,且能提高肿瘤患者整体生活质量的药物,从而为恶性肿瘤的化疗提供更好的辅助治疗措施,使更多的肿瘤患者因此获益。

组和对照组的QOL量表,我们发现,实验组较对照组在整体生活质量、情绪、社会功能、恶心呕吐、失眠和食欲减退等方面有明显改善($P<0.01$)。

2.3 不良反应 所有入组患者都完成了研究。实验组中74%的患者在服用奥氮平期间出现了嗜睡,但对患者未造成明显影响,实验组化疗后的体质量、血脂和血糖未发生明显的变化。在两组患者中,疲乏、头晕、口干和便秘是常见的不良反应,但均可耐受,未引起3/4度的毒性反应。对照组中很多患者出现了睡眠障碍(表6)。

3 讨论

化疗是恶性肿瘤主要治疗方法之一,而恶心、呕吐又是最常见的化疗不良反应之一。剧烈的恶心、呕吐可能导致患者脱水、电解质紊乱、营养不良,严重者可能因消化道黏膜损伤而出血、感染甚至死亡,从而使患者对化疗心存恐惧,依从性明显降低,结果导致化疗药物减量或中止化疗,严重影响治疗效果。因此,尽可能预防和减轻化疗诱发的恶心、呕吐,是保证化疗顺利进行的重要环节之一。

化疗药物诱发CINV的发生机制非常复杂,其确切机制目前仍不完全清楚,目前认为主要与以下几方面有关: (1)化疗药物刺激胃肠道,嗜铬细胞释放神经递质,神经递质与相应受体结合,由迷走神经和交感神经传入呕吐中枢而导致呕吐; (2)化疗药物及其代谢产物直接刺激化学感受器激发区,进而传递至呕吐中枢引发

呕吐; (3)感觉、精神因子直接刺激大脑皮质通路导致呕吐,此类多见于预期性CINV^[6]。导致呕吐的神经递质主要有多巴胺、组胺、5-羟色胺、P物质等,其中多巴胺、5-羟色胺、P物质是与CINV最相关的3种神经递质,有研究发现化疗所致的急性恶心、呕吐与5-HT有关,故5-HT3受体拮抗剂可以有效应对多数患者的急性呕吐,不过,延迟性呕吐似乎与急性期呕吐的致病机制不同,因为对急性期呕吐有效的药物如5-HT3受体拮抗剂对延迟性呕吐效果欠佳。奥氮平可以阻断引起CINV的多种神经介质,因此,该药应该对急性期及延迟期呕吐都有效。

奥氮平在精神科作为一种新型非典型抗精神病药,目前已经被广泛应用。奥氮平受体药理学研究显示,奥氮平与5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃、多巴胺D₁₋₅、毒蕈碱M₁₋₅、肾上腺素α₁和组胺H₁受体有一定结合力,从而发挥拮抗作用,与止呕作用机制重叠,为其用于CINV的治疗提供依据。多个临床研究^[7-10]发现奥氮平可以改善急性期和延迟期的CINV。2013年另一项III期临床试验^[11]比较奥氮平和胃复安对爆发性呕吐疗效,发现奥氮平组未出现恶心呕吐症状的患者显著高于胃复安组($P<0.05$)。故奥氮平在控制爆发性恶心及呕吐方面亦有功效。我们在该研究中也得出了同样的结论,奥氮平在急性期和延迟期的CINV防治中均优于常规止吐组。

另外,肿瘤患者作为一种特殊群体,多伴有整体生活质量下降和社会功能减退,同时

同行评价

本文研究符合临床需求, 探讨临床上常见的问题, 值得进行研究。该研究具有一定的可行性及实际意义, 同时采用奥氮平进行止吐辅助治疗的研究, 具有一定的新颖性。

出现抑郁、焦虑等情绪改变, 而化疗则会给患者带来食欲减退、疲乏等不适。很多患者会同时存在两种以上的症状, 比如同时伴有抑郁和焦虑。奥氮平是一种非典型抗精神病药物, 由于奥氮平的多受体阻滞作用, 还可以阻滞H1受体抑制中枢改善睡眠; 抑制5-HT_{2A}受体治疗焦虑症状, 同时还可协助阿片类药物减轻疼痛(机制不明), 在肿瘤症状治疗中亦可发挥多重效应。有研究报道过奥氮平的抗抑郁作用^[12,13]。在该研究中, 奥氮平的使用提高了患者的QOL评分, 这是否归功于该药的抗精神病作用尚有待于进一步的研究证实, 但我们确实观察到, 与对照组相比, 奥氮平不仅提高了CINV的完全缓解率, 同时也改善了患者的情绪、睡眠和食欲, 也使患者的整体生活质量得以提高, 化疗期间肿瘤患者QOL评分的提高能够提高患者化疗的依从性, 从而提高了治疗的疗效。

奥氮平的主要不良反应包括嗜睡、体重增加、乏力、口干、便秘, 另外还可以引起高血脂和高血糖, 未见致死性病例发生^[14-16], 其中, 最常见的不良反应是嗜睡, 这恰恰缓解了地塞米松所引起的失眠和兴奋。而该研究中, 实验组和对照组在乏力、口干和便秘方面无明显差异, 也未发现患者血糖和血脂有明显变化, 可能与我们应用剂量较小、时间较短有关, 总之, 奥氮平在防治CINV方面不良反应程度轻微, 耐受性好。

总之, 奥氮平不仅可有效防治中、高度致吐化疗方案导致的恶心、呕吐, 还可以改善患者整体生活质量, 提高治疗依从性, 是一种不良反应小、安全有效的化疗止吐药物, 值得临床推广。

参考文献

- 1 Schwartzberg LS, Grunberg SM, Kris MG. Recent advances and updated guidelines in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 1-14; quiz 15-6 [PMID: 22362372]
- 2 Hilarius DL, Kloeg PH, van der Wall E, van den Heuvel JJ, Gundy CM, Aaronson NK. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 107-117 [PMID: 21258948 DOI: 10.1007/s00520-010-1073-9]
- 3 Massa E, Astara G, Madeddu C, Dessi M, Loi C, Lepori S, Mantovani G. Palonosetron plus dexamethasone effectively prevents acute

- and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly or moderately emetogenic chemotherapy in pre-treated patients who have failed to respond to a previous antiemetic treatment: comparison between elderly and non-elderly patient response. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 83-91 [PMID: 18723369 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.07.002]
- 4 Musso M, Scalone R, Bonanno V, Crescimanno A, Polizzi V, Porretto F, Bianchini C, Perrone T. Palonosetron (Aloxi) and dexamethasone for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy. *Support Care Cancer* 2009; 17: 205-209 [PMID: 18839220 DOI: 10.1007/s00520-008-0510-5]
- 5 Cabaleiro T, López-Rodríguez R, Ochoa D, Román M, Novalbos J, Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 205-214 [PMID: 23559402 DOI: 10.1002/hup.2308]
- 6 Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482-2494 [PMID: 18525044 DOI: 10.1056/NEJMr0706547]
- 7 Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer PJ, Johnson C, Mayer ML, McClean J, Vinson J, Pletcher W. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529-534 [PMID: 15700131]
- 8 Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Passik SD, Vinson J, McClean J, Chowhan N, Hanna NH, Johnson CS. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1285-1291 [PMID: 17375339 DOI: 10.1007/s00520-007-0248-5]
- 9 Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, Zhang D. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 131 [PMID: 19775450 DOI: 10.1186/1756-9966-28-131]
- 10 Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188-195 [PMID: 22024310 DOI: 10.1016/j.suponc.2011.05.002]
- 11 Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-1663 [PMID: 23314603 DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6]
- 12 翟西菊, 李瑞卿. 奥氮平治疗肿瘤相关性抑郁与焦虑的效果分析. *临床肿瘤学杂志* 2014; 19: 435-438
- 13 Dubé S, Tollefson GD, Thase ME, Briggs SD, Van Campen LE, Case M, Tohen M. Onset of antidepressant effect of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination in bipolar depression. *Bipolar Disord* 2007; 9: 618-627 [PMID: 17845277 DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00491.x]

- 14 Klingerman CM, Stipanovic ME, Hajnal A, Lynch CJ. Acute Metabolic Effects of Olanzapine Depend on Dose and Injection Site. *Dose Response* 2015; 13: 1559325815618915 [PMID: 26740814 DOI: 10.1177/1559325815618915]
- 15 Flank J, Thackray J, Nielson D, August A, Schechter T, Alexander S, Sung L, Dupuis LL. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in children: a retrospective, multi-center review. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 496-501 [PMID: 25328089 DOI: 10.1002/pbc.25286]
- 16 Liu J, Tan L, Zhang H, Li H, Liu X, Yan Z, Chen J, Yang H, Zhang D. QoL evaluation of olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting comparing with 5-HT₃ receptor antagonist. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015; 24: 436-443 [PMID: 25404537 DOI: 10.1111/ecc.12260]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

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

腹部按摩配合补液治疗婴幼儿腹泻的临床护理效果

朱红, 李岩, 王银伟, 刘畅, 庞岩

■背景资料

婴幼儿腹泻在儿科中比较常见, 严重影响其身体健康, 甚至危及生命。临床中加强针对性的治疗与护理对改善婴幼儿腹泻临床症状与体征具有重要的作用, 而腹部按摩是一种可行性较强的护理方法, 对促进胃肠道蠕动具有重要的作用。

朱红, 李岩, 王银伟, 刘畅, 庞岩, 天津市泰达医院儿科 天津市 300457

朱红, 主管护师, 主要从事儿科护理的研究。

作者贡献分布: 此文由朱红、李岩、王银伟、刘畅及庞岩共同研究总结; 文章由朱红设计; 李岩完成数据统计分析; 朱红、李岩、王银伟、刘畅及庞岩共同撰写完成。

通讯作者: 朱红, 主管护师, 300457, 天津经济技术开发区第三大街65号, 天津市泰达医院儿科。1349877355@qq.com
电话: 022-65202782

收稿日期: 2016-01-04
修回日期: 2016-01-14
接受日期: 2016-01-25
在线出版日期: 2016-03-08

Clinical effects of abdominal massage combined with fluid infusion in treatment of infantile diarrhea

Hong Zhu, Yan Li, Yin-Wei Wang, Chang Liu, Yan Pang

Hong Zhu, Yan Li, Yin-Wei Wang, Chang Liu, Yan Pang, Department of Pediatrics, Tianjin Teda Hospital, Tianjin 300457, China

Correspondence to: Hong Zhu, Nurse-in-Charge, Department of Pediatrics, Tianjin Teda Hospital, 65 the Third Street, Economic and Technological Development District, Tianjin 300457, China. 1349877355@qq.com

Received: 2016-01-04
Revised: 2016-01-14
Accepted: 2016-01-25
Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of abdominal massage with rehydration in the

management of infantile diarrhea.

