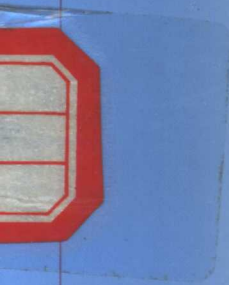


Gastroenterology & Endoscopy

胃肠病学临床进展

主编 吴云林

上海科学技术文献出版社



胃肠病学临床进展

主 编 吴云林

编 委 (按姓氏笔画为序)

王崇文	许国铭	张齐联	李兆申
陆星华	邱德凯	欧阳钦	胡运彪
赵志泉	钱可大	唐振铎	袁耀宗
夏玉亭	徐家裕	徐富星	徐肇敏

学术顾问 Minoru Kurihara 于中麟 江石湖

上海科学技术文献出版社

责任编辑：蔡 平

封面设计：何永平

胃肠病学临床进展

主编 吴云林

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 7.5 字数 228 000

1999 年 4 月第 1 版 1999 年 9 月第 2 次印刷

印 数：3 001—5 100

ISBN 7-5439-1462-X/R·371

定 价：20.00 元

编写者(按姓氏笔画为序)

于布为	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
马天乐	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
王苑本	解放军二七一医院	300191
王兴鹏	上海市第一人民医院	200080
王虹	上海市静安区中心医院	200040
王立夫	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
王崇文	江西医科大学第一附属医院	330006
厉有名	浙江医科大学附属第一医院	310003
刘变英	解放军二六四医院	030001
刘菲	上海市东方医院	200120
刘悦新	云南省第二人民医院	650021
任卫平	上海市虹桥医用试剂研究所	200023
许幼如	上海第二医科大学附属新华医院	200092
陆星华	中国协和医科大学北京协和医院	100730
张万岱	第一军医大学附属南方医院	510515
张学庸	第四军医大学附属西京医院	710032
张群华	上海医科大学附属华山医院	200040
张啸	杭州市第一人民医院	310006
陈金联	上海市第六人民医院	200233
陈学清	第一军医大学附属南方医院	510515
陈桂荣	济南军区总医院	250031
陈卫星	浙江医科大学附属第一医院	310003
陈剑	同济大学生命科学与医学工程学院	200092
陈焰	浙江医科大学附属第二医院	310009
李兆申	第二军医大学附属长海医院	200433
余国行	解放军二七一医院	300191
吴云林	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
沈云志	常州市第一人民医院	213003
李世荣	北京军区总医院	100700

林 琳	南京医科大学第一附属医院	210029
欧阳钦	华西医科大学附属第一医院	610041
周国雄	第二军医大学附属长海医院	200433
赵志泉	南京医科大学第一附属医院	210029
姚光弼	上海市静安区中心医院	200040
钟 捷	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
施华秀	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
钱可大	浙江医科大学附属第二医院	310009
唐训球	浙江医科大学附属第二医院	310009
袁耀宗	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
徐采朴	第三军医大学附属西南医院	400038
涂水平	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
诸 琦	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
曹忠铭	成都军区总医院	610083
曾 堃	上海雷硕医疗器械有限公司	200050
曾 平	上海雷硕医疗器械有限公司	200050
韩 英	北京军区总医院	100700
虞震芬	上海雷硕医疗器械有限公司	200050
楼恺娴	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
蔡伟耀	上海第二医科大学附属瑞金医院	200025
熊俊光	云南省第二人民医院	650021
魏子白	长治医学院附属和平医院	046000

前 言

消化病与内镜这两个学科密切相连,近年来发展很快。随着我国公众生活质量的不断提高,人们对临床医疗技术水平的要求也随之提高。故临床上应努力更新观念,以促进消化系疾病基础和临床研究的深入发展,尤其是应用内镜这一现代医疗工具,努力提高消化系疾病的诊断和治疗水平。治疗内镜的普遍开展,为众多患者提供了简便有效且痛苦较小的治疗方法。

本文集邀请有关专家集中介绍消化病及内镜方面的若干进展,这对于医学科学研究及临床医疗工作均有所裨益。在本文集编写过程中,李宏为、严肃、曹世植、萧树东、姚光弼、陆星华、张志宏、周殿元、周岱云、徐富星、徐家裕、吴裕忻和江石湖等教授以及领导给我诸多鼓励和指导;日本旭光学工业株式会社帆影光太郎先生提供了大量帮助;上海科学技术文献出版社蔡平主任和何永平先生付出了辛勤劳动;我的同事袁耀宗教授以及王立夫、钟捷、诸琦、涂水平、施华秀、马天乐、孙波和季圣昉医师等为本书的出版做了大量工作。在此,一并表示衷心的感谢。

