论著

文章编号:1000-5404(2014)08-0816-05

上消化道间质瘤的随访及侵袭危险性的相关因素分析

周 雪,陈 瑶,吴 玥,彭贵勇 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军消化病研究所)

[摘要] **目的** 通过分析上消化道间质瘤内镜及超声内镜特点与侵袭危险性的关系,及随访上消化道间质瘤患者的临床结果,探讨内镜预测上消化道间质瘤的侵袭危险性的价值及如何选择不同的处理方式。**方法** 回顾性分析2003年3月至2011年12月经超声内镜(endoscopic ultrasound,EUS)诊断为上消化道间质瘤的292例患者的临床资料,对手术和内镜切除的标本行病理检查明确其侵袭危险性,并分析其胃镜及超声内镜影像特点与侵袭危险性的关系。对部分上消化道间质瘤患者行胃镜及超声内镜随访观察其肿瘤变化情况。**结果** 肿瘤大小,表面、回声、形态、边界这5个内镜特征与侵袭危险性相关。肿瘤大于3 cm,尤其是肿瘤表面出血溃烂、回声不均、形态不规则、边界不清的内镜和超声特点提示肿瘤有中度和高度侵袭危险性。肿瘤小于3 cm,表面光滑、均匀低回声、形态规则、边界清楚的内镜及超声特点提示其侵袭危险性较低。对非手术患者平均随访24个月,≤1 cm组、1~2 cm组、2~3.5 cm组的肿瘤增长率分别为0.8%、8.8%及12.5%。**结论** 内镜与超声内镜可预测上消化道胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,GIST)的侵袭危险性。≤2 cm的上消化道GIST,其恶性潜能较低,宜选择保守治疗,可定期临床随访,2~3 cm的GIST恶性潜能介于低度和中度之间,可进行密切随访或外科及内镜切除,大于3 cm的GIST恶性潜能较高,应采取外科或内镜切除。

[关键词] 胃肠道间质肿瘤;超声胃镜;侵袭,肿瘤;随访

[中图法分类号] R181.32;R730.4;R735 [文献标志码] A

Analysis of related factors of tumors invasion risk in patients with upper gastrointestinal stromal tumors

Zhou Xue, Chen Yao, Wu Yue, Peng Guiyong (Insititute of Gastroenterology Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** By analyzing the endoscopic and endosonographic features of upper gastro intestinal stromal tumors and their relation with tumor invasion risks, as well as following-up the clinical outcomes of patients, to evaluate endoscopy measures for prediction of tumor invasion risks and different treatment choices. **Methods** The clinical data of 292 patients with upper gastrointestinal stromal tumors diagnosed by endoscopic ultrasound (EUS) in our institute from March 2003 to December 2011 were analyzed retrospectively. The surgical and endoscopic resection specimens were subjected to pathological examination to clarify its invasion risk. The relation between the endoscopic and endosonographic features and the malignant potential was analyzed. Some patients were followed up to observe the changes in the tumors. **Results** EUS features of tumor size, surface, echo, shape and boundary showed statistically significant relation to tumor invasion risks. Tumors larger than 3 cm, especially with mucosal ulceration, non-oval shape, irregular extraluminal border and heterogeneous echo texture indicated moderate or high tumor invasion risks. Tumors smaller than 3 cm, with smooth surface, homogeneous hypoecho, regular shape and clear boundary suggested low tumor invasion risks. For non-surgical patients, follow-up results (average 24 months) showed that the tumor growth rates were 0.8%, 8.8% and 12.5% of tumor size ≤1 cm group, tumor size 1 to 2 cm group, and tumor size 2 to 3.5 cm group, respectively. **Conclusion** The endoscopic and endosonographic features of upper gastrointestinal stromal tumors can be used to predict the invasion risk. Tumors with size not greater than 2 cm have low malignant potential and can be treated conservatively with regular clinical follow-up. The tumors with size 2 to 3 cm have low to medium malignant potential, and can be treated with surgical and endoscopic resection or close follow-up. The tumors with size greater than 3 cm have high malignant potential, and need to be treated

[通信作者] 彭贵勇,电话:(023)68765185,E-mail:pgy63@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140107.2042.007.html(2014-01-07)

with surgical or endoscopic resection.

