



高级临床医学

GAOJI LINCHUANG YIXUE

主 编：王要军 王希水 王仁忠
周 宁 王贞喜 李玉芳

内蒙古科学技术出版社

高级临床医学

主 编 王要军 王希水 王仁忠
周 宁 王贞喜 李玉芳

内蒙古科学技术出版社

·图书在版编目(CIP)数据

高级临床医学 / 王要军等主编. —赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2008. 9

ISBN 978 - 7 - 5380 - 1744 - 1

I. 高… II. 王… III. 临床医学 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 116648 号

出版发行:内蒙古科学技术出版社

地 址:赤峰市红山区哈达街南一段 4 号

邮 编:024000

出 版 人:额敦桑布

责任编辑:那 明

封面设计:永 胜

印 刷:赤峰地质宏达印刷有限责任公司

字 数:602 千

开 本:787 × 1092 1/16

印 张:22

版 次:2008 年 9 月第 1 版

印 次:2008 年 9 月第 1 次印刷

定 价:42.00 元

编委会

主 编:王要军 王希水 王仁忠 周 宁
王贞喜 李玉芳
副主编:项宇峰 刘世任 夏秀玲 赵本起
贾启海 仪建强

编者及所在单位:

王要军	中国人民解放军济南军区总医院
王希水	滨州市第二人民医院
王仁忠	梁山县人民医院
周 宁	山东中医药大学第二附属医院
王贞喜	山东省肿瘤防治研究院
李玉芳	山东省肿瘤防治研究院
项宇峰	山东省肿瘤防治研究院
刘世任	烟台市传染病医院
夏秀玲	临清市妇幼保健院
赵本起	聊城市 120 医疗急救指挥调度中心
贾启海	山东中医药大学第二附属医院
仪建强	鄄城县中医院

前 言

随着分子生物学技术的飞速发展,我国近年对临床医学的研究也取得了令人瞩目的成绩,医学临床知识的更新逐渐加快。目前有关临床医学方面的专著虽然较多,但仍难以满足临床和科研工作者对知识更新的需要。我们觉得有责任和义务将目前我国临床疾病研究的科学前沿资料加以整理萃取,编写成书,将临床医学的最新进展较系统地介绍给大家。

本书主要参考国际国内近三年的科学前沿文献,重点突出临床医学的新知识、新技术、新进展。主要目的是让广大医务工作者能进行知识更新。

全书共三十二章,六十余万字。内容新颖、翔实,可作为各级医务人员、医学院校师生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

本书参编人员来自于不同的专业,但所写内容均是作者所从事或熟悉的专业,对于不熟悉的专业内容宁缺毋滥。由于作者水平有限,加上编写时间紧、任务重,不当之处在所难免,敬请读者海涵并指正。

各位编者在百忙之中利用业余时间编写本书,按时完成各自负责的章节,才使得本书顺利出版付梓印刷,在此表示衷心的感谢!

由于作者水平所限,本书虽几经编者相互修正和编辑精心审校,仍难免有不当之处,敬请读者海涵并指正。

编委会

2008年7月

目 录

第一章 食管疾病	1
第一节 Barrett 食管	1
第二节 食管癌化学治疗	4
第二章 慢性胃炎	7
第一节 胆汁反流性胃炎	7
第二节 慢性萎缩性胃炎	9
第三节 幽门螺杆菌的根除	10
第三章 胃结核	14
第四章 胃 癌	16
第一节 胃癌分子生物学	16
第二节 Hp 感染与胃癌及癌前病变	20
第三节 胃癌的肿瘤标志物	23
第四节 胃癌的基因诊断	24
第五节 胃癌根治手术的基本原则	29
第六节 胃癌根治术	30
第七节 中药治疗胃癌	34
第五章 假膜性肠炎	37
第六章 肠道易激综合征	40
第七章 进展期直肠癌的新辅助化疗	45
第八章 肝炎与肝纤维化	49
第一节 肝纤维化病因治疗	49
第二节 肝纤维化防治对策	52
第三节 隐匿性乙型肝炎	55
第四节 抗乙肝病毒核苷类药物	57
第五节 阿德福韦治疗慢性乙型肝炎	60
第六节 恩替卡韦抗乙肝病毒治疗	63
第七节 α -干扰素对肝纤维化的影响	64
第八节 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病毒感染	68
第九节 拉米夫定联合用药治疗慢性乙型肝炎	70
第十节 拉米夫定治疗肝炎失代偿期肝硬化	72
第九章 肝 癌	75
第一节 治疗肝癌的中草药	75
第二节 原发性肝癌中药介入栓塞治疗	79
第三节 自体骨髓干细胞移植治疗肝衰竭	81
第十章 胆胰疾病	84
第一节 先天性肝内胆管扩张症	84
第二节 重症急性胰腺炎	86

