

消化系统疾病 诊疗与进展

(上)

赵 婕等◎主编

消化系统疾病诊疗与进展

(上)

赵 婕等◎主编

图书在版编目(CIP)数据

消化系统疾病诊疗与进展/赵婕等主编. — 长春:吉林科学技术出版社, 2016.4
ISBN 978-7-5578-0440-4

I. ①消… II. ①赵… III. ①消化系统疾病—诊疗
IV. ①R57

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第069590号

消化系统疾病诊疗与进展

XIAOHUA XITONG JIBING ZHENLIAO YU JINZHAN

主 编 赵 婕 熊 玲 王长武 张淑枝 石国梁 雷 鸽
副 主 编 陈洪颖 刘 翼 郭 敏 赵银彪
陶进勇 宋菲菲 蒋春樊 陈 漉
出 版 人 李 梁
责任编辑 张 凌 张 卓
封面设计 长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版 长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
字 数 1062千字
印 张 43.5
版 次 2016年4月第1版
印 次 2017年6月第1版第2次印刷

出 版 吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85635177 85651759 85651628
85652585 85635176
储运部电话 0431-86059116
编辑部电话 0431-86037565
网 址 www.jlstp.net
印 刷 虎彩印艺股份有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-0440-4
定 价 170.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话:0431-86037565

主编简介



赵 婕

1968年出生。山西医科大学第二医院，副主任医师，博士，硕士生导师。从事消化临床一线工作二十四年，擅长处理消化科各类常见病、多发病，对肝硬化腹水和上消化道出血有较丰富的临床经验，对药物性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、病毒性肝炎、自身免疫性肝病等有深入的研究。主持山西省自然科学基金项目一项，研究发表国家级及SCI论文多篇，出版专著一部。



熊 玲

1968年出生。副主任护师，湖北医药学院附属人民医院消化内科二病区。毕业于湖北省十堰市卫生学校，从事临床护理二十八年，发表论文二十余篇，参编书四部；专利二项。



王长武

1971年出生。副主任医师。1992年毕业于郑州大学医学院，于郑州大学第五附属医院消化内科工作至今。从事消化内科专业临床工作二十三年，具有强烈的职业责任感和丰富的临床经验。技术专长和研究方向：胃镜下微小病变的识别，早期胃癌的镜下诊断及长期随访对策；肝硬化合并食管胃静脉曲张出血的胃镜下硬化+套扎治疗；肝脏占位性病变超声引导下穿刺诊断及硬化治疗。擅长消化内科临床危重症急救，炎症性肠病的基础和临床研究。参与多项临床课题研究，发表核心及国家级专业学术论文十七篇，论著三部。

编 委 会

主 编 赵 婕 熊 玲 王长武
张淑枝 石国梁 雷 鹤

副主编 陈洪颖 刘 翼 郭 敏 赵银彪
陶进勇 宋菲菲 蒋春樊 陈 漉

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 丹 郑州大学附属郑州中心医院
王长武 郑州大学第五附属医院
王晓婉 邢台医专第二附属医院
石国梁 河南省安阳地区医院
卢艳丽 邢台医专第二附属医院
刘 翼 西南医科大学附属医院
安桂凤 内蒙古民族大学附属医院
李达周 南京军区福州总医院
李战强 邢台医专第二附属医院
吴广迎 邢台医专第二附属医院
宋菲菲 郑州大学附属郑州中心医院
张昌义 即墨市中医医院
张淑枝 平顶山市第二人民医院
陈 漉 长春中医药大学附属医院
陈洪颖 威海市立医院
邵丽春 中国人民解放军第四六三医院

庞延红 长春中医药大学附属医院
赵 婕 山西医科大学第二医院
赵银彪 内蒙古边防总队医院
胡俊强 邢台医专第二附属医院
徐子山 扬州市第一人民医院
郭 敏 河南中医药大学第一附属医院
陶进勇 武汉科技大学附属孝感医院（孝感市中心医院）
蒋春樊 襄阳市中心医院（湖北文理学院附属医院）
韩玉敏 邢台医专第二附属医院
雷 鸽 南阳市第二人民医院
熊 玲 湖北医药学院附属人民医院

