

- transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclast. *Dev Cell*, 2002, 3(6): 889-901
- 6 Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*, 2007, 86(11): 1022-1033
 - 7 Srisubut S, Teerakapong A, Vatrachod T, *et al.* Effect of local delivery of a lenidronate on bone formation in bioactive glass grafting in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 104(4): e11-e16
 - 8 Jensen TB, Bechtold JE, Chen X, *et al.* Systemic alendronate treatment in proves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants. *J Orthop Res*, 2007, 25(6): 772-778
 - 9 严鹏霄, 崔维顶, 胡继坤. 阿仑膦酸钠、辛伐他汀对体外成骨细胞和破骨细胞的作用. *南京医科大学学报(自然版)*, 2009, 29(12): 1690-1693
 - 10 Romanello M, Bivi N, Pines A, *et al.* Bisphosphonates activate nucleotide receptors signaling and induce the expression of Hsp90 in osteoblast-like cell lines. *Bone*, 2006, 39(4): 739-753
 - 11 吴瑞, 王青, 范卫民, 等. 阿仑膦酸钠对人工关节磨损微粒刺激的破骨细胞分化形成的影响. *南京医科大学学报(自然版)*, 2009, 29(5): 686-690
 - 12 Rogers M J, Gordon S, Benford H L, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates[J]. *Cancer*, 2000, 88(12 suppl): 2961-2978
 - 13 Frith J C, Monkkonen J, Auriola S, *et al.* The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9): 2201-2210
 - 14 Kwak HB, Kim JY, Kim KJ, *et al.* Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(7): 1193-1198
 - 15 Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H, *et al.* Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone*, 2006, 39(5): 1107-1115
 - 16 Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res*, 1998, 77(1): 8-15

(收稿: 2010-11-14)

(修回: 2011-05-13)

经内镜放置金属支架联合局部种植化疗药物治疗胃出口恶性梗阻的临床价值

王志勇 孙丽伟 付金龙 邱冰峰 吴建良 李 丽 马菊妹 胡娇娣

摘 要 **目的** 探讨经内镜放置金属支架联合局部种植化疗药物治疗胃出口恶性梗阻的有效性和临床价值。**方法** 将胃窦癌或幽门癌并有梗阻患者 42 例, 随机分成三组, 即单纯幽门支架置入组(支架组) 12 例; 经内镜直视下放置幽门支架; 幽门支架置入联合局部注射化疗药物组(联合组) 12 例; 先放置幽门支架, 患者休息片刻后再次插镜, 根据肿瘤大小和范围, 注射 5-氟尿嘧啶 500mg 和丝裂霉素 4mg, 深度 0.5~1.0cm; 另选择同期拒绝任何支架置入及放化疗的患者作为对照组 18 例; 只予静脉或口服药物对症支持治疗。分别与第 4、8、12 周分别复查胃镜及疗效判定。**结果** 本组 24 例支架放置皆 1 次成功, 术后 24~48h 摄片示支架膨胀约 90%, 2 例术后出血, 予保守治疗而愈。术后随访 3 个月, 无支架移位发生。支架组、联合组、对照组平均通畅期分别为 51.9 天、73.2 天、23.1 天; 支架组与对照组比较($t=117.1$, $P<0.001$)、联合组与支架组比较($t=48.9$, $P<0.001$), 通畅期均明显延长, 具有显著性差异。**结论** 单纯置入支架组与支架置入联合局部注射化疗药物组疗效均明显优于对照组, 而联合组与支架组比较, 联合组通畅期明显长于单纯支架组, 说明支架置入联合局部注射化疗药物缓解患者梗阻的时间更长, 临床价值更高。

关键词 金属支架置入 胃出口恶性梗阻 局部注射 化疗药物

Value of Endoscopic Placement of Metal Stent implantation Combined with Local Chemotherapy for Malignant Obstruction of Gastric Outlet. Wang Zhiyong, Sun Liwei, Fu Jinlong, Qiu Bingfeng, Wu Jianliang, Li Li, Ma Jumei, Hu Jiaodi. Department of Digestive Diseases, The Affiliated Hospital of Hangzhou Teacher University Medical College (the Second People's Hospital of Hangzhou city), Zhejiang 310015, China