本文集分上下两篇,上篇为消化系病进展,下篇为消化内镜进展。

由于时间仓促及本人水平有限,书中定有不少欠妥之处,欢迎批评指正,以便日后修订时补充和完善。

上海第二医科大学附属瑞金医院

内科教授 吴云林

1999年3月16日

目 录

上篇 消化系病进展

Barrett 食管研究进展	张万岱等(3)
幽门螺杆菌毒力菌株在胃和十二指肠病变中的 作用	王 虹等(6)
溃疡病治疗的新进展	王崇文(11)
胃癌前疾病与胃癌的关系研究	曹忠铭(16)
胃癌转移分子机制的研究进展	陈金联等(21)
胃癌的相关基因和基因治疗	张学庸(27)
炎症性肠病的发病机制及治疗进展	欧阳钦(31)
肠易激综合征研究进展	钱可大(42)
结肠癌癌前标志物的研究进展	韩 英等(46)
细胞粘附分子 CD44 与结直肠癌关系的研究进展	马天乐等(55)
肛直肠动力性疾患与生物反馈疗法	赵志泉等(60)
肝肺综合征的诊断与治疗进展	魏子白(69)
肝硬化门脉高压症消化道动力异常的研究	唐训球等(76)
重组人生长激素治疗慢性肝病和肝硬化的研究 进展	周国雄等(81)
表皮生长因子及受体与胰腺疾病	楼恺炯等(87)
生长抑素和生长激素治疗急性坏死性胰腺炎的 进展	张群华(92)
胰腺癌诊断与治疗的若干新进展	王兴鹏(96)
原因不明的消化道出血诊治基础及进展	蔡伟耀(103)
西咪替丁抗肿瘤作用的研究进展	涂水平等(109)
应激性溃疡胃酸分泌的改变及制酸剂的应用价值	李兆申(116)
消化系疾病实验室诊断进展	陈 剑等(121)

下篇 消化内镜进展

内镜粘合剂 D-TH 和 Histoacryl 治疗食管及

- 胃静脉曲张出血 吴云林等(137)
- 进展期食管及贲门癌内镜治疗现状 王苑本等(143)
- 食管狭窄新支架的研制及其应用 刘变英(149)
- 食管和胃粘膜下肿瘤的内镜诊断与治疗 陈桂荣(155)
- 色素内镜诊断胃部疾病进展 许幼如(159)
- 早期胃癌的内镜诊断与治疗 徐采朴(164)
- 结肠狭窄的内镜下金属支架置入治疗 钟捷(170)
- EST 治疗急性重症胰腺炎 张啸(176)
- 如何避免乳头括约肌切开术的并发症 陆星华(181)
- 胆道子母镜的诊断与治疗进展 沈云志(185)
- 经内镜金属夹治疗的进展 吴云林等(189)
- 消化病外科手术后的内镜治疗 厉有名等(194)
- 超声内镜在消化系疾病诊断中的价值 诸琦等(200)
- 磁共振内镜在消化道肿瘤中的应用 熊俊光等(206)
- 麻醉在内镜诊断与治疗中的应用 于布为(211)
- 固有荧光光活检技术诊断消化系早期癌的机理
及进展 曾堃等(217)

上 篇

消化系病进展

Barrett 食管研究进展

Barrett 食管(BE)是指食管下段的复层鳞状上皮被单层柱状上皮所替代的一种病理现象,其确切发病率至今尚未明了,但并非十分罕见。Mayo 医院尸检结果表明仅约 1/20 的 BE 得到临床诊断,以此估计,一般人群的患病率约为 1%,而内镜检查的发现率为 1%~4%。胃食管反流性疾病(GERD)者的 BE 患病率为 12%。国内有人在食管癌高发区无症状人群中普查发现,正常人群中的患病率为 0.69%,门诊统计资料显示在有症状的门诊患者中检查率为 1.61%。

BE 是一种癌前病变状态,其可增加食管腺癌的发生率。BE 患者的食管腺癌发生的危险性较一般人群高 30~50 倍,发生率为每年 1/150。据估计,食管腺癌中近 75%来自 BE,其余 25%患者中的相当部分归因于未被识别的短节段柱状食管。