第三节 胰腺癌诊治进展	91
第十一章 急性腹膜炎	95
第十二章 Survivin 基因与消化系肿瘤	100
第十三章 高血压病	103
第一节 高血压与心衰	103
第二节 高血压病血压变异性	106
第三节 高血压遗传学	107
第四节 高血压血管重构	110
第五节 高血压肾病诊治	112
第六节 抗高血压药物	115
第七节 老年性高血压病	118
第十四章 高血压病的护理	123
第一节 高血压病护理	123
第二节 高血压临床护理进展	126
第三节 高血压性脑出血护理	128
第四节 高血压病心理护理	130
第五节 老年高血压病护理	132
第十五章 急性冠脉综合征	135
第一节 炎症和急性冠脉综合征	135
第二节 急性冠状动脉综合征的介入治疗	137
第十六章 心绞痛	139
第一节 冠心病心绞痛诊断	139
第二节 心绞痛的综合治疗	141
第三节 慢性稳定型心绞痛的治疗	150
第四节 脉络宁注射液治疗心绞痛	153
第五节 中药有效成分治疗心绞痛	156
第六节 不稳定型心绞痛病人的护理	158
第十七章 心肌梗死	160
第一节 心肌梗死诊断	160
第二节 急性心肌梗死的非典型心电图类型	163
第三节 心肌梗死的抢救与治疗	166
第四节 急性心肌梗死的介入治疗	171
第十八章 心房颤动的治疗	175
第十九章 心律失常	178
第二十章 肥厚性心肌病的基因学	181
第二十一章 心脏疾病护理	184
第一节 冠心病护理进展	184
第二节 冠心病的康复	189
第三节 心力衰竭的心理护理	191
第四节 心内科特殊检查护理	192
第五节 先天性心脏病的护理	193

第六节	小儿充血性心力衰竭护理	195
第七节	CCU 护士的素质要求	197
第八节	顽固性心衰的导尿护理	198
第二十二章	液体复苏在危重病治疗中的应用	201
第二十三章	心肺复苏	205
第二十四章	中药药理学	210
第一节	当归	210
第二节	黄芪多糖	213
第三节	枸杞多糖	215
第四节	虎杖	218
第五节	厚朴	222
第六节	核桃仁	225
第七节	阿胶	227
第八节	板蓝根	229
第九节	板栗	232
第十节	茶多酚	235
第十一节	葛根	238
第十二节	黄酮类化合物	241
第十三节	中药免疫调节作用	246
第十四节	中药复方配伍规律	248
第二十五章	抗肿瘤中药	251
第一节	扶正中药诱导肿瘤细胞分化	251
第二节	抗肿瘤中药概论	253
第三节	中药抗肿瘤的免疫学调节作用	254
第四节	抗肿瘤中药制剂	256
第五节	中药多糖抗肿瘤作用	258
第六节	中药复方干扰肿瘤细胞生物学行为	261
第七节	中药及其提取物对 DNA 损伤的影响	264
第八节	中药抗肺癌血管生成药物	267
第九节	中药瑞香狼毒抗肿瘤作用	272
第十节	中药配合化疗治疗晚期肺癌	274
第十一节	中药细胞凋亡诱导剂逆转肿瘤多药耐药	276
第十二节	中药花色素类抗癌研究	277
第二十六章	抗微生物中药	281
第一节	抗真菌中药	281
第二节	抗病毒中药	282
第三节	抗菌中药	288
第二十七章	病毒学检验	291
第一节	麻疹病毒及其受体	291
第二节	麻疹病毒实验检测	297
第三节	风疹病毒感染的诊断	298

第四节	女性生殖道人乳头状瘤病毒检测	304
第五节	HIV 检验技术	308
第六节	乙型肝炎的检测	310
第七节	丙型肝炎病毒检测	313
第二十八章	真菌检验技术	316
第二十九章	结核分枝杆菌分子生物学检测	319
第三十章	免疫学测定技术	323
第三十一章	产科检验	327
第一节	出生缺陷危险因素及诊断	327
第二节	宫颈—阴道分泌物预测早产	331
第三十二章	检验方法进展	334
第一节	检验标本采集和处理	334
第二节	影响检验结果的因素	340

第一章 食管疾病

第一节 Barrett 食管

Barrett 食管 (Barrett's esophagus, BE) 是食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮替代的一种病理现象。其长度 $> 3\text{cm}$ 称为长段 BE (Long - segment BE, LSBE), $< 3\text{cm}$ 称短段 BE (Short - segment BE, SSBE)。研究表明,食管腺癌多数是由 BE 发展而来, BE 已被公认为是食管腺癌的癌前病变。

一、病因及发病机制

(一) 先天性起源

有学者曾提出本病是由于先天发育异常所致,并发现尸解婴儿食管柱状上皮的发生率高。也有学者认为,这种情况应被称为胃黏膜异位症而不是 BE,是由于胚胎发育过程中柱状上皮不能完全被鳞状上皮替代所造成。

