[22] Wang G, Yuan W, Kwon TH, et al. Age-related changes in expression in renal AQPs in response to congenital, partial, unilateral ureteral obstruction in rats[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(1): 83 - 94.
[23] Atllgan D1, Parlaktas BS, Uluocak N, et al. Effects of melatonin on partial unilateral ureteral obstruction induced oxidative injury in rat kidney[J]. Urol Ann, 2012, 4(2): 89 - 93.
[24] Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, et al. Inducible nitric oxide synthase modulates hydronephrosis following partial or complete unilateral ureteral obstruction in the neonatal mouse[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(1): F62 - F71.
[25] Li ZQ, Zhang Y, Li Q, et al. Alteration of renal cyclooxygenase expression due to partial unilateral ureteral obstruction in neonatal[J]. Can Urol Assoc J, 2012: 1 - 6.

(编辑:杨 颖)

金属支架植入术治疗恶性肠梗阻进展

Progress of therapy in malignant obstruction with metallic stent

梁天伟,孙 轶,韦永成 (武鸣县人民医院外一科,广西 南宁 535010)

[关键词] 金属支架;恶性肠梗阻;姑息性治疗;并发症
[中图分类号] R574.2 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2014)04-0416-03

结直肠癌是极其常见的恶性肿瘤之一,发病率高、预后差,严重危害了人类健康。据统计 2010 年美国有 140 000 例新发结直肠癌和 52 000 患者因结肠癌而死亡[1]。中国近年来因饮食结构的变化等因素,结直肠癌的发病率和死亡率呈大幅度上升趋势[2]。在我国接受治疗的结直肠癌患者大多为中晚期,其中大部分患者存在有不同程度的梗阻。恶性肠梗阻(Malignant bowel obstruction, MBO)是指由晚期肿瘤(包括结直肠恶性肿瘤、盆腔内妇科肿瘤或者其他来源的转移性肿瘤)导致的结直肠梗阻,是晚期结直肠癌的重要合并症和死因[3]。妇科肿瘤特别卵巢肿瘤及卵巢转移性肿瘤,亦是导致 MBO 的重要病因,据报道晚期妇科肿瘤导致 MBO 的发生率在 5% ~51%[4]。因此如何有效处理 MBO 是临床面临的重要课题之一。金属支架植入目前已开始应用于治疗 MBO,取得了良好的效果。本文就金属支架植入治疗 MBO 的适应证、禁忌证、优点、并发症及疗效进行综述如下。

1 恶性肠梗阻的治疗策略

目前手术治疗 MBO 的治疗效果不确切,对术后生存质量的影响也没有肯定的结论。因此手术治疗 MBO 应该具有选择性,而非常规使用[5]。MBO 治疗力求简单有效、安全的治疗手段解除梗阻。手术方式有造瘘手术、旁路手术和减瘤手术。手术方式的选择依据缓解梗阻的有效性、患者的承受性和对预期预后的影响来决定。相关文献报道手术治疗 MBO 有 15% ~20% 的死亡率和 40% ~50% 的并发症发生率[6]。

自从 1991 年 Dohoto 等[7] 首次报道可扩张金属支架(Self-expandable metallic stent, SEMS)运用于临床治疗消化道梗阻性疾病,SEMS 已经被广泛运用于消化道梗阻,包括食管梗阻、幽门梗阻、胆道系统梗阻及结直肠梗阻[8-10]。SEMS 能够有效解除结直肠癌梗阻,其作用主要有 3 个方面:①它能过作为过渡治疗手段,解除结直肠梗阻后能够进行完善的肠道准备,在进一步进行结直肠癌根治术及一期吻合[9];②对于 MBO 患者,作为姑息性治疗的有效手段或者作为减瘤治疗的过渡手段[11];③少部分肠梗阻患者同时合并有严重心肺功能障碍,无法接受手术治疗,SEMS 由于其创伤性小可作为其最佳治疗手段。