METHODS: One hundred and twenty infants with diarrhea hospitalized from May 2013 to October 2014 were randomly divided into a study group and a control group. The control group received conventional rehydration treatment and care, and the study group received abdominal massage and fluid infusion. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.3% vs 78.3%, $P < 0.05$). Time to recovery of normal body temperature, time to controlling diarrhea, time to correcting dehydration, and hospitalization time were significantly shorter in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of satisfaction of children's families to nursing were significantly higher in the study group than in the control group (95.0% vs 75.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Application of abdominal massage with rehydration therapy in children with infantile diarrhea has better clinical effects, and can shorten the times to controlling diarrhea and fever and improve the satisfaction of children's families to nursing.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Infants and young children; Diarrhea; Rehydration; Abdominal massage; Care effect

Zhu H, Li Y, Wang YW, Liu C, Pang Y. Clinical effects

■同行评议者

安力彬, 教授, 大连大学护理学院;
陶然, 主管护师, 护士长, 上海市第一人民医院南部护理部

of abdominal massage combined with fluid infusion in treatment of infantile diarrhea. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(7): 1124-1127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1124>

摘要

目的: 探讨腹部按摩配合补液在婴幼儿腹泻中的应用, 观察其临床护理效果。

方法: 选取天津市泰达医院2013-05/2014-10间的120例婴幼儿腹泻患儿作为研究对象, 将其按照随机对照组法分为研究组与对照组, 对照组给予常规补液治疗与护理, 研究组在常规补液基础上应用腹部按摩手法护理, 观察临床护理效果。

结果: 研究组与对照组相比临床治疗有效率(93.3% vs 78.3%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组与对照组相比, 患儿体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时间、住院时间, 数据差异有统计学意义($P<0.05$); 研究组与对照组相比患儿家属对临床护理工作满意度(95.0% vs 75.0%), 数据差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 婴幼儿腹泻患儿应用腹部按摩配合补液治疗具有较好的应用效果, 并缩短止泻时间和退热时间, 提高患儿家属对护理工作的满意度。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 婴幼儿; 腹泻; 补液; 腹部按摩; 护理效果

核心提示: 婴幼儿腹泻患儿应用腹部按摩配合补液治疗具有较好的临床效果, 在缩短其临床症状与体征持续时间方面具有较好的临床效果, 并且对提高患儿家属对临床护理工作的满意度具有较好效果。

朱红, 李岩, 王银伟, 刘畅, 庞岩. 腹部按摩配合补液治疗婴幼儿腹泻的临床护理效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1124-1127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1124.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1124>

0 引言

婴幼儿腹泻是儿科常见的消化系统疾病, 具有较高的发病率, 多数患儿是由于肠道病毒感染所导致的, 主要以大便性质和次数发生变化为

主的临床症状, 有部分患者伴有不同程度腹胀和呕吐, 严重的影响婴幼儿的身体健康^[1]. 常规治疗以补充液体和纠正酸碱平衡为主, 并配合常规的护理, 总体效果并不是很理想^[2]. 我们结合自己多年的临床工作经验, 对婴幼儿腹泻患儿在常规补液护理上应用腹部按摩, 观察其应用效果, 具体见下文。

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市泰达医院2013-05/2014-10间的120例婴幼儿腹泻患儿作为研究对象, 将其按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各60例. 研究组患儿年龄为2-24 mo, 平均13.9 mo $\pm$ 0.5 mo. 病程时间1-3 d, 平均1.6 d $\pm$ 0.3 d. 疾病程度: 轻度18例, 中度38例, 重度4例. 对照组患儿年龄为2-23 mo, 平均13.1 mo $\pm$ 0.7 mo. 病程时间1-3 d, 平均1.5 d $\pm$ 0.4 d. 疾病程度: 轻度16例, 中度39例, 重度5例. 研究组与对照组患儿基本资料比较无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 此次研究的对照组患儿给予补液治疗和常规护理, 依据病情状况进行给予微生态制剂和蒙脱石散剂以治疗. 同时, 依据患者的接受程度选择进行补液方式, 即静脉补液和口服钙锌口服液, 并给予常规护理, 包括饮食护理、皮肤护理和心理教育以及健康教育等, 均依据常规的方法进行实施. 研究组在补液治疗和常规护理基础上应用腹部按摩手法护理, 护理人员应用手掌在患者的腹部进行逆时针回旋按摩, 时间为5-10 min, 之后用拇指进行按揉其足三里穴位, 时间为1 min, 1次/d. 同时, 护理人员应加强与患儿、家属之间的沟通, 尤其在按摩前应和患儿家长进行有效沟通, 从而取得更好地配合^[3]. 两组患者临床治疗与护理均为1 wk, 观察其临床效果。

观察指标及评定方法: 临床治疗有效率(依据患儿的临床症状与体征改善情况进行综合评估^[4], 将其分为三个等级: (1)显效: 患儿的大便性状恢复到正常, 腹泻次数 <3 次/d, 全身症状均完全消失; (2)有效: 患儿大便性状由水状转变为糊状, 腹泻次数 <4 次/d, 全身症状有所改善; (3)无效: 患儿的大便次数和性状以及次数与全身症状均无任何的变化, 甚至出现加重. 临床治疗有效率 = 显效%+有效%). 记录体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时

■ 研究前沿

本文对婴幼儿腹泻的临床治疗及护理方法进行分析, 重点探讨在常规补液治疗中给予腹部按摩护理方法的可行性和临床应用效果, 但是腹部按摩护理方法能够广泛的推广应用依然需要大量的临床试验。

■ 相关报道

临床中对于婴幼儿腹泻的治疗已经有相关报道, 补液治疗是常规的治疗方法, 并且对及时纠正水电解质紊乱具有重要作用, 同时, 腹部按摩对促进胃肠功能状况改善具有较好的效果, 并对改善腹泻状况也有较好的效果。

■ 创新亮点

本文重点分析了腹部按摩在婴幼儿腹泻护理中的应用优越性, 并从不同的角度进行分析, 了解腹部按摩对改善其临床效果的作用. 同时, 对腹部按摩促进婴幼儿腹泻临床症状与体征改善情况进行分析.

表 1 研究组与对照组患儿临床治疗有效率对比 (n = 20)

分组	显效	有效	无效	有效率(%)
研究组	35	21	4	56(93.3)
对照组	22	25	13	47(78.3)
χ^2 值				6.043
P值				<0.05

表 2 研究组与对照组患儿体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时间、住院时间对比 (n = 20, mean $\pm$ SD, d)

分组	体温恢复正常时间	脱水纠正时间	止泻时间	住院时间
研究组	2.4 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.5	5.6 $\pm$ 1.4
对照组	3.6 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.3
t值	4.221	4.703	4.175	5.279
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

间、住院时间、家属对临床护理工作满意度[采取医院制定的护理工作满意度调查量表进行评估^[5], 将其分为四个等级: (1)非常满意: 量表评分在90分以上; (2)较满意: 量表评分80-89分; (3)满意: 量表评分为60-79分; (4)不满意: 量表评分不足60分. 满意度 = 非常满意%+较满意%+满意%].

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, 两独立样本采取t进行检验, 组间计数资料采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床治疗有效率对比 研究组患儿临床治疗有效率93.3%, 对照组患儿临床治疗有效率78.3%, 研究组优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1).

2.2 两组体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时间、住院时间对比 研究组患儿体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时间、住院时间均低于对照组, 数据差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 两组患儿家属对临床护理工作满意度对比 研究组患儿家属对临床护理工作满意度达到95.0%, 对照组患儿家属对临床护理工作满意度达到75.0%, 研究组明显高于对照组, 数据差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

婴幼儿腹泻属于儿科常见疾病之一, 在夏秋季具有较高的发病率. 婴幼儿腹泻是婴幼儿时期患儿表现急性胃肠道功能的紊乱, 以腹泻和呕吐为主的综合疾病, 且各个时期均可发生^[6]. 资料显示, 婴幼儿腹泻若不及时治疗, 很容易引起水电解质的紊乱, 甚至危及生命^[7]. 因此, 临床中积极的治疗与护理对改善婴幼儿腹泻的临床症状具有重要作用.

经过此次的临床研究分析, 临床中对于婴幼儿腹泻患儿给予补液治疗与腹部按摩护理具有较好的应用效果. 婴幼儿腹泻其病程时间相对较长, 且恢复也比较缓慢, 严重的影响其健康^[8]. 同时, 婴幼儿腹泻患儿表现为水电解质的紊乱, 及时地进行补液治疗, 可以改善其水电解质紊乱状况^[9]. 同时, 临床护理中应用腹部按摩可以更好的促进其胃肠蠕动, 使得胃肠道内部分泌激素活力大大增加, 快速促进婴幼儿的营养物质消化与吸收, 改善腹泻的临床症状, 提高总体疗效^[10,11]. 此次的数据也显示, 研究组患儿的临床治疗有效率显著高于对照组. 腹部按摩主要是选取腹部穴位进行按摩与揉脐, 可以较好的刺激患儿腹部下肠管与疏松组织, 达到快速消化的效果, 从而极大地缩短患儿的临床症状持续时间与住院时间^[12,13]. 数据显示, 研究组患儿体温恢复正常时间、止泻时间、脱水纠正时间、住院时间均低于对照组, 进一步说明, 婴幼儿腹泻补液治疗中给予腹部按摩护

■ 应用要点

本文对婴幼儿腹泻的临床护理方法进行分析, 对指导婴幼儿腹泻的护理具有较好的指导作用. 同时, 腹部按摩的方法操作简单, 临床应用效果显著, 在以后婴幼儿腹泻护理中具有较好的应用效果.

表 3 研究组与对照组患儿家属对临床护理工作满意度对比 ($n = 20$)

分组	非常满意	较满意	满意	不满意	满意度(%)
研究组	24	18	15	3	57(95.0)
对照组	15	22	8	15	45(75.0)
χ^2 值					8.154
P 值					<0.05

理是可行的。同时,腹部按摩护理的过程中加强了与患儿家长的沟通交流,使其能够充分的认识到积极配合和辅助治疗的重要性,提高对临床护理工作的极大认识,最终提高其对护理工作的满意度^[14,15]。此次数据也显示,研究组患儿的家属对护理工作满意明显的高于对照组,差异有统计学意义。故此,说明腹部按摩配合常规补液在婴幼儿腹泻治疗中的优越性。

总之,临床中对于婴幼儿腹泻患儿给予腹部按摩配合补液治疗具有较好的临床效果,并缩短其临床症状与体征持续时间,提高患儿家属对临床护理工作的满意度。

4 参考文献

- 1 孙小双, 李玉萍. 婴幼儿腹泻的临床护理体会. 现代诊断与治疗 2015; 26: 3580-3581
- 2 武美平, 王守红. 婴幼儿腹泻的护理体会. 中国冶金工业医学杂志 2015; 32: 543-544
- 3 邓生华. 整体护理在小儿腹泻护理中的应用效果分析. 中外医学研究 2015; 13: 105-106
- 4 涂江美. 综合护理干预在小儿秋季腹泻治疗中的应用效果分析. 中国现代医生 2015; 53: 74-76
- 5 傅开美. 临床护理路径在婴幼儿腹泻健康教育中的应用效果评价. 国际护理学杂志 2012; 31: 1888-1889
- 6 Reineke EL, Walton K, Otto CM. Evaluation of an oral electrolyte solution for treatment of mild to moderate dehydration in dogs with hemorrhagic diarrhea. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243: 851-857 [PMID: 24004233 DOI: 10.2460/javma.243.6.851]
- 7 张国来, 孙佃军, 李江苏. 婴幼儿腹泻伴惊厥152例临床分析. 山东医药 2013; 53: 57-58
- 8 何万涛. 小儿腹泻重度脱水的护理分析. 齐齐哈尔医学院学报 2013; 34: 3731-3732
- 9 张晓红, 代东伶. 广朴止泻口服液治疗婴幼儿腹泻疗效观察. 重庆医学 2010; 39: 1981-1981, 1984
- 10 Levine AC, Glavis-Bloom J, Modi P, Nasrin S, Rege S, Chu C, Schmid CH, Alam NH. Empirically Derived Dehydration Scoring and Decision Tree Models for Children With Diarrhea: Assessment and Internal Validation in a Prospective Cohort Study in Dhaka, Bangladesh. *Glob Health Sci Pract* 2015; 3: 405-418 [PMID: 26374802 DOI: 10.9745/GHSP-D-15-00097]
- 11 陈永红, 童建明. 护理干预对小儿秋季腹泻治疗及预后的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 25-27
- 12 谢叶玲, 黄燕玲, 陆雅. 精细护理模式在小儿腹泻中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 63-64
- 13 Das SK, Chisti MJ, Huq S, Malek MA, Vanderlee L, Kaur G, Salam MA, Ahmed T, Faruque AS, Mamun AA. Clinical characteristics, etiology and antimicrobial susceptibility among overweight and obese individuals with diarrhea: observed at a large diarrheal disease hospital, Bangladesh. *PLoS One* 2013; 8: e70402 [PMID: 23936424 DOI: 10.1371/journal.pone.0070402]
- 14 赵娜. 优质护理干预在小儿腹泻中的护理效果分析. 中国现代药物应用 2015; 9: 225-226
- 15 蒋林海, 毛定安. 腹部理疗佐治婴幼儿腹泻病疗效观察. 湖南师范大学学报(医学版) 2012; 9: 81-83, 96