前 言

在 21 世纪之初的今天，随着医学科学新技术、新科学、新知识和新方法的不断涌现，消化系统疾病在治疗方面在近年来有了飞速的发展。更好的治疗疾病，为病人减轻痛苦，也是临床上治疗消化疾病的重中之重。

鉴于此，我们编写了这本书，意为临床医师提供一本简明、实用的临床参考书。本书重点阐述了临床常见消化系统疾病的病因、诊断方法和诊疗内容，针对消化内镜的临床应用和相关护理也做了详细介绍。内容详实，实用性强，希望本书的出版，对临床消化专业及其他相关专业医务人员，在提高消化系统疾病的诊断与救治能力上有所帮助。

在编写过程中，虽力求做到写作方式和文笔风格的一致，但由于作者较多，再加上我们的专业水平有限，书中难免存在不足之处和纰漏，敬请读者批评指正。

编 者
2016 年 4 月

目 录

第一篇 基础篇

第一章 消化系统疾病的诊断	1
第一节 消化系统常用的分子生物学基本技术	1
第二节 分子生物学在消化系病诊疗中的应用	5
第三节 消化道压力测定	8
第四节 食管、胃腔内 pH 动态监测	19
第五节 胃电图	22
第二章 肿瘤病理诊断学	26
第一节 肿瘤病理学概论	26
第二节 肿瘤样病变的病理诊断	29
第三节 肿瘤临床病理诊断	31
第四节 免疫组织化学在肿瘤病理诊断中的应用	37
第五节 肿瘤的组织、细胞病理学诊断	38
第三章 常见消化疾病的病理诊断	45
第一节 食管	45
第二节 胃肿瘤及瘤样病变	53
第三节 小肠	61
第四节 大肠	74
第五节 阑尾	88

第二篇 疾病篇

第四章 消化系统常见症状处理	92
第一节 消化吸收不良	92
第二节 吞咽困难	95
第三节 消化道出血	98
第四节 急性腹痛	104
第五节 慢性腹痛	105
第六节 急性腹泻	107
第七节 慢性腹泻	108
第八节 肥胖	110

第九节 便秘	126
第十节 呕吐	130
第十一节 泄泻	135
第五章 食管疾病	142
第一节 贲门失弛缓症	142
第二节 胃食管反流病	145
第三节 食管动力性疾病	154
第四节 食管裂孔疝	157
第五节 食管癌	159
第六节 功能性食管疾病	166
第七节 Barrett 食管	171
第八节 食管裂孔疝	173
第六章 胃肠道的吸收与分泌	176
第一节 胃的分泌	176
第二节 水、电解质在小肠和大肠的吸收与分泌	186
第三节 胰腺分泌	193
第四节 胆汁的分泌与淤胆	202
第七章 胃部疾病	208
第一节 胃、十二指肠的解剖与功能	208
第二节 幽门螺杆菌感染的诊治	223
第三节 急性胃炎	230
第四节 慢性胃炎	233
第五节 疣状胃炎	245
第六节 淋巴细胞性胃炎	246
第七节 巨大胃黏膜肥厚症	247
第八节 消化性溃疡	248
第九节 胃癌	262
第十节 胃肠间质瘤	274
第十一节 胃息肉	282
第十二节 胃肠道息肉病	283
第十三节 胃平滑肌瘤	286
第十四节 其他胃良性肿瘤	287
第八章 胰腺疾病	289
第一节 胰腺的解剖与功能	289
第二节 急性胰腺炎	293
第三节 慢性胰腺炎	300
第四节 胰腺癌	305
第五节 胰腺内分泌肿瘤	310
第六节 促胃液素瘤	312

