

主编 ● 徐克成 江石湖

消化病 现代治疗

上海科技教育出版社

MODERN TREATMENT OF GASTROINTESTINAL
AND LIVER DISEASES



MODERN TREATMENT OF GASTROINTESTINAL

主编 ● 徐克成 江石湖

消化病 现代治疗

上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

消化病现代治疗/徐克成,江石湖主编. —上海:上海科技教育出版社,2001.7
ISBN 7-5428-2574-7

I. 消… II. ①徐…②江… III. 消化系统疾病—治疗学 IV. R570.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 23831 号

消化病现代治疗

主编 徐克成 江石湖

副主编 杨大明

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路 393 号 邮政编码:200235)

各地新华书店经销 上海中华印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 49.5 插页 4 字数 1 260 000

2001 年 7 月第 1 版 2001 年 7 月第 1 次印刷

印数 1—3 000

ISBN 7-5428-2574-7/R·170

定价:168.00 元

内 容 提 要

本书首先概述了消化系病治疗学最新进展;然后分别介绍了食管、胃、肠、肝、胆、胰等脏器疾病的治疗方法及其原理,并对各种疗法如何正确使用与互配,如何程序化治疗及在治疗过程中需要注意的问题进行了讨论;最后介绍了各种特殊疗法及其临床应用。书中既介绍了最新疗法,也介绍了“老”法新用;既反映了 20 世纪最后 10 年消化病治疗的最新水平和发展,又体现了各个作者的临床经验和体会。本书编写者多达百余名,其中多数是具有深厚理论基础与丰富临床实践经验的专家。本书内容丰富,编写方式独特而新颖,是一不可多得的进修教材和临床治疗参考用书,对广大内科尤其是消化科医师将有很大帮助。

2011/10/03

编写者(以姓氏笔画为序)

丁士刚	副教授	北京大学附属第三医院	北京 100083
王立生	副教授	第一军医大学南方医院、全军消化内科研究所	广州 510515
王吉耀	教授	复旦大学附属中山医院	上海 200032
王崇文	教授	江西医学院第一附属医院 消化病研究所	南昌 330006
王少峰	副教授	江西医学院第一附属医院 消化病研究所	南昌 330006
王思元	教授	华中科技大学同济医学院同济医院	武汉 430000
王冠庭	教授	上海第二医科大学瑞金医院	上海 200025
方裕强	博士	第二军医大学长海医院	上海 200433
左建生	副主任医师	深圳养和医疗中心	深圳 518001
叶 平	副主任医师	深圳市罗湖人民医院	深圳 518001
石 虹	主治医师	复旦大学附属中山医院	上海 200032
吕 宾	博士	浙江中医药大学第一附属医院	杭州 310000
朱舜时	教授	上海第二医科大学第九人民医院	上海 200000
朱建新	教授	第一军医大学南方医院 全军消化内科研究所	广州 510515
朱惠明	副教授	暨南大学医学院附属深圳市人民医院	深圳 518000
朱无难	教授	复旦大学附属中山医院	上海 200032
朱 薇	博士	第一军医大学南方医院 全军消化内科研究所	广州 510515
许国铭	教授	第二军医大学长海医院	上海 200433
刘文忠	教授	上海第二医科大学仁济医院、上海市消化疾病研究所	上海 200001
刘建军	博士	上海华东医院	上海 200040
刘建湘	博士	北京大学附属第一临床学院	北京 100034
刘艳华	教授	南通医学院附属医院	南通 226001
刘健波	主任医师	深圳市人民医院	深圳 518000
刘厚钰	教授	复旦大学附属中山医院	上海 200032
江石湖	教授	上海第二医科大学瑞金医院	上海 200025
江佛湖	教授	上海第二医科大学宝钢医院	上海 200000
伦待民	主任医师	深圳市红会医院	深圳 518000
阮荣玲	主任医师	深圳市蛇口联合医院	深圳 518067
沈兰兰	副教授	上海第二医科大学仁济医院、上海市消化疾病研究所	上海 200000
巫协宁	教授	上海市第一人民医院	上海 200085
李兆申	教授	第二军医大学长海医院	上海 200433
李建生	主任医师	河南医科大学第一附属医院	郑州 450000
李绍白	教授	华中科技大学同济医学院同济医院	武汉 430000
李瑜元	主任医师	广州市第一人民医院	广州 510000
杜文礼	主任医师	深圳市人民医院	深圳 518001
吴云林	教授	上海第二医科大学瑞金医院	上海 200025
吴建文	博士	Louisiane State University School of Medicine, New Orleans, LA	美国 70112
吴裕炘	教授	上海第二医科大学瑞金医院	上海 200025
陈士葆	教授	第二军医大学长征医院	上海 200003
陈卫昌	主任医师	苏州大学医学院第一附属医院	苏州 215006

目 录

1 消化系病治疗学最新进展

- 1.1 胃肠疾病 萧树东、沈兰兰(1)
- 1.2 肝脏疾病 徐克成(8)

2 食管疾病

- 2.1 胃食管反流性疾病的治疗 罗金燕(22)
- 2.2 贲门失弛缓症的治疗 侯晓华(28)
- 2.3 Barrett 食管的处理 朱建新(35)
- 2.4 食管化学性损伤的治疗 王立生、张振书(38)
- 2.5 食管癌的治疗 李建生、段芳龄(45)

3 胃十二指肠疾病

- 3.1 功能性消化不良的治疗 柯美云、郭建强(50)
- 3.2 消化性溃疡的治疗 刘文忠、萧树东(57)
- 3.3 急性胃黏膜病变的治疗 刘建湘、胡伏莲(65)
- 3.4 上消化道出血的处理 朱惠明(69)
- 3.5 幽门螺杆菌感染的治疗 张万岱、徐智明(74)
- 3.6 幽门螺杆菌感染根除后复发的预防和治疗 李瑜元(82)
- 3.7 非甾体类抗炎药对胃十二指肠损害的处理 胡品津(89)
- 3.8 早期胃癌的发现和治理 吴云林、涂水平(94)
- 3.9 进展型胃癌的治疗 王冠庭(104)