(二) 后天性起源

近年研究表明 BE 的发生与 GERD 和食管裂孔疝有关。胃液、碱性胆汁、胰液等均可引起食管下段的鳞状上皮受损,由耐酸较强的柱状上皮修复,从而形成 BE。其他因素如硬皮病、贲门失弛缓症、胃切除术后、吸烟、饮酒等亦参与 BE 的发生。国外研究者认为胆汁反流可能是 SSBE 发生的最重要独立因素。Brenda 等观察病例认为单独的十二指肠反流也可引起 BE,而且发生 BE 的时间较短,对现行的“长期”反流症状导致 BE 的说法提出了质疑。有学者认为食管幽门螺杆菌感染 (Hp) 和 BE 的发生有关系,也有研究发现在 BE 部位并不能检测到 Hp,另有学者认为 Hp 感染减少胃酸分泌而对 GERD 有保护作用,食管腺癌发病率及 BE 发病率与 Hp 感染率成反比。Hp 感染是诱发胃癌最重要的单一危险因素,但对 BE 及食管腺癌有无致病作用目前尚存在争议。目前 SSBE 是临床研究热点之一,研究显示,倾向 SSBE 是一个独立的疾病,但 Masako 等研究表明,SSBE 患者,特别是伴有食管裂孔疝或严重 GERD,随病程进展 BE 病变有向上延伸的倾向。Zentilin 等认为 LSBE 和 SSBE 形成的机制均与食管下括约肌 (LES) 功能异常的程度有关,只是 LSBE 食管下括约肌异常程度比 SSBE 严重得多。

二、BE 和食管腺癌

为食管腺癌的癌前病变, BE 的肠上皮化生与食管腺癌发生密切相关。食管末端的腺癌几乎都发生于 BE, 超过 40% 的贲门部癌与 BE 有关。大量研究证实, BE 患者患食管腺癌的危险性是正常人的 30 ~ 60 倍。BE 发展成食管腺癌是一个复杂的过程, 可能与 P16、P53 基因及流式细胞计数异常有关。Galipeau 等研究发现 17 号短臂杂合子丢失、P53 突变、四倍体、非整倍体、9 号短臂杂合子丢失、P16 甲基化和 P16 突变都是食管腺癌的危险因素。同时认为把所有的标记组成一个 Cox 模型 (包含 17 号短臂杂合子丢失, 9 号短臂杂合子丢失, 四倍体, 非整倍体) 将会是一个很好的食管腺癌的预测器, 其敏感性和特异性均为 95%。总之, 食管腺癌是内外环境多因素、多步骤的结果, 柱状上皮的肠化生—异型增生—腺癌是其演变过程, 与相关基因的突变、癌基因和抑癌基因失衡亦有关。BE 和食管腺癌的确切发病机制尚待进一步研究。

三、诊断

内镜与组织病理学检查是目前确诊 BE 的主要手段, 并可通过活检确定其病理类型、是否伴异型增生或癌变。

(一) 内镜诊断

BE 必须明确两个交界线:一是齿状线(squamous columnar junction, SCJ),为食管鳞状上皮和柱状上皮的交界线,内镜表现为两种色调不同黏膜的交界线,呈环状,边缘不齐。SCJ 在高达 50% 的患者中不规则。二是食管—胃交界线(esophageal gastric junction, EGJ),内镜判断为食管腔与胃纵性皱襞交界处。正常情况下 EGJ 与 SCJ 一致,但也有不超过 20% 的正常人两者不一致,因此目前胃贲门的定义争议很大。根据美国胃肠病学会的新定义,食管远端组织活检有肠化生的柱状黏膜存在即可诊断 BE,而不必考虑其受累食管柱状上皮改变的长度。因而有些学者提出无论食管末端还是贲门部出现肠化生改变都可以诊断 BE。近来日本消化内镜协会认为诊断 BE 只要柱状上皮向上延伸,即使无肠化也可诊断。日本学者已与欧洲 Tytgat 取得共识,即肠化生不是诊断 BE 的必须条件,并于 2000 年修订标准:①Barrett 黏膜:从胃内连续存在于食管的柱状上皮。②BE 内镜诊断标准为:内镜下确定 EGJ,即食管下部栅状血管的末端部位,证明有 Barrett 黏膜的存在。③Barrett 黏膜呈全周型且 >3cm 者为 LSBE,除此以外的 Barrett 黏膜全部称 SSBE。但有时栅状血管下端与 SCJ 也有轻微的不一致,是否称其为 Barrett 黏膜或超短段 BE,尚有不同意见。根据 2005 年 12 月国内重庆首届 BE 会议达成的诊治共识(草案),认为 BE 是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮替代的一种病理现象,可伴肠化或无肠化,其中伴有特殊肠上皮化生者属于食管腺癌的癌前病变。若按国内共识定义,我国 SSBE 相当多见。

(二) BE 内镜下诊断分型

①全周型,橘红色黏膜向食管延伸累及全周,如此时 SCJ 到 EGJ 的距离大于 3cm,即可考虑 BE 诊断为 LSBE。但实际上内镜下确定 EGJ 相对困难,特别是食管裂孔疝患者,SCJ 到 EGJ 的距离可能延长而误诊为 BE。②岛型,SCJ 上方出现斑片状橘红色病变。③舌型,与 SCJ 相连,呈舌性向上突出,伸向食管呈半岛状。如果 BE 长度较短,内镜下不易发现。

