

脏进入修复再生阶段,新生的肝细胞发挥功能,OX40 表达水平逐渐降低,但仍高于正常对照组,提示 OX40 的高表达参与体内炎症反应和组织损伤,且与机体的免疫状态密切相关,在急性肝衰竭发病过程中起关键作用。

不仅如此,研究表明 OX40 通过与 OX40L 特异性结合,形成的 OX40/OX40L 信号通路是细胞因子信号转导的重要通路之一,是诱导产生炎症反应介质生成的一个重要途径。业已证实 OX40 广泛参与了细胞应激、生长、增殖、分化、凋亡等多种生物学效应,在介导抗感染免疫、自身免疫性和肿瘤免疫等疾病中均发挥重要作用。我们在采用 D - Gal 联合 LPS 腹腔注射成功制备 SD 大鼠急性肝衰竭模型基础上,观察到 OX40 在急性肝衰竭早期开始上升,并随着肝损伤程度加重增加,肝功能损害越明显,OX40 表达越多,对揭示肝脏坏死、急性肝衰竭的发生发展具有重要意义。但 OX40 在急性肝衰竭发病机制中具体影响及 OX40 对体内炎症反应的特异性调控作用尚缺乏了解。因此,有关 OX40 与急性肝衰竭发病机制的关系还有待进一步深入研究,通过阻断体内 OX40 的作用抑制 T 细胞总数下降,减少炎症因子释放,可能将为治疗急性肝衰竭提供一个新策略。

参考文献

- 1 Nguyen NT, Banskota AH, Tezuka Y, *et al.* Hepatoprotective effect of taxiresinol and (7'R) - 7' - hydroxylariciresinol on D - galactosamine and lipopolysaccharide - induced liver injury in mice [J]. *Planta Med* 2004, 70: 29 - 33

- 2 Sugamura K, Ishii N, Weinberg AD. Therapeutic targeting of the effector T - cell costimulatory molecule OX40 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(6): 420 - 431
- 3 谢知兵, 李年丰. 重型肝炎 CD4⁺ 及 CD8⁺ 淋巴细胞亚群的检测和意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(6): 587 - 588
- 4 Croft M, So T, Duan W, *et al.* The significance of OX40 and OX40L to T - cell biology and immune disease [J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 173 - 191
- 5 Soroosh P, Ine S, Sugamura K, *et al.* Differential requirements for OX40 signals on generation of effector and central memory CD4⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5014 - 5023
- 6 So T, Croft M. Cutting edge: OX40 inhibits TGF - beta - and anti-gendriven conversion of naive CD4 - T cells into CD25⁺ Foxp3⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2007, 179(3): 1427 - 1430
- 7 Rutherford AE, Hynan LS, Borges CB, *et al.* Serum apoptosis markers in acute liver failure: a pilot study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(12): 1477 - 1483
- 8 Lv S, Song HL, Zhou Y, *et al.* Tumour necrosis factor - alpha affects blood - brain barrier permeability and tight junction - associated occluding in acute liver failure [J]. *Liver Int*, 2010, 30(8): 1198 - 1210
- 9 Ruby CE, Weinberg AD. OX40 - enhanced tumor rejection and effector T cell differentiation decreases with age [J]. *J Immunol*, 2009, 182(3): 1481 - 1489
- 10 Ishii N, Takahashi T, Soroosh P, *et al.* OX40 - OX40 ligand interaction in T - cell - mediated immunity and immunopathology [J]. *Advances in Immunology*, 2010, 105: 63 - 98
- 11 夏仁品, 卢立春, 赖威, 等. 针对 OX40 小于扰 RNA 供体转染抗大鼠肝移植排斥反应 [J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(7): 860 - 862

(收稿日期: 2012 - 05 - 26)

(修回日期: 2012 - 06 - 11)

NBI - ME 对病变表面微血管分型在 诊断结直肠早期肿瘤中的意义

刘宇虎 陈桂权 钟 东 傅利萍 陈晓春 李志坚 陈荣国 张志坚 柳 娟

摘 要 目的 通过窄带成像放大内镜技术 (NBI - ME) 对结直肠病变表面微血管形态进行观察分型, 研究 NBI - ME 对检出早期结直肠肿瘤性病变的价值。**方法** 肠镜检查发现新生性病变后, 用 NBI - ME 模式观察病变表面微血管形态并进行分型, 所有病变均在内镜下切除或手术切除, 将 NBI - ME 判断病变的性质与病理诊断结果比较。**结果** NBI - ME 在 2115 例患者中发现新生性病变 2778 个, MP - 0 型诊断为炎性息肉的准确率为 97.4%, MP - I 型诊断为增生性息肉的准确率为 93.3%, MP - II