4 肠道疾病

- 4.1 腹泻的处理程序 王少峰、郭贵海、王崇文(112)
- 4.2 下消化道出血的处理 丁士刚、林三仁(121)
- 4.3 肠易激综合征的治疗 张振书、王立生(127)
- 4.4 克罗恩病的治疗 欧阳钦(134)
- 4.5 肠结核的治疗 徐采朴(141)
- 4.6 双糖与其他碳水化合物吸收不良症的治疗 郑家驹(146)
- 4.7 小肠菌群过度生长综合征的治疗 龚正亮、徐克成(154)
- 4.8 短肠综合征的治疗 欧阳钦(161)
- 4.9 蛋白质丢失性胃肠病的治疗 陈卫昌(164)
- 4.10 嗜酸性胃肠炎的治疗 徐克成、杜文礼(170)
- 4.11 Whipple 病的治疗 徐克成(174)
- 4.12 类癌综合征的治疗 徐克成(177)
- 4.13 假性肠梗阻的治疗 钱可大、戴 宁(184)
- 4.14 溃疡性结肠炎的治疗 郑家驹(186)
- 4.15 肠真菌病的治疗 钱可大、昂 健(196)
- 4.16 伪膜性肠炎的治疗 左建生(199)
- 4.17 大肠息肉的治疗 徐富星(203)
- 4.18 早期大肠癌的发现与处理 徐富星、温险峰(206)

- 4.19 大肠癌的治疗 刘健波、徐克成(210)
- 4.20 顽固性便秘的治疗 柯美云(222)
- 4.21 大便失禁的治疗 叶平、徐克成(229)
- 4.22 结肠憩室的治疗 张振书、王立生(235)

5 肝脏疾病

- 5.1 黄疸的处理程序 徐克成(241)
- 5.2 腹水的处理程序 王思元(255)
- 5.3 慢性乙型肝炎的治疗 徐克成(265)
- 5.4 慢性丙型肝炎的治疗 邱德凯(280)
- 5.5 酒精性肝病的治疗 曾民德、陆伦根(286)
- 5.6 非酒精性脂肪性肝炎的治疗 曾民德、陆伦根(293)
- 5.7 自身免疫性肝炎的治疗 李绍白、雷春(297)
- 5.8 阿米巴肝脓肿的治疗 孟宪镛(305)
- 5.9 细菌性肝脓肿的治疗 崔东来、姚希贤(311)
- 5.10 肝胆系囊肿病的治疗 蒋次鹏(313)
- 5.11 肝结核的治疗 崔东来、姚希贤(323)
- 5.12 血吸虫性肝病的治疗 阮荣玲(327)
- 5.13 药物性肝病的处理 李绍白(331)
- 5.14 原发性胆汁性肝硬化的治疗 徐克成(337)
- 5.15 原发性肝癌的现代治疗 徐克成(345)
- 5.16 Budd-Chiari 综合征的治疗 徐忠立、杨大明(359)
- 5.17 肝肉芽肿的治疗 王吉耀、刘建军(367)
- 5.18 妊娠期肝病的处理 徐克成、伦待民(372)
- 5.19 先天性黄疸的处理 陈仕葆、杨秀疆(381)
- 5.20 某些代谢性肝病的治疗 徐克成(386)
- 5.21 Wilson 病的治疗 徐克成(393)
- 5.22 卟啉症的治疗 徐克成、程融(400)
- 5.23 遗传性血色病的治疗 徐克成(411)
- 5.24 肝硬化的处理 徐克成、韩清锡(417)
- 5.25 肝硬化难治性腹水的治疗 李绍白(432)
- 5.26 门静脉高压的药物治疗 王吉耀、朱无难(443)
- 5.27 食管和胃静脉曲张出血的治疗 吴云林(451)
- 5.28 胃静脉曲张的治疗 李兆申(456)
- 5.29 TIPS 治疗门静脉高压 宛新建、许国铭(463)
- 5.30 暴发性肝衰竭的治疗 江石湖(467)
- 5.31 门体性肝性脑病的治疗 刘厚钰、石虹(473)
- 5.32 肝肾综合征的治疗 胡家露(479)
- 5.33 肝纤维化的治疗 徐克成(486)

6 胆系疾病

- 6.1 Oddi 括约肌功能障碍的处理 江佛湖、徐克成(495)
- 6.2 急性结石性胆囊炎的治疗 袁爱力(501)
- 6.3 胆道结石的非手术治疗 李兆申(503)
- 6.4 胆结石的溶石治疗 袁爱力(513)
- 6.5 胆囊切除术后残余结石的治疗 易粹琼(521)
- 6.6 急性非结石性胆囊炎的治疗 刘建湘、胡伏莲(527)
- 6.7 重症急性胆管炎的治疗 易粹琼(530)

