

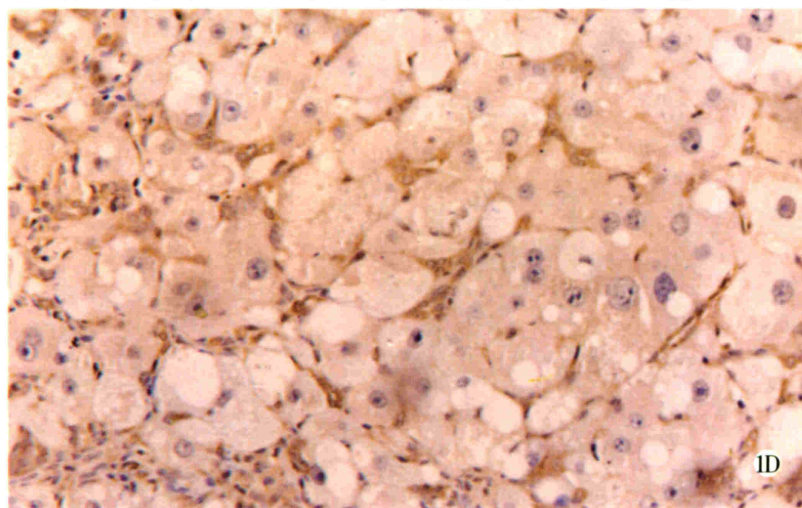
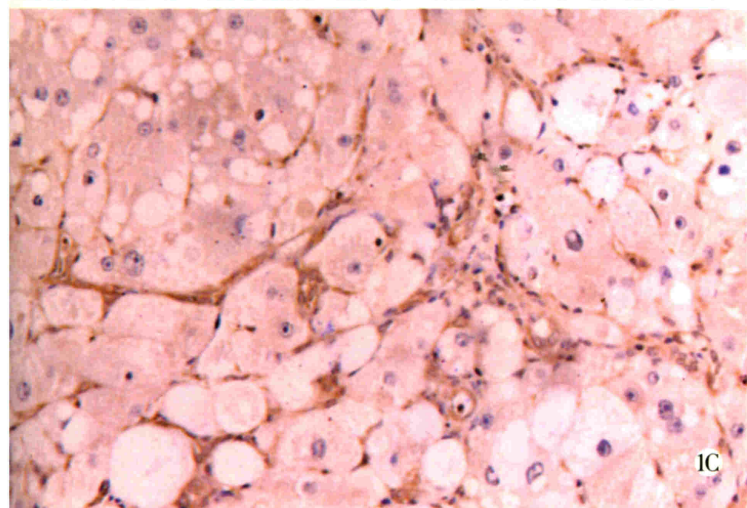