■名词解释

婴幼儿腹泻: 又称婴幼儿消化不良, 是婴幼儿期的一种急性胃肠道功能紊乱, 以腹泻、呕吐为主的综合征, 以夏秋季节发病率最高; 胃肠道功能紊乱: 是一组胃肠综合征的总称, 精神因素为本病发生的主要诱因, 如情绪紧张、焦虑等, 均可以引起发病。

■同行评价

本文题目简洁, 摘要目的明确, 方法操作也简单, 结果真实可靠。整体可读性强, 观点鲜明, 语句通顺, 在临床中具有较好的指导作用。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术治疗马蹄形肛周脓肿24例

皇甫少华, 江滨, 丁义江, 丁曙晴, 尹鑫, 袁庆延

■背景资料

马蹄形肛周脓肿的发生率不足肛周脓肿的15%, 但因其感染范围大, 涉及肛门括约肌多, 成为肛肠科手术的难点之一。传统手术方式行放射状切口, 创伤大, 愈合时间长, 并可能造成肛门功能损伤, 降低了患者的生活质量。

皇甫少华, 江滨, 丁义江, 丁曙晴, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科 全国肛肠医疗中心 江苏省南京市 210001

尹鑫, 袁庆延, 南京中医药大学 江苏省南京市 210001

皇甫少华, 主治医师, 主要从事肛门疾病方面的研究。

江苏省人社厅“六大人才高峰”第十二批高层次人才选拔培养基金资助项目, No. 2015-WSW-069
2015年度江苏省第四期“333工程”科研基金资助项目

作者贡献分布: 皇甫少华负责随访、收集数据、撰稿; 江滨指导手术及撰稿; 丁义江与丁曙晴学术指导; 尹鑫协助手术及收集数据; 袁庆延协助手术、收集数据, 并协助统计数据。

通讯作者: 江滨, 主任医师, 210001, 江苏省南京市秦淮区金陵路1号, 南京中医药大学第三附属医院肛肠科, 全国肛肠医疗中心. jbfirsh1@gmail.com

收稿日期: 2015-10-18
修回日期: 2016-01-24
接受日期: 2016-02-02
在线出版日期: 2016-03-08

Intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity for treatment of horseshoe perianal abscess

■同行评议者

李华山, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院肛肠科; 孟庆成, 副教授, 主任医师, 北京大学医学部, 航天中心医院普外科

Shao-Hua Huang-Fu, Bin Jiang, Yi-Jiang Ding, Shu-Qing Ding, Xin Yin, Qing-Yan Yuan

Shao-Hua Huang-Fu, Bin Jiang, Yi-Jiang Ding, Shu-Qing Ding, Department of Anorectal Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; the National Chinese Medicine Anorectal Medical Center, Nanjing 210001, Jiangsu

Province, China

Xin Yin, Qing-Yan Yuan, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Twelfth “Six Talents Summit” High Level Personnel Selection and Training Projects of Jiangsu Human Resources and Social Security Department, No. 2015-WSW-069; the Fourth “333 Project” Research Funding Program of Jiangsu Province

Correspondence to: Bin Jiang, Chief Physician, Department of Anorectal Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; the National Chinese Medicine Anorectal Medical Center, 1 Jinling Road, Qinhuai District, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China. jbfirsh1@gmail.com

Received: 2015-10-18
Revised: 2016-01-24
Accepted: 2016-02-02
Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To evaluate the safety and efficacy of intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity for the treatment of horseshoe perianal abscess.

METHODS: Clinical data for 24 patients with horseshoe perianal abscess who underwent intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity from January 2014 to December 2014 at the National Medical Center for Anorectal Diseases, Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine were retrospectively. Clinical recovery, recurrence during following-up,

mean hospital stay time, mean time required for patients to return to work, mean cost of hospitalization, and Wexner incontinence score were evaluated.

RESULTS: The mean age of the patients was 38.42 years $\pm$ 9.59 years. During the mean follow-up period of 10.08 mo $\pm$ 3.32 mo, 17 (70.83%) cases were cured, and 7 (29.17%) developed anal fistula. Two of 7 cases of fistula were diagnosed as tuberculosis by T-Spot and underwent anti-TB treatment; one was cured, and one improved at 9 mo of follow-up. Four of the other 5 cases were cured, but one unhealed.

CONCLUSION: Intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity has good security, less damage, short recovery time, low hospitalization costs, and good reproducibility in the management of horseshoe perianal abscess.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intersphincteric incision; Seton at the inner open; Contra-aperture drainage; Horseshoe perianal abscess; Safety and efficacy

Huang-Fu SH, Jiang B, Ding YJ, Ding SQ, Yin X, Yuan QY. Intersphincteric incision with seton at the inner opening plus contra-aperture drainage through the abscess cavity for treatment of horseshoe perianal abscess. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1128-1133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1128.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1128>

摘要

目的: 评价括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术在马蹄形肛周脓肿治疗中的安全性和有效性。

方法: 回顾性分析2014-01/2014-12南京中医药大学第三附属医院全国肛肠医疗中心九病区24例行括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术的肛周脓肿患者的临床资料。以临床痊愈及随访后是否复发、平均住院时间、术后平均恢复工作时间、平均住院费用、Wexner肛门失禁评分为评价指标。

结果: 本组患者平均年龄38.42岁 $\pm$ 9.59岁, 平均随访10.08 mo $\pm$ 3.32 mo, 17例(70.83%)

痊愈, 7例(29.17%)形成肛瘘。7例成瘘患者中, 2例经结核效应T细胞斑点检测确诊为结核病, 转外院行抗结核治疗, 随访9 mo, 1例痊愈, 1例好转; 其余5例经二期手术后4例痊愈, 1例未愈。

结论: 括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术具有安全性好、损伤小、恢复时间短、手术相关费用低、可重复性好等优点, 具有良好的安全性及有效性, 可较好地应用于马蹄形肛周脓肿。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 括约肌间切开; 内口挂线; 对口引流; 马蹄形肛周脓肿; 疗效及安全性

核心提示: 本术式采用括约肌间小切口加对口引流方式, 阻断了感染源的主要蔓延途径, 避免了损伤外括约肌; 内口松挂线不仅处理了感染源, 也使肛管高压带内的污染物顺挂线得到引流, 防止其持续向原脓腔内扩散。

皇甫少华, 江滨, 丁义江, 丁曙晴, 尹鑫, 袁庆延. 括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术治疗马蹄形肛周脓肿24例. *世界华人消化杂志* 2016; 24(7): 1128-1133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1128.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1128>

0 引言

马蹄形肛周脓肿是由于肛腺感染或中央间隙感染引起的经肛管前后间隙或直肠前后间隙扩散至双侧坐骨直肠窝或骨盆直肠间隙而形成的一种环行或半环行的复杂性肛周脓肿^[1]。马蹄形肛周脓肿的发生率不足肛周脓肿的15%^[2], 但因其感染范围大, 涉及肛门括约肌多, 成为肛肠科手术的难点之一。传统手术方式行放射状切口, 创伤大, 愈合时间长, 并可能造成肛门功能损伤, 降低了患者的生活质量。为了寻找尽量不损伤括约肌、微创、恢复快的术式, 2014-01/2014-12南京中医药大学第三附属医院全国肛肠医疗中心九病区对收治的24例马蹄形肛周脓肿, 行括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 本组24例马蹄形肛周脓肿患者中, 男22例, 女2例, 平均年龄38.42岁 $\pm$ 9.59岁; 高位

■ 研究前沿

随着对肛管解剖结构研究的逐渐深入及人们对高标准生活质量的追求, 微创和保护肛门功能已经成为肛门手术必须遵循的准则。肛周脓肿的治疗原则是在保护肛门括约肌功能的基础上尽量提高一次治愈率。

■ 创新盘点

在术前均经直肠腔内B声精确定位诊断, 术中经括约肌间入路, 绕开外括约肌直接打开脓腔, 游离保护外括约肌后在脓腔顶端行对口引流, 不留死腔, 引流途径尽量不穿过外括约肌, 既能通畅引流, 又避免了损伤外括约肌。此术式不仅能充分保护肛门功能, 还缩短了愈合时间, 减少了住院费用, 提高了生活质量, 值得临床推广应用。

马蹄形脓肿(脓腔位于直肠后间隙及两侧骨盆直肠间隙)9例, 低位马蹄形脓肿(脓腔位于肛管后间隙及两侧坐骨直肠间隙)15例; 随访距离手术时间平均 $10.08 \text{ mo} \pm 3.32 \text{ mo}$ 。

1.2 方法

1.2.1 术前评估: (1)临床表现: 高位马蹄形脓肿: 肛门坠胀, 里急后重感, 伴或不伴有发热; 低位马蹄形脓肿: 肛旁肿痛, 局部红肿隆起, 触痛明显, 局部有波动感, 伴或不伴有发热; (2)体格检查: 高位马蹄形脓肿: 肛旁皮温皮色无明显变化, 触痛及压痛不明显, 指诊直肠后侧及两侧饱满, 压痛。低位马蹄形脓肿: 肛旁局部红肿高突, 触痛明显, 局部波动感, 皮温偏高, 指诊肛管后侧及两侧压痛阳性; (3)辅助检查: 直肠腔内B超提示: 肛管后间隙及两侧坐骨直肠窝见液性无回声区(低位马蹄形脓肿)/直肠后间隙及两侧骨盆直肠窝见液性无回声区(高位马蹄形脓肿)(图1); (4)术前行Wexner肛门失禁评分(均为0分)。

1.2.2 手术: 术前准备予磷酸钠盐1支(辉力, 118 mL)灌肠。手术采取右侧卧位, 术区常规消毒。手术于脓肿中央对应的内外括约肌间沟作长约2 cm弧形切口, 沿括约肌间锐性解剖至脓腔, 脓肿两端作小切口, 分别与括约肌间切口之间绕过外括约肌, 挂入皮筋或带侧孔的乳胶管行对口引流, 内口处松挂橡皮筋引流, 后期予紧线(图2)。术后6 h后进普食, 使用抗生素3 d(头孢唑啉+奥硝唑, 常规治疗用量), 第2日起予中药坐浴、换药, 2次/d。出院后中药坐浴、切口换药改为1次/d。术后7-10 d剪除对口引流橡皮筋、皮片或乳胶管, 出院后每周复诊, 内口挂线待切口愈合至内口水平时开始予分次紧线。

1.2.3 术后随访指标: (1)疗效标准痊愈: 切口全部闭合, 创面愈合, 临床症状及体征消失, 肛门无分泌物, 无压痛, 功能良好; 好转: 切口有所关闭, 创面基本愈合, 临床症状、体征有所好转, 肛门有少量分泌物, 压痛; 无效: 脓腔内口或外口未闭合, 创面未愈合, 临床症状和体征无改善, 肛门有大量分泌物; (2)平均住院时间; (3)术后恢复工作平均时间; (4)平均住院费用; (5)Wexner肛门失禁评分。

统计学处理 计量资料采用SPSS19.0统计学软件进行统计, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 其他数据