[**Key words**] gastrointestinal stromal tumors; endoscopic ultrasound; invasiveness; neoplasm; follow-up

Corresponding author: Peng Guiyong, Tel: 86-23-68765185, E-mail: pgy63@163.com

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一种具有潜在恶性的肿瘤,占消化道肿瘤的1%~2%,其中有10%~30%的GIST被认为是临床恶性的[1]。国外报道GIST的发病率为11/1 000 000~19.6/1 000 000[2-5],大多出现在胃部(50%~70%),25%~35%在小肠,5%~10%出现在结肠和直肠,出现在食管的<5%[1]。对于GIST的恶性潜能主要依据肿瘤大小、核分裂数和肿瘤位置这3个因素来进行危险分层,直径大的GIST恶性的风险较高,胃部的GIST比小肠和直肠的GIST预后好[8]。美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)和欧洲肿瘤内科学会(european society of medical oncology, ESMO)制定的临床诊断和治疗指南和其他一些地区的研究建议,对于>20 mm的原发性局部GIST予以手术切除[5-9],ESMO建议对于直肠的间质瘤,无论其肿瘤大小,都予以活检或手术切除,因为其具有较高的恶性风险[8]。然而对于直径小的上消化道GIST的诊治还不是很明确。现收集我院2003年3月至2011年12月经超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)诊断为上消化道GIST的患者的临床资料,回顾各病例的随访情况,并对行GIST切除术的患者的内镜及超声内镜特点与GIST危险分层进行对比分析,探讨内镜及超声内镜在GIST侵袭危险性的预测的价值以及如何选择上消化道GIST的处理方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随访2003年3月-2011年12月在我院经超声内镜诊断为上消化道GIST的患者,共292例(有恶性疾病或重大外伤手术史的患者不能入组)。其中男性123例,女性169例,男女比例1:1.37,年龄为15~73岁,大多年龄在43~59岁之间(50%)。临床症状主要表现为腹部不适(腹痛或腹胀)和消化道出血。

1.2 诊断

诊断标准:采用间质瘤超声内镜诊断标准:胃镜检查显示为消化道管壁隆起性病变,表面黏膜光滑,超声内镜检查显示为起源于黏膜肌层或固有肌层的低回声占位性病变。并根据胃镜和超声胃镜图像记录表面情况、肿瘤大小、回声情况以及边界。

1.3 方法

随访观察:对部分上消化道间质瘤患者进行定期随访(6、12个月及每年1次胃镜/超声内镜检查),记录并比较肿瘤大小变化情况;对手术及内镜切除者,切除标本行病理检查,记录肿瘤大小、形态,予CD117、CD34、SMA、S-100、Vim、DOG1、CK等免疫组化染色并进行有丝分裂计数,按照NCCN的危险分层标准进行分组(表1)。

表1 根据GIST大小、核分裂数和部位进行危险分层

核分裂数	大小(cm)	胃	空肠/回肠	十二指肠	直肠
≤5/50HPF	≤2	无(0%)	无(0%)	无(0%)	无(0%)
	>2, ≤5	极低(1.9%)	低(4.3%)	低(8.3%)	低(8.5%)
	>5, ≤10	低(3.6%)	中(24%)	资料不足	资料不足
	>10	中(10%)	高(52%)	高(34%)	高(57%)
>5/50HPF	≤2	无*	高(50%)*	资料不足	高(54%)
	>2, ≤5	中(16%)	高(73%)	高(50%)	高(52%)
	>5, ≤10	高(55%)	高(85%)	资料不足	资料不足
	>10	高(86%)	高(90%)	高(86%)	高(71%)

%:指疾病进展的风险(肿瘤转移或相关性死亡),HPF指高倍视野,*:病例数量很少;来源于Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Sem Diagn Pathol 2006,23:70-83.