第七节 血管活性肠肽瘤·····	315
第九章 小肠疾病 ·····	318
第一节 小肠吸收不良综合征·····	318
第二节 小肠动力障碍性疾病·····	323
第三节 小肠菌群紊乱·····	328
第四节 急性坏死性小肠炎·····	331
第五节 肠结核·····	335
第六节 肠梗阻·····	338
第七节 小肠肿瘤·····	343
第十章 大肠疾病 ·····	350
第一节 溃疡性结肠炎·····	350
第二节 结肠息肉·····	356
第三节 肠易激综合征·····	361
第四节 结直肠癌·····	365
第五节 肛裂·····	372
第六节 肛瘘·····	373
第七节 直肠肛管周围脓肿·····	375
第八节 痔·····	377
第九节 直肠肛管损伤·····	380
第十一章 腹膜疾病 ·····	383
第一节 腹膜炎·····	383
第二节 恶性腹膜间皮瘤·····	386
第三节 腹膜后疾病·····	389
第四节 腹腔脓肿·····	393
第十二章 肝脏疾病 ·····	398
第一节 肝硬化·····	398
第二节 丙型病毒性肝炎·····	411
第三节 自身免疫性肝炎·····	425
第四节 原发性肝癌·····	430
第五节 急性肝功能衰竭·····	444
第六节 药物性及中毒性肝病·····	448
第七节 酒精性肝病·····	453
第八节 代谢性肝病·····	458
第九节 肝性脑病·····	465
第十节 门脉高压症·····	473
第十一节 脂肪肝·····	485
第十二节 肝脏损伤·····	496
第十三章 脾脏与阑尾疾病 ·····	502
第一节 脾脏损伤·····	502

第二节	脾脓肿	506
第三节	急性阑尾炎	509
第四节	慢性阑尾炎	515

第三篇 内镜篇

第十四章	治疗内镜的临床应用	518
第一节	内镜下黏膜下注射术	518
第二节	内镜下金属止血夹应用术	519
第三节	内镜下硬化治疗术	519
第四节	内镜下栓塞治疗术	521
第五节	内镜下套扎治疗术	522
第六节	内镜下高频电切除术	524
第七节	内镜下消化道黏膜切除术	526
第八节	内镜下高频电凝固术	527
第九节	内镜下氩等离子体凝固术	528
第十节	内镜下微波凝固术	529
第十一节	内镜下激光治疗术	529
第十二节	内镜下气囊扩张术	530
第十三节	内镜下硅胶探条扩张术	531
第十四节	内镜下食管内支架治疗术	532
第十五节	经皮内镜下胃造瘘术、空肠造瘘术	533
第十六节	超声内镜下介导的内镜治疗	535
第十七节	内镜下胆管塑料支架引流术	540
第十八节	内镜下胆管金属支架引流术	541
第十九节	内镜下鼻胆管引流术	542
第十五章	ERCP 及胆道内镜介入治疗	544
第一节	概述	544
第二节	内镜下逆行胰胆管造影术	545
第三节	乳头括约肌切开术	546
第四节	治疗性胆道镜检查术(TBE)的应用	547
第五节	经内镜胆管引流	549
第六节	内镜下乳头括约肌气囊扩张术	550
第七节	经内镜逆行胆囊插管溶石疗法	550
第八节	胆总管结石处理	551
第九节	恶性胆道狭窄的内镜治疗	553
第十六章	内镜检查技术	554
第一节	食管镜检查	554
第二节	胃镜检查	560

第三节	小肠镜检查	578
第四节	结肠镜检查	582
第五节	染色内镜	592
第六节	放大内镜	596

第四篇 护理篇

第十七章	消化系统疾病患者的护理	601
第一节	概述	601
第二节	上消化道出血患者的护理	609
第三节	食管癌患者的护理	612
第四节	胃炎患者的护理	624
第五节	胃食管反流病患者的护理	628
第六节	消化性溃疡患者的护理	636
第七节	肝硬化患者的护理	641
第八节	原发性肝癌患者的护理	645
第九节	肝性脑病患者的护理	647
第十节	溃疡性结肠炎患者的护理	650
第十一节	急性胰腺炎护理常规	652
第十二节	胰腺癌患者的护理	656
第十八章	内镜护理	660
第一节	胃镜检查的护理配合	660
第二节	上消化道出血的紧急胃镜检查与治疗的护理配合	663
第三节	静脉曲张性上消化道出血内镜治疗的护理配合	665
第四节	经皮胃镜下胃和小肠造瘘术的护理配合	671
第五节	胃内球囊的护理配合	673
第六节	结肠镜检查的术前准备与术中护理配合	676
	参考文献	681