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助项目 (B2005089); 东莞市科技计划项目 (2008105150018)

作者单位: 523059 广东省东莞市人民医院消化科 (刘宇虎、陈桂权、陈晓春、李志坚、陈荣国、张志坚、柳娟); 南方医科大学中西医结合医院 (钟东); 广东省东莞市人民医院病理科 (傅利萍)

通讯作者: 刘宇虎, 电子信箱: liuyuhu@126.com

型诊断为管状腺瘤准确率为 97.2%,MP-Ⅲ型诊断为绒毛状腺瘤准确率为 98.3%,MP-Ⅳ型诊断为绒毛状-管状腺瘤准确率为 94.5%,MP-V 型诊断为高级别上皮内瘤变准确率为 96.9%,MP-VI 型诊断为黏膜内癌准确率为 90.9%,MP-VII 型诊断为浸润癌准确率为 88.0%,MP-VIII 型诊断为进展期癌准确率为 100.0%。NBI-ME 对病变表面微血管形态判断肿瘤性病变的准确性为 98.8%,敏感度为 99.2%,特异性为 94.9%。结论 NBI-ME 内镜技术病变表面微血管形态分型,对判断病变是否是肿瘤性病变的准确率高,对早期结直肠肿瘤或结直肠癌的病理诊断预测准确率高,NBI-ME 将成为发现结直肠早期肿瘤的更有效的内镜检查方法。

关键词 结直肠 肿瘤 窄带成像 放大内镜 微血管形态

Significance of Microvascular Pattern Classification by Narrow Band Imaging Combined with Magnifying Endoscopy in the Early Colorectal Tumors Diagnosis. Liu Yuhu, Chen Guiquan, Zhong Dong, Fu Liping, Chen Xiaochun, Li Zhijian, Chen Rongguo, Zhang Zhijian, Liu Juan. Department of Digestive Diseases, Dongguan People's Hospital, Guangdong 523059, China

Abstract Objective To classify the microvascular patterns(MP) on the surface of colorectal lesion or tumor with the technique of Narrow Band Imaging combined with Magnifying Endoscopy (NBI-ME), and explore the potential clinical significance of MP classification in the early colorectal tumors diagnosis. **Methods** With NBI-ME technique, the MP on the surface of colorectal neogenesis lesions were recorded and classified. All of the neogenesis lesions were resected endoscopically or by surgery. The data achieved by NBI-ME were compared with histopathology diagnosis to assess the accuracy, sensitivity and specificity of NBI-ME on the early colorectal tumors diagnosis. **Results** A total of 2778 neogenesis lesions were detected in 2115 patients by NBI-ME, which were classified to 9 subtypes from type MP-0 to type MP-VIII. Compared with histopathology diagnosis, we found 97.4% of MP-0 fall into inflammatory polyps. Moreover, 93.3% of MP-I, 97.2% of MP-II, 98.3% of MP-III, 94.5% of MP-IV, 96.9% of MP-V, 90.9% of MP-VI, 88.0% of MP-VII and 100.0% of MP-VIII fall into proliferative polyps, tubular adenoma, villous adenoma, villous-tubular adenoma, high-grade adenoma, intramucosal carcinoma, slightly invaded submucosal cancer and advanced cancer respectively. Taken together, the accuracy, sensitivity, specificity of the microvascular patterns (MP) by NBI-ME on the colorectal tumors diagnosis was 98.8%, 99.2% and 94.9% respectively. **Conclusion** The diagnostic accuracy of MP classification by NBI-ME technique was significantly higher, it is a prospective strategy for early colorectal tumors.

Key words Colorectum; Neoplasm tumor; Narrow band imaging (NBI); Magnifying endoscopy (ME); Microvascular patterns (MP)

发现早期结直肠癌和癌前病变,在结直肠癌筛查中非常重要,早期内镜下微创切除是结直肠癌防治最有效的方法。NBI-ME 是窄光谱成像技术(narrow-band imaging, NBI)结合高分辨放大技术(magnifying endoscopy, ME)的新型内镜诊治技术,NBI-ME 采用了符合黏膜组织及色素光谱特性的窄波光,再结合高分辨放大内镜技术,能对黏膜病变表层结构和微血管形态(microvascular patterns, MP)进行对比观察,加强图像的对比性,显示出色的可视性,以提高早期肿瘤的检出率和准确率。