6.8 胆道蛔虫症的治疗	杨大明(534)
6.9 胆道良、恶性狭窄的内镜治疗	胡 冰、周岱云(539)
6.10 原发性硬化性胆管炎的治疗	杨大明(545)
6.11 胆囊息肉样病变的处理	刘艳华(551)
6.12 胆囊癌的治疗	湛先保、许国铭(554)
7 胰腺和腹膜疾病	
7.1 急性胰腺炎的治疗	袁耀宗、龚自华(558)
7.2 重症胰腺炎的治疗	巫协宁(566)
7.3 胆源性胰腺炎的识别和处理	朱舜时(572)
7.4 内镜下逆行胰胆管造影后胰腺炎的治疗	李兆申(579)
7.5 胰坏死的治疗	徐克成(583)
7.6 自身免疫性胰腺炎的治疗	杨大明(590)
7.7 慢性胰腺炎的治疗	徐肇敏、徐克成(594)
7.8 胰假性囊肿的治疗	徐克成(605)
7.9 胰腺脓肿的治疗	徐肇敏、张志宏、徐克成(612)
7.10 胰性腹水的治疗	徐肇敏、张志宏、徐克成(615)
7.11 胰腺癌的治疗	徐克成、徐 萍(618)
7.12 胃泌素(促胃液素)瘤的治疗	徐克成(624)
7.13 腹膜间皮瘤的治疗	杨大明(632)
7.14 复发性家族性多浆膜炎的治疗	徐采朴、张朋彬(636)
7.15 结核性腹膜炎的治疗	徐采朴(638)
7.16 急性胰腺炎的营养治疗	黄 群、王崇文(642)
8 特殊疗法	
8.1 皮质类固醇在消化系病治疗中的应用	孟宪镛、徐克成(650)
8.2 微生态制剂的基础与临床	黄怀德、吕 宾(663)
8.3 胃肠外营养疗法及其在消化系病中的应用	郑家驹(667)
8.4 促动力药及其临床应用	罗金燕(676)
8.5 质子泵抑制剂的临床应用	方裕强、许国铭(683)
8.6 肝病的营养疗法	陈仕葆、张兴荣(691)
8.7 人工肝及其临床应用	朱 薇、袁爱力(695)
8.8 同种原位肝移植	钟 捷、江石湖(701)
8.9 重组人 α 干扰素的临床应用	侯云德(712)
8.10 消化系肿瘤的免疫治疗	吴裕炘、涂水平(720)
8.11 自杀基因疗法对消化系癌肿的治疗作用	徐克成、吴建文(738)
8.12 介入治疗在消化系病中的应用	陆 玮(750)
8.13 获得性免疫缺陷综合征消化道并发症的处理	杨大明、黄中伟(759)

1 消化系病治疗学最新进展

1.1 胃肠疾病

萧树东 沈兰兰

- 随着幽门螺杆菌在消化性溃疡发病过程中作用机制的揭示,应用抗菌药物根除幽门螺杆菌已成为治疗消化性溃疡的重要措施。开发高效的、高安全性的、短程的、依从性好的和价格便宜的抗幽门螺杆菌药物,仍将是本世纪研究消化性溃疡治疗的重要内容
- 消化道肿瘤的治疗一直为消化系疾病治疗研究的热门领域。肿瘤的免疫治疗(包括过继免疫、免疫导向治疗、肿瘤疫苗、免疫化学治疗)和基因治疗方面已取得重大进展
- 应用化学药物以逆转肿瘤的癌前病变,为消化道肿瘤的防治提供了一个全新的治疗途径。近几年来研究较多的主要有全反式维甲酸、非甾体类抗炎药(NSAIDs)等的化学预防作用及其机制
- 胃肠疾病治疗方面的进展远不止于此。预期随着对疾病发展的各个分子生物学特征的研究,未来会有更多的、更新的、更有效的治疗方法应用于胃肠疾病的治疗

分子生物学、遗传学、免疫学等研究的不断深入,不仅有助于进一步阐明消化系疾病的发病机制,同时也为消化系疾病的诊断、治疗和预防提供了崭新的手段。现将近年来消化系疾病中胃肠病的若干治疗进展介绍如下,希望能起抛砖引玉的作用。

抗消化性溃疡的治疗

消化性溃疡的治疗一向是应用 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂,这些药物治疗 4~8 周后,绝大多数的溃疡可以愈合,但停药后溃疡的年复发率高达 70%~80%,即使给予

H₂受体拮抗剂维持治疗,年复发率仍达25%,但幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)已获根除者,溃疡的年复发率可降至3%左右^[1]。1994年2月美国国立卫生研究院组织的一次有关消化性溃疡和Hp的会议总结中指出:不论是初发或复发的消化性溃疡患者,除应用抗分泌物外,还需给予抗菌治疗以根除伴随的Hp^[2]。

Hp的研究已进入第二个10年。在现今世界上Hp感染是最常见的慢性细菌感染,据估计,现地球上约有一半人口有此菌感染。我国地广人多,Hp感染率高低不一,约在50%~90%之间^[3],其感染率是相当高的。近年来大量的研究已表明,Hp与胃、十二指肠一些疾病有十分密切的关系。Hp感染作为胃炎的病因已被普遍接受,而越来越多的研究资料揭示了Hp感染在消化性溃疡发病机制中的重要作用,不少病例在应用抗菌药根除Hp后即可使溃疡得到治愈。此外,Hp与胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(gastric MALT lymphoma)以及胃巨大黏膜皱襞病(Ménétriér病)亦相关,尤其是胃的MALT淋巴瘤伴Hp感染者,在根除Hp后,75%的淋巴瘤病变可望消退。

采用什么药物根除Hp仍然是当前一个热门的研究课题。1990年在澳大利亚悉尼召开的第九届世界胃肠病学会议上,曾推荐所谓标准的三联疗法,即胶体次枸橼酸铋(CBS)120 mg 每日4次;甲硝唑400 mg 每日3次和四环素(或羟氨苄青霉素)500 mg 每日4次,14天为一疗程;其Hp根除率可达80%或以上^[4]。这一疗法的依从性较差,一旦Hp菌株对甲硝唑耐药,Hp根除率会显著降低。近年来,确有不少治疗方案可供选用,这些方案大致上可分为两类:一类以铋剂(CBS)为基础的三联疗法,另一类以质子泵抑制剂为基础的三联疗法。就疗程而言,目前已趋向于7天的短程疗法;从Hp根除率来看,按方案(per protocol)计算则要求应在90%以上;另外,药物的不良反应轻微、价廉也是好的治疗方案必须具备的条件。