第一篇 基础篇

第一章 消化系统疾病的诊断

第一节 消化系统常用的分子生物学基本技术

一、核酸分子杂交技术

由于核酸分子杂交的高度特异性及检测方法的灵敏性，它已成为分子生物学中最常用的基本技术，被广泛应用于基因序列的分析及基因突变的检测等。其基本原理是具有一定同源性的核酸单链在一定的条件下（适宜的温度及离子强度等）可按碱基互补配对的原则形成双链。用核酸分子杂交进行分析的最有效方法是将一种核酸单链用同位素或非同位素标记成为探针，再与待测核酸单链进行杂交。核酸探针是指用放射性核素、生物素或其他活性物质标记的，能与特定的核酸序列发生特异性互补的已知 DNA 或 RNA 片段。待测核酸序列通常是基因组 DNA 和细胞总 RNA。

1. 固相杂交（solid-phase hybridization） 固相杂交是将变性的 DNA 固定于固体基质（硝酸纤维素膜或尼龙滤膜）上，再与探针进行杂交，也称为膜上印迹杂交。

2. 斑点杂交（dot hybridization） 将被测 DNA 或 RNA 样品变性后固定在滤膜上，然后加入标记好的探针进行杂交。操作简单，事先不用限制性内切酶消化或凝胶电泳分离核酸样品，可在同一张膜上同时进行多个样品的检测，适用于样品的大规模筛选。

3. 印迹杂交（blotting hybridization） Southern 印迹杂交：凝胶电泳分离经限制性内切酶消化的 DNA 片段，将凝胶上的 DNA 变性并转移至硝酸纤维素膜或其他固相支持物上，再与相对应的已标记探针进行杂交反应，用放射性自显影或酶反应显色，检测特定大小分子的含量。可进行基因的酶切图谱分析、基因突变分析及限制性长度多态性分析（RELP）等。

Northern 印迹杂交：由 Southern 印迹法演变而来，被测样品是 RNA，主要用于鉴定 mRNA 分子的大小及表达量。该法是研究基因表达常用的方法，可与 RT-PCR 方法协同分析基因的表达程度。

4. 核酸原位杂交（nucleic acid hybridization in situ） 用特定标记的已知序列探

针与细胞或组织切片中核酸进行杂交并对其实行检测的方法，称为核酸原位杂交。用来检测 DNA 在细胞内的分布，与细胞内 RNA 进行杂交以研究该组织细胞中特定基因表达水平。能在成分复杂的组织中进行单一细胞的研究而不受同一组织中其他成分的影响，对于组织中含有极低的靶序列有极高的敏感性，并可完整地保持组织与细胞的形态。

二、限制性长度多态性分析

限制片段长度多态性主要用于基因多态性分析，其基本原理是限制性内切酶在 DNA 链的高度特异位点（也称为限制性位点）切割 DNA，因此根据不同个体核酸序列的改变（包括点突变、碱基插入和缺失突变）会导致原有限制性酶切位点的丢失、产生新的位点或者已有内切酶位点间的 DNA 片段长度发生改变，这种变化可以通过 Southern 杂交进行检测，从而比较不同个体 DNA 水平的差异（即多态性）。不同限制性内切酶切割基因组 DNA 后，所切片段长度和类型不同，因此可将限制性内切酶与分子标记组成不同组合进行研究。采用多种限制性内切酶和 DNA 探针，可以得到某一基因的多重 RFLP 图谱。现在描述 RFLPs 之间特殊组合称为基因的单元型（haplotype），单元型是指紧密连锁的、一些染色体特定区域内等位基因的特殊组合，对于分析家族内基因片段的转换（transition）以及基因重组的检测非常有用。

三、PCR - 单链构象多态性

PCR - SSCP 是近年来发展起来的一种分析基因突变的方法，基本原理是基于序列不同的 DNA 单链片段空间构象有所不同，当其在非变性聚丙烯酰胺凝胶中电泳时，电泳的位置也会发生变化。根据不同序列 DNA 单链电泳迁移率的差异，从而判断基因有无突变存在。将 PCR 技术与 SSCP 相结合，即通过 PCR 扩增待测 DNA 片段，变性成单链后在聚丙烯酰胺凝胶中电泳，即可检出有无突变，检测方法灵敏、快速，对检测基因的单个碱基置换和某一片段 DNA 突变位点的筛查提供了有效而快速的手段。