1.4 统计学方法

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,侵袭危险性组间差异分析中,肿瘤大小应用秩和检验(方差不齐,$F=27.329$, $P=0.000$),余超声内镜特点用χ^2检验,随访情况中增长率比较也用χ^2检验。

2 结果

2.1 内镜检查结果

肿瘤位于胃部254例,食管21例,十二指肠17例。肿瘤大小在0.2~13 cm之间(≤1 cm 142例,1~2 cm 76例,2~5 cm 60例,5~10 cm12例,>10 cm 2例)。来源于固有肌层276例,黏膜肌层12例,黏膜下层4例。表面出血、溃烂39例,表面光滑253例。形态不规则32例,边界不清9例。中回声1例,中低回声3例,低回声288例。回声均匀261例,回声不均匀31例。

2.2 手术结果

内镜诊断GIST患者中有132例患者予以外科手术或内镜下切除治疗(外院行手术患者25例)。男性患者61例,女性71例,平均年龄为52岁。肿瘤大小0.4~13 cm,中位数±四分位数间距(1.5±2.5) cm。病理诊断为GIST患者88例(胃GIST 82例,十二指肠GIST 4例)。非GIST 44例,其中食管平滑肌瘤5例,食管良性纤维组织细胞瘤1例,十二指肠布氏腺瘤2例,肿瘤位于胃部的有平滑肌瘤9例,炎性纤维性息肉4例,神经鞘瘤6例,增生性息肉4例,胰腺异位3例,副脾1例,腹膜结核1例,其他恶性肿瘤8例(分别为腹腔肉瘤化癌、(肝脏包块、腹壁包块、网膜结节)低分化腺癌浸润、胃壁弥漫大B细胞型淋巴瘤、胃壁腺癌、胃壁高分化鳞状细胞癌、胃壁滤泡性淋巴瘤、胰体尾腺鳞癌累及胃、胃壁小细胞恶性肿瘤(考虑PNET或未分化GIST)。非GIST患者中表面出血、溃烂7例,形态不规则5例,边界不清3例,回声不均3例。GIST诊断准确率为67%。

2.3 GIST大小与其内镜特征及侵袭性的关系

在我院病理诊断为GIST的66例患者按照NCCN推荐的

危险分层结果示:极低度侵袭危险性13例,低度侵袭危险性40例,中度侵袭危险性10例,高度侵袭危险性3例(各侵袭危险性胃间质瘤的胃镜及超声内镜图像见图1、2)。其中4例十二指肠GIST均为低度侵袭危险性,且最大径<2 cm。根据侵袭危险性分为3组(极低危、低危、中高危),不同组间的患者其超声内镜下的特点(大小、表面情况、回声、形态、边界)有差异($P<0.05$)(表2)。低度和极低度侵袭危险性患者肿瘤直径为(1.4±0.5)~(2.7±1.1) cm,中高度侵袭危险性的患者肿瘤直径为(5.9±3.1) cm。极低危组和中高危组比差异非常显著($P=0.000$),低危组和中高危组比差异也非常显著($P=0.001$)。说明肿瘤大小与其侵袭危险性呈正相关,肿瘤小于3 cm者侵袭危险性较低,大于3 cm者侵袭危险性增高。表面特征比较中,极低危组和中高危组间的差异有统计学意义($P=0.002$),中高度侵袭危险性的患者肿瘤表面溃烂率高于极低度侵袭危险性患者。回声特征比较中,极低危组和低危组与中高危组间的差异均有统计学意义($P=0.004$,$P=0.001$),中高度侵袭危险性的患者肿瘤回声不均匀率高于低度和极低度侵袭危险性患者。形态特征比较中,极低危组和中高危组间的差异有统计学意义($P=0.015$),中高度侵袭危险性的患者肿瘤形态不规则率高于极低度侵袭危险性患者。边界特征比较中,极低危组和低危组与中高危组间的差异均有统计学意义($P=0.039$,$P=0.001$),中高度侵袭危险性的患者肿瘤边界不清楚率高于低度和极低度侵袭危险性患者。

以上结果提示,肿瘤大于3 cm,尤其是肿瘤表面出血溃烂、回声不均、形态不规则、边界不清的内镜和超声特点提示肿瘤有中度和高度侵袭危险性。肿瘤小于3 cm,表面光滑、均匀低回声、形态规则、边界清楚的内镜及超声特点提示其侵袭危险性较低。