(三) BE 病理组织学分型

光镜下可识别的食管柱状上皮主要有胃底型、贲门型和特殊型肠上皮化生(SIM)。由于 EGJ 难以准确定位和正常 EGJ 黏膜特征尚存在争议,因此前两种组织学类型已不属于 BE 特征性改变,其中 SIM 易发生恶变备受重视。贲门肠上皮化生(CIM)指发生于 EGJ 下 2cm 范围内的肠上皮化生, SIM 则发生于 EGJ 的上方。为了区分 SIM 与 CIM,根据 CK7 及 CK20 染色模式的差别可区别正常食管、BE 和胃型肠上皮化生,特别有助于鉴别 BE 和 CIM,但是目前对这一鉴别尚无金标准。由于 BE 多继发于反流性食管炎,几乎所有的病例均有不同程度的炎症或溃疡,在这种情况下内镜对 BE 的诊断特别是 SSBE 的诊断是困难的,必须依赖组织病理学诊断。内镜下采用亚甲蓝染色或 Lugol 液染色,有助于诊断,并提供明确的活检位置,提高了对异常上皮的检出率。

(四) 内镜监测

为提高食管腺癌的早期诊断率,国内外学者均主张对 BE 患者应纳入内镜及组织学的随访监测。根据最近国内 BE 诊治共识(草案),建议随访周期:内镜检查的间隔时间应根据异型增生程度而定。对无异型增生的 BE 患者应每 2 年进行一次内镜检查,如两次复查都未检出异型增生和早癌,可酌情放宽随访问隔;对伴有轻度异型增生的 BE 患者应第一年应每 6 个月进行一次内镜检查,如异型增生无进展,可每年内镜复查一次;对重度异型增生的 BE 患者,应建议行内镜下黏膜切除或手术治疗,并密切监测随访,直到检出黏膜内癌。超声内镜(EUS)虽能清楚显示食管壁及周围组织的结构和层次,但对 BE 及异型增生的诊断作用还有待进一步研究。目前仍在寻找其他更好的方法如色素内镜、荧光内镜、放大内镜及胶囊内镜,以提高 BE 检出率。

四、BE 的治疗

治疗的目的是缓解症状,使食管化生的柱状上皮逆转为鳞状上皮,降低食管腺癌的发病率。

(一)内科治疗

1. 药物治疗。应用质子泵抑制剂(PPI)进行抑酸治疗,通过提高胃内 pH 值及使食管内 pH 值正常,能缓解和消除胃食管反流症状,但是 BE 病人是否存在进行性食管内酸暴露,PPI 治疗的剂量及治疗终止指征仍不明确。Sarela 等研究发现尽管使用 PPI 可以改善 BE 病人症状,但是酸反流和胆汁反流在大部分病人中仍然存在。Gerson 等发现常规剂量 PPI 和双倍剂量 PPI 疗效无统计学差异。PPI 治疗能否使 BE 逆转及长期抑酸存在的潜在副作用有待进一步明确。通过有效控制食管内酸度来减少异型增生和癌变,仍将是 BE 治疗的手段。

2. 内镜治疗。BE 的内镜治疗在国外发展很快,取得了较好的效果。目前内镜下治疗 BE 主要有多极电凝术、激光、氩离子凝固术、光动力疗法和黏膜切除术,以后两种采用较多。

(1)多极电凝术(MPEC)。是经内镜活检通道的探头与病变部位接触,传递电能以提高组织的温度来达到破坏组织。MPEC 治疗 BE,73%~100%的 BE 黏膜被根除。Sampliner 等研究表明异型增生的 Barrett 食管患者大多数能够通过 MPEC 联合抑酸剂逆转 BE 上皮,但易发生暂时性吞咽困难、胸痛和食管狭窄等副作用。

(2)激光治疗术。是用于热剥离切除 BE 和食管恶性病变,也可用于食管吞咽困难的姑息治疗。激光治疗 BE 疗效各不相同,近年治疗异型增生和黏膜内癌有显著效果。Weston 等确诊的 14 例 BE 并重度异型增生和(或)早期腺癌,其中 11 例(78.6%)治疗后,内镜和组织学证实 BE 黏膜消除,全部病例的异型增生和早期腺癌完全消失,3 例发生并发症,2 例为食管狭窄,1 例为少量胃肠道出血。

(3)氩离子凝固术(APC)。多数研究表明,APC 是治疗无异型增生 BE 应用最广的方法,效果比较肯定。Scnolz 等用 APC 治疗 70 例 BE 患者,随访 1 年未发现新生鳞状上皮 BE 黏膜的复发。