资料与方法

1. 临床资料:2008 年 6 月~2011 年 8 月,经 NBI-ME 检查和治疗的病人 2115 例,男性 1312 例,女性 903 例,年龄 3~91 岁,平均年龄 65 岁。通过辨认阑尾孔、Y 型盲肠皱襞和回盲瓣结构,以及进入末端回肠来证实插镜到达回盲部。每例病人发现结直肠病变从 1 至 19 个不等,共发现 2778 个病变。

2. 设备与材料:电子肠镜为 Olympus 主机;CF-H260AZI 可变硬度肠镜;NBI 系统和 ME 放大系统;高频电刀为 Olympus PSD-30 型;一次性黏膜下注射针、一次性电圈套器、带刺电圈套器、尼龙绳、五爪钳、钛夹、针刀均为 Olympus 公司产

品。

3. 检查对象:疑有结直肠肿物或息肉病变并愿意进行肠镜检查 and 治疗的门诊病人和住院部消化内科、肛肠科、普外科、肿瘤外科的住院患者被纳入本研究。排除对象为炎症肠病如溃疡性结肠炎、克罗恩病等,有家族史的大肠腺瘤性息肉病、P-J 综合征,肠道准备欠佳影响观察以及未送达回盲部的患者。

4. 检查和治疗方法:患者在检查前 4h 口服复方聚乙二醇电解质散 2 包做肠道清洁,所有患者进镜前予常规肌内注射屈他维林 40mg。检查方法为常规观察模式下进镜至回盲部和末端回肠,通过对全结肠进行普通光镜检查。发现病变后,先光镜及光镜放大功能观察病变整体形态,再转换 NBI-ME 观察病变形态,以及病变表面茶褐色网状微血管形态结构(MP),对血管结构形状分型。征得病人同意后,对病变分别进行内镜下息肉电凝电切术(PSD)、内镜下黏膜切除术(EMR)或内镜下黏膜分片切除术(EMPR)、内镜下黏膜剥离术(ESD)等内镜下微创电切除术,确诊为浸润癌和进展期癌的病人行外科手术治疗,内镜下电切及外科手术标本送病理检查,最后诊断以病理诊断为准。

5. 微血管形态分型标准:MP 分型标准在参考佐野等、樱田等、田中等方法的基础上,按临床工作的实用性,将 MP 分为 MP-0 型、MP-I 型、MP-II 型、MP-III 型、MP-IV 型、

MP - V 型、MP - VI 型、MP - VII 型、MP - VIII 型^[1-3]。

6. 统计学方法: SPSS 13.0 统计软件, 采用四格表精确计算法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NBI - ME 病变表面 MP 分型: 依据病变有无微血管及其形态, 按以下分型: MP - 0 型: 无明显异常微血管结构。MP - I 型: 微血管呈规则的 6 角形蜂窝样改变; MP - II 型: 微血管呈规则长圆和(或)长条状改变; MP - III 型: 表面光滑, 微血管呈粗而密集的脑回状、有树枝状分叉改变; MP - IV 型: 表面呈粗颗粒状, 微血管呈卵圆状; MP - V 型: 微血管呈稍不规则和密度均匀的改变, 可相互融合; MP - VI 型: 微血管呈较规则蚓状新生微血管; MP - VII 型: 表面粗糙或不规则颗粒状改变, 排列混乱和稀疏的异常微血管, 或出现无微血管区 (avascular area, AVA); MP - VIII 型: 髓样无结构或粗颗粒状, 有或无稀疏的不规则微血管, 中央有坏死, 有血管网破坏出血。

2. NBI - ME 微血管形态判断病变性质与病理诊断的比较: NBI - ME 模式下, 结直肠黏膜血管被清晰地展现出来, 正常结直肠黏膜表层的毛细血管显示为棕褐色, 黏膜下的小静脉显示为蓝绿色或青色。在 2778 个病变中, NBI - ME 诊为炎性息肉的病变, 经病理诊断, 几乎全部为炎性息肉, pit 属 II 型, 无明显异常微血管结构 (图 1A), 因此微血管分型为 0 型。NBI - ME 技术下, MP 判断病变性质与组织病理诊断比较的准确率如下: MP - 0 型 78 个, 病理诊断为炎