资料采用Excel软件进行汇总, 做频数统计。

2 结果

本组24例马蹄形肛周脓肿患者, 平均住院时间 $11.75 \text{ d} \pm 6.08 \text{ d}$, 术后恢复工作时间平均 $24.96 \text{ d} \pm 11.46 \text{ d}$, 平均住院费用 $1.16 \text{ 万元} \pm 0.22 \text{ 万元}$, Wexner肛门失禁评分均为0分。平均随访 $10.08 \text{ mo} \pm 3.32 \text{ mo}$ 。17例(70.83%, 其中高位马蹄形脓肿4例, 低位马蹄形脓肿13例)痊愈, 7例(29.17%, 其中5例一期诊断为高位马蹄形脓肿, 2例一期诊断为低位马蹄形脓肿)形成肛瘘(经直肠腔内B超诊断)。7例成瘘患者中, 再次入院后术前均予行结核效应T细胞斑点检测(T-SPOT检测)以排除结核病、电子结肠镜检查以排除炎症性肠病、直肠肛管压力测定及Wexner肛门失禁评分以评估肛门功能、直肠腔内B超检查以判断肛瘘类型(Park's分类), 2例(高位马蹄形及低位马蹄形脓肿各1例)确诊为结核病, 转至结核定点医院(南京市胸科医院)行抗结核治疗(口服异烟肼、利福平、乙胺丁醇及水飞蓟宾), 随诊9 mo后1例(4.17%)痊愈, 1例(4.17%)好转, Wexner评分均为0分; 其余5例患者经直肠腔内B超检查, 2例诊断为括约肌上肛瘘, 3例诊断为括约肌间瘘, 4例(16.66%)行肛瘘切开挂线术后均痊愈, 剩余1例(4.17%, 括约肌上瘘)行肛瘘切开挂线术后仍未愈, 以上患者术前及术后Wexner评分均为0分。

3 讨论

3.1 重视肛周脓肿的术前评估 肛腺感染是肛周脓肿的主要原因, 大约占90%^[1], 而肛腺感染蔓延途径多经内外括约肌之间。术前准确评估脓肿与肛门括约肌的关系及内口位置是脓肿能否一期治愈的关键^[3]。目前临床最常用的术前评估手段是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和三维腔内B超, MRI及三维腔内B超的准确率较高, 接近90%^[4]。三维腔内B超能直接观察肛管及直肠壁各层结构, 清晰显示病灶深度、范围, 以及与肛门内、外括约肌的关系, 并能准确地显示出内口位置及所处不同的病理过程^[5], 为术式及手术入路的选择提供依据, 且操作方便, 可重复性好, 检查前无需做特殊准备, 痛苦小^[6]。

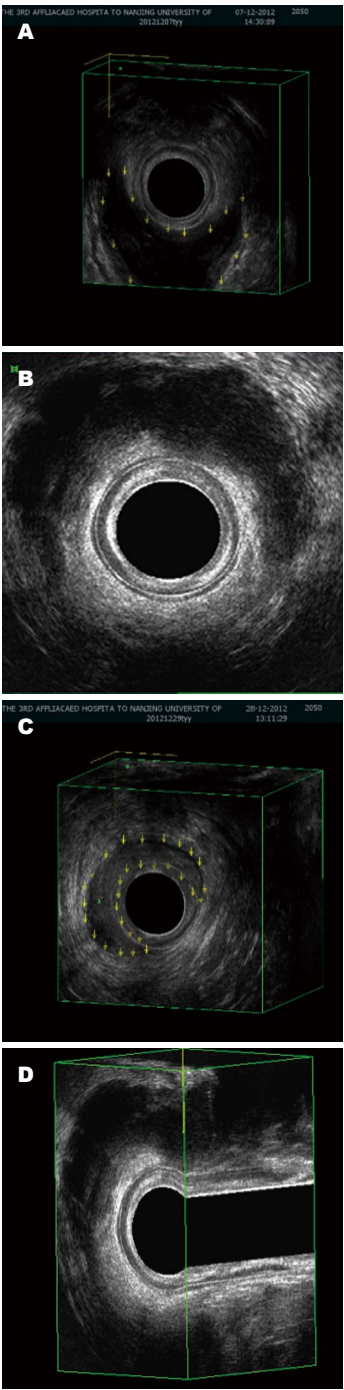


图 1 辅助检查. A: 后马蹄形肛周脓肿(横断面); B: 前马蹄形肛周脓肿(横断面); C: 脓肿周径占骨盆直肠间隙3/4圈(横断面); D: 前马蹄形肛周脓肿(矢状面).

相对于MRI和CT, 腔内B超更有优势. 无论是一期手术, 还是二期手术, 均应在术前尽可能完善地评估病情, 这样才有利于选择最佳的手术方式及入路, 从而最大限度保护患者的肛门括约肌功能.

3.2 恰当选择肛周脓肿的手术入路 随着对肛管解剖结构研究的逐渐深入及人们对高标准

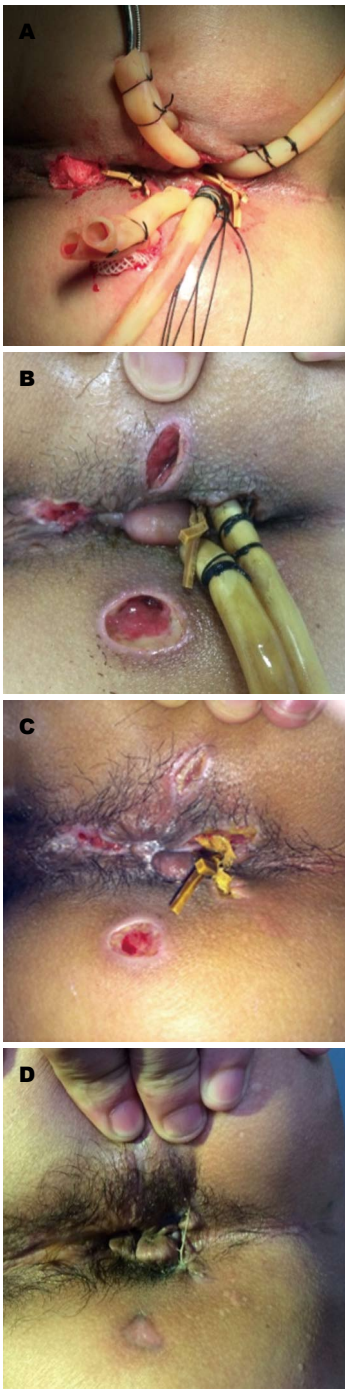


图 2 1例全马蹄形脓肿手术创面. A: 当日; B: 术后1 wk; C: 术后2 wk; D: 术后4 wk.

生活质量的追求, 微创和保护肛门功能已经成为肛门手术必须遵循的准则^[7]. 肛周脓肿的治疗原则是在保护肛门括约肌功能的基础上尽量提高一次治愈率. 切开脓肿时, 切口应尽量靠近肛门, 以缩短可能形成的瘘管长度, 并保证引流通畅^[8]. 肛周脓肿的感染源常通过内外括约肌间隙向周围间隙蔓延^[9], 据文献报道, 肛周脓肿括约肌间型(70%), 经括约肌型

■名词解释
马蹄型肛周脓肿: 是由于肛腺感染或中央间隙感染引起的, 经肛管前后间隙或直肠前后间隙扩散至双侧坐骨直肠窝或骨盆直肠间隙, 而形成的一种环行或半环行的复杂性肛周脓肿.

同行评价

本文分析评价了24例马蹄形肛周脓肿患者括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术, 手术安全性及有效性好, 此术式损伤小、能充分保护肛门功能, 恢复时间短、缩短愈合时间, 减少了住院费用, 提高了生活质量, 此术式值得临床推广应用。

(23%), 括约肌上型(5%), 括约肌外型(2%)。可见>93%的脓肿都经括约肌间隙向肛周蔓延, 因此从括约肌间隙入路引流是较好的选择, 既保护了括约肌, 又阻断了感染的主要途径。2012年德国肛周脓肿指南指出, 为了避免造成严重的肛门功能障碍, 不推荐进行肛周脓肿引流手术的同时探查是否形成肛瘘并行一次性切开, 一次切开术仅适用于内口明确、肛瘘浅表者^[9]。本组患者在术前均经直肠腔内B超精确定位诊断, 术中经括约肌间入路, 绕开外括约肌直接打开脓腔, 游离保护外括约肌后在脓腔顶端行对口引流, 不留死腔, 引流途径尽量不穿过外括约肌。既能通畅引流, 又避免了损伤外括约肌, 同时, 为保护肛门功能, 均未行肛瘘一次切开术, 根据术前三维腔内B超提示, 对于有明显内口者, 给予挂线引流, 后期紧线。此术式大大降低了术后复发、肛门畸形、肛门控便功能受损的发生率, 提高了治愈率, 缩短了愈合时间。

3.3 警惕特异性感染引起的肛周脓肿 对于脓肿极其复杂的一部分患者, 应尽量在术前排除特异性因素, 包括结核病、克罗恩病、性传播疾病及免疫缺陷相关疾病, 这样有利于为患者提供更全面的治疗, 同时有利于正确评估疾病的预后。肛周结核是结核分枝杆菌在肛门周围组织形成的特异性感染, 结核性肛周脓肿多因继发革兰阴性杆菌等非特异性细菌感染引起^[10], 因其在临床较为少见, 症状表现上缺乏特异性, 极易被误诊漏诊, 从而耽误治疗。对久治不愈的肛周脓肿患者应行T-SPOT检测或做脓液分泌物抗酸染色、结核分枝杆菌培养等检测^[11], 必要时取创面组织做病理学检查。一旦确诊结核病, 必须配合早期、联合、适量、全程、规律的全身抗结核治疗才能彻底治愈^[12]。

3.4 重视术前及术后肛门功能的评估 肛肠动力检测(即直肠肛管测压)可为大便失禁的病理生理学提供决策信息, 亦是大便失禁诊断中的一项重要工具^[13]。肛门内外括约肌损伤的严重程度对肛门功能产生直接影响, 肛门直肠测压对肛门部手术前后肛门括约肌功能的评估提供重要的客观依据^[14]。但该项检查需要将探头自肛门插入直肠内, 需要患者辅助收缩肛门括约肌, 增加腹压, 在肛周脓肿急性期造成剧烈疼痛, 费时费力, 患者依从性较差, 大多无

法配合术前肛肠动力检测。Wexner评分是国际上公认的判断大便失禁(粪便和/或肠道气体的排泄失控)^[15]严重程度的方法, 医师临床应用操作简便, 患者依从性好。可在术前方便医师迅速判明患者肛门功能, 术前术后常规行Wexner评分, 对比后可评价手术对肛门控便(气体)功能造成的影响程度, 并能帮助优化治疗策略。

总之, 此术式安全有效, 值得推广。括约肌间入路内口挂线加脓腔对口引流术在治疗马蹄形肛周脓肿时, 采用括约肌间小切口加对口引流方式, 阻断了感染源的主要蔓延途径, 避免了损伤外括约肌; 内口松挂线不仅处理了感染源, 也使肛管高压带内的污染物顺挂线得到引流, 防止其持续向原脓腔内扩散, 同时, 橡胶皮条还可以防止切口皮肤的过早愈合。术后紧线也减轻了对内括约肌下缘的损伤。不仅能充分保护肛门功能, 还缩短了愈合时间, 减少了住院费用, 提高了生活质量, 此术式值得临床推广应用。

参考文献

- 1 刘荣, 姚长康. “多切口双挂线引流术”治疗高位马蹄形肛周脓肿临床研究. 临床研究 2009; 16: 28-30
- 2 Rosen SA, Colquhoun P, Efron J, Vernava AM, Nogueras JJ, Wexner SD, Weiss EG. Horseshoe abscesses and fistulas: how are we doing? *Surg Innov* 2006; 13: 17-21 [PMID: 16708151 DOI: 10.1177/155335060601300104]
- 3 杨琰, 黄福光. 经直肠超声检查诊断肛门直肠周围脓肿. 中国临床医学影像杂志 2004; 15: 353-354
- 4 Buchanan GN, Bartram CI, Williams AB, Halligan S, Cohen CR. Value of hydrogen peroxide enhancement of three-dimensional endoanal ultrasound in fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 141-147 [PMID: 15690671 DOI: 10.1007/s10350-004-0752-3]
- 5 林丽晴, 杨好意. 浅表及经直肠腔内超声在肛周脓肿诊断中的应用价值. 华中科技大学学报(医学版) 2014; 43: 612-614
- 6 杨伟, 赵美丽, 陈松旺. 超声检查对肛周脓肿的临床诊断价值. 吉林医学 2014; 35: 17-18
- 7 林晖, 孙健. 中医外治法在马蹄形肛周脓肿手术中应用研究进展. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 119-121
- 8 美国结直肠外科医师协会. 2011版美国肛瘘和肛周脓肿治疗指南. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 640-643
- 9 丁曙晴, 丁义江. 肛周脓肿和肛瘘诊疗策略—解读美国 and 德国. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 1224-1226
- 10 王勃, 毛晓辉, 迟旭. 肺结核合并结核性肛周脓肿38例临床分析. 临床肺科杂志 2012; 17: 1512
- 11 曾胜. 肛周结核性脓肿临床治疗. 吉林医学 2011; 32: 2627-2627
- 12 李晓贞. 22例肺结核合并结核性肛瘘患者的临床分