病因和发病机制

BE 发病机制主要有两种学说,即先天性和后天获得性。虽然有许多相反的报道,但通常认为反流是 BE 的基本病因。Hersfield 首次指出 BE 的原因可能是胃酸。70 年代临床的许多证据(如 X 线检查、食管腔内测压、食管内 24 小时 pH 测定和食管下段括约肌张力测定)及动物实验结果均提示,BE 与胃食管反流有关。BE 通常见于食管下段括约肌功能失调或裂孔疝基础上的 GERD 而作内镜检查的患者。但并非所有 GERD 患者均发生 BE。动物模型中单有胃内容物反流不足以诱发 BE,碱性(胆汁)十二指肠内容物反流也可能参与了 BE 的发病。临床证据也支持这一观点,因为全胃切除的患者也可发生 BE。

由于 BE 是胃食管反流引起食管下段胃粘膜样改变,对于幽门螺杆菌(Hp)与 BE 的关系也引起人们的注意。BE 患者的 Hp 感染率可达 51%,而单纯反流组患者仅 8.3%,BE 的 Hp 和胃窦部

Hp 的检出率呈正相关,提示反流可能是使胃窦部 Hp 迁移的结果,但也有一部分患者只有原发于 BE 的 Hp 感染。Hp 的感染是否可能导致 BE 的癌变过程尚有待探讨。

Barrett 食管与食管腺癌

有人曾将 BE 按组织类型分为三型:(1)由粘膜细胞、主细胞和壁细胞组成的胃上皮型;(2)由胃小凹表面和粘液分泌细胞组成的胃交界上皮型;(3)绒毛状表面,粘液分泌柱形细胞和杯状细胞(肠上皮化生)组成的特殊柱状上皮型。这些上皮的消化吸收功能低,但 β -葡萄糖苷酸酶活性增高,后者认为与 BE 的恶变有关。杯状细胞是区分普通柱状上皮和特殊上皮的关键细胞。有证据表明,杯状细胞与十二指肠反流有关,是柱状上皮修复的反应。特殊型肠化上皮被认为是向恶性转化的起点,BE 定义是食管内伴有杯状细胞的化生粘膜,伴不典型增生的 BE 上皮杯状细胞可呈硫酸粘液阳性、O-乙酰唾液酸粘膜消失,后者是细胞不成熟的表现,可作为 BE 危险程度的一个标志。

BE 患者发生腺癌的危险性比普通人高,BE 发展到癌是一个多阶段的过程,即腺上皮化生→不典型增生→早期癌与进展癌,其是因异常细胞增生与获得性基因不稳定性相互作用的结果,如果早期食管癌可出现 $G_0 \sim G_1$ 期延长的现象及抑癌基因(如 P53 的突变或丧失)的改变,BE 不典型增生时,会出现细胞增殖标记异常(如 PCNA、K1~67)、生长调节因子(EGF 及受体等)和癌胚抗原(CEA)表达增强,细胞 DNA 的非整倍体、染色体畸形(Y 染色体丢失)、癌基因和抑癌基因(H-ras 等)表达异常或丢失、粘附分子表达的减少或缺失(如 E-钙蛋白)、细胞鸟氨酸脱羧酶活性增加等,可作为检测 BE 恶变的生物学标志。

Barrett 食管的诊断

BE 的诊断取决于内镜下对异常上皮的活检,要求至少活检中有 1 份标本为肠化生。鳞状上皮在内镜下看起来光滑,呈珠白色或粉红-棕黄色,而柱状上皮则呈柱肉-粉红色,绒样,可供内镜诊断参考。由于上皮不典型增生是 BE 恶变的最显著标志,在 BE 诊断时对组织学分级十分重要,故免疫组化 Ki-67 染色及 DNA 含量对判断预后具有重要的参考价值。

内镜下监测是早期检出食管腺癌、提高存活率的好方法,推荐每二三年作一次内镜检测,方法是沿 BE 每 2cm 取 1 块活检,每组 4 块(每象限 1 块),并在外表异常处另外加取标本。超声内镜可探测 BE 化生区域管壁的厚度,伴不典型增生者局部更厚,因而可指导活检,对于 BE 早期癌变的诊断有重要价值。