2 金属支架植入术治疗 MBO 的适应证、禁忌证和优点

金属支架通常由镍钛记忆合金材料制成,通过内窥镜及透视监视下予以放置。SEMS 的适应证主要为:单个部位的结直肠癌梗阻且支架导丝能过穿过梗阻部位[11]。此外在冗长的乙状结肠、结肠脾曲和肝曲,SEMS 的置入难度大大增加。Xinopoulos 等[12] 和 Johnson 等[13] 均报道了由于乙状结肠和结肠脾曲的迂曲而导致 SEMS 置入最终失败。Vemulapalli 等[11] 也报道了因为肿瘤侵犯导致梗阻部位失去正常解剖结构,SEMS 无法成功置入。因此术前有效的检查如 CT、MRI 等,明确梗阻部位、梗阻程度,是非常有必要的。超低位梗阻是导致 SEMS 置入术失败的又一常见原因。Johnson 等[12] 报道超低位 MBO 置入金属支架后,容易出现支架移位而导致失败。

目前有 9 篇英文文献[11-19] 比较了 SEMS 和手术治疗 MBO 的优缺点。这些研究总共包含了 410 例 MBO 患者,其中 SEMS 组 195 例和手术组 215 例。导致 MBO 的病因最常见的为 IV 期结直肠癌,其次为卵巢癌和转移性胃癌。

SEMS 置入术治疗 MBO 的成功率为 93.9%。SEMS 治疗 MBO 的优点:①SEMS 治疗 MBO 能够有效缩短住院时间和降低医疗费用;②SEMS 创伤性小,是 MBO 患者伴有心肺功能障碍而无法耐受手术的最佳选择;③与手术相比 SEMS 并发症发生风险要低,对肿瘤晚期患者是相对安全的,虽然目前无直接

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404034
[基金项目] 广西卫生厅科研课题(Z2012706)
[收稿日期] 2014-03-05 [修回日期] 2014-03-29

的询证医学证据;④SEMS 治疗 MBO 在预期的生存时间内避免了造瘘手术,极大提高了患者生活质量。Tilney 等[20]进行的一项 Meta 分析中提出 SEMS 成功率为 92.6%,死亡率为 5.7%,而 SEMS 患者术后住院时间要比手术组患者平均减少 8 d 且 SEMS 患者需要 ICU 治疗的人数亦明显少于手术组患者。Law 等[14]报道了一项关于 SEMS 治疗 MBO 的回顾性研究,其中 SEMS 组纳入 30 例和手术组纳入 31 例患者,29 例患者成功实施了 SEMS 置入术;有 1 例患者在支架置入过程中出现了结肠穿孔并实施了急诊 Hartmann 手术,住院期间有 4 例 SEMS 患者死亡,死亡原因为晚期肿瘤和急性急性心肌梗死;有 8 例手术组患者死亡,死亡原因为心、肺、肾功能障碍和晚期肿瘤;2 组患者住院期间的并发症发生率相当;此外 SEMS 患者的住院时间明显短于手术患者的时间(分别为 4 d 和 8 d),SMES 组进入 ICU 治疗的人数同样也明显少于手术组。

3 金属支架植入术治疗 MBO 的主要并发症

SEMS 置入术的早期并发症有结直肠穿孔和出血,后期并发症有穿孔、再梗阻和支架移位。结直肠穿孔是最严重的并发症,需要急诊手术治疗,死亡率高。SEMS 置入术导致 2 种穿孔:急性和迟发性,目前报道的发生率不尽一致。Van 等[18]报道在 10 例患者实施 SEMS 置入术治疗 MBO,成功植入 SEMS 9 例,1 例因支架导丝无法通过梗阻部位而失败,有 2 例患者在置入术后 12 d 出现结直肠穿孔而死亡,病理检查提示在支架的近端出现穿孔。晚期出现 4 例穿孔患者分别发生在置入术后的 44 d、106 d、351 d 和 355 d,此外有 2 例发生支架梗阻,分别为粪性梗阻和组织长入支架而导致梗阻。Van 等[18]分析高的穿孔发生率与支架的材料和设计有密切关系。Datye 等[21]综合分析了 82 篇文章中 2 287 例接受 SEMS 置入术的患者,总体穿孔发生率为 4.9%;其中有 1 178 例患者是因为 MBO 进行 SEMS,有 650 例患者作为结直肠癌根治术的过度性治疗手段,发生穿孔的比例分别为 4.8% 和 5.4%;早期穿孔率明显高于后期,分别为 26.1% 及 11.7%;导致穿孔的原因复杂,其中直接与支架相关的穿孔和与支架无确切相关的穿孔各占 37.8% 和 31.5%,2 者比较无统计学差异。