(4)光动力疗法(PDT)。是通过光感作用而使得细胞坏死的治疗方法。Wolfsen 等回顾性分析 PDT 治疗 48 例 BE 和(或)浅表癌,平均随访 18.5 月,47 例完全消除,表明光动力治疗 BE 并发异型增生和浅表癌有良好疗效。PDT 治疗 BE 常见并发症有食管狭窄、充血性心力衰竭、光过敏和心房纤颤。

(5)黏膜切除术(EMR)。是指在内镜下将病变食管切除,可以预防重度异型增生的 BE 发展为食管腺癌。Lightdale 等对 50 例确诊为 BE 并重度异型增生或早期腺癌的病人(平均年龄 70 岁,范围 38~87 岁)行内镜下黏膜切除术,重度异型增生的病人随访(15.4±9.0)个月,早期腺癌的病人随访(19.7±8.9)个月中无一发展为腺癌或转移。目前内镜下切除 BE 的技术尚缺少标准方案和规范的治疗方法,多数研究的治疗效果只是单纯的经验报告,缺乏大样本的随机、双盲、对照研究。内镜切除治疗后的随访能证实内镜疗法的远期疗效,但目前大多数研究资料随访年限较短,一般为 6 个月—1 年,难以充分说明内镜切除疗法的长期效果,特别与食管切除术的疗效比较。BE 内镜下治疗技术近期疗效较高,能防治食管腺癌的发生但目前实施的内镜切除治疗方法的适应证和远期疗效尚不明确。

(6)其他。射频、热探头用于治疗 BE 报道较少,其疗效有待进一步证实。冷凝固治疗是一种很有前景的治疗方法,目前该疗法仅限于动物实验。

(二)外科治疗

目的是有效控制反流,防止 BE 发展,但不能使肠上皮化生逆转。抗反流手术是目前常用的一种方法,可采用 Nissen 胃底折叠术。有人认为此手术是治疗 BE 的最佳方案,而 Nicholas 等

研究认为抗反流手术对于降低 BE 恶变率不明确,效果并不优于药物治疗。虽然术后酸和碱反流明显下降,还是高于正常人群。近年还出现了胃镜下贲门折叠术,其疗效有待检验。内镜下多块组织活检有时不能区别重度异型增生和早期腺癌,内镜诊断为重度异型增生,在手术标本中相当部分可证实有早期腺癌,因此在无明确的 BE 癌变指标出现以前,对 BE 伴重度异型增生可行食管部分切除术。

BE 作为食管腺癌的癌前病变,仍有许多问题尚待解决。需要进一步明确 BE 癌变的确切机制;Hp 感染、酸反流和碱反流在 BE 形成中的确切地位和相互间的作用;寻找能更加灵敏、特异地检测发生和发展为肠上皮化生及癌变的指标;PPI 治疗的剂量及治疗终止指征。随着 BE 临床研究的不断深入开展,上述问题可望逐步解决。

(贾启海)

第二节 食管癌化学治疗

食管癌的预后极差,50% 的患者在诊断时已为晚期,自然病程仅 6~8 个月,5 年生存率 5%~7%。另外接受手术的患者有 90% 的患者复发转移,即使是分期很早的患者(T1),仍有近 50% 的患者在 5 年内复发。因此,近年来各国学者不断研究探讨其有效的治疗方法,以期望改善食管癌患者的生活质量和延长生存期。在很长的一段时间里,手术和放疗是食管癌的标准治疗方法,化疗相对手术和放疗在食管癌的治疗起步较晚,主要原因是传统的化疗药物对食管癌不敏感,疗效较差。随着新药在食管癌的研究取得了令人鼓舞的结果,化疗在食管癌的应用越来越广泛,涉及新辅助放化疗、新辅助化疗和姑息化疗等。总之,食管癌的治疗以综合治疗为主,不同的分期选择不同的治疗方法。I~II 期的食管癌以手术治疗为首选;新辅助放化疗对有可能手术的患者有降期和预防复发的意义;全身化疗是 IV 期患者主要的治疗手段。