- 析. 中国医药指南 2015; 13: 185
- 13 丁曙晴. 盆底疾病: 影像学及多学科临床实践(第1版). 北京: 人民卫生出版社, 2013; 276-279
- 14 马木提江·阿巴拜克热, 温浩, 黄宏国, 楚慧. 肛瘘手术前后肛肠测压的改变. 中国现代医学杂志 2010; 20: 1729-1733
- 15 Miner PB. Economic and personal impact of fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: S8-13 [PMID: 14978633 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.056]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

幽门螺杆菌感染与1型糖尿病的相关性Meta分析

岳春艳, 董陆玲

背景资料

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种好发于儿童和青少年的自身免疫性疾病, 近年来发病率呈上升趋势, 暴露在环境诱发因素下的遗传易感者更易发生本病。幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 在发展中国家感染率可达80%。*H. pylori*感染与T1DM的关系是当前研究热点, 但二者是否相关目前尚存争议。本文对各中心的横断面及对照研究进行系统评价。

岳春艳, 董陆玲, 张家口市第一医院内分泌科 河北省张家口市 075000

岳春艳, 医师, 主要从事内分泌与代谢病研究。

作者贡献分布: 岳春艳与董陆玲对此文所作贡献均等; 此课题由岳春艳与董陆玲设计; 研究过程由岳春艳与董陆玲完成; 论文写作由岳春艳完成; 论文修改由董陆玲完成。

通讯作者: 董陆玲, 主任医师, 075000, 河北省张家口市桥西区礼拜寺巷6号, 张家口市第一医院内分泌科。
 dongluling0@163.com
 电话: 0313-8045003

收稿日期: 2015-12-15
 修回日期: 2016-01-12
 接收日期: 2016-01-19
 在线出版日期: 2016-03-08

Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 1 diabetes mellitus

Chun-Yan Yue, Lu-Ling Dong

Chun-Yan Yue, Lu-Ling Dong, Department of Endocrinology, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China

Correspondence to: Lu-Ling Dong, Chief Physician, Department of Endocrinology, the First Hospital of Zhangjiakou, 6 Libaisi Lane, Qiaoxi District, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China. dongluling0@163.com

Received: 2015-12-15
 Revised: 2016-01-12
 Accepted: 2016-01-19
 Published online: 2016-03-08

Abstract

AIM: To investigate the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and type

1 diabetes mellitus (T1DM).

METHODS: Online databases, including PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang, VIP and CNKI, were searched for the articles on the association of *H. pylori* with type 1 diabetes mellitus from the inception of each database to November 2015. Data extraction and quality assessment were completed by two authors. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software, and the odds ratio and 95% confidence interval (CI) were calculated.

RESULTS: Eleven papers were included for meta-analysis. The total sample size is 2982, with cases and controls being 1085 and 1897, respectively. Compared with the controls, *H. pylori* infection significantly increased the risk of developing type 1 diabetes mellitus with a pooled OR of 1.68 (95%CI: 1.09-2.59). Results from Meta-regression analyses showed that the distribution of residential areas and detection method being used were not potential influential factors. The results of publication bias and sensitivity analysis confirmed the reliability and stability of this Meta-analysis.

CONCLUSION: *H. pylori* infection may be associated with an increased risk of developing type 1 diabetes mellitus.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Type 1 diabetes mellitus; Meta-analysis

Yue CY, Dong LL. Meta-analysis of relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 1 diabetes mellitus.

同行评议者

陶凯雄, 教授, 主任医师, 华中科技大学附属协和医院普通外科; 徐阿曼, 教授, 博士生导师, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(7): 1134-1140
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1134.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1134>

摘要

目的: 通过Meta分析探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus)是否具有相关性。

方法: 从PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、维普资讯和中国知网等在线数据库检索自建库至2015-11发表的有关*H. pylori*感染与1型糖尿病关系的文献。由2名研究人员独立提取资料并评价纳入文献的质量, 采用Revman5.3软件进行Meta分析, 计算合并OR值及其95%CI。

结果: 纳入11篇参考文献, 总样本量2982人, 其中病例组1085例, 对照组1897例, 数据表现为异质性。与对照组比较, *H. pylori*感染增加1型糖尿病的发生风险(OR = 1.68, 95%CI: 1.09-2.59)。回归分析显示检测方法和地区分布与研究结论无关。发表偏倚和敏感性分析证实上述Meta分析结果是稳定和可靠的。

结论: *H. pylori*感染与1型糖尿病的发生存在相关性。

© 2016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; 1型糖尿病; Meta分析

核心提示: 本研究对国内外各大数据库自建库至2015-11公开发表的关于幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)关系的文献进行Meta分析, 结果表明*H. pylori*感染与T1DM发生风险升高相关。

岳春艳, 董陆玲. 幽门螺杆菌感染与1型糖尿病的相关性Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1134-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1134.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1134>

0 引言

1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种好发于儿童和青少年的自身免疫性疾病, 其特点是体内免疫系统针对胰岛β细胞发生免

疫应答, 对其产生特异性破坏, 引起胰岛素绝对缺乏导致糖代谢紊乱, 近年来发病率呈上升趋势^[1]。迄今为止T1DM的病因和发病机制尚未完全阐明, 遗传易感与环境因素(饮食结构、病毒感染、肠道菌群)均与本病发生相关^[2,3]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种能够长期寄居在人体胃黏膜能动的微需氧革兰氏阴性弯曲杆菌, 与消化性溃疡、慢性胃炎、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌密切相关^[4]。*H. pylori*不仅是胃肠道疾病重要致病因子, 还与糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、缺铁性贫血、动脉粥样硬化性疾病、心血管疾病、特发性血小板减少性紫癜和自身免疫性疾病密切相关^[5-11]。*H. pylori*感染与T1DM的关系是当前研究热点, 有研究^[12-14]发现: T1DM患者*H. pylori*感染率升高, 也有研究^[15-22]认为*H. pylori*感染与T1DM无关。因此本研究采用Meta分析对国内外大型数据库自建库至2015-11公开发表的关于*H. pylori*感染与T1DM关系的文献进行综合定量分析。

1 材料和方法

1.1 材料 文献检索: (1)由2名研究员在PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、维普资讯和中国知网等数据库中独立检索2015-11之前发表的关于*H. pylori*感染与T1DM关系的文献。英文检索式为: “*Helicobacter pylori* OR *H. pylori*” AND “type 1 diabetes OR T1DM OR Insulin-dependent diabetes OR diabetes mellitus”; 中文检索式为: “幽门螺杆菌” AND “1型糖尿病OR胰岛素依赖型糖尿病”; (2)对所获文献题目、摘要、关键词以及主题词进行分析, 以进一步确定文献检索的关键词; (3)检索策略遵循Cochrane系统评价手册, 采用主题词与自由词结合的方式, 并手工追查已获文献的参考文献。文献纳入和排除标准: 纳入标准: (1)*H. pylori*感染与T1DM相关的病例对照研究、横断面研究或队列研究; (2)病例组为明确诊断T1DM患者, 排除消化道疾病, 对照组为无自身免疫性疾病且无系统疾病的健康人; (3)研究对象性别、年龄、人种、国籍等不限; (4)发表语种不限。排除标准: (1)文献类型为动物试验、综述、评论、病例报道、邮件、会议纪要等; (2)研究方法不符; (3)无对照组的研究; (4)未控制混杂因素; (5)重复使用同

■ 研究前沿

T1DM是由多基因与多环境危险因素相互作用的结果, 其确切机制目前并不完全清楚。*H. pylori*感染与T1DM是否相关目前报道不一致。研究导致T1DM的危险因素对于其预防和治疗具有重要意义。

■ 创新盘点

目前研究 *H. pylori* 感染与 T1DM 关系的系统性综述较少见, 本研究以 Meta 分析研究二者之间的相关关系。

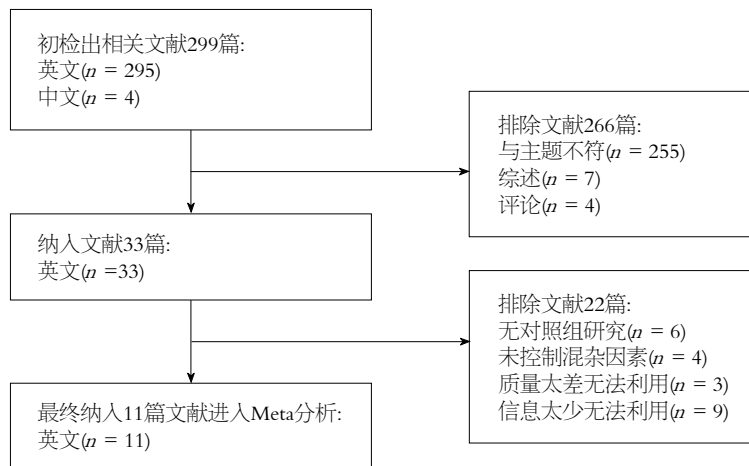


图1 文献纳入流程图及结果。

一数据、信息较少及质量太差等无法利用的研究。

1.2 方法

1.2.1 文献筛选与资料提取: 由2位研究人员独立筛选文献、提取数据, 并进行交叉核对, 如对结果意见不一致, 则共同讨论或由第三名高年资研究者判断解决, 对不采纳的研究说明排除理由。本研究采用预先制定的数据提取表格从最终纳入Meta分析的文献中提取资料, 摘录内容包括第一作者、发表年份、研究类型、研究地区、*H. pylori*感染诊断标准、病例组和对照组的样本量、*H. pylori*感染人数(图1)。

1.2.2 质量评价 选用Cochrane协作网推荐的病例对照研究质量评价标准“纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)”评价研究文献质量^[23]。该量表共8个条目, 具体包括研究人群选择、可比性、暴露评价或结果评价, 满分为9分。质量评价由2名研究人员同时独立进行, 产生分歧时经讨论后由第三方进行裁决。

统计学处理 用Cochrane协作网提供的Revman5.3软件进行系统分析, 计算合并OR值及其95%CI。采用 I^2 对各研究间的异质性进行定量检验, $I^2 \leq 50\%$, 认为异质性无统计学意义, 采用固定效应模型分析; 反之, $I^2 > 50\%$ 认为异质性有统计学意义, 采用随机效应模型分析, 并应用Meta回归探索异质性来源。对Meta分析结果的稳定性进行敏感性分析。用Begg's检验和Egger's检验定量评估发表偏倚, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 提示不排除发表偏倚存在。若纳入的研究数少于10个, 则加用剪补法消除发表偏倚后进一步评估结论的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征 初检出相关文献299篇, 其中英文295篇, 中文4篇, 通过阅读文章题目和摘要纳入33篇文献。进一步查找和阅读全文, 排除无对照组研究6篇、未控制混杂因素研究4篇, 质量太差无法利用3篇及信息太少无法利用9篇, 最终纳入11篇进行Meta分析。11项研究均为病例对照研究, 均以英文发表, 包括意大利4篇、埃及3篇、罗马尼亚1篇、阿拉伯1篇、波兰1篇、希腊1篇。11项研究累计T1DM患者1085例, 对照组1897例。3项研究表明*H. pylori*感染与T1DM相关, 8项研究表明二者无关。对各个研究质量采用“纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)”进行方法学评价(表1)。