导致穿孔的具体病因不是十分明了,可能有以下几个方面因素[11,14,18]:①技术性穿孔,如在置入过程中不顺利而采用暴力置入导丝导致的穿孔;②金属支架设计本身存在不足,如支架末端过于锋利,置入过程中支架出现成角;③置入多个支架,或者支架选择的不匹配,直径过大的支架会导致肠壁受到压迫及缺血穿孔;支架直径过小则不能成功解除梗阻;④梗阻时间过长,肠壁本身存在水肿缺血,微循环障碍,容易发生缺血穿孔。晚期穿孔的主要病因是肿瘤过度生长而导致穿孔的发生,其他的原因有肠管本身存在潜在病变而出现的穿孔。

SEMS 其他常见并发症为支架移位和再梗阻,一般发生率低,但需要二次治疗。SEMS 移位的发生率与梗阻部位关系密切。梗阻位置越低,支架越容易发生移位。再梗阻的常见原因是肿瘤在支架腔内过渡生长导致,常常需要再次置入支架。Tomiki 等[17]报道 18 例患者接受 SEMS 治疗,其中 3 例患者发生再梗阻,1 例发生支架移位,再梗阻的原因是肿瘤过度生长,1 例支架移位病例的梗阻部位为直肠。

4 金属支架植入术治疗 MBO 对生存的影响

近年来随着放化疗等非手术治疗手段的发展和临床的广泛开展,晚期肿瘤患者获得相对满意的治疗效果,晚期肿瘤患者更强调个性化治疗。虽然 SEMS 作为姑息性治疗手段,肿瘤未予以切除,但是据文献报道[12,14,17]SEMS 治疗 MBO 和手术治疗取得相似的生存效果。此外,目前关于 SEMS 联合放化疗治疗 MBO 的临床资料报道较少,无法评价其治疗效果。在关于 SEMS 治疗 MBO 的外文文献中,其中 7 篇文献[11-15,17-18]报道了 SEMS 对生存的影响。MBO 患者的预期寿命在 1 年以内,虽然结果提示减瘤手术有延长生存时间的趋势,但是和 SEMS 比较,均没有统计学意义。

5 展望

SEMS 作为姑息性治疗 MBO 是有效可行的,但是也存在一定的争议。和造瘘术比较,SEMS 治疗 MBO 的并发症的发生率和对预后的影响是否具有优势,患者术后的生存质量提高的程度等,都是需要进一步评价的。SEMS 联合放化疗的可行性,也需要进一步的评价。

[参考文献]

[1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277 - 300.

[2] 代 珍, 郑荣寿, 邹小农, 等. 中国结直肠癌发病趋势分析和预测[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(7): 598 - 603.

[3] 毛大力, 刘明强. 结肠癌并急性肠梗阻的诊断和治疗体会[J]. 局解手术学杂志, 2009, 18(5): 362 - 363.

[4] Kolomainen DF, Barton DP. Surgical management of bowel obstruction in gynaecological malignancies[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2011, 5(1): 55 - 59.

[5] Soriano A, Davis M P. Malignant bowel obstruction: individualized treatment near the end of life[J]. Cleve Clin J Med, 2011, 78(3): 197 - 206.

[6] Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, et al. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction[J]. Br J Surg, 2007, 94(12): 1451 - 1460.

[7] Dohmoto M. New method: endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis[J]. Endosc Dig, 1991, 3: 1507 - 1512..

[8] Goncalves BM, Ferreira A, Caetano AC, et al. Endoloop application for the removal of a self-expandable metallic stent (SEMS) in an esophagocolonic anastomotic stricture[J]. Endoscopy, 2013, 45 (Suppl 2): E209.

[9] Chandrasegaram MD, Eslick GD, Mansfield CO, et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction[J]. Surg Endosc, 2012, 26(2): 223 - 229.

[10] Virgilio E, Salvi PF, Balducci G. Self-expandable metallic stents in pregnant patients with obstructing colorectal cancer[J]. World J Surg, 2013, 37(9): 2254 - 2255.