性息肉 76 个, 管状腺瘤 2 个, MP - 0 型诊断为炎性息肉的准确率为 97.4%; MP - I 型 120 个, 病理诊断为增生性息肉 112 个 (图 1B), 管状腺瘤 6 个, 绒毛状腺瘤 2 个, MP - I 型诊断为增生性息肉的准确率为 93.3%; MP - II 型 566 个, 病理诊断为管状腺瘤 549 个 (图 1C), 增生性息肉 7 个, 绒毛状腺瘤 3 个, 绒毛状 - 管状腺瘤 7 个, MP - II 型诊断为管状腺瘤准确率为 97.2%; MP - III 型 701 个, 病理诊断为绒毛状腺瘤 689 个 (图 1D), 管状腺瘤 10 个, 黏膜内癌 2 个, MP - III 型诊断为绒毛状腺瘤准确率为 98.3%; MP - IV 型 1086 个, 病理诊断为绒毛状 - 管状腺瘤 1059 个, 增生性息肉 5 个, 管状腺瘤 11 个, 幼年性息肉 7 个, 间质瘤 3 个, 纤维神经血管瘤 1 个, MP - IV 型诊断为绒毛状 - 管状腺瘤准确率为 94.5%; MP - V 型 131 个, 病理诊断为高级别上皮内瘤变 127 个 (图 1E), 绒毛状腺瘤 1 个, 黏膜内癌 3 个, MP - V 型诊断为高级别上皮内瘤变准确率为 96.9%; MP - VI 型 11 个, 病理诊断为黏膜内癌 10 个 (图 1F), 高级别上皮内瘤变 1 个, MP - VI 型诊断为黏膜内癌准确率为 90.9%; MP - VII 型 25 个, 病理诊断为浸润癌 22 个 (图 1G), 直肠类癌 2 个, 脂肪瘤 1 个, MP - VII 型诊断为浸润癌准确率为 88.0%; MP - VIII 型 60 个, 病理诊断为进展期癌 60 个 (图 1H), MP - VIII 型诊断为进展期癌准确率为 100.0%。由此表明, 经 NBI - ME 由表面微血管形态判断病变性质与病理诊断有高度的一致性。

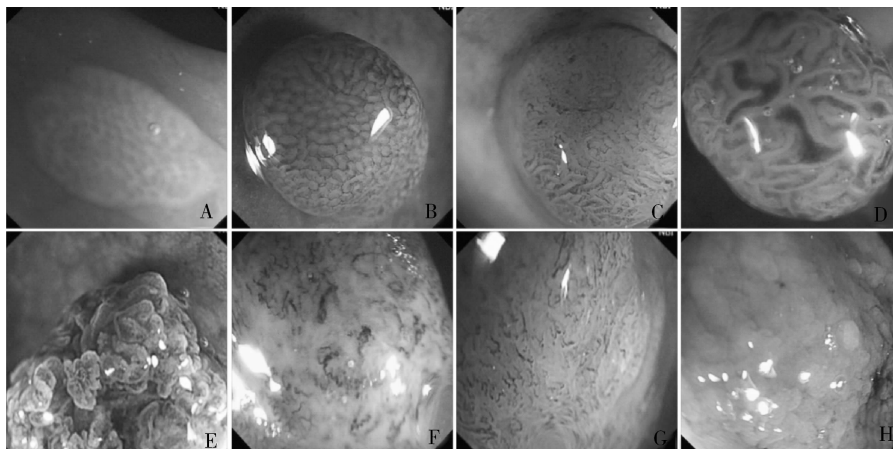


图 1 NBI - ME 病变表面微血管形态

A. 无异常微血管; B. 规则的 6 角形蜂窝样微血管; C. 规则长圆或长条状微血管; D. 粗而密集的脑回状, 树枝状分叉微血管; E. 不规则和密度均匀的微血管; F. 蚯蚓状新生微血管; G. 稀疏的异常微血管; H. 髓样或颗粒状无微血管区

3. NBI - ME 微血管形态判断肿瘤性病变的准确性: 表 1 显示, NBI - ME 对病变表面微血管形态的观

察, 判断肿瘤性病变的准确性 98.8%, 敏感度 99.2%, 特异性 94.9%, 结果表明微血管形态对检出

结直肠早期肿瘤有重要价值。

表 1 NBI－ME 微血管形态判断病变性质的准确性

病理诊断	NBI－ME 微血管形态判断		合计
	肿瘤性	非肿瘤性	
肿瘤性	2559	11	2570
非肿瘤性	20	188	208
合 计	2579	199	2778