在我国,早在70年代初已有很多基层医生应用抗菌药呋喃唑酮治疗消化性溃疡取得了很好的疗效,当时这仅是一种经验治疗,并不了解其机制。1989年笔者曾应用呋喃唑酮(剂量为100 mg,每日3次,3周为一疗程)对非溃疡性消化不良患者作根除Hp治疗,其Hp根除率达55.5%^[5]。1991年沈祖尧等在香港应用三联一周疗法(CBS 120 mg,每日4次;甲硝唑400 mg,每日4次;四环素500 mg,每日4次),Hp根除率达95%^[6],这一短程7天疗法在不用抑酸的情况下,对十二指肠溃疡和胃溃疡亦同样有效。1997年林兆鑫等在香港亦证实单用抗菌药物根除Hp也能使十二指肠溃疡治愈^[7]。1993年Bazzoli等首先报道7天低剂量三联疗法(奥美拉唑20 mg,每日1次或2次;克拉霉素250 mg,每日2次;替硝唑500 mg,每日2次或甲硝唑400 mg,每日2次)可获得90%以上的Hp根除率^[8]。此后又有6篇报道对此加以证实。在笔者的一项研究中,应用7天低剂量三联疗法(CBS 240 mg,每日2次或兰索拉唑30 mg,每日1次;克拉霉素250 mg,每日2次;呋喃唑酮100 mg 每日2次),Hp根除率亦达90%以上。另外,笔者还发现CBS 240 mg,每日2次合并呋喃唑酮100 mg,每日2次和克拉霉素250 mg,每日2次的7天疗法,Hp根除率按方案分析(per protocol)可达93%^[9]。由于甲硝唑的耐药,影响了根除Hp的效果,呋喃唑酮可以替代甲硝唑。至今尚未发现对呋喃唑酮耐药的Hp菌株。

Hp较容易受到药物的抑制,但根除Hp并非容易。目前,对什么是消化性溃疡的理想治疗方法,世界各地都还在研究中。除了抑酸药物对消化性溃疡可缓解疼痛症状和促使溃疡愈合外,应用抗菌药物根除Hp已成为重要课题。要加强研究力度,像对待感染性疾病一样来研究Hp感染的治疗,以开发出高效(Hp根除率大于95%)、高安全性、短程、依从性好和价廉的药物,这将是本世纪治疗消化性溃疡的理想方案。一些研究已证明

Hp 疫苗在动物实验中不但保护胃黏膜免受 Hp 侵犯,还具有清除 Hp 感染的作用。因此预期 Hp 疫苗的问世和临床应用,将为本世纪消化性溃疡的预防和治疗增添强有力的措施。随着对 Hp 感染广泛而深入的研究,相信不久的将来,消化性溃疡必将成为一可治愈的疾病,其发病率会越来越低,甚至销声匿迹!

肿瘤免疫治疗

肿瘤患者不能对肿瘤抗原产生强烈的免疫反应,是消化道肿瘤治疗的一大障碍。虽然传统的手术切除配合放、化疗方法有一定的疗效,但仍有一部分患者将发生肿瘤的转移或复发。肿瘤免疫治疗正是着眼于此,通过一系列特异性措施及非特异性地刺激和增强机体的免疫功能,进而达到杀伤肿瘤细胞的目的。

人体内有多种细胞能分泌一些物质调节机体的免疫状态,这些物质以及体外具有相似功能的物质均被称为生物反应调变剂(biological response modifier, BRM)。生物反应调变剂的种类很多,大体上可分为两大类:一类是生物物质,如多种淋巴因子或细胞因子、抗体(尤其是各种单克隆抗体)、卡介苗(BCG)、肿瘤疫苗等;另一类是化学物质,如免疫调节剂中的左旋咪唑、poly I:C、单磷酸类脂、多糖类(PSP、PSK)等。这些物质可以从细菌、病毒及植物(包括中草药)等自然产物中开发得到,也可通过基因工程技术人工重组合成。由于对肿瘤免疫学,尤其是对淋巴因子的深入研究,肿瘤生物反应调变疗法(BRMT)已经形成,并已应用于消化道肿瘤的治疗,虽然其疗效尚不能令人满意,但在各种增强因素以及联合治疗的协同作用下,诸多研究还是取得了令人可喜的进展。

一系列的研究结果均显示免疫治疗能有效延长进展期肿瘤患者的生存时间,提高其生活质量。Torisu^[10]等对胃肠道肿瘤免疫治疗的疗效和预后进行了 18 年的随访观察,

发现应用 BCG 免疫治疗能明显延长Ⅲ-Ⅳ期胃癌和结肠癌患者的生存时间。

目前,用 OK-432 等 BRM 诱导内源性肿瘤坏死因子(TNF)以抗肿瘤的研究较多。OK-432 是从链球菌中制备获得,能明显提高宿主自身免疫系统抗肿瘤的能力。体腔内注射该药可使 60% 以上的患者恶性胸、腹水减少或消失,生存期明显延长^[11]。还有研究发现^[12],将 OK-432 与纤维蛋白原一起进行瘤体内注射,能显著增强抗癌作用,观察到治疗后局灶淋巴结最大直径变宽,淋巴窦、滤泡及皮质等组成成分增大,转移的肿瘤出现坏死。流式细胞仪分析显示 T 淋巴细胞中以 CD25、HLA-DR 均阳性的 CD4 亚群增多为主。因此,OK-432 局部免疫治疗的作用不仅仅局限在注射部位,还延伸到淋巴结,通过增强细胞免疫使肿瘤消退。

过继性免疫治疗(adoptive immunotherapy, AIT)^[14~18]

过继性免疫治疗是指向肿瘤患者传输具有抗肿瘤活性的免疫细胞(如 T 淋巴细胞),使其在产生系统免疫的同时,杀伤局部或播散的肿瘤细胞。要达到这一目的,首先需分离出具有抗肿瘤活性的免疫细胞,并将其扩增到一定数量。目前常用的方法大致上可分为两大类^[13]:①通过体外刺激(如细菌超抗原等)或基因工程合成纯化的细胞因子,以活化抗肿瘤的免疫细胞,增强其抗肿瘤作用;②通过基因修饰肿瘤细胞以表达免疫调节肽(细胞因子、共刺激分子等),从而上调肿瘤的免疫源性,达到杀伤肿瘤细胞的目的。

外周血淋巴细胞是细胞过继性免疫最早的研究对象。早在 1980 年, Rosenberg 等就已发现外周血淋巴细胞(PMN)经白细胞介素 2(IL-2)作用后,可诱导出直接杀伤自身肿瘤细胞的杀伤细胞,称为淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)。它能溶解对 NK 细胞耐受的肿瘤细胞,故在功能上有别于 NK 细胞,且对正常细胞几乎无影响。同时发现,有效的 LAK 免疫治疗,需要借助体外过继或通过细胞传递的方式进行,只有当体内持续存