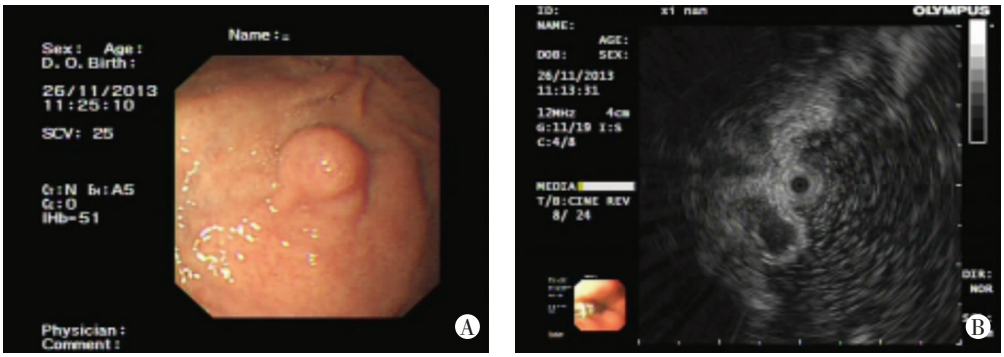
表2 不同胃肠间质瘤侵袭危险性的内镜特点

组别	n	大小 (cm)	表面		回声		形态		边界	
			光滑	溃烂	均匀	不均匀	规则	不规则	清楚	不清楚
①VLR组	13	1.4±0.5	13	0	12	1	13	0	13	0
②LR组	40	2.7±1.1	28	12	33	7	29	11	40	0
③IR+HR组	13	5.9±3.1	5	8	4	9	7	6	8	5
①③比较		$P=0.000$	$P=0.002$		$P=0.004$		$P=0.015$		$P=0.039$	
②③比较		$P=0.000$	$\chi^2=10.125$		$P=0.001$		$\chi^2=12.784$		$P=0.001$	

VLR组:极低度侵袭危险性组;LR组:低度侵袭危险性组;IR+HR组:中高度侵袭危险性组;应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,肿瘤大小比较应用秩和检验(方差不齐,$F=27.329$,$P=0.000$),余超声内镜特点①③比较用Fisher确切概率法,②③比较用χ^2检验

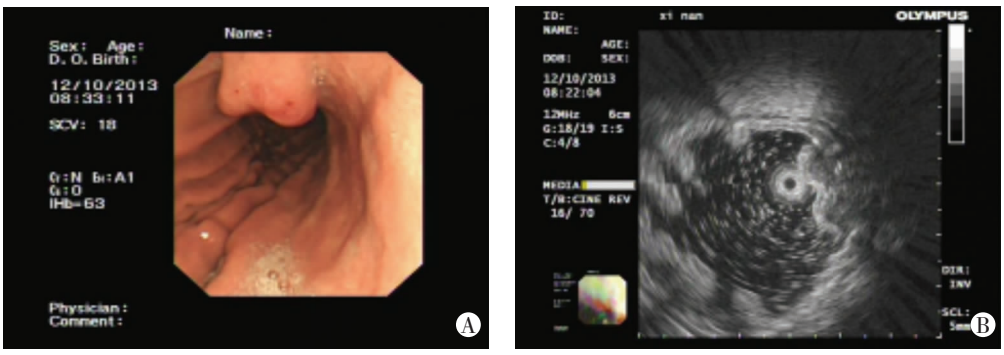
2.4 随访结果

随访171例患者,女性105例,男性66例,平均年龄为51(19~73)岁。肿瘤位于胃部144例,位于食管16例,位于十二指肠11例。肿瘤大小在0.2~3.5 cm之间,平均1.0 cm。表面溃烂1例,形态不规则1例,回声不均9例(中间点状高回声1例,中间无回声1例),边界不清楚2例。随访时间为6~105个月,中位随访时间24个月。肿瘤无增大者166例,增大者5例(3%),增大范围在0.3~1.7 cm之间(分别为1.0 cm→2.0 cm,1.3 cm→3 cm,1.5 cm→2.0 cm,1.8 cm→2.3 cm,2.2 cm→2.5 cm),其他内镜特征无改变。肿瘤增大者均位于胃部,大小为2.2 cm的患者肿瘤表面见溃疡,回声不均,其余4例均来源于固有肌层均匀低回声结构,边界清楚,表面光滑。