Abstract Objective To evaluate the value of endoscopic placement of metal stent implantation combined with local chemotherapy

基金项目: 浙江省医药卫生科学研究基金计划(B类)(2007B176)

作者单位: 310015 杭州师范大学医学院附属医院/杭州市第二人民医院消化科

for malignant gastric outlet obstructions. **Methods** 42 patients with antrum or pylorus cancer were randomly divided into three groups: pyloric stent alone group (stent group, $n = 12$): Endoscopic stent placement by special pylorus; pyloric stent implantation combined with local chemotherapy group (combination group, $n = 12$): first, pyloric stent placement, the patient again after a short break inserted mirror, according to tumor size and extent of injection of 5 - fluorouracil 500mg and mitomycin 4mg, depth of 0.5 - 1.0cm; other options over the same period the patients refused any treatment as control group ($n = 18$): only for intravenous or oral comprehensive support treatment. 4, 8, 12 weeks respectively, the endoscopy and efficacy were determined. **Results** 24 cases are a successful stent placement, after 24 - 48h ray showed about 90% of stent expansion, 2 cases of postoperative bleeding, to the more conservative treatment. Follow - up 3mo, no stent migration occurred. Stent group, combination group and the control group, the average patency period was 51.9d, 73.2d, 23.1d; Stent group compared with control group ($t = 117.1$, $P < 0.001$), combination group with the stent group ($t = 48.9$, $P < 0.001$) were significantly prolonged patency period with a significant difference. **Conclusion** The stent alone and stent implantation combined with local chemotherapy group was significantly better than the control group. Patency period was significantly longer in combination group compared with the stent group, indicating that local injection of stent implantation in patients with obstruction of chemotherapy drugs to extend longer, higher clinical value.

Key words Metal stent; Malignant gastric outlet obstruction; Local injection; Chemotherapy drugs

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,好发于胃窦部。胃癌及癌前病变的症状常隐匿且无特异性,因此早期胃癌很难发现,胃窦癌晚期常致幽门梗阻,即胃出口恶性梗阻,此时常伴有肿瘤浸润和远处转移,绝大多数患者已失去手术时机,而临床疗效非常有限的放疗、激光消融和化疗,需多次重复治疗,可引发频繁呕吐等不适反应,因此很多患者不愿接受。本文探讨经内镜放置金属支架联合肿瘤局部种植化疗药物来解决胃出口恶性梗阻问题,探讨二者联合的有效性和临床价值,以求达到相对长期的缓解梗阻症状,提高患者的生存质量。

材料与方法

1. 一般资料:选择笔者医院门诊或住院经内镜检查及病理诊断,确诊为进展期胃癌合并幽门梗阻的病例,并具备下列条件之一:①术前影像学检查明确有远处转移,不能行根治性手术,且患者及家属拒绝放疗及全身化疗;②既往开腹术中发现肿瘤广泛浸润胃壁,无法行胃肠吻合短路术或短路术易发生吻合口漏;③全身情况极差,经短期营养治疗无效,或伴有严重的心肺等内科疾患,不能耐受开腹手术;④幽门梗阻症状:Ⅲ级以上。将 42 例病人随机分成单纯幽门支架置入组(支架组)12 例(男性 8 例,女性 4 例,平均年龄 70 ± 14 岁);幽门支架置入联合局部注射化疗药物组(联合组)12 例(男性 7 例,女性 5 例,平均年龄 67 ± 9 岁),另选择同期拒绝任何治疗的患者作为对照组 18 例(男性 10 例,女性 8 例,平均年龄 69 ± 12 岁)。幽门支架的选择:支架(南京微创公司)近端统一设计为大漏斗型,支架远端统一设计为球型,支架直径为 22mm,长度为狭窄段的长度加 30 ~ 40mm。

2. 方法:(1)支架组:术前准备,先对食管和胃进行常规检查,胃镜进入胃窦部可见肿瘤及胃出口恶性狭窄,内镜下端通过狭窄部至十二指肠,确定狭窄部的长度和其上缘距门齿的距离,经活检钳道插入金属导丝,保留导丝退镜,沿导丝插入