在 IL-2 时,免疫活性细胞才能在体内持续增殖,保持其肿瘤杀伤作用。随着重组技术的应用,大量纯化的 IL-2 制备成功,国内外对使用 IL-2/LAK 过继治疗消化道肿瘤已进行了大量的研究。这些研究证实 LAK 过继治疗能提高淋巴细胞的转化率、CD4/CD8 细胞比值等。将 IL-2 和植物血凝素共同培养,较 IL-2 单独培养诱发的 LAK 细胞更多。低剂量 IL-2 培养下 LAK 疗效似乎较高剂量者为好。此外,事先经 BRM 如香菇多糖处理可提高 LAK 细胞的 NK 和 LAK 活性。但一项对晚期结肠癌患者进行 IL-2/LAK 过继治疗的 II 期观察结果表明,其总缓解率仅为 5%,而毒性反应较大,包括发热、头痛、恶心、呕吐、低血压或肝功能异常等,因此该疗法仍有待改进。除了外周淋巴细胞外,还可将肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、局部淋巴结细胞(regional lymph node lymphocytes, RLNL)、脾脏细胞等作为效应细胞。获得大量高度致敏的效应细胞仍是过继性免疫治疗的一个重要研究方向。

肿瘤免疫导向治疗

肿瘤免疫导向治疗是肿瘤治疗中的一个广阔的研究领域。现有的一些疗法,如化疗药物、毒素、放射性核素等,往往缺乏选择性杀伤肿瘤组织的能力。将肿瘤单克隆抗体(单抗)与一些具有肿瘤杀伤能力的物质相连接,此种复合物进入患者体内后,可以定向性浓集在肿瘤组织中,而在血中或正常组织内浓度很低,因而可以增大抗癌药剂量,避免不良反应,取得更好的疗效。

在肿瘤免疫导向的研究领域中,人们一直期望能找到一种泛肿瘤抗原(pan-cancer antigen),即各种癌肿所共有的抗原。人们希望在恶变过程中,在细胞膜表面的分子能有某些共同的改变,从而为独特的抗体导向提供独特的抗原。但是这方面的研究进展不大,至今发现大多数恶变细胞和正常细胞之间膜表面的差异,如细胞表面碳水化合物的改变,主要是量的差异。目前发展较快的单

克隆抗体(McAbs)只是针对某种抗原决定簇,其结合常数较低,携带抗癌物质如核素的能力也较差,并且只对抗原的某一决定簇有特异性,即这些抗体难以与肿瘤细胞充分结合。在某些情况下,如用放射性核素标记的抗肿瘤抗体与细胞表面结合,尚可达到放疗的目的,然而,用药物-抗肿瘤抗体与细胞表面结合,药物往往难以充分地进入肿瘤细胞内。

用实验动物模型所作的研究显示,单抗导向药物或核素都能引起肿瘤缩小,动物生存期延长,但未见治愈的报道。临床使用的效果远低于动物试验。近年有报道,通过两种分泌不同抗体的杂交瘤细胞的融合,可产生某种双特异性的杂交抗体,这种杂交瘤称为 hybrid-hybridomas。将癌胚抗原(CEA)与长春花碱酰胺的双特异性的杂交单抗用于实验动物,可使长春花碱的疗效提高 1 000 倍。遗憾的是,目前临床诊断的肿瘤,其直径一般都大于 1 cm,肿瘤细胞数量约为 $10^9 \sim 10^{11}$ 个,而正常人的免疫系统仅能杀灭 $10^5 \sim 10^6$ 个肿瘤细胞。若要根治肿瘤,必须使肿瘤细胞数量从 $10^9 \sim 10^{11}$ 减少到 $10^5 \sim 10^6$ 个,即需杀灭 99.99% 至 99.999% 的癌细胞,这不是现有的任何单一办法所能奏效的。

在抗肿瘤单抗的导向免疫治疗方面,还开辟了其他途径,例如,研制人型单抗与其他 BRM 并用(如利用双功能单抗改善 LAK 和 TIL 对肿瘤的杀伤效果),制备针对癌基因及其产物、细胞增殖因子及其受体的单抗等。预期这些措施将提高目前肿瘤治疗的疗效。目前导向治疗有待提高和解决的问题是抗体的特异性、免疫交联物在体内的稳定性及人体对免疫交联物的排斥作用。相信随着这些问题的解决,导向治疗在肿瘤的治疗领域将有巨大的发展潜力。

肿瘤疫苗免疫治疗

运用肿瘤疫苗进行特异性主动免疫治疗(specific active immunotherapy, SAIT)也是生物调节治疗的一种。其主要目的是通过肿瘤疫苗诱导、刺激特异性免疫来攻击肿瘤细

胞。肿瘤细胞表达可能具有免疫原性的分子称为肿瘤相关抗原(TAA),所有 TAA 系统抗原均可作为肿瘤疫苗治疗的靶目标。导致宿主免疫系统未能有效排斥肿瘤的因素包括:脱落的 TAA 造成宿主免疫抑制;抗原变换和免疫的异质性等。近几年来,在肿瘤特异性主动免疫治疗上做了大量的工作,其中最主要的措施是增加疫苗的免疫原性。例如将来源于自体或同种异体的肿瘤细胞疫苗联合免疫佐剂使用;进一步纯化肿瘤相关抗原;通过基因工程技术将某些细胞因子转入肿瘤细胞,进而在遗传学上改变肿瘤细胞,提高其免疫原性。虽然在动物实验中取得了令人满意的结果,但实际临床结果并不理想。其原因是多方面的,主要由于人类肿瘤的形成往往是自发性的,时间长,而动物模型的建立是通过肿瘤细胞的异位接种,时间非常短,并且在肿瘤细胞的培养过程中,其免疫原性也会发生改变。因此这方面还有待于更深入的研究。