2.2 Meta分析结果 用Revman5.3软件进行异质性检验, $I^2 = 77\%$, $P < 0.01$ (图2A), 表明11项研究异质性有统计学意义, 用随机效应模型分析, 合并OR = 1.68, 95%CI: 1.09-2.59, Z检验结果显示T1DM患者*H. pylori*感染率与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示: *H. pylori*感染有轻度增加T1DM的发生风险(图2B)。

2.3 回归分析 用Meta回归分析检测各项研究中的*H. pylori*检测方法(包括ELISA和UBT)和研究人群来源地区(包括欧洲国家和阿拉伯国家)。结果显示二者与T1DM发生无关, 均 $P > 0.05$, 故无需对其进行亚组分析。

2.4 敏感性分析 选用不同模型时效应合并值点估计和区间估计的差异: 通过固定效应模型(图2A)和随机效应模型(图2B)分析可见, 虽然采用随机效应模型增大了结果的置信区间, 但研究结论并未发生变化。剔除研究质量最低文

表 1 纳入研究资料一般情况

第一作者	发表年份	国家	研究类型	<i>H. pylori</i> 检测	T1DM		对照组		NOS质量 评分
					<i>H. pylori</i> ⁺	<i>n</i>	<i>H. pylori</i> ⁺	<i>n</i>	
Zekry等 ^[12]	2013	埃及	病例对照	ELISA	24	60	10	60	9
El-Eshmawy等 ^[13]	2011	埃及	病例对照	ELISA	128	162	41	80	9
Pocecco等 ^[14]	1997	意大利	病例对照	ELISA	18	69	17	310	8
Chobot等 ^[15]	2014	波兰	病例对照	UBT	17	149	49	298	8
Sfarti等 ^[16]	2010	罗马尼亚	病例对照	UBT	49	69	25	40	8
Hamed等 ^[17]	2008	埃及	病例对照	ELISA	20	22	46	60	7
Jaber ^[18]	2006	阿拉伯	病例对照	ELISA	21	61	128	543	8
Candelli等 ^[19]	2003	意大利	病例对照	UBT	34	121	43	147	8
Colombo等 ^[20]	2002	意大利	病例对照	ELISA	41	138	45	138	9
Vazeou等 ^[21]	2001	希腊	病例对照	ELISA	8	118	8	171	9
Gasbarrini等 ^[22]	1998	意大利	病例对照	UBT	43	116	17	50	8

ELISA: 酶联免疫吸附法; UBT: 尿素呼气试验。

献: Hamed等^[17]的研究NOS质量评分最低, 在本次Meta分析中所占权重最小, 将其剔除后合并OR = 1.63, 95%CI: 1.04-2.56, 与剔除前的合并效应量比较结论无变化。敏感性分析表明可将以上文献数据进行合并分析, 研究结果稳定可靠。

2.5 发表偏倚评价 对纳入Meta分析的11项研究进行发表偏倚评价, Begg's检验漏斗图显示未见明显不对称分布($P>0.05$); Egger's检验($P>0.05$), Egger回归线通过0点, 表明无显著发表偏倚存在, 对最终*H. pylori*感染增加T1DM发生风险的合并效应值无实质影响(图3)。

3 讨论

*H. pylori*是世界范围内最常见的慢性感染细菌之一, 在发展中国家的感染率可达80%, 其相关危险因素主要包括: 地理区域、年龄、社会经济地位、教育程度、居住环境和职业等。目前诊断*H. pylori*感染的方法包括侵入性和非侵入性两类。侵入性检查依赖胃镜, 包括快速尿素酶试验、组织学检测、细菌培养、基因方法检测。非侵入性检查不依赖胃镜, 包括¹³C或¹⁴C尿素呼气试验、血清*H. pylori*抗体检测和粪便*H. pylori*抗原检测等。目前国际尚无统一诊断*H. pylori*感染的金标准^[24]。本次Meta分析11项研究中7项采用酶联免疫吸附法检测血清*H. pylori*抗体, 该方法的敏感度和特异度分别为85%和79%^[24]。只需单次静脉采血, 可反映一段时间内*H. pylori*感染情况, 不同试剂盒检测

的准确性差异较大, 且受机体免疫反应、营养状况、*H. pylori*感染暴露时间等影响, 与其他细菌抗原有一定交叉反应。*H. pylori*根除后血清抗体可以维持数月甚至数年, 不能区分现阶段感染或既往感染, 有一定假阳性率和假阴性率, 主要适用于临床实践和流行病学调查。4项研究采用尿素呼气试验, 该方法操作简单, 准确性较高, 只能筛查现阶段感染, 可用于治疗后复查。

我国糖尿病患病率为11.6%, 其中大约5%为T1DM患者, 由于我国人口众多, T1DM患者数并不少, 已成为严重危害人类健康的疾病之一^[25]。暴露在环境诱发因素下的遗传易感者更易发生本病, 食物(牛奶和谷类食物)和病毒感染(先天性风疹病毒)被普遍认为是T1DM的触发因素。近来有研究认为某些免疫介导性疾病如T1DM的发病率与传染性疾病的发病率呈正相关^[26]。

本次Meta分析合并OR = 1.68, 95%CI: 1.09-2.59, 提示*H. pylori*感染可能有增加T1DM发生的风险。结果虽有统计学意义, 但95%CI的下限值十分接近1, 提示*H. pylori*感染可能是T1DM的一个危险因素。

目前*H. pylori*感染增加T1DM发生风险的生物学机制尚不清楚, 可能包括: (1)感染胃黏膜的*H. pylori*释放大炎症反应因子和血管活性物质诱导自身免疫, 破坏胰岛β细胞引起胰岛素分泌不足与T1DM产生关联; (2)改变胃黏膜环境, 影响胃肠激素分泌, 增加糖异生, 降低

应用要点

T1DM的发病机制目前并不完全清楚, 本次Meta分析发现*H. pylori*感染与T1DM具有相关性, *H. pylori*感染患者发生T1DM的风险升高, 如能进一步通过前瞻性随机对照研究证实*H. pylori*感染是T1DM的病因, 可从新的角度考虑T1DM的预防和治疗。

■名词解释

剪补法：剪补法由Taylor和Tweedie提出，其基本思想是首先剪掉初估后漏斗图中不对称的部分，用剩余对称部分估计漏斗图的中心值，然后沿中心两侧黏补上被剪切部分以及相应的遗漏部分，最后基于贴补后的漏斗图估计合并效应值的真实值。

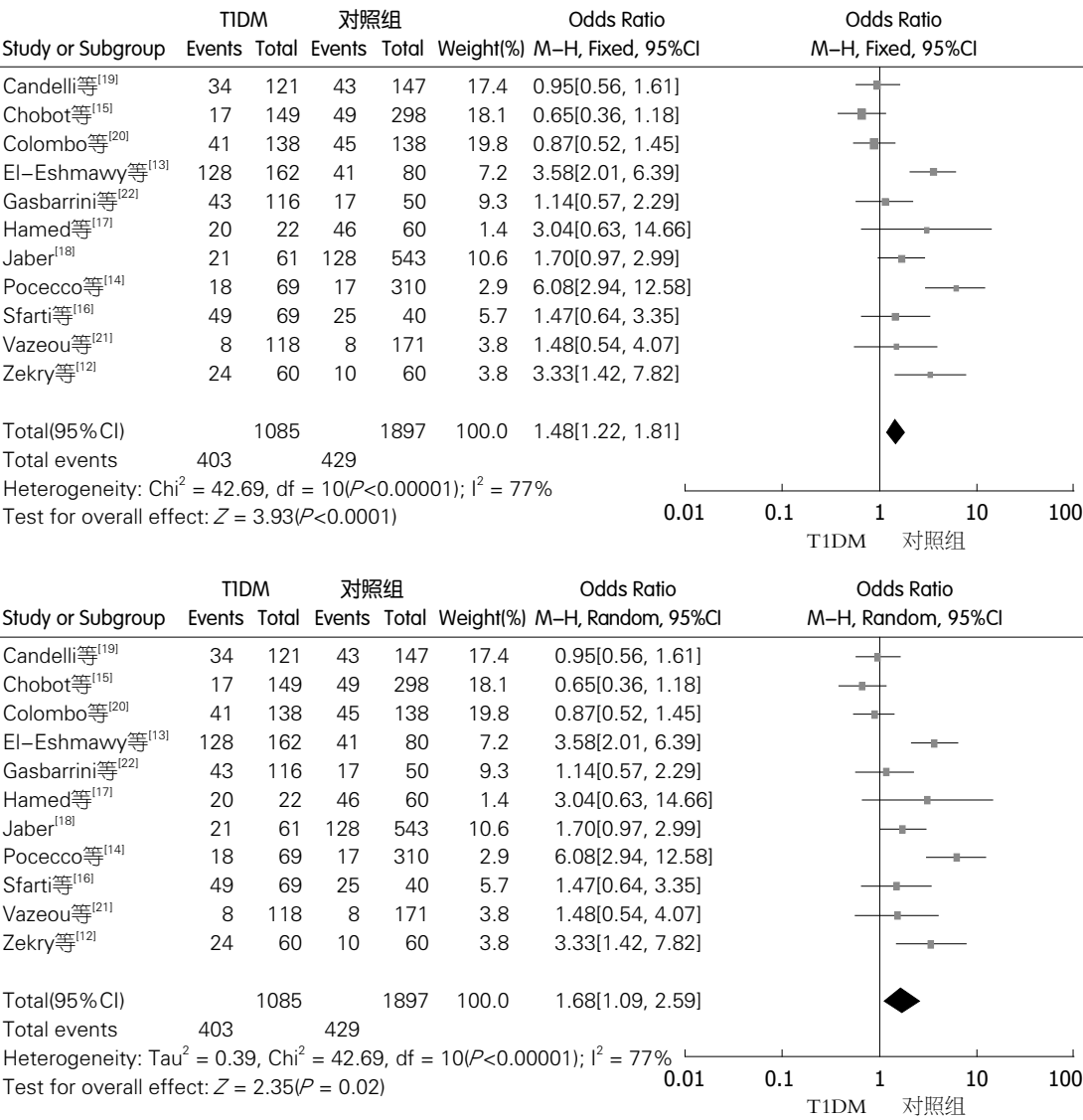


图 2 幽门螺杆菌感染与T1DM的相关性分析森林图. A: 固定效应模型; B: 随机效应模型. T1DM: 1型糖尿病.

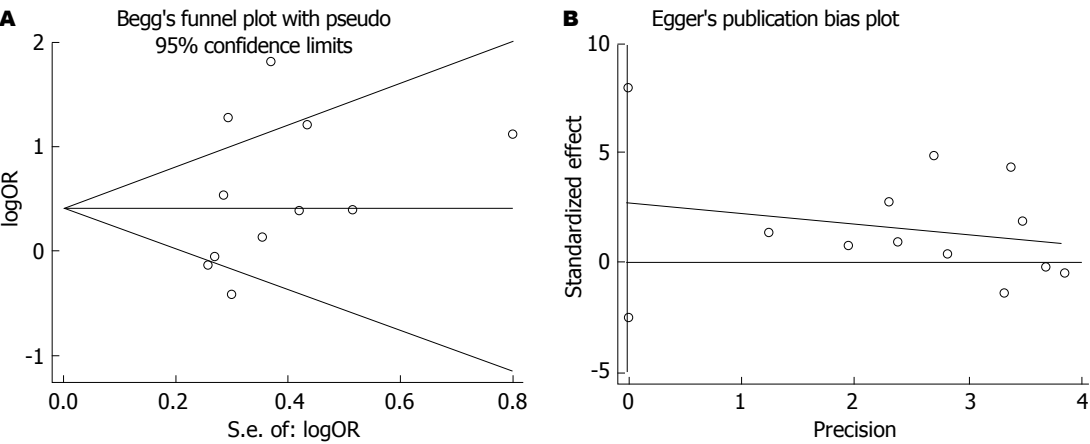


图 3 发表偏倚评价图. A: Begg's检验; B: Egger's检验.