带有特殊订制的支架的推送器至胃窦狭窄部,再从支架推送器下方插入胃镜并右旋转镜身约 90° ,确认支架在梗阻段位置合适后直视下释放支架。之后第 4、8、12 周分别复查胃镜及疗效判定。(2)联合组:依上述方法先行放置支架,患者休息片刻后再次插镜,进一步确定肿瘤大小和范围,充分暴露肿瘤,经活检钳道插入注射针,每隔 0.5 ~ 1.0cm 分点注射 5 - 氟尿嘧啶(5 - FU)500mg 和丝裂霉素 4mg,深度 0.5 ~ 1.0cm,注射原则为先远后近,先上后下,成线排列,反复进行,分布合理。之后第 4、8、12 周分别复查胃镜及疗效判定。

对照组:不做上述任何操作,只予静脉或口服药物对症支持治疗,第 4、8 周分别复查胃镜及疗效判定。

3. 疗效判定:患者治疗后症状消失分为 5 级:0 级为能进普食,Ⅰ级为能进软食,Ⅱ级为能进半流质,Ⅲ级为能进流质,Ⅳ级为完全梗阻不能进食。进展期胃癌合并幽门梗阻内镜治疗的疗效分为:①显效(CR):症状消失达 0 级或Ⅰ级,可测肿瘤完全消失,疗效稳定超过 1 个月,未出现新病变;②有效(PR):症状明显好转达Ⅱ级,可少于 1 个月,未出现新病变;③微效(MR):症状好转达Ⅲ级,可测肿瘤两径乘积缩小 25% ~ 50% 者,可持续 4 周,未出现新病变;④无效(NR):症状无好转或恶化,评级为Ⅳ级,可测肿瘤缩小不及 25% 或增大,有新发病变,病情恶化或死亡。

4. 统计学分析:采用 SPSS 软件包进行数据统计,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

支架组和联合组支架放置皆 1 次成功,术后 24 ~ 48h 摄片示支架膨胀约 90%。支架组:12 例,其中男性 7 例,女性 5 例,治疗前进食情况,Ⅳ级 10 例,Ⅲ级 2 例;治疗后进食情况,Ⅰ级 1 例,Ⅱ级 4 例,Ⅲ级 3 例,Ⅳ级 4 例,其中 2 例术后出血,予保守治疗而愈,术后随访 3 个月,无支架移位发生,常见并发症是恶心、呕吐,上腹疼痛等,三组间疗效及平均通畅期比较,见

表 1。

表 1 三组间疗效及平均通畅期比较

疗效	分组			合计
	支架组	联合组	对照组	
显效	1	3	0	4
有效	4	5	0	9
微效	3	3	4	10
无效	4	1	14	19
合计	12	12	18	42
平均通畅期(天)	51.9	73.2	23.1	

三组疗效比较,支架组与对照组比较, $\chi^2 = 7.9$, $P < 0.01$,具有显著性差异,表明支架组疗效明显优于对照组;联合组与对照组比较, $\chi^2 = 13.9$, $P < 0.01$,具有显著性差异;表明支架置入联合局部注射化疗药物组疗效明显优于对照组;联合组与支架组比较, $\chi^2 = 0.05$, $P > 0.05$,无统计学差异,表明支架组疗效与联合组无显著差异。

三组平均通畅期比较,支架组与对照组比较 $t = 117.1$, $P < 0.001$,具有显著性差异,表明支架组与对照组比较通畅期明显延长。联合组与对照组比较: $t = 163.0$, $P < 0.001$,具有显著性差异,表明联合组与对照组比较通畅期明显延长。联合组与支架组比较: $t = 48.9$, $P < 0.001$,具有统计学差异。表明联合组通畅期比支架组明显延长。

讨 论

胃癌仍是当今社会比较难治疗的恶性肿瘤之一。它发生在任何年龄段,其中以五六十岁居多。胃癌具有起病不易察觉,早期经常会因为无明显症状而忽视,就现在的治疗状况而言,胃癌仍是医学上未被攻克的一大难题。我国是胃癌高发国家之一,由于经济因素及传统观念等的影响,大部分患者出现临床症状才就诊,内镜检查发现的肿瘤大部分为进展期,由于发生周围及远处转移,绝大多数患者已失去手术机会。部分老年患者患有严重的心、肺及糖尿病等疾病,不能耐受手术打击,只能应用各种保守疗法,特别是术后复发转移的患者,只能行空肠造瘘维持营养,患者不能经口进食,带引流管,非常痛苦,生活质量很差。自 1992 年 Topazian 等^[1]率先报道采用金属支架治疗胃出口恶性梗阻取得成功后,国内外相继有多篇采用可膨式金属支架治疗胃出口、十二指肠和近端小肠恶性梗阻的报道,治疗效果均较满意^[2~4]。Dormann 等^[5]荟萃分析结果也发现过去对 606 例胃出口梗阻患者进行金属支架治疗成功率可达 97%