讨 论

消化道内壁黏膜上毛细血管内的血色素拥有很强的吸收窄波光的能力,通过血色素的强吸收和黏膜表面的强反射形成的鲜明对比,NBI 能够强调血管和黏膜表面的细微变化,将微血管形态和黏膜表面构造清晰地显示出来。ME 可精确观察消化道黏膜微细结构的组织学改变,观察病灶微小构造以及病变表面微血管形态。NBI－ME 模式下,血管形态和黏膜结构被清晰地展现出来,黏膜表层的毛细血管显示为棕褐色,黏膜下的小静脉显示为蓝绿色,因而 NBI－ME 使结直肠黏膜病变的表面结构及血管网、毛细血管形态更加清晰可见,能提高消化道黏膜表面结构的观察水平,通过 NBI－ME 观察微血管形态(MP)可鉴别肿瘤性病变或非肿瘤性病变,NBI－ME 的 MP 分型比 pit pattern 分型更有优势,有助于及早发现结直肠癌前病变和早癌^[4-6]。NBI－ME 技术已证明能明显提高肿瘤性微小病变和平坦性病变的检出率,并能更清晰显示所见病变的边界、表面结构和微血管形态,有利于内镜下初步判断病变性质,能提高肿瘤性病变的诊断准确率,对判断肿瘤性病变或非肿瘤性病变的准确率比普通内镜和色素染色内镜高,敏感性更强^[7-9]。有学者认为 NBI－ME 还可以从病变表面微血管形态了解早期大肠癌浸润的深度,NBI－ME 对 MP 分型是判断结直肠肿瘤浸润深度的有效方法,对是否进行内镜下微创治疗或外科手术治疗作出更合理的选择^[10]。

本研究结果表明,将 MP 分为 MP－0 型、MP－I 型、MP－II 型、MP－III 型、MP－IV 型、MP－V 型、MP－VI 型、MP－VII 型、MP－VIII 型临床较实用,MP 各型对病变性质的判断与病理诊断有较高的一致性,准确率在 88%~100%,能较准确判断病变的性质。整组资料判断肿瘤性病变的准确性为 98.8%,敏感度为 99.2%,特异性为 94.9%,说明 NBI－ME 对判断病变是否是肿瘤性病变有很高的准确性、敏感度和特异

性,对肿瘤性病变判断准确率高。另一方面,MP－V 型诊断为高级别上皮内瘤变准确率为 96.9%,MP－VI 型诊断为黏膜内癌准确率为 90.9%,MP－VII 型诊断为浸润癌准确率为 88.0%,MP－VIII 型诊断为进展期癌准确率为 100%,也说明 MP 分型对肿瘤黏膜下浸润程度和进展期的判断也较准确,与国外的报道相似,是确定是否内镜下治疗的重要依据。我们对发现的全部病变施行 PSD、EMR、EPMR、ESD 等内镜下治疗,部分病人进行外科手术治疗,取得满意的临床疗效,内镜下治疗的全部病例随访均无复发。因此,NBI－ME 将成为检出和鉴别结直肠肿瘤性病变的新的更有效的方法,及早检出肿瘤性病变或早期结直肠癌有助于提高内镜下可切除或可手术切除的可能性,对结直肠癌的防治有重要意义。

参考文献

- 1 佐野寧,堀松高博,片桐敦,他. Narrow band imaging (NBI) colonoscopyを用いた大腸腫瘍の微細血管診断学[J]. 消化器内視鏡, 2005, 17: 2129－2138
- 2 樫田博史,和田祥城,水野研一,他. 拡大内視鏡観察－Pit pattern, NBIを含めて[J]. 消化器内視鏡, 2007, 19: 423－428
- 3 田中信治,平田真由子,岡志郎,他. 大腸腫瘍性病変に対するNarrow Band Imaging(NBI)の有用性[J]. 胃と腸, 2008, 43: 881－891
- 4 Hirata M, Tanaka S, Oka S, *et al.* Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification[J]. Gastrointest Endosc, 2007, 66(5):945－952
- 5 Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, *et al.* Meshed capillary vessels by use of narrow－band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps[J]. Gastrointest Endosc, 2009,69(2):278－283
- 6 Okamoto Y, Watanabe H, Tominaga K, *et al.* Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification: including comparison with magnifying chromoendoscopy[J]. Dig Dis Sci,2011,56(2):532－538
- 7 刘宇虎,陈桂权,钟东,等. NBI－ME 内镜技术在结直肠早期肿瘤诊治中的价值[J]. 中国医学创新,2011,8(6):1－3
- 8 柳娟,刘宇虎,吴清时,等. 染色内镜及放大内镜在大肠侧向发育型肿瘤诊治中的价值[J]. 实用预防医学,2009,16(3):646－648
- 9 Chiu HM, Chang CY, Chen CC, *et al.* A prospective comparative study of narrow－band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia[J]. Gut,2007,56(3):373－379
- 10 Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, *et al.* Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms[J]. BMC Gastroenterol, 2010,10:33

(收稿日期:2012－04－20)
(修回日期:2012－05－21)