糖利用, 导致糖毒性诱发糖尿病发生; (3)产生氧化应激、影响脂质代谢、增强血小板的活化和聚集功能, 参与胰岛素抵抗的发生发展; (4)长期*H. pylori*感染引起慢性萎缩性胃炎减少

叶酸和VitB12吸收, 导致血同型半胱氨酸浓度升高, 参与胰岛素抵抗。

对结果可能产生影响的因素主要包括: 潜在的偏倚(诊断偏倚、发表偏倚、选择偏倚)、纳入研究的文献质量、各研究间存在异质性及混杂因素的控制情况等。在解释结果时要考虑偏倚: (1)*H. pylori*感染的错误分类可能影响结果的评估。本次Meta分析11项研究中, 7项采用酶联免疫吸附法检测血清*H. pylori*抗体、4项采用尿素呼气试验, 敏感度和特异度均不能达到100%, 由*H. pylori*感染诊断错误造成的分组错误可能影响结果的评估; (2)近年来发表的文献中有些为无对照组的研究、有些未控制混杂因素或信息数据不完整, 同时纳入1型和2型糖尿病患者分析, 未明确各型的*H. pylori*感染人数, 分析时无法利用, 造成信息量的丢失; (3)本次分析3项为阳性结果, 8项为阴性结果, Begg's检验Egger's检验证实发表偏倚在本研究中未得到体现。

11项研究均为病例对照研究, 收集的信息只反映调查当时个体的*H. pylori*感染及T1DM情况, 而不能推断是长期*H. pylori*感染诱发了T1DM亦或是T1DM改变机体免疫状态增加了*H. pylori*感染, 且病例对照研究难免受到选择性偏倚的影响, 其结果不如前瞻性研究真实可靠, 存在一定的局限性。但本次研究纳入的文献除Hamed等^[17]的研究NOS质量评分为7分外, 其余均为8-9分, 质量较高, 增加了结果的可信性。

由分析结果可见, 本研究存在异质性, Meta回归分析显示研究地区和*H. pylori*感染检测标准与T1DM的发生无关。各个研究的基线资料水平(如各研究的年龄分布、性别、种族、社会阶层、生活环境、对照人群的选择标准以及匹配信息等)可能是产生异质性的原因, 但本次Meta分析缺乏相关信息。本次研究对检索到的文献按照纳入标准严格筛选, 排除未控制混杂因素的研究, 通过随机效应模型分析和敏感性分析可见, 本研究中异质性的存在对效应合并值的影响很小, 合并各研究结果具有可行性, 因此采用随机效应模型分析结果作为系统分析结果可靠。

总之, 本次Meta分析表明*H. pylori*感染与T1DM具有相关性, 样本量较大, 提示*H. pylori*感染可能在T1DM的发生发展中起一定作用,

结果可信。如能进一步通过前瞻性随机对照研究证实*H. pylori*感染是T1DM的病因, 可从新的角度考虑T1DM的预防和治疗, 为临床实践是否应在T1DM患者或其高危人群中常规筛查根除*H. pylori*感染提供参考。

4 参考文献

- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 481-497 [PMID: 20723815 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.05.011]
- Szablewski L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 182-191 [PMID: 24993340 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.06.033]
- Mejía-León ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients* 2015; 7: 9171-9184 [PMID: 26561831 DOI: 10.3390/nu7115461]
- Marie MA. Relationship between *Helicobacter pylori* virulence genes and clinical outcomes in Saudi patients. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 190-193 [PMID: 22323867 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.2.190]
- Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 52-58 [PMID: 25167946 DOI: 10.1111/hel.12159]
- Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, Viver JM, Salas A, Fernández-Bañares F. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4166-4171 [PMID: 23864779 DOI: 10.3748/wjg.v19.i26.4166]
- Li X, Sheng G, Xing H. Relationships among HLA-DRB1 Alleles, *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Minerva Pediatr* 2015; 67: 377-379 [PMID: 26129806]
- Chmiela M, Gajewski A, Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease - searching for connections. *World J Cardiol* 2015; 7: 187-203 [PMID: 25914788]
- Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126 [PMID: 22841522 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007]
- Shin DW, Kwon HT, Kang JM, Park JH, Choi HC, Park MS, Park SM, Son KY, Cho B. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 840-845 [PMID: 23064216 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182522477]
- Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 613-629 [PMID: 24574735 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.613]
- Zekry OA, Abd Elwahid HA. The association between *Helicobacter pylori* infection, type 1

同行评价

本文通过对国内外已发表关于“*H. pylori*感染与T1DM关系”的文献数据进行综合分析, 寻找*H. pylori*感染与T1DM间的关系, 条理清晰, 引用文献较新, 有一定科学意义。

- diabetes mellitus, and autoimmune thyroiditis. *J Egypt Public Health Assoc* 2013; 88: 143-147 [PMID: 24374947 DOI: 10.1097/01.EPX.0000437621.23560.de]
- 13 El-Eshmawy MM, El-Hawary AK, Abdel Gawad SS, El-Baiomy AA. Helicobacter pylori infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 28 [PMID: 22029731 DOI: 10.1186/1758-5996-3-28]
- 14 Pocecco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of Helicobacter pylori infection associated with cow's milk antibodies in young diabetics. *Acta Paediatr* 1997; 86: 700-703 [PMID: 9240876 DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08571.x]
- 15 Chobot A, Bak-Drabik K, Skała-Zamorowska E, Krzywicka A, Kwiecień J, Polańska J. Helicobacter pylori infection in type 1 diabetes children and adolescents using 13C urea breath test. *Pol J Microbiol* 2014; 63: 63-67 [PMID: 25033664]
- 16 Sfarti C, Trifan A, Hutanasu C, Cojocariu C, Singeap AM, Stanciu C. Prevalence of gastroparesis in type 1 diabetes mellitus and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 279-284 [PMID: 20922192]
- 17 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94 [PMID: 18346651 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006]
- 18 Jaber SM. Helicobacter pylori seropositivity in children with chronic disease in Jeddah, Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2006; 12: 21-26 [PMID: 19858580 DOI: 10.4103/1319-3767.27740]
- 19 Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Bartolozzi F, Schiavino A, Pignataro G, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type 1 diabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003; 111: 800-803 [PMID: 12671115 DOI: 10.1542/peds.111.4.800]
- 20 Colombo C, Tomasi PA, Meloni GF, Marinaro AM, Ogana A, Meloni T. Seroprevalence of Helicobacter pylori in children with type 1 diabetes mellitus in Sardinia. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15: 91-95 [PMID: 12059097]
- 21 Vazeou A, Papadopoulou A, Booth IW, Bartsocas CS. Prevalence of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 962-964 [PMID: 11347770 DOI: 10.2337/diacare.24.5.962]
- 22 Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M, Sanz Torre E, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Helicobacter pylori infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 469-472 [PMID: 9855061 DOI: 10.1097/00042737-199806000-00006]
- 23 GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. Available from: www.Ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.2014
- 24 Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12847-12859 [PMID: 25278682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12847]
- 25 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 26 Sener AG, Afsar I. Infection and autoimmune disease. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3331-3338 [PMID: 22811010 DOI: 10.1007/s00296-012-2451-z]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



罕见胃癌亚型胃肝样腺癌1例

姚志华, 柯恩明, 陈艺辉, 刘 静

姚志华, 柯恩明, 陈艺辉, 刘静, 中国人民解放军第一七五
医普外科 福建省漳州市 363000

姚志华, 福建医科大学在读硕士, 主要从事肝胆外科的基础与
临床研究。

作者贡献分布: 姚志华与刘静此文所作贡献均等; 此课题由
姚志华与刘静设计; 研究过程由姚志华、柯恩明、陈艺辉及
刘静操作完成; 数据分析由姚志华与刘静操作完成; 论文写作
由姚志华完成。

通讯作者: 刘静, 教授, 主任医师, 363000, 福建省漳州市漳
中路269号, 中国人民解放军第一七五医普外科。
liujdoctor@hotmail.com
电话: 0592-2975769

收稿日期: 2015-11-02
修回日期: 2016-01-06
接受日期: 2016-01-19
在线出版日期: 2016-03-08

One case of hepatoid adenocarcinoma, a rare subtype of gastric cancer

Zhi-Hua Yao, En-Ming Ke, Yi-Hui Chen, Jing Liu

Zhi-Hua Yao, En-Ming Ke, Yi-Hui Chen, Jing Liu,
Department of General Surgery, the 175th Hospital of PLA,
Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

Correspondence to: Jing Liu, Professor, Chief Physician,
Department of General Surgery, the 175th Hospital of PLA,
269 Zhanghua Middle Road, Zhangzhou 363000, Fujian
Province, China. liujdoctor@hotmail.com

Received: 2015-11-02
Revised: 2016-01-06
Accepted: 2016-01-19
Published online: 2016-03-08

Abstract

Here we report a rare but important special type

of gastric cancer, hepatoid adenocarcinoma. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach (HAS) is typically associated with clinicopathological presentations mimicking hepatocellular carcinoma (HCC) such as elevated alpha-fetoprotein (AFP) in serum. The incidence of HAS is extremely low, and it is easily misdiagnosed/missed based on a pathological analysis. This disease is usually diagnosed at advanced stage, and it tends to develop liver metastases and have a poor prognosis.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach; Gastric tumors; Pathological; α -fetoprotein

Yao ZH, Ke EM, Chen YH, Liu J. One case of hepatoid adenocarcinoma, a rare subtype of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i7.1141>

摘要

本文介绍一种胃癌的特殊亚型: 胃肝样腺癌, 胃肝样腺癌表达类似与肝细胞癌的病理特点, 血清甲胎蛋白高度表达, 依据病理学检查肝样腺癌很容易被误诊或者漏诊, 胃肝样腺癌发病率极低, 相对于其他类型胃癌, 胃肝样腺癌发现较晚, 易肝转移且预后较差。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃肝样腺癌; 胃癌; 病理学; 甲胎蛋白

核心提示: 胃肝样腺癌是一种具有独特临床病

背景资料

肝样腺癌容易被误诊为肝癌的肝外转移, 血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)是其重要诊断依据之一, 多发生于胃窦, 也可发生于十二指肠、结肠、直肠、食管、胆囊、胰腺、肺、膀胱、肾脏、输尿管、子宫、卵巢、腹膜后腔及软组织。

同行评议者

张海容, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 谭煌英, 主任医师, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

■ 研究前沿

胃肝样腺癌预后较差, 尚无有效的治疗方法, 目前以手术治疗结合化疗为主要治疗手段。

理特点的胃癌类型, 具有腺癌和肝细胞癌样分化特征, 血清和肿瘤组织中甲胎蛋白显著增高, 其预后较差, 临床医生和病理医生对其认识不足, 容易误诊或者漏诊影响治疗。

姚志华, 柯恩明, 陈艺辉, 刘静. 罕见胃癌亚型胃肝样腺癌1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(7): 1141-1144 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1141.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i7.1141>

0 引言

胃癌在世界范围内是第2位高发的肿瘤^[1], 是一种少见并多伴甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)升高的特殊胃腺癌, 胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)多见老年人, 胃窦多发, 通常发现较晚伴随肝转移, 并且预后差, 肿瘤组织由两种成分(肝样分化区和普通腺癌区)组成, 因而具有腺癌和肝细胞癌样分化特征, Bourreille等^[2]1970年首次报道了1例AFP阳性的胃腺癌患者, 由于其诊断困难, 病例较少, 临床医生对其认识不足, 导致临床上HAS检出率较低, 现将中国人民解放军第一七五医院普外科收治的1例HAS报道如下, 以提高临床医生对HAS的认识。