(589/609),症状缓解率可达 89% (526/589),因此利用金属内支架治疗胃窦癌幽门梗阻是一种安全、有效的非手术疗法^[6~9]。

由于支架内及支架两端肉芽组织、肿瘤生长;肿瘤未受控制的情况下支架再狭窄的发生率较高,因此最佳的预防措施为针对肿瘤的治疗,虽然全身化疗近几年来取得了飞速的发展,但全身化疗存在较大的毒性不良反应,因此国内很多学者曾采用内镜下微波治疗,动脉灌注化疗,局部注射化疗药物,激光治疗等治疗手段改善进展期胃癌患者的生活质量和生存时间,最近几年,内镜下肿瘤局部注射化疗药物成为治疗进展期胃癌的热门手段之一^[10,11],肿瘤局部注射化疗药物,尤其是化疗缓释剂,提高了肿瘤局部药物浓度及作用时间,同时也降低或避免了全身化疗常见的不良反应,这无疑为肿瘤的化学治疗提供了一条新的给药途径;因此我们设计了单纯置入订制的幽门支架患者与置入订制的幽门支架的基础上在肿瘤局部注射 5-氟尿嘧啶和丝裂霉素患者的对比研究,以期达到相对长期的缓解梗阻症状,改善胃出口恶性梗阻患者的生存质量。

本研究采用内镜下直视支架放置,支架组和联合组支架放置皆 1 次成功,支架组和联合组的平均通畅期分别为 51.9 天、73.2 天。我们发现各组患者死亡率并未出现明显差异,但通畅期幽门支架置入联合局部注射化疗药物组明显长于单纯放支架组,说明支架置入联合局部注射化疗药物缓解患者梗阻的时间更长,提示应用的价值也更大。在本研究中,支架置入联合局部注射化疗药物组与单纯放支架组总有效率分别为 66.7% 和 91.7%,虽然没有统计学差异,但考虑本研究纳入的研究例数较少,下一步我们会进一步增加样本量观察。

胃出口恶性梗阻患者支架放置的适应证和相应并发症也值得我们关注,我们通过对 24 例胃出口恶性梗阻患者放置支架观察,最常见的并发症是恶心、呕吐、上消化道出血、上腹疼痛等,本组患者支架术后 14 例出现恶心、呕吐,但一般 2~3 天后就能自行缓解,其中 2 例术后出血,予保守治疗而愈^[12,13]。2 例支架术后出现腹痛和黄疸,认为可能是支架远端位置过低,支架下缘压迫十二指肠乳头导致胆汁排泄受阻所致。

总之,利用金属内支架及支架置入联合局部注射化疗药物治疗胃出口恶性梗阻是一种微创、安全、有效的方法,而支架置入联合局部注射化疗药物虽然不

能使患者的生存率明显提高,但缓解患者梗阻的时间更长,也更具优越性,值得进一步研究推广。

参考文献

- 1 Topazian M, Ring E, Grendell J, *et al.* Palliation of obstructing gastric cancer with steel mesh, self - expanding endoprotheses. *Gastrointest Endosc*, 1992,38;58 - 60
- 2 JeongJ Y, Kim YJ,HanJ K, *et al.* Palliation of anastomotic obstructions in recurrentgastric carcinoma with the use of covered metallic-stents; clinical results in 25 patients. *Surgery*, 2004,135 :171 - 177
- 3 DelPiano M, Ballare M, Montino F, *et al.* Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc*, 2005,61:421 - 426
- 4 徐美东,姚礼庆,高卫东,等.胃出口、十二指肠和近端小肠恶性梗阻的内镜治疗. *中华消化杂志*, 2006,26(6):373 - 376
- 5 Dormann A, Meisner S, Verin N, *et al.* Self - expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy*, 2004,36(6):543 - 550
- 6 Scott - Mackie P, Morgan R, Farrugia M, *et al.* The role of metallic stents in malignant duodenal obstruction. *Br J Radiol*, 1997,70:252 - 255