A:胃镜见胃体见隆起性病变,表面黏膜光滑,形态规则;B:超声内镜见来源于固有肌层低回声结构,边界清楚

图1 低度侵袭危险性胃间质瘤的胃镜与超声内镜观察



A:胃镜见胃体见不规则黏膜隆起,表面糜烂;B:超声内镜见来源于固有肌层,回声不均质低回声结构,边界不清楚

图2 中度侵袭危险性胃间质瘤的胃镜与超声内镜观察

根据肿瘤大小把患者分为3组(不包括2例死于非GIST相关性疾病的患者):①最长径≤1 cm 124例,②>1,≤2 cm 37例,③>2 cm 8例(本组肿瘤最长径3.5 cm,均值2.6 cm),随访不同时间的肿瘤大小变化情况(6、12、24、36个月、≥48个月);3组总的增长率分别为0.8%、8.1%、12.5%(表3),结果显示3组间总的增长率有统计学差异($P=0.019$),不同大小的间质瘤其增长率不同,≤1 cm的间质瘤增长率最低,2~3.5 cm的间质瘤增长率最高。

表3 不同大小胃肠间质瘤患者的随访情况

肿瘤大小(cm)	例数	复查时间										总和		
		6个月		12个月		24个月		36个月		48个月				
		+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	+	−	%
≤1	124	0	25	0	40	0	23	1	18	0	17	1	123	0.8
>1,≤2	37	0	10	0	15	2	5	0	1	1	3	3	34	8.1
>2,≤3.5	8	0	2	0	3	1	2	0	0	0	0	1	7	12.5
P值														0.019

"+"表示肿瘤增大例数,"-"表示肿瘤未增大例数,"%"表示增长率。表格中不包括2例死于非GIST相关性疾病的患者

在随访过程中有2例患者死于非GIST相关性疾病(分别死于胰腺肿瘤和COPD),有11例患者采取了手术治疗,其中男性4例,女性7例。平均年龄47岁。肿瘤大小平均为1.5(0.5~3.5) cm,其中大小≤2 cm 10例,大小为3.5 cm 1例,回声不均3例(中间无回声1例)。病检结果均为极低度、低度间质瘤或其他类型良性肿瘤。

3 讨论

超声内镜在无创的情况下能对黏膜下的病变提供重要的信息,比如肿瘤大小、来源层次、回声、边界情况等,是诊断黏膜下肿瘤的有效方法。我们对132例经超声内镜诊断为GIST患者采取了外科手术或内镜下切除治疗,最终病理诊断为GIST的患者88例,EUS诊断准确率67%。结果与文献[10]报道相近。因此,超声内镜是诊断GIST的有效方法。

GIST的最终诊断需要依靠病理学检查及免疫组化染色。然而胃镜下活检难以取得病变组织,对GIST的诊断意义不大。超声内镜引导下的针吸活检能提高GIST的诊断率,EUS-FNA结合细胞学评价GIST的敏感性为78.4%,能够使80%的病例得到有效诊断。但根据2009年中国胃肠间质瘤专家组诊断与治疗的共识意见,不适当的术前活检会导致肿瘤种植播散和出血,且大多数GIST能完整切除,不推荐术前常规活检[11]。通过分析超声内镜的特点来诊断和鉴别间质瘤及其恶性潜能,将有利于内镜医师对间质瘤的诊断和选择对间质瘤的进一步处理。我们对本组手术患者资料的研究显示,极低度和低度侵袭危险性组肿瘤直径为(1.4±0.5)~(2.7±1.1) cm,多数小于3 cm,中高度侵袭危险性的患者肿瘤直径为(5.9±3.1) cm,多数大于3 cm。极低危和低危组内镜表面黏膜光滑,溃烂较少,多数回声均匀,形态规则,边界清楚,而中高危组表面黏膜溃烂率较高,回声不均匀,形态不规则,边界不清楚常见。与戎龙[12]和郎翠翠等[13]的研究报道类似。因此,对肿瘤大于3 cm、尤其是伴有表面出血、溃烂,回声不均,边界不规则的GIST应考虑为有较高的恶性潜能,2~3 cm的GIST恶性潜能介于低度和中度之间。