[11] Vemulapalli R, Lara LF, Sreenarasimhaiah J, et al. A comparison of palliative stenting or emergent surgery for obstructing incurable colon cancer[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(6): 1732 – 1737.
[12] Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? Results of a study and cost-effectiveness analysis[J]. Surg Endosc, 2004, 18(3): 421 – 426.
[13] Johnson R, Marsh R, Corson J, et al. A comparison of two methods of palliation of large bowel obstruction due to irremovable colon cancer [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2004, 86(2): 99 – 103.
[14] Law WL, Choi HK and Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left – sided colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2003, 90(11): 1429 – 1433.
[15] Carne PW, Frye JN, Robertson GM, et al. Stents or open operation for palliation of colorectal cancer: a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival[J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(9): 1455 – 1461.
[16] Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial[J]. Anticancer Res, 2004, 24(1): 265 – 268.
[17] Tomiki Y, Watanabe T, Ishibiki Y, et al. Comparison of stent placement and colostomy as palliative treatment for inoperable malignant colorectal obstruction[J]. Surg Endosc, 2004, 18(11): 1572 – 1577.
[18] Van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left – sided colorectal cancer[J]. Endoscopy, 2008, 40(3): 184 – 191.
[19] Varadarajulu S, Roy A, Lopes T, et al. Endoscopic stenting versus surgical colostomy for the management of malignant colonic obstruction: comparison of hospital costs and clinical outcomes[J]. Surg Endosc, 2011, 25(7): 2203 – 2209.
[20] Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction[J]. Surg Endosc, 2007, 21(2): 225 – 233.
[21] Datye A and Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction--causes and contributing factors[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2011, 20(3): 133 – 140.

(编辑:周小林)

高迁移率族蛋白 1 与骨关节疾病的研究进展

Advances in research of high mobility group box-1 protein and osteoarticular diseases

邓 旭,舒 钧,浦 波 (昆明医科大学第二附属医院创伤外科,云南 昆明 650101)

[关键词] 高迁移率蛋白 1;骨关节炎;骨肉瘤
[中图分类号] R684.3 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2014)04-0418-04

高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种普遍存在于哺乳动物真核细胞内的非组蛋白,最早被发现是在 1973 年,Goodwin 等[1]利用羧甲基纤维素色谱法从小牛胸腺中分馏并进行氨基酸分析和分子量测定。但是首先有报告证明这种蛋白质在后期炎症反应中发挥着重要的功能却是在 1999 年,Wang 等[2]利用小鼠建立的内毒素血症模型,从开始检测到肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α)或白细胞介素 1(interleukin1-1,IL-1)的 8 h 后,小鼠体内开始出现 HMGB1。因其在炎症反应中出现的时间晚,持续时间长,故为晚期炎症反应提供了治疗靶标。在细胞内,HMGB1 可连接 DNA 起修饰染色体和调节转录作用,在细胞外,HMGB1 是一种促炎因子,可介导炎症反应、促进细胞分化等,具有普遍的生物学效应。近年来,不断有学者发现 HMGB1 与许多疾病的发生发展有着密切的关系,例如肿瘤、动脉粥样硬化、风湿免疫性疾病,骨关节疾病等,本文重点介绍 HMGB1 在骨关节疾病中的研究进展。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404035
[通讯作者] 舒钧,E-mail:1498245422@qq.com
[收稿日期] 2014-03-25 [修回日期] 2014-04-16

1 HMGB1 的分子结构

HMGB1 是一种核 DNA 结合蛋白,由 215 个氨基酸组成,在进化上高度保守,他作为一种转录调控的辅助因子,在哺乳动物之间具有 99% 的同源性,人类 HMGB1a 蛋白与啮齿类动物的 HMGB1 仅在 C 末端重复序列中存在 2 个氨基酸的差异[3]。HMGB1 蛋白由 3 个独立的结构域组成(A-box、B-box 和 C-box)。A-box 介于第 2 到第 79 个氨基酸之间,是肝素结合位点,该区域的作用相当于是拮抗总 HMGB1 蛋白,重组 A-box 蛋白在科研研究中可以作为 HMGB1 的拮抗剂使用,他对 HMGB1 产生竞争性抑制的作用。B-box 介于第 89 到第 163 个氨基酸之间,其所在的区域即是引起炎症反应的结构域,HMGB1 的前炎症因子活性即存在于 B-box 的前 20 个氨基酸序列,他具有促炎活性和与晚期糖化终产物受体(the receptor for advanced glycation end products,RAGE)结合的能力,A-box 和 B-box 与 DNA 非特异性结合。C-box 介于第 186 到第 215 个氨基酸之间,几乎完全由天冬氨酸和谷氨酸构成,故呈酸性,该区域的作用是