一、新辅助放化疗

食管癌的治疗标准不断变化,以往单独手术切除是标准的治疗手段,但是由于术后较高的复发率,2 年生存率为 25%~30%,5 年生存率 <20%。单独放疗的中位生存时间仅 6~12 个月,5 年生存率 10% 左右,局部复发率高达 68%~84%。因此,研究者开始探讨综合治疗的途径,越来越多的研究提示术前放化疗对提高食管癌患者的手术切除率和生存较单独放疗或手术是有益处的。1996 年爱尔兰的 Walsh 报告的食管腺癌术前联合放化疗对比单独手术的随机研究,入组 114 例患者,放化疗组的病理完全缓解率为 25%,两组术后并发症的发生率分别为 48% 和 58%,无统计学意义。中位生存时间 16 个月 vs 11 个月, $P=0.01$ 。后期的随访放化疗组的生存优势还在扩大,3 年生存率分别为 32% 和 6%, $P=0.01$ 。这是较早报告的较大阳性结果的随机研究,术前放化疗对患者的生存期延长有统计学意义,但此研究的不足是两组没有按照疾病分期分层,治疗组的淋巴结阳性率为 42%,单独手术组为 82%,这就使其预后因素分析变得较为复杂。欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)多中心临床研究对比了 282 例食管鳞癌术前放化疗和单独手术,其结果显示中位生存时间均为 18.6 个月,术前放化疗没能改善总生存期,但治疗组无病生存时间长和局部控制率高,两者有显著性差异($P=0.003$)。治疗组病理完全缓解率为 26%,明显降低了临床分期,治疗组的术后死亡率显著高于单独手术组,分别为 16.7% 和 5% ($P=0.012$)。2001 年 Urba 等报告了 100 例食管癌(腺癌 75 例,鳞癌 25 例)随机对照术前放化疗和单独手术的研究结果,中位随访 8.2 年。两组在生存方面无意义,中位生存时间分别为 16.9 个月和 17.6 个月,3 年生存率分别为 30% 和 16% ($P=0.15$)。病理完全缓解率为 28%,获得病理完全缓解的患者其中位生存时间和 3 年生存率为 49.7 个月和 63%,可见在术前放化疗中受益的患者在生存方面有明显改善。2005 年 Burmeister 等在 Lancet Oncol 报告

了256例食管癌术前放化疗对单独手术的随机研究结果,放化疗组对比单独手术组,在中位生存和3年生存率方面均无统计学差异,放化疗组仅在R0切除率方面明显高于单独手术组($P=0.0002$),分层分析时还发现在术前放化疗对食管鳞癌患者的生存有意义。除Walsh的结果以外,其他均认为术前放化疗对比单独手术在改善食管癌的生存期方面无意义,仅仅是提高了局部控制率,但相应的并发症也有一定的增加,因此,新辅助放化疗在食管癌治疗中的地位还有待于进一步的研究证实。以上的四个研究中的化疗方案均为DDP联合5-FU方案,其疗效不及现在的新药联合方案,今后的研究要在更新化疗方案方面进一步验证。NCCN的食管癌治疗指南上建议对于可切除的食管癌可选择手术切除或术前放化疗。我国食管癌高发,且以鳞癌为主,但其综合治疗中新辅助放化疗的应用是滞后的,原因为多方面的,主要原因还是临床医师对此认同不一致,担心增加术后并发症和病源的流失,其次还有患者愿意尽快接受手术和经济原因等。要想改变这一现状,需要广大研究人员的共同努力,开展多中心随机的临床研究,以验证新辅助放化疗在食管鳞癌中的应用价值。

二、新辅助化疗

术前化疗也是人们一直探讨的问题,目前报告的研究多是以DDP和5-FU的联合方案,结果并不理想,病理完全缓解率仅0~10%,R0切除率40%~80%,中位生存18~28个月。这些研究结果显示术后并发症没有增加。还有研究报告,只有在术前化疗中有疗效的患者,生存期有改善,化疗有效和无效两者对比中位生存时间分别为20个月和6.2个月,单独手术者中位生存时间是8.6个月。大多数的研究显示术前化疗的耐受性好,但在手术切除率和生存期延长方面无意义,因此,认为术前单独化疗对食管癌的治疗无意义。新化疗药物在晚期食管癌治疗中的临床研究取得了令人鼓舞的疗效,特别是紫杉醇与DDP或/和5-FU的联合方案使疗效达到40%~60%,研究者开始将其应用在术前辅助治疗中,研究还在进行中,相信新药的联合方案将给食管癌的术前新辅助化疗带来新的希望。

三、姑息化疗

目前针对晚期食管癌的姑息治疗还没有最佳的标准治疗方案,多学科综合治疗是多数学者认同的方法,其中对于不能手术和术后复发转移的食管癌,化学治疗有着重要的地位。以往治疗食管癌传统的化疗药以氟尿嘧啶和顺铂为主,两药联合一线治疗转移和复发的食管鳞癌疗效为25%~35%,至今DDP联合5-FU持续灌注仍是传统的联合化疗方案,被广泛的应用在食管腺、鳞癌的临床研究中。近年来随着新药的不断出现,化学治疗越来越受到人们的重视,疗效也有了明显的提高。较常用的化疗方案是顺铂联合紫杉醇或伊立替康等,疗效为35%~50%,两种病理类型对化疗的敏感性和疗效相同。紫杉醇自1994年Ajani报告了其在上消化道癌中有显著疗效后,目前已是食管癌化疗中最常应用和最有效的单药,为食管癌的化学治疗带来了希望,其单药疗效率为32%,中位生存期13.2个月。II期临床研究证实其联合顺铂疗效达40%~50%。北京肿瘤医院消化内科自2001年至2005年前瞻性对47例食管鳞癌患者进行紫杉醇联合DDP一线治疗,方案为紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静滴d1;DDP $75\text{mg}/\text{m}^2$,d1,21天为一周期。每2周期评价疗效,总有效率42.6%,包括1例完全缓解和19例部分缓解。中位生存时间13个月,患者耐受性好,无III度以上不良反应发生。