四、变性梯度凝胶电泳

DGGE 是检测基因突变较为精确的方法，它不仅可检测单一片段的单点突变，而且也较容易检测基因的多点突变。该方法与 PCR 技术相结合，能快速对大量标本进行分析。

对于一段特定的 DNA 片段来说，其退火温度（ T_m 值）与碱基组成有关，当碱基组成发生变化时， T_m 值亦随之改变。突变的 DNA 片段在变性剂线性梯度增加的凝胶上进行电泳时，当变性剂浓度逐渐增加达一定值时突变的 DNA 片段发生解链而形成分叉，其电泳迁移速度变慢。因此突变的 DNA 片段与正常的 DNA 片段电泳迁移位置有差别，从而将突变 DNA 和正常 DNA 片段区分开。研究证明 DGGE 可检出任何类型的单碱基突变，如果突变型与正常的 DNA 片段形成异源双链时，其敏感性大大提高。

五、变性高效液相色谱

DHPLC 是一种新的高通量筛选 DNA 序列变异的技术，其专利产品为 WAVE DNA 片段分析系统（WAVE DNA Fragment Analysis System）。其原理是用离子对反向高效液相色谱法分离并检测异源双链。该方法具有自动化、快速、检出率高、检出 DNA 片段大小范围广等

优点。

DHPLC 进行基因突变检测是基于异源双链的形成。变异型和野生型的 PCR 产物经过变性复性过程, 不仅分别形成同源双链, 同时也错配形成异源双链, 异源双链由于碱基对不匹配, 在部分变性的温度条件下, 不匹配的碱基对处发生部分解链。由于单链 DNA 带负电荷减少、结合力弱, 因此异源双链比同源双链先洗脱出来, 根据柱子保留时间的不同将同源双链和异源双链分离, 从而识别变异型。

六、聚合酶链反应

PCR 是一种利用 DNA 变性和复性原理在体外进行特定的 DNA 片段高效扩增技术, 可以检出微量靶序列。PCR 是在模板 DNA、引物和 4 种脱氧核糖核苷酸存在的条件下依赖于 DNA 聚合酶的酶促合成反应。仅用极少量模板, 在一对引物介导下, 在数小时内可扩增至 100 万~200 万拷贝。PCR 反应分三步: 变性、退火及延伸。每三步为一循环, 每一循环的产物作为下一个的模板, 这样经过数小时的循环, 可得到大量复制的特异性 DNA 片段。

1. PCR 直接检测缺失突变 基因发生缺失突变时, 可在已知基因序列缺失片段的两侧设计引物, 然后进行 PCR, 对其产物行琼脂糖凝胶电泳, 检测有无特异性的扩增产物, 如果未出现扩增产物, 表明基因发生缺失突变, 可以区分出野生型或突变基因。如果已经明确基因序列, 缺失部位也较固定, 可在已知基因序列缺失片段的两侧设计一对引物进行 PCR; 对于某些致病基因来说, 基因缺失具有明显的异质性, 即在不同患者基因缺失片段有所不同, 用一对缺失部位的引物难以检测出所有的基因缺失。此时可设计多对引物在同一 PCR 体系中扩增多个外显子, 然后检测有无缺失片段, 若某一特异性的扩增产物带缺如, 则可判定为该片段的缺失突变。

2. 多重 PCR 技术 一般 PCR 仅应用一对引物, 通过 PCR 扩增产生一个核酸片段。多重 PCR (multiplex PCR), 又称多重引物 PCR 或复合 PCR, 它是在同一 PCR 反应体系里加上两对以上引物, 同时扩增出多个核酸片段的 PCR 反应, 如果某些癌基因的突变或缺失存在多个好发部位, 多重 PCR 可提高其检出率并同时鉴定其型别及突变等。由于在同一个试管内同时进行多个 PCR 反应, 其具有高效性和系统性的特点。