在Bruno[14]和Gill等[15]的研究中,分别随访了49例和41例EUS诊断为GIST、最长径<3 cm的患者,平均随访30个月,患者的肿瘤增长率分别为10%和14%,Bruno[14]的研究中肿瘤增长患者均无内镜特征的改变,并对其中4例予以手术治疗,结果显示3例均为极低或低度侵袭危险性,1例为良性血管球瘤。Lachter等[16]随访了100例经细胞学或组织学诊断为GIST的患者,发现肿瘤>1.7 cm的患者中肿瘤增大更常见。建议对于>1.7 cm的GIST予以EUS的随访和更积极的治疗。我们对171例超声内镜诊断为上消化大GIST的患者的进行了随访,患者的肿瘤大小在0.2~3.5 cm之间,平均1.0 cm,其中≤1 cm 124例,>1 cm~≤2 cm 37例,>2 cm 8例,经过6~105个月的随访(中位随访时间24个月),肿瘤增大者仅5例,且内镜下其他特征无改变(增长率为3%,其中肿瘤≤2 cm的患者总的增长率为2.5%),大多数患者(97%)在随访中肿瘤的大小及内镜下特征均无明显改变,而且随着随访时间的延长,肿瘤也无明显增长,同时本组结果提示,不同大小的间质瘤其增长率有差异,≤1 cm的间质瘤增长率最低,2~3.5 cm的间质瘤增长率最高。因此,我们认为≤1 cm间质瘤生长稳定,无明显恶性倾向,宜选择随访。1 cm以上尤其是2 cm以上的肿瘤虽未见内镜下的恶性特征,但其增长率增高到10%左右,因此,应定期临床随访,必要时可进行EUS-FNA检查。

综上,我们认为≤2 cm的上消化道GIST,其恶性潜能较低,宜选择临床随访观察;2~3 cm的GIST恶性潜能介于低的和中度之间,可进行密切随访、EUS-FNA结合细胞学检查或外科及内镜切除,对年龄较大或身体状况较差,≤3 cm的患者可选择随访;大于3 cm的GIST恶性潜能较高,应采取外科或内镜切除。

参考文献:

[1] Chandrasekhara V, Ginsberg G G. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(6): 532-539.

[2] Goettsch W G, Bos S D, Breekveldt-Postma N, *et al*. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nationwide study[J]. Eur J Cancer, 2005, 41(18): 2868-2872.

[3] Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom J M, *et al*. Gastrointestinal

stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. Cancer, 2005, 103(4): 821-829.
[4] Chan K H, Chan C W, Chow W H, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(14): 2223-2228.
[5] Yeh C N, Hwang T L, Huang C S, *et al*. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 246.
[6] Demetri G D, von Mehren M, Antonescu C R, *et al*. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(Suppl 2): S1-S41.
[7] von-Mehren M, Benjamin R S, Bui M M, *et al*. Soft tissue sarcoma, version 2. 2012: featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(8): 951-960.
[8] Casali P G, Jost L, Reichardt P, *et al*. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4): 64-67.
[9] Kang Y K, Kang H J, Kim K M, *et al*. Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea[J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(2): 85-96.
[10] Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, *et al*. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(5): 384-392.
[11] 中国胃肠道间质瘤专家组. 中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(10): 697-702.
[12] 戎龙, 张齐联, 年卫东, 等. 胃间质瘤不同侵袭危险性的超声内镜图像特点[J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(1): 15-19.
[13] 郎翠翠, 李玉红, 董新茜. 超声内镜下胃间质瘤特征与病理诊断相关性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28(6): 305-308.
[14] Bruno M, Carucci P, Repici A, *et al*. The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultrasound survey[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(9): 821-825.
[15] Gill K R, Camellini L, Conigliaro R, *et al*. The natural history of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a multicenter endoscopic ultrasound survey[J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43(8): 723-726.
[16] Lachter J, Bishara N, Rahimi E, *et al*. EUS clarifies the natural history and ideal management of GISTs[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(86/87): 1653-1656.