伊立替康(Irinotecan, CPT-11)也是近几年应用于食管癌治疗的新药之一,其单药疗效为14%。与DDP联合是最常用的联合方案,有效率为57%左右,值得关注的是每周方案的给药方式,患者的耐受性很好,IV度中性粒细胞下降和呕吐发生率仅为9%和11%,中位生存期14.6个月。

吉西他滨(Gemzar, Gem)也是近几年被用于食管癌的治疗的新药之一,其与DDP有协同增

效作用。Kroep 等对 36 例食管腺、鳞癌患者进行 Gemzar 联 DDP 一线治疗, Gem800mg/m² d1、8; DDP50mg/m² d2、9、16; 28 天重复, 总有效率 41%, 中位生存期 9.8 个月, 主要不良反应是骨髓抑制, ≥Ⅲ度的白细胞下降发生率为 75%, 中性粒细胞下降发生率 83%。在改善生存方面也不明显。另外, 一项 SWOG 研究(a Southwest Oncology Group trial)报告 Gem 联合 CPT-11 治疗食管癌, 共有 57 例初治患者入组, Gem1000mg/m², d1、8, CPT-11100mg/m² d1、8、21 天重复。中位无进展时间和总生存期分别为 3.7 个月和 6.3 个月。此方案的耐受性差, 有 4 例相关死亡, 也未延长生存时间。姑息化疗治疗食管癌缺少大样本的随机研究证实其疗效, 到目前还没有研究验证最佳支持治疗和姑息化疗在生存方面的意义, 由于肿瘤是一种较特殊的疾病, 还有伦理的原因, 随机研究很难进行, 这也可能将是一个永远无法解决的难题, 但姑息化疗有潜在的控制疾病和延长生存的趋势。值得注意的是应选择一般状况好的患者, 否则患者在姑息化疗中不会受益。总之, 个体化治疗在食管癌治疗中显得尤其重要, 应根据疾病的分期、医疗条件、一般状况和患者的愿望安排治疗计划。

(贾启海、王希水)

第二章 慢性胃炎

第一节 胆汁反流性胃炎

胆汁反流性胃炎是由于含有胆酸、溶血磷脂酰胆碱及胰液的十二指肠内容物反流入胃,破坏胃黏膜屏障,引起氢离子向胃上皮细胞内反渗,造成胃黏膜慢性炎症、糜烂。发生于非手术胃的胆汁反流性胃炎,称为原发性胆汁反流性胃炎;而发生于胃幽门手术后过多胆汁反流引起的胃炎,称为继发性胆汁反流性胃炎。

一、病因和发病机制

(一)生理性十二指肠胃反流

正常情况下存在生理性十二指肠胃反流,这种反流通常无害。因为此时十二指肠内容物反流入胃的时间短,胃窦幽门区有阻止十二指肠内容物反流入胃的能力,胃窦部充分的蠕动能将通过幽门的少量十二指肠内容物清除,故不会对胃黏膜造成损害。生理状态下,十二指肠胃反流在卧位时的反流次数多于直立位,且多伴有胆汁反流。

(二)病理性十二指肠胃反流

①幽门解剖结构异常,由于胃切除手术后,缺少幽门括约肌的作用,导致过多的胆汁反流入胃。有研究表明,胃切除术后,十二指肠胃反流量增多,胃内胆酸浓度增高,胃炎的黏膜损伤与反流的程度呈正相关,毕Ⅰ氏和毕Ⅱ氏胃大部切除术后,胃小凹上皮增生程度与胃内胆酸的浓度有关。②胃-幽门-十二指肠协调运动失调被认为是原发性胆汁反流性胃炎的主要发病机制。消化性溃疡、胆石症、吸烟及精神神经因素等均可以使协调运动失调,继而引起的十二指肠逆蠕动增加、幽门关闭功能减弱、胃排空延迟,可导致十二指肠内容物过量反流入胃,其发生机制可能与胃肠激素有关。正常的幽门括约肌功能依靠胰泌素、胆囊收缩素(CCK)和胃泌素之间的平衡,胰泌素、CCK在十二指肠酸化时可增加幽门张力,阻止反流;胃泌素可降低幽门紧张度。当胃泌素分泌增加,胰泌素、CCK分泌减少时,幽门张力下降,使十二指肠液反流入胃。十二指肠液中的胆汁酸、胆盐和溶血卵磷脂是损害胃黏膜的主要成分。胆汁酸、胆盐能去除胃黏膜表面的黏液屏障,使氢离子反向弥散,刺激肥大细胞释放组胺,使血管扩张,渗透性增加,炎性渗出物增多,并使胃黏膜下毛细血管淤血、血流量减少,胃黏膜修复能力下降;胆盐可溶解胃黏膜上皮细胞的脂质成分,引起细胞的严重损伤;溶血卵磷脂则会增加胆汁酸对胃黏膜的损害作用。幽门螺杆菌感染与胆汁反流性胃炎的关系尚有争议。Lynch认为,胆酸与Hp对胃黏膜损伤具有协同作用。Manifold认为,Hp感染与胆汁反流是两个互相独立的状态,Hp根除前后,十二指肠胃反流无明显差异。