3. 特异 PCR、扩增阻滞突变系统检测单-碱基突变 工作原理是基于 PCR 反应自身的特异性。PCR 扩增时, 引物的延伸是从 3' 末端开始的, 而这种延伸的进行要求引物 3' 端的碱基与模板完全配对, 只有这样引物才能延伸, 扩增才得以进行下去而得到预期的扩增产物。若引物 3' 端与模板不能配对, 则引物的延伸即阻断, 不能得到相对应的扩增产物。特异 PCR 的引物恰好设计位于潜在突变区 3' 末端, 如果引物与野生型序列同源配对, 则只能扩增出野生型基因, 而不会扩增突变基因片段; 反过来, 如果引物与突变序列配对的话, 则只能扩增出突变序列。扩增阻滞突变系统在每个系统中包含两个 PCR 扩增反应, 有两对引物但它们的 3' 端有差异, 一为正常引物, 另一为 3' 端突变引物, 正常引物只与正常模板互补, 而突变引物只与突变的模板互补, 分别扩增出相应的产物。利用该系统进行基因突变检测时很容易判别出有无突变基因的产生, 对 DNA 分子上多位点变化的鉴定准确快速、简便, 可自动化进行大规模筛选。

4. PCR-寡核苷酸探针斑点杂交 如果某一基因的突变部位、性质经测序分析已经阐明, 即可用 PCR-寡核苷酸探针斑点杂交法直接检测突变。该方法的原理即用合成的寡核

苷酸片段（一般为 19nt）作为探针，与经 PCR 扩增获得的靶 DNA 进行杂交。在严格控制杂交条件的前提下，探针与靶 DNA 片段之间只要有一个碱基不配对，都能通过斑点杂交来检测 PCR 产物中是否有对应的突变序列。

七、DNA 序列分析

DNA 序列分析（测序，sequencing）是分子生物学重要的基本技术。目前最常用的方法有 Maxam - Gilbert 的化学降解法和 Sanger 的双脱氧法等，近年来已有 DNA 序列自动测定仪问世。直接测序分析是检测基因突变最直接最可信的方法，可以检测基因的点突变、缺失、插入突变和核苷酸序列的其他变化。但是在消化系统疾病临床工作中，对某一基因进行完整测序不是一种切实可行的方法，而更为实际的手段是通过单倍体分析首先筛选出可能突变的感兴趣基因，对于那些异常单倍体样本再行测序以鉴定突变序列。

八、mRNA 差异显示技术

通过 mRNA 3' 末端系统化扩增和 DNA 测序凝胶片段分离进行工作。根据绝大多数真核细胞 mRNA 3' 端具有的多聚腺苷酸尾（polyA）结构，因此可用含 oligo（dT）的寡聚核苷酸为引物将不同的 mRNA 反转录成 cDNA，接着用任意顺序的附加上游探针进行 PCR 扩增，能产生出 20 000 条左右的 DNA 条带，其中每一条都代表一种特定 mRNA，这一数字大体涵盖了在一定发育阶段某种细胞类型中所表达的全部 mRNA。将差别表达条带中的 DNA 回收，扩增至所需含量，进行 Southern blot、Northern blot 或直接测序，从而对差异条带鉴定分析，以便最终获得差异表达的目的基因。

九、生物芯片技术

生物芯片技术是一门物理学、微电子学与生命科学交叉综合的高新技术。生物芯片实质上是一种高密度的寡聚核苷酸或蛋白质阵列。它采用在位组合合成化学和微电子芯片的光刻技术，或者利用其他方法将大量特定系列的 DNA 或蛋白质探针有序地固化在经特殊处理的玻璃片或其他材料上，从而构成储存有大量生命信息的生物芯片。该技术最早由美国 Affymetrix 公司开发，其特点是高通量、微型化和自动化。

大多数消化系统疾病，特别是消化系肿瘤的发病机制，都有多基因表达异常或失控。传统的单基因研究方法，工作量大、实验条件不稳定，多批样品检测结果的可参比性较低。而生物芯片技术在一张芯片上可以同时筛选众多基因的差异表达，从而系统研究表达基因或蛋白质的功能及相互作用特性。基因芯片具有高密度信息量和并行处理的优点，不仅使多基因分析成为可能，而且保证了诊断的高效、廉价、快速和简便。最近几年基因芯片技术得到迅速发展，应用于消化系肿瘤（如食道癌、肝癌、结直肠癌）以及幽门螺杆菌感染相关性疾病的研究中，极大促进了消化系疾病的发病机理及诊断治疗研究。