免疫化学治疗

将化学治疗与免疫治疗结合起来即免疫化学治疗,这是消化道肿瘤辅助化疗的又一发展方向。一些 BRM,如 OK-432、云芝多糖(PSK)、香菇多糖、左旋咪唑、白细胞介素 2 及肿瘤坏死因子等都已应用于临床。Li 等^[19]对胃癌细胞株 MKN-28 及 MKN-45 的研究发现,10 u/ml 重组人类肿瘤坏死因子(rh-TNF)能提高 5-Fu 抗肿瘤能力达 1.6 倍,并可大大提高 rh-TNF 和重组人类白细胞介素 2(rh-IL-2)的抗癌能力。5-Fu 与 rh-TNF 合用效果好于单用,而先用 rh-TNF 及 rh-IL-2 后用 5-Fu 的效果优于相反顺序应用时。

基因治疗

近几十年来,对人类疾病分子和遗传学的研究,不仅有助于进一步阐明疾病的发病机制,还为疾病的诊断、治疗和预防提供了全新的手段。在遗传学上,人类所有的疾病均可被归纳成单遗传性、复合遗传性或获得性遗传性疾病。所谓基因治疗从广义上讲,是

指所有将新的遗传物质转移到某一个体内,使其获得治疗效果的方法。基因治疗主要包括四方面的内容,即基因替代、基因扩增、基因表达或功能阻断及转基因疫苗。消化系统疾病的基因治疗几乎包括了所有基因治疗研究的各个方面,有些基因治疗已取得了一定的进展,并已从实验及基础研究,过渡到临床试用阶段。

基因治疗成功与否首先取决于有效的高度特异的运载系统。迄今,在基因治疗中所使用的运载系统可以分为两大类:病毒性和非病毒性。病毒载体包括逆转录病毒载体(retroviral vectors)、腺病毒载体(adenoviral vectors)、基于单纯疱疹病毒的载体(herpes simplex virus-based vectors, HSV)、腺相关病毒(adenoassociated virus, AAV)和其他一些病毒,如 Epstein-Barr 病毒载体等;非病毒载体有磷酸钙沉淀和电穿孔法、DNA 直接注射(如显微注射技术)、基因枪、脂质体介导的 DNA 转基因、质粒编码的转基因和 DNA-多肽配体复合物等。目前大多数动物和临床试验用的是病毒载体,但非病毒性方式在体内运用更安全,且较少产生抗载体的免疫反应,这有可能在将来取代病毒载体的使用。

消化系统疾病中常用的基因治疗方法

基因替代和基因敲除治疗

从分子生物学角度,基因治疗可被理解为以正常有功能的基因置换或增补缺陷基因的方法。随着疾病分子遗传学研究的不断深入,发现某些疾病是由于基因结构和功能的异常而引起,提示基因置换治疗可能在治疗中起一定的作用。例如正常情况下,抑癌基因是存在于体内能对肿瘤的发生起抑制作用的基因,而抑癌基因的失活已被证实与多种消化道肿瘤的发生有关。目前研究较多的是 p53 基因,当将携带野生型 p53 基因的逆转录病毒载体转染人胃癌或结肠癌细胞后,发现肿瘤细胞的生长明显受抑。最近一个全新的基因技术已出现^[20],可将选择性的基因插入(转基因)至啮齿动物或从啮齿动物基因组中删除(敲除),这一技术不但可为包括炎症

性肠病在内的消化系疾病发病机制的研究(基因新模型)提供了崭新的途径,也为这些疾病的治疗带来了希望。

自杀基因治疗

自杀基因是指一些能编码蛋白质或酶类的基因,当将其转入肿瘤细胞,所产生的酶或蛋白质可使原本无毒或毒性极小的药物前体(prodrug)转变为具有抗肿瘤作用的细胞毒物质。目前研究较多的是单纯疱疹病毒胸腺嘧啶激酶/GCV(Ganciclovir)(HSV-tk/GCV)系统和大肠杆菌胞嘧啶脱氨酶(CD)/5-氟胞嘧啶(EC-CD/5-Fc)系统。在 HSV-tk 作用下,GCV 磷酸化,被 DNA 聚合酶结合进复制的 DNA 中,进而破坏 DNA 链的合成和延伸。而 CD 可使嘧啶类似物 5-Fc 脱氨基成为 5-氟尿嘧啶,后者能发挥抗癌作用。有研究在胃镜下将 HSV-tk 直接注射入肿瘤内,发现注射部位瘤组织及淋巴结变性坏死^[21]。Tanaka^[22]等构建了以 CEA 启动子作为 tk 基因顺式调控序列的质粒,以腺病毒为载体(AdCEAtk)转染分泌 CEA 的胃癌细胞株,同时合用 GCV,发现肿瘤细胞生长明显受抑;还发现,只要感染细胞达 20% 以上,就会出现肿瘤细胞生长的抑制现象,提示“旁观者效应”的存在。目前许多研究利用 CEA 启动子或某些组织特异性转录调控序列(transcriptional regulatory sequences, TRSs)来实现胃、结肠、肝及胰腺肿瘤的定位表达,使得自杀基因只能在靶细胞中转录表达,从而避免了非特异性的损伤。

反义基因治疗

使得基因表达下调的最好例子就是反义核苷酸的使用。在基因治疗中所使用的反义寡核苷酸往往由体外合成且是与 mRNA 序列互补的基因片段,它可使编码的蛋白质部分或全部下调(down-regulation)。该方法最大的优点是特异性强,发展一种能长时间稳定表达反义核苷酸的载体是很关键的步骤。有研究将肝细胞膜表面独有的无唾液酸糖蛋白受体作为靶位点,将能抑制肝炎病毒合成的反义核苷酸通过等电结合的原理,与能特异性

识别受体的无唾液酸糖蛋白复合物结合,然后通过受体介导的内吞作用,将外源基因特异性导入肝细胞中,进而与病毒基因结合,干扰其转录和复制,达到抗病毒的作用^[23]。

虽然基因治疗已开展了大量的研究,但到目前为止,只是处于实验阶段,还没有一种基因治疗能代替常规的治疗方案。若要在临床上大规模应用,还有很长的一段路要走。但相信随着分子生物学研究的不断深入,基因研究技术的日益完善,尤其是新技术的涌现,基因治疗必将成为有效的治疗手段。