Barrett 食管的治疗

BE 的治疗与 GERD 相同,包括普通药物治疗和外科治疗,主要是控制反流症状。普通治疗除药物外,还包括调节饮食和减肥等减轻反流的措施,但这两种方法不会减少 BE 发生癌变的危险性。外科医师可能更倾向于手术治疗,因其能控制 BE 患者的临床症状,减少发展成为腺癌的危险性。从 BE 上皮进展到重度不典型增生约需要 29 个月左右的时间。如不典型增生,可用 H₂ 受体阻滞剂或质子泵抑制剂控制食管反流症状。每一二年 1 次胃镜监测。轻度不典型增生应经 8~12 周积极抗酸治疗后(如奥美拉唑,每日 40mg),重复内镜检查,6~12 个月进行复查。重度不典型增生应手术治疗,但也有人认为应根据组织学表现及是否并存其他疾病区别对待。实验性的治疗方法包括内镜下粘膜切除及激光热疗或光动力疗法(PDT)等,长期疗效尚待进一步证实。

(张万岱 陈学清)

参 考 文 献

- [1] Hackeloberger A, Gunther T, Schultze V, et al. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction ; Helicobacter pylori gastritis or gastro-esophageal reflux disease? Gut 1998;43:17
- [2] Bremner CG, Bremner RM. Barrett's esophagus Surg Clin North Am 1997; 77:1115
- [3] 赵利群,杨观瑞,张水兰,等. Barrett 食管患者幽门螺杆菌的检出情况报告 中华消化内镜杂志 1997;14:354
- [4] 陈达民编译. Barrett 食管的病理生理学、诊断及处理 国外医学消化系病分册 1998;18:195
- [5] 柯美云. 胃食管反流病:从病理生理到诊断和治疗对策 华人消化杂志 1998;6 (Suppl 7):82

幽门螺杆菌毒力菌株在胃和 十二指肠病变中的作用

幽门螺杆菌(Hp)感染是人类最常见的感染之一。据估计,全世界约半数以上的人群曾受此感染。然而事实上受到 Hp 感染后只有少数人发展为消化性溃疡或胃癌,大多数人终身无症状或仅表现为慢性胃炎。人类受 Hp 感染后出现不同的临床后果,可能取决于宿主、环境和细菌毒力因子的影响,其中细菌本身的特性在决定 Hp 感染后的病变进展中可能起了关键作用。近年的研究表明, Hp 所产生的空泡毒素(VacA)和细胞毒毒素(CagA)在导致胃肠道病变中起重要作用。根据 Hp 菌株携带毒力因子的状态,可分为 I 类菌株和 II 类菌株。拥有 CagA 和 VacA 基因,并表达 CagA 和 VacA 的菌株为致病菌株的称 I 类菌株;拥有 VacA 基因但不拥有 CagA 基因,不产生活性毒素(VacA, CagA)的为 II 类菌株。

空泡毒素(VacA)和 VacA 基因型

VacA 毒素的特征

Leunk 等发现 Hp 的一类亚群菌株的培养上清液能诱导不同的真核细胞形成空泡样变,这种活性不同于其他已知的细菌毒素,不能被其他抗毒素所中和。约 50% 的 Hp 菌株携带这类毒素。以后的大量报道证实:含空泡毒素(VacA)的 Hp 菌株和消化性溃疡呈正相关,这类 Hp 菌株寄居的胃粘膜细菌可见到空泡样变。在体外, VacA 是由 7 个分子量为 95kD 单体组成的结构,95kD 蛋白质可水解为 37kD 的 N-末端多肽片段和 58kD 的 C-末端片段。N-末端片段呈折叠状,C-末端片段起“钻孔”作用,使 N-末端片段折叠后穿过细菌的细胞膜。N-末端片段为 VacA 的活性成分,识别靶细胞的受体,介导细菌的粘附作用。

VacA 基因型的多态性

所有的 Hp 菌株均含 VacA 基因,但非所有的 Hp 都表达空泡

毒素活性。用毒力菌株的 VacA 探针作免疫印迹法分析表明,能编码毒力因子的毒性菌株的 VacA 基因和非毒性菌株族的基因结构不同,其差异主要位于 VacA 基因的中间区(M 区)和信号区(S 区)。M 区有两种等位基因:称为 M1 和 M2;信号区(S 区)有 3 种等位基因:称为 S1a、S1b 和 S2,S1a 和 S1b 的位置接近但相互独立。所有 Hp 菌株的 VacA 均为 M 区和 S 区的嵌合体。因此,理论上任一 Hp 菌株可为 M 区和 S 区基因组合的 6 种基因型中的 1 种,但目前未发现含 S2/m1 的基因型。VacA 的基因型与 VacA 毒素的表现型相关,通常 S2/m2 菌株无毒素产生,S1/m1 菌株能产生高毒素,S1/m2 菌株的毒素产生介于两者之间。Hp 的 VacA 基因型和 CagA 基因有关,几乎所有 S2 菌株为 CagA⁻,所有 CagA⁺ 菌株为 S1。VacA 基因所编码的 VacA 毒素和胃表面上皮的损伤有关。HpVacA 基因型是体外 VacA 活性水平的良好预测指标。