近年来应用基因芯片技术对消化系统肿瘤（主要包括食管癌、胃癌和结直肠癌等）进行基因表达谱分析研究，发现了一系列与肿瘤发生发展相关的、涉及细胞内信号传递、细胞周期以及炎症反应、生长因子及其受体等许多上调或下调表达的基因，如 ras, fas, BCL-2, cyclinA, p53, APC 等基因，多基因的表达异常，特别是癌变早期基因表达谱的改变，对于消化系肿瘤的早期诊断、鉴别诊断和恶性程度的判断都具有重要意义，充分显示了基因芯片

技术在消化系疾病发生机制研究中的应用价值。

(王长武)

第二节 分子生物学在消化系病诊疗中的应用

一、胃肠道疾病的诊断

(一) 胃肠道肿瘤的早期诊断

1. 胃癌的早期诊断 胃癌的发生涉及多基因表达异常,国内外学者采用多重 PCR、mRNA 差异显示技术以及基因芯片技术等,证实胃癌的发生涉及 ras, c - myc, met, c - erbB - 2 等多种癌基因的异常高表达。ras 基因参与细胞增殖调控,它的激活与细胞的生长、增殖有关,在细胞恶性转化过程中可出现 ras 的异常高表达。在胃癌癌前病变中,肠化生、不典型增生胃黏膜的 c - met 基因高水平表达,并随病变的进展呈上升趋势。胃癌组织中存在 p16 基因缺乏,且 p16 缺乏多见于低分化有淋巴结转移的进展期胃癌,故认为 p16 基因缺乏是胃癌晚期表现。p53 基因突变是早期胃癌的重要参考指标,其突变发生率为 50% ~ 57%。p53 基因突变和异常高表达发生率在从胃黏膜发育不良到胃癌早期到晚期胃癌的疾病进程依次增加,因此检测 p53 基因突变和异常表达对早期胃癌的诊断具有一定意义。通过对胃癌基因过度表达或突变的研究,力求寻找某些特异性指标,作为胃癌早期诊断的手段以及肿瘤转移和预后判断的辅助指标。

胃癌分子生物学诊断技术主要包括:①以 PCR 技术为主的基因分析技术,PCR 能够对基因表达水平进行定性、定量分析,比如对 Hp DNA 的定性和量化分析,胃癌高表达、低表达或缺失基因的分析等。②基因结构分析方法,如 SSCP、RFLP、DNA 序列分析等,对于基因点突变或缺失、插入突变等致癌因素的分析非常有意义,如 ras、c - myc 的点突变等,这种分析粗略的可以用 PCR - SSCP 和 PCR - RFLP 等方法完成,准确的突变分析则采用 DNA 测序。

2. 结直肠癌的分子生物学诊疗技术 结直肠癌可以分为遗传性的和非遗传性的,遗传性结直肠癌有两种,一种是家族性腺瘤样息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP); 另一种是遗传性非息肉样结直肠癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)。非遗传性结直肠癌即为散发性结直肠癌,近来研究表明, HNPCC 和散发性结直肠癌的发生与 DNA 错配修复基因的缺陷相关,表现为微卫星不稳定 (microsatellite instability, MSI)。不同于癌基因和抑癌基因的杂合丢失 (loss of heterozygosity, LOH) 途径,是一种新的致癌机制。

微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MI) 是近年来发展起来的用于检测肿瘤组织的一种新标志。研究表明 MI 仅存在肿瘤组织中,有可能成为检测肿瘤的早期分子标志。微卫星 DNA 是短小串联重复序列 (STR), 重复单位一般为 2 ~ 6 个核苷酸,在人类基因组中广泛存在,在人群中表现为高度多态性。微卫星不稳定性 (MI) 是指实质肿瘤组织与其相应的正常组织 DNA 结构性等位基因的大小发生了改变。MI 首先在结肠癌中观察到,1993 年在 HNPCC 中观察到多条染色体均有 (AC) n 重复序列的增加或丢失,以后相继在胃癌、胰腺癌等其他肿瘤组织中发现存在微卫星不稳定现象,提示 MI 可能是肿瘤细胞的另一重要分子标志。MI 常用的分析方法是 PCR - 聚丙烯酰胺变性凝胶电泳及银染,应用该方法能快速