癌前病变化学预防作用的新概念

来自动物实验、临床研究、个案报道和流行病学的资料表明,某些化学药物能通过对癌前病变的部分逆转和阻断作用,预防消化道肿瘤的发生,从而为人类消化道肿瘤癌前病变的防治提供了一个全新的治疗途径,即化学预防。

全反式维甲酸(ATRA)等诱导分化剂,已被应用于大鼠实验性胃腺黏膜癌前病变的逆转治疗,结果表明它们对胃癌前病变有一定的逆转作用^[24]。

流行病学资料显示,叶酸水平的下降与结直肠癌或结直肠癌发生的危险性上升明显相关。国外已有用叶酸(Folic acid, FA)预防结直肠癌发生的动物实验报道^[25]。上海市消化疾病研究所^[26]选择了部分伴有肠化和异型增生的慢性萎缩性胃炎(CAG)患者,给予口服 FA(10 mg,每日 3 次),发现随着血浆 FA 值的升高,其胃黏膜总基因组 DNA 甲基化水平上升,半年后腺体萎缩和肠化明显改善;而安慰剂组病理学无改观,萎缩有进一步发展的趋势。

抗氧化维生素,包括维生素 A、C、E 和 β -胡萝卜素(β -C)等,有清除自由基、提高细胞免疫功能及改善细胞间隙连接等作用。包括我国河南省林县的大样本干预试验在内的一些研究表明, β -C 可以预防食管癌的发生。上海市消化疾病研究所的临床研究^[27]也显

示,天然的 β -C 确能部分逆转 CAG 患者的胃黏膜萎缩等病变,而合成的 β -C 几乎无效。HPLC 分析表明, β -C 的抑癌作用一方面与其用量有关,另一方面与其同分异构体有关(天然 β -C 主要含 13,或 9 顺式结构,而合成 β -C 则以反式结构为主)。

目前化学预防的一个研究热点是非甾体类抗炎药物(NSAIDs)对结直肠癌的化学预防。已有充分的证据表明 NSAIDs 能预防结直肠癌的发生,对家族性腺瘤样息肉病(FAP)患者,可使腺瘤样息肉消退^[28]。其作用机制可能是通过抑制环氧合酶介导的前列腺素(PG)合成与抑制致癌物的激活,来抑制细胞增殖,并可通过启动免疫监视作用以帮助清除新生细胞^[29]。然而对于最适宜的

NSAIDs 剂量和治疗持续时间尚有待于进一步的临床验证。

展望

上述是对近年来消化系胃肠疾病领域里一些比较突出的治疗成就的概述,当然在治疗方面的进展还远不止于此。但可预见,随着对高危人群基因分析方法的完善,可望在疾病的始动或促发阶段就可作出诊断和预防,届时需手术治疗的患者会越来越少。然而在今后一段时间内,还需加强对疾病发展的各个分子生物学特征的研究,进一步提高如超声内镜、电子内镜在内的早期诊断、早期治疗的水平。展望未来,相信会有更多、更新和有效的治疗方法涌现出来,在胃肠疾病的治疗中发挥巨大的作用。

参 考 文 献

- [1] Mohamed AH, Wilkinson J, Hunt RH. Duodenal ulcer recurrence after *Helicobacter pylori* (Hp) eradication: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 1994, 106:142A
- [2] *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease, NIH Consensus Statement, 1994, 12(1):1~22
- [3] Zhou Dianyuan, Yang Haitao. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the People's republic of China. *Chin Med J*, 1995, 108:303
- [4] Misiewicz JJ, *et al.* The Sydney system: A new classification of gastritis. 9th Congress of Gastroenterology (OMGE) 26~31 August 1990, Sydney, Australia. Working Party Reports, 1990:1
- [5] Xiao SD, Liu WZ, Xia DH, *et al.* The efficacy of furazolidone and metronidazole in the treatment of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepato-Gastroenterology*, 1990, 37:503
- [6] Sung JY, Chung SCS, Ling TKW, *et al.* One year follow-up for duodenal ulcers after one week triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89:199
- [7] Lam SK, Chung CK, Lai LW, *et al.* Does treatment of *Helicobacter pylori* with antibiotics alone heal duodenal ulcer: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gut*, 1997, 41:43
- [8] Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, *et al.* High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for one week. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13:161
- [9] Rollan A, Giancaspero R, Fuster F, *et al.* The long term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country, 2000, 95:50
- [10] Torisu M, Uchiyama A, Goya T, *et al.* Eighteen-year experience of cancer immunotherapies-evaluation of their therapeutic benefits and future. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 1991, 92:1212
- [11] Mise K, Kan N, Okino T, *et al.* OK-432-combined adoptive immunotherapy as a prognostic factor in peritoneal metastasis from gastric cancer. *Surg Today*, 1994, 24:154
- [12] Sakita I, Monden T, Nagaoka H, *et al.* Augmentation of antitumor immunity in regional lymph nodes by local immunotherapy. *Biotherapy*, 1993, 6:103
- [13] Chang AE, Shu S. Current status of adoptive