二、诊断标准

(一)临床表现

严重病例可有上腹痛或上腹不适、恶心伴呕吐胆汁和体重减轻,但这些症状与其他消化不良有很大重叠,无确诊意义。

(二)内镜检查

内镜插入胃内1min以上,如可见连续的肠胃反流,且胃黏膜有炎症表现,或胃黏液湖有黄绿色胆汁染色,胃黏膜上附着有胆汁淤积斑,胃黏膜充血呈赤红色,质地脆且糜烂,可诊断为胆汁反流性胃炎。但应注意内镜本身的刺激也可引起反流的发生,造成假阳性。

(三)病理学检查

胆汁反流性胃炎有特殊的病理学改变,表现为胃小凹增生、固有层充血、血管扩张和黏膜肌增生,而炎性细胞浸润相对较轻。

(四)胆汁反流的检测方法

1. 核素扫描。静脉注入 ^{99m}Tc -EHIDA经肝由胆汁排泄,通过核素闪烁图观察是否反流入胃。本法非侵入性测定反流,无机械刺激,在接近生理条件下进行,能精确地测定有无反流及反流量,目前一致认为, ^{99m}Tc -EHIDA放射性核素扫描技术是十二指肠胃反流定量的“金标准”。当胃内放射性与静脉注入总量比率 $>1\%$ 时即呈阳性,该方法敏感性高,但由于胃的解剖位置有时难于确定,可造成诊断偏差,以致影响十二指肠胃反流定量的结果。

2. 空腹胃液胆酸测定。该法是在胃内置管,持续抽吸出其内容物,用酶学方法及色谱法测定其中的胆酸和胰蛋白酶等物质的量。

3. 24h微量胆红素的测定。近年来,一种新型光纤分光光度计(Bilitec2000)开始应用,其原理是通过光纤导管将光导入胃内,以分光光度计测定法检测胃内液体对光的吸收率。胆红素作为胆汁标记物,其吸收光谱峰值在450nm,与胃肠其他内容物或普通食物的吸收光波波长不一致。Bilitec2000的光源同时输出波长为470nm和565nm的光信号,胆红素对565nm波长的光波吸收率为0,测定胃内容物对470nm和565nm光波吸收率的差别,从而进行胆红素的定量分析。该仪器便于携带,可实行24h监测。该方法检测结果与实际测定的胃内胆酸浓度呈良好的相关性,已成为目前检测胆汁反流最可靠的方法。

4. 胃内24h连续监测pH。pH ≥ 4 具有诊断意义,但pH监测很大程度上受胃内容物的影响。

三、治疗

(一)一般治疗

戒烟酒,避免暴饮暴食,清淡饮食,适当休息。

(二)药物治疗

1. 抑制胃酸药物。由于酸性环境下胆酸对胃黏膜的损伤作用强,酸和胆汁有叠加的作用,因此,抑酸治疗是必要的。 H_2 受体阻断剂(H_2RA)能阻止组胺与其 H_2 受体相结合,使壁细胞分泌胃酸减少。常用药物包括西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁。用法用量为西咪替丁400mg每日3次口服、雷尼替丁150mg每日2次口服、法莫替丁20mg每日2次口服。胃酸分泌的最后一个环节是壁细胞上的质子泵($\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶),能推动胞质内 H^+ 与管腔内 K^+ 交换,使 H^+ 排出细胞外,质子泵被阻断后,抑制胃酸分泌的作用远大于 H_2 受体阻断剂。质子泵抑制剂(PPI)包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑及埃索美拉唑,奥美拉唑20mg每日1次口服、雷贝拉唑10mg每日1次口服、埃索美拉唑40mg每日1次口服,疗程均为2周。

2. 结合胆盐类药。包括达喜(铝碳酸镁),能在pH值为3~5的酸性环境下,与胆酸和溶血磷脂酰胆碱结合,减轻胆盐对胃黏膜的损伤。达喜不吸收入血,同时中和胃酸,对胆汁反流性胃炎效果明显,为临床上主要用药。用法:1~2片,每日3次,饭后1h嚼服。阴离子交换树脂(考来烯胺)口服后释放出氯离子,与胆酸结合,形成不可溶、不吸收的复合物,加速胆盐从粪便排出,减少胃黏膜损害。

3. 促胃肠动力药。可促进胃排空,调节胃—幽门—十二指肠运动协调,减少胆汁在胃内的停留时间,促进反流入胃的十二指肠内容物的排空。常用药物包括甲氧氯普胺(胃复安),多潘立酮(吗叮啉),莫沙必利。甲氧氯普胺主要作用于胃肠道和中枢神经系统,它可以通过阻滞多巴胺受体而作用于延髓催吐化学感应区,具有中枢性镇吐作用,增强胃的蠕动,促进胃排空以及