VacA 毒素的作用机制

VacA 释放后,立即和靶细胞相互作用。VacA 的空泡形成作用可以被 bafilomycin A1 所抑制和逆转,bafilomycin 是一种空泡型 ATP 酶(氢离子质子泵)的抑制剂,作用于细胞膜结构,调节 H⁺ 离子通过胞膜。毒素诱导的空泡来源于细胞质的吞饮小泡。在正常情况下,由膜内折形成的吞饮小泡,是和溶酶体或高尔基体相吻合的。VacA 的作用对象 V-ATP 酶存在于后期吞饮小泡膜,一旦 VacA 和靶细胞相互作用,后期吞饮小泡不再作为吞噬的装置,而是相互融合,在 V-ATP 酶的作用下,H⁺ 不断进入吞饮小泡使之呈酸性环境,而小泡周围的碱性物质如氨,能穿过膜在酸性的吞饮小泡内离子化而被捕获,而小泡外的水在渗透压作用下进入小泡内使小泡水肿、融合,从而使细胞肿胀、膜破裂最终死亡。

在体外,VacA 诱导的细胞空泡形成作用在空泡毒素短暂接触低 pH 状态下增强,这种酸激活作用在数秒钟内可以完成。VacA 经酸激活后,在中性 pH 的情况下也能抵抗胃蛋白酶的攻击,保持其活性。有学者认为质子泵抑制剂(PPI)可能具有干扰空泡型 ATP 酶的作用,从而抑制空泡毒素的空泡形成作用,由此可解释用奥美拉唑治疗后胃窦粘膜炎症改善的现象。

VacA 还可作用于中性粒细胞(PMN)膜的 H⁺-K⁺ 泵,激活

PMN 产生超氧化物和其他代谢产物,这种激活作用在不同的 Hp 菌株之间程度不一。从消化性溃疡患者体内分离出的 Hp 菌株能通过激活 PMN 产生高浓度的氧化代谢反应产物。

细胞毒相关蛋白(CagA)和 CagA 基因

CagA 的特征和作用机制

许多学者注意到某些 Hp 亚群(约占 Hp 总数的 60%)表达一种蛋白质,其电泳范围在 120~130kD,而 Hp 的其他菌株缺乏这种蛋白质。Cover 等首次报道 100%的十二指肠溃疡患者血清中存在识别 120kD 带蛋白质的 IgG 抗体,有 60%的普通胃炎患者体内存在这种抗体。这种蛋白质称之为 CagA 蛋白(Cytotoxin-associated gene A protein),分子量约 120~140kD。许多研究证实血清抗 CagA 抗体和十二指肠溃疡的相关性。约 40%~60%的单纯性胃炎患者感染 CagA⁺菌株,而 80%~100%的十二指肠溃疡患者感染 CagA⁺菌株,胃溃疡则介于两者之间。有研究表明,CagA⁺菌株感染与慢性萎缩性胃炎及胃腺癌发生相关。CagA 蛋白在宿主体内产生免疫应答,体内出现高滴度抗体。CagA⁺菌株感染后胃表面上皮的免疫粘附因子表达增强,激活的胃表面上皮可表达细胞表面粘附受体 ELAM-1。46%感染 CagA⁺菌株的患者可检测到这类受体,有 16%的 CagA⁻患者可检测到这类受体。粘附因子的表达受到细胞因子的调节,I 类 Hp 感染后胃表面上皮分泌白细胞介素-8 (IL-8)增加。

CagA 基因的特点

编码 CagA 蛋白的基因称为 CagA,与 VacA 不同,不是每一种 Hp 菌株都拥有 CagA 基因,缺乏 CagA 基因的 Hp 菌株不表达 CagA 蛋白。CagA 基因是存在一段约 35kD 的致病基因片段的标志,在 Cag 基因区域还存在 picA 和 picB 基因,这些基因与 CagA 基因同时转录,编码 CagA 蛋白以加强细菌毒力。最近在这一区域还发现新的基因,命名为 iceA (induced by contact with epithelium),在这一位点上有两个等位基因,iceA1 和 iceA2。表达 iceA 对 Hp 和人类表面上皮的接触有上调作用,与 Hp 导致消化性溃疡的发病有关。

Hp 的毒力菌株和胃十二指肠病变的关系