- 7 王志勇,李丽,孙丽伟,等.经内镜放置金属支架治疗胃出口恶性梗阻 - 附 4 例报道. *中华消化内镜杂志*,2007,24: 389 - 391
- 8 张宁,兰克涛,孙吉芳,等.内镜下金属支架联合射频治疗幽门梗阻的临床探讨. *中华消化内镜杂志*,2006,23: 141 - 142
- 9 Kim JH, Song HY, Hu HT, *et al.* Palliative treatment of malignant gastric outlet obstructions with a large - diameter metallic stent: prospective preliminary study. *J Vasc Interv Radiol*, 2010,21(7):1125 - 1128
- 10 张敏,李明忠,汪波,等.内镜下化疗缓释粒子植入治疗消化道肿瘤四例. 2009,34:95
- 11 史小筠,李柏泉,刘迎利,等.内镜下羟基喜树碱治疗中晚期胃癌食管贲门癌 20 例临床观察. *中国实用内科杂志*,2003,23(27): 432
- 12 杨军,魏波,江漪,等.胃镜直视下植入钛镍记忆合金带膜支架治疗食管恶性梗阻. *江西医药*,2010,45(2):146 - 147
- 13 Huang Q, Dai DK, Qian XJ, *et al.* Treatment of gastric outlet and duodenal obstructions with uncovered expandable metal stents. *World J Gastroenterol*, 2007,13(40):5376 - 5379

(收稿:2010 - 09 - 26)

(修回:2011 - 07 - 04)

一株引起无菌性脑膜炎柯萨奇 B 组 3 型病毒的分离和 VP1 基因分析

李 华 杨卉娟 柯华昕 陈俊英 施海晶 孙强明 马绍辉

摘 要 **目的** 对一株从无菌性脑膜炎患者中分离到的柯萨奇 B 组 3 型病毒(coxsackie virus B3, CVB3)分离株 KMA103 - 09 进行 VP1 区的基因特征分析。**方法** 采用 Hep - 2、RD 细胞对患者粪便标本进行病毒分离,肠道病毒组合血清进行鉴别,反转录 - 聚合酶链反应(RT - PCR)扩增病毒目的片段,测序后进行 VP1 基因分析,用 Mega4.1 等软件分析处理。**结果** 肠道病毒组合血清鉴别为柯萨奇病毒 B 组 3 型(Cox. B3),从病毒性脑膜炎患者粪便标本中,分离到 CVB3,其 VP1 区的核苷酸长度为 849bp,未发现核苷酸插入与丢失。与山东 04433/SD/CHN/2004/CB3 株、山东 05280/SD/CHN/2005/CB3 株及山东 YZ127/SD/CHN/2005/CB3 株氨基酸同源,与其余国内分离株同源性高于 99.29%,与国外毒株的同源性为 95.41% ~ 96.47%。在进化树上与 AM06HZ/SD/CHN/2006/CB3 株显示在同一个分支上。**结论** 分离的肠道病毒为柯萨奇病毒 B 组 3 型(Cox. B3),分离株(KMA103 - 09) VP1 区变异较小。

关键词 无菌性脑膜炎 柯萨奇病毒 B 组 3 型(Cox. B3) VP1 基因

Analysis of VP1 Gene of a Coxsackie B3 Strain KMA103 - 09 Isolated from Aseptic Meningoencephalitis Patient. Li Hua, Yang Huijuan, Ke Huaxin, *et al.* Institute of Medical Biology, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Yunan 650118, China

Abstract Objective To analyze the genetic characterization of the VP1 gene of Coxsackie B3 virus(named KMA103 - 09) causing meningitis. **Methods** The specimens of stool were isolated in Hep - 2, RD and Vero cell lines. Viral RNA was extracted and the VP1 gene was amplified using RT - PCR and sequenced. The sequence of the VP1 gene was compared with VP1 gene sequences of other Cox-