- immunotherapy of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1996, 22(3):213
- [14] Rosenberg SA. Immunotherapy of cancer using interleukin 2: Current status and future prospects. *Immunol Today*, 1988, 9:58
- [15] Fujimoto T, Omote K, Mai M, *et al.* Evaluation of basic procedures for adoptive immunotherapy for gastric cancer. *Biotherapy*, 1992, 5:2153
- [16] Kono K, Ichihara F, Iizuka H, *et al.* Differences in the recognition of tumor-specific CD8⁺ T cells derived from solid tumor, metastatic lymph nodes and ascites in patients with gastric cancer. *Int J Cancer*, 1997, 71:978
- [17] Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP. A phase of clinical trial of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in advanced colorectal carcinoma. *J Immunother*, 1994, 15:74
- [18] Katano M, Yamamoto H, Kubota E, *et al.* The possible use of spleen cells for the adoptive immunotherapy of cancer patients. *Surg Today*, 1993, 23:113
- [19] Li Y, Ito S, Cheng W, *et al.* Combined effect of 5-fluorouracil and recombinant tumor necrosis factor against human gastric carcinoma cell lines. *Anticancer Res*, 1996, 16:1721
- [20] Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, *et al.* Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1995, 109:1344
- [21] Matusukura N, Onda M, Hasegawa H, *et al.* Prospect of gene therapy for metastatic foci of gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1997, 24(12):1778
- [22] Tanaka T, Kanai F, Lan KH, *et al.* Adenovirus-mediated gene therapy of gastric carcinoma using cancer-specific gene expression in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231:775
- [23] Wu CH, Wu GY. Targeted inhibition of hepatitis C virus-directed gene expression in human hepatoma cell lines. *Gastroenterology*, 1998, 114:1304
- [24] 李春启, 刘为纹, 房殿春. 实验动物胃黏膜癌前病变的模型建立、发生机制及其逆转治疗的研究. *第三军医大学学报*, 1994, 16:5
- [25] Mason J, Stampfer MJ, Giovannucci E, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1997, 57:1098
- [26] Fang JY, Xiao SD, Zhu SS, *et al.* Relationship of plasma folic acid and status of DNA methylation in human gastric cancer. *J Gastroenterol*, 1997, 32:171
- [27] 朱舜时, 周怡和, 夏德凤, 等. 天然 β -胡萝卜素对胃癌前期病变的逆转作用. *中华消化杂志*, 1996, 16:56.
- [28] Gupta RA, DuBois RN. Aspirin, NSAIDs, and colon cancer prevention: mechanisms? *Gastroenterology*, 1998, 114:1095
- [29] Smalley WE, DuBois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol*, 1997, 39:1

1.2 肝脏疾病

徐克成

- 慢性乙型肝炎: 抗病毒治疗是关键。α 干扰素或核苷酸类似物拉米夫定为首选药物。两者均可使病毒复制抑制, 改善肝功能和肝组织学, 远期还可能预防肝硬化和肝癌发生。但需克服停药后复发和病毒耐药性(拉米夫定)的缺点。免疫调节疗法有一定疗效, 其中以治疗性疫苗较有前途

- 慢性丙型肝炎:治疗主要采用 α 干扰素,生化学应答率在治疗末为 35%~50%,停药后为 8%~21%,病毒学应答率在治疗末为 27%~35%,停药后为 8%~12%。在远期,干扰素亦能阻抑肝硬化和肝癌发生。干扰素-利巴韦林联合用药可提高疗效
- 自身免疫性肝炎:首选免疫抑制剂治疗,可单用泼尼松龙或泼尼松龙-硫唑嘌呤联合用药。约 65% 的病例在 18 个月内取得临床生化和组织学缓解
- 酒精性肝病:基本治疗为戒酒和营养疗法。在严重病例皮质类固醇可降低病死率。丙基硫氧嘧啶也有改善肝损害的作用
- 原发性胆汁性肝硬化:熊去氧胆酸是惟一法定的治疗药物。对症治疗主要针对瘙痒、嗜睡、骨病和脂肪吸收不良。肝衰竭者采用肝移植效果良好
- 非酒精性脂肪性肝炎:一般为非进行性,偶可引起肝硬化。治疗在于祛除病因
- Wilson 病:治疗主要依赖络合剂,以青霉胺为首选,不耐受青霉胺者可应用曲恩汀 (Trientine) 或锌盐。肝移植可治愈本病
- 血色病:静脉放血是惟一有效的治疗方法,且宜早期应用。一旦进入肝硬化往往需作肝移植
- 肝细胞癌:肝肿瘤切除和肝移植为主要根治手段。局部疗法适用于肝储备能力差,不适宜手术的小肝癌病例,也可用作肝移植前的准备治疗。化学栓塞疗法能使肿瘤缩小,从而为根治疗法创造了条件
- 肝纤维化:抗纤维化以干扰素和“活血化瘀”中药较有前途。长期应用由丹参、黄芪等中药组成的方剂,可使肝内炎症活动度积分和纤维化程度积分降低
- 门静脉高压并发急性食管静脉曲张出血:除内镜下治疗有良好效果外,药物降压有了重大进展。三甘氨酸赖氨酸加压素、生长抑素类似物能有效地降低门静脉压力,有助于控制出血;非选择性 β 受体阻滞剂能有效地预防首次出血或再出血
- 肝性脑病:金标准疗法是乳果糖,可使 70%~80% 的病例改善病状。治疗性灌肠和不吸收性抗生素口服也有良好效果,可与乳果糖联合应用。鸟氨酸-天冬氨酸盐、苯甲酸钠能促进氨在组织内的代谢和固定,也有一定疗效
- 肝肾综合征:尚缺乏有效的药物治疗,早期肝移植是惟一有效的措施
- 自发性细菌性腹膜炎 (SBP):早期应用头孢噻肟或氧氟沙星有效。对易发生 SBP 的高危人群,应用抗生素选择性肠道去污染,可使 SBP 发生率明显降低

近年来,肝病治疗取得了重大进展。一方面,新疗法层出不穷;另一方面,对一些传统疗法有了新的解释和改进。现就经临床证实确有疗效的常见肝病的治疗,作一介绍和评价。

慢性乙型肝炎

慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染治疗的目的,近期在于抑制 HBV 复制,改善肝功能;最终目的在于清除病毒,阻止向肝硬化和肝癌进展,提高生存率。抗病毒是治疗的关键^[1]。

α 干扰素 (IFN- α)

IFN- α 是治疗 HBV 慢性感染的法定药物^[2]。Meta 分析显示 3~4 个月治疗后 30%~40% 的病例 HBV DNA (非 PCR 法) 和 HBeAg 转阴,而对照组仅 10%~15% 自发性阴转^[3]。IFN- α 剂量宜大, 5×10^6 u, 每日 1 次,或 10×10^6 u, 每周 3 次,至少连用 6 个月。无证据表明疗程 1 年以上可以提高应答率。

一度认为中国人 HBV 感染者对干扰素反应不佳,但进一步研究发现试验的病例中包含了相当一部分血清转氨酶 (ALT) 正常水平者。如果选择 ALT 升高者予以治疗,