1 病例报告

患者女, 57岁, 因“进行性吞咽困难7 mo余”就诊, 电子胃镜示: 贲门结节状不规则肿物, 前壁见一溃疡, 大小约0.6 cm×0.2 cm, 活检病理示: 倾向恶性肿瘤, 正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查提示: 考虑贲门癌, 腹膜后淋巴结未见肿大, 活检标本免疫组织化学低分化腺癌, 血红蛋白(hemoglobin, HGB)105 g/L, 红细胞计数(red blood cell count)3.76×10¹²/L, 白蛋白(albumin, ALB)37.3 g/L, 甘油三酯(triglyceride, TG)1.82 nmol/L, AFP 5869.80 ng/L, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、癌抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)肿瘤细胞的相关抗原均正常, 既往无肝炎史, 免疫学检查结果显示为: HBsAg(-), HBcAb(-), 上消化道钡餐检查: 考虑贲门癌累及食管下段、考虑十二指肠球部溃疡(疤痕期), 于2015-06-16行根治性全胃切除术+食管空肠Roux-Y吻合术,

术中所见: 腹腔见多处黏连, 以右肝下、胆囊周围明显, 无明显腹水, 肠系膜根部、腹主动脉周围、肝脏未触及肿块及肿大淋巴结; 胰腺、各段肠管未见癌肿浸润; 贲门及胃小弯侧可触及一质硬肿块, 大小约4.5 cm×2.5 cm×2.0 cm, 与周围无明显黏连; 肝总动脉干淋巴结No. 8、脾动脉干淋巴结No. 11淋巴结肿大, 余胃周淋巴结未触及明显肿大, 术程顺利, 术后病理: 贲门小弯侧肿物中见肿瘤细胞由两种成分构成, 肝样分化区占70%(图1), 中-低分化腺癌占30%, 浸润胃壁全层, 并累及食管下段, 一种细胞呈不规则腺样或梁索状排列, 细胞核大深染偏位, 核分裂象易见, 胞浆嗜碱, 另一种细胞呈巢片状、梁状排列, 细胞胖大, 核大深染, 核仁明显, 核分裂象多见, 胞浆嗜酸, 间质血窦丰富, 两种细胞之间有过渡, 间质纤维增生伴灶性坏死及炎细胞浸润, 免疫组织化学: CK(+), villin(+), CK8/18(+), CK19(+), AFP(部分+)(图2), 术后予禁食、胃肠减压、预防感染营养支持及补液等治疗, 恢复顺利, 复查AFP 80.96 U/mL, 2 wk后行术后辅助化疗, 同步卡培他滨化疗, 38 d后患者一般情况好, 予以出院, 后联系患者入院复查, 因家庭原因拒绝。

2 讨论

1985年Ishikura等^[3]首次报道1例胃腺癌具肝细胞癌样分化, 在患者血清及肿瘤组织中检测出AFP增高, 故首次将该具有腺癌和肝细胞癌样分化特征的原发性胃癌单独提出。自命名HAS以来, 人们对胃肝样腺癌这一具有腺癌和肝细胞癌样分化特征的原发性胃癌, 有了越来越多的认识, 肝样腺癌可原发于胃、胆囊、结肠、子宫、胰腺、卵巢、肺和膀胱、食管等部位, 而以原发于胃(83.9%)的HAS最常见^[4], HAS多见于老年患者^[5], 中位年龄63岁。本病例年龄57岁, 男女比为2.3:1, 大部分患者血清AFP升高, 本病例AFP 5869.80 ng/L远高于正常值, 其好发于胃窦部, 占60.2%, 其次为胃底及贲门, 本病例发于贲门部并累及食管, 其发病率在所有胃癌中仅占0.1%-1.0%, 易转移到肝脏^[6]。组织学分型有: 肝样型、胎儿胃肠型和肝样型伴有肠胚分化(或胃肝样腺癌)的混合型及卵黄囊瘤样型^[7], 组织学和AFP检查可以帮助确诊胃肝样腺癌^[8], 由于部分HAS患者不伴有AFP增

■ 相关报道

1985年Ishikura等首次报道肝样腺癌以来, 有关肝样腺癌的研究被陆续报道, 病理分析及诊断及治疗方法也有一定的研究, 但缺乏深入的研究, 其发生机制尚不明确。

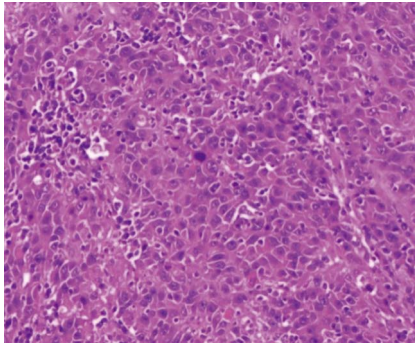


图 1 HE染色($\times 200$). 肝样分化区占70%, 中-低分化腺癌占30%.

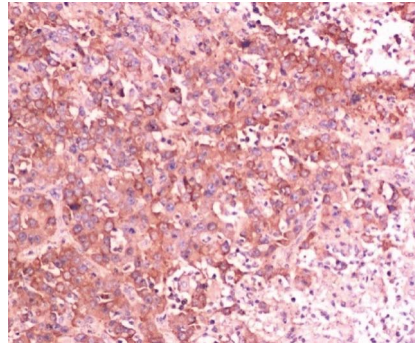


图 2 免疫组织化学($\times 200$). AFP(部分+). AFP: 甲胎蛋白.

■创新盘点

关于胃肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma of the stomach, HAS)的病例陆续有报道, 但总体较少, HAS多见于男性, 本病例为老年女性, 供参考.

高^[9], 因此AFP升高并不是确诊HAS的必备条件, 而有无肝癌样区是诊断的必备条件, 本病例术后病理贲门小弯侧肿物中见肿瘤细胞由两种成分构成, 肝样分化区占70%, 中-低分化腺癌占30%, 确诊为胃肝样腺癌.

当HAS发生淋巴结及肝转移时, 其转移的肿瘤组织在形态上难以与原发性肝癌相区别, 因此临床上要注意胃肝样腺癌与肝细胞癌的鉴别诊断, 要点如下: (1)HCC多有肝炎病史及伴有肝硬化, 肿瘤组织周围多可见硬化灶, HAS无肝硬化表现. HAS肝转移灶周围则硬化灶少^[10]; (2)HCC多为单发大结节, HAS肝转移灶为多发结节; (3)病理学检查示原发性肝癌无乳头状腺癌或管状腺癌成分, 而绝大多数HAS与乳头状或管状腺癌共存^[11]. AFP在HAS肝转移灶内表达阴性, HCC多为阳性^[12]. Nagai等^[13]认为不伴有肝样分化的AFP阳性胃癌的预后与普通的AFP阴性胃癌无明显不同, 5年生存率为38%及40%, 而伴有肝样分化的胃癌5年生存率仅为12%, 研究^[14]显示R0切除术对肝样腺癌的治疗起着积极的作用, 术后伴以放化疗辅助治疗作为延长患者生命和提高生活质量的重要手段, 但缺乏大样本临床研究还需要深入的研究.

HAS无特殊的临床表现, 以上腹部隐痛不适、腹胀或黑便等消化道症状为主, 发现时多已属中晚期. 由于其罕见, 临床医生及病理医生对其比较陌生, 而且AFP检查并不作为胃癌患者的常规检查, 所以导致HAS较高的漏诊率, 诊断主要凭借特征性的病理组织学形态, 临床和病理医生应熟悉, 以免误诊和漏诊. 这种特殊病理类型的胃癌少见, 预后差, 术后更应该治疗和随访.

3 参考文献

- 1 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 Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. [Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver]. *Presse Med* 1970; 78: 1277-1278 [PMID: 5426134]
- 3 Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848 [PMID: 2410093 DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<840::AID-CNCR2820560423>3.0.CO;2-E]
- 4 Su JS, Chen YT, Wang RC, Wu CY, Lee SW, Lee TY. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 321-327 [PMID: 23372352 DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.321]
- 5 Bakir T, Aliyazicioglu Y, Bektas A, Siviloglu C, Ozgur O. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: report of five cases and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69: 330-337 [PMID: 17168134]
- 6 Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1470-1476 [PMID: 21740800]
- 7 Nakatani Y, Kitamura H, Inayama Y, Kamijo S, Nagashima Y, Shimoyama K, Nakamura N, Sano J, Ogawa N, Shibagaki T, Resl M, Mark EJ. Pulmonary adenocarcinomas of the fetal lung type: a clinicopathologic study indicating differences in histology, epidemiology, and natural history of low-grade and high-grade forms. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 399-411 [PMID: 9537466 DOI: 10.1097/0000478-199804000-00003]
- 8 Ye MF, Tao F, Liu F, Sun AJ. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a report of three cases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4437-4442 [PMID: 23885160 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4437]
- 9 Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis

■应用要点

本文有益于增加临床医生和病理医生对HAS认识, 通过病例报道, 增强对该病诊治及治疗的认识.

■同行评价

胃癌伴AFP升高的胃肝样腺癌在临床上并不多见, 本文所描述的病例有一定的临床指导意义。

- of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126 [PMID: 2423220 DOI: 10.1002/1097-0142(19860701)58:1<119::AID-CNCR2820580121>3.0.CO;2-U]
- 10 Terracciano LM, Glatz K, Mhawech P, Vasei M, Lehmann FS, Vecchione R, Tornillo L. Hepatoid adenocarcinoma with liver metastasis mimicking hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1302-1312 [PMID: 14508391 DOI: 10.1097/0000478-200310000-00002]
- 11 Akiyama S, Tamura G, Endoh Y, Fukushima N, Ichihara Y, Aizawa K, Kawata S, Motoyama T. Histogenesis of hepatoid adenocarcinoma of the stomach: molecular evidence of identical origin with coexistent tubular adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2003; 106: 510-515 [PMID: 12845645 DOI: 10.1002/ijc.11246]
- 12 Thamboo TP, Wee A. Hep Par 1 expression in carcinoma of the cervix: implications for diagnosis and prognosis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 48-53 [PMID: 14693835 DOI: 10.1136/jcp.57.1.48]
- 13 Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer* 1993; 72: 1827-1835 [PMID: 7689918 DOI: 10.1002/1097-0142(19930915)72:6<1827::AID-CNCR2820720606>3.0.CO;2-8]
- 14 Xie Y, Zhao Z, Li P, Wang Y, Guo C, Wang X, Tang W, Liu Q, Lu N, Xue L, Zhao D. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach is a special and easily misdiagnosed or missed diagnosed subtype of gastric cancer with poor prognosis but curative for patients of pN0/1: the experience of a single center. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6762-6772 [PMID: 26221214]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 第3套为^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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1040位专家组成, 分布在中国31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》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录。

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,

■ 《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。

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA), 荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM)和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ)数据库收录.

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t_{1/2}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, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CT*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% 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 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L $\pm$ 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 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm $\pm$ 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 $\rightarrow$ 23.5 $\rightarrow$ 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; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 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

■ 《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。

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: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

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。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……, 研究^[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.

2016年国内国际会议预告

- | | |
|---|--|
| 2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/ | 2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/ |
| 2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/ | 2016-06-09/12
2016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/ |
| 2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/ | 2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/ |
| 2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/ | 2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/ |
| 2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/ | 2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/ |
| 2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/ | 2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/ |
| 2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/ | 2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com |
| 2016-04-16/20
2016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.com.cn/ | 2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/ |
| 2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/ | 2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/ |
| 2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/ | 2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/ |
| 2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/ | 2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/ |

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

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

陈绍勤 副教授 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

蒋小华 副教授 副主任医师
同济大学附属东方医院胃肠外科

陈涛 教授
三峡大学医学院党委书记办公室

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

程明亮 教授 博士生导师
贵州医科大学附属医院感染科

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

杜雅菊 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

卢根娣 教授
上海长征医院

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属一院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王晓娣 主任医师
中日友好医院消化内科

魏继福 研究员
江苏省人民医院

文碧秀 教授
中山大学附属第一医院放射治疗科

吴杰 主任医师
武汉市中心医院消化科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

袁红霞 研究员
天津中医药大学

展玉涛 主任医师
首都医科大学附属北京同仁医院消化科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张燕 主任医师
四川大学华西医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

周本杰 主任药师
南方医科大学珠江医院药学部

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科



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