(收稿:2013-11-13;修回:2013-12-19)
(编辑 王 红)

(上接815页)

2 结果

CSⅡ组治疗后FPG、2hPG[(5.2±1.0)、(7.1±1.9)mmol/L]比治疗前[(11.2±3.3)、(16.5±4.8)mmol/L]显著降低,OHA组治疗后FPG、2hPG[(5.4±1.1)、(7.3±2.0mmol/L]比治疗前[(10.9±2.9)、(16.3±5.0)mmol/L]显著降低。相比治疗前:两组治疗后PI/IRI、HOMA-IR明显降低,而HOMA B明显增高($P<0.05$);CSⅡ组治疗后hsCRP、TNF-α、IL-6均明显下降($P<0.01$);而OHA组差异不显著($P>0.05$),见表1。两组间ΔPI/IRI、ΔhsCRP、ΔTNF-α、ΔIL-6比较差异显著,同时血清慢性炎症因子水平也显著降低($P<0.05$),而ΔFPG,Δ2 hPG比较无显著差异($P>0.05$),见表2。CSⅡ组多元回归分析提示胰岛β细胞分泌质量的改善与血糖的降低以及3个炎症因子的变化成独立相关($P<0.05$)。

表2 初诊2型糖尿病两组间PI/IRI、血糖及炎症因子的比较

组别	n	ΔPI/IRI	ΔhsCRP (mg/L)	ΔTNF-α (ng/L)	ΔIL-6 (ng/L)	ΔFPG (mmo/L)	Δ2hPG (mmol/L)
CSⅡ组	83	8.5±2.0	1.0±0.5	1.3±0.3	1.8±0.2	6.7±2.3	10.2±5.1
OHA组	72	4.0±1.7[a]	0.3±0.2[b]	0.5±0.3[b]	0.5±0.2[b]	6.5±1.9	9.8±4.9

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与CSⅡ组比较

3 讨论

2型糖尿病的炎症学说认为慢性炎症因子参与了糖尿病及其并发症的发生和发展[3]。炎症和单核细胞的激活是2型糖尿病胰岛素抵抗和胰岛素分泌降低的必要条件,这两者均受异常血脂、脂肪酸以及各种脂肪因子水平的影响[4]。TNF-α和IL-6由脂肪细胞分泌并促进肝脏合成hsCRP,它们通过与肌细胞或肝细胞的同源受体结合,干扰胰岛素的信号通路,降低胰岛素敏感性,发生胰岛素抵抗。TNF-α和IL-6同时能促进胰岛β细胞的凋亡,从而减少胰岛素的分泌[5]。胰岛素具有包括抗炎在内的多种非降糖作用。

本研究两组患者的胰岛β细胞功能都有改善,但CSⅡ组更明显,尤其是反映胰岛素分泌质量的PI/IRI改善得更好,血清慢性炎症因子水平也显著降低。虽然OHA组的血糖下降程度与CSⅡ组相等,但是两组间的炎症反应却有不同的变化。因此,可以认为血清炎症因子水平下降可能不仅依赖于血糖的下降,治疗方式的不同是其主要原因之一,可能依赖胰岛素降糖外作用。同时CSⅡ的给药方式可以使患者的血糖更加稳定,减少波动,从而进一步减轻氧化应激,减少炎症反应,并最终改善胰岛β细胞功能[6]。这可能可以解释使用胰岛素强化治疗能够获得比口服降糖药更长的缓解期。

参考文献:

[1] Kramer C K, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(1): 28-34.
[2] Harrison L B, Adams-Huet B, Li X, *et al*. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial[J]. J Investig Med, 2014, 62(4): 676-686.
[3] Calle M C, Fernandez M L. Inflammation and type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(3): 183-191.
[4] Piya M K, McTernan P G, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin[J]. J Endocrinol, 2013, 216(1): T1-T15.
[5] Akash M S, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(3): 525-531.
[6] Li N, Frigerio F, Maechler P. The sensitivity of pancreatic beta-cells to mitochondrial injuries triggered by lipotoxicity and oxidative stress[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 5): 930-934.

(收稿:2013-12-12;修回:2014-03-18)
(编辑 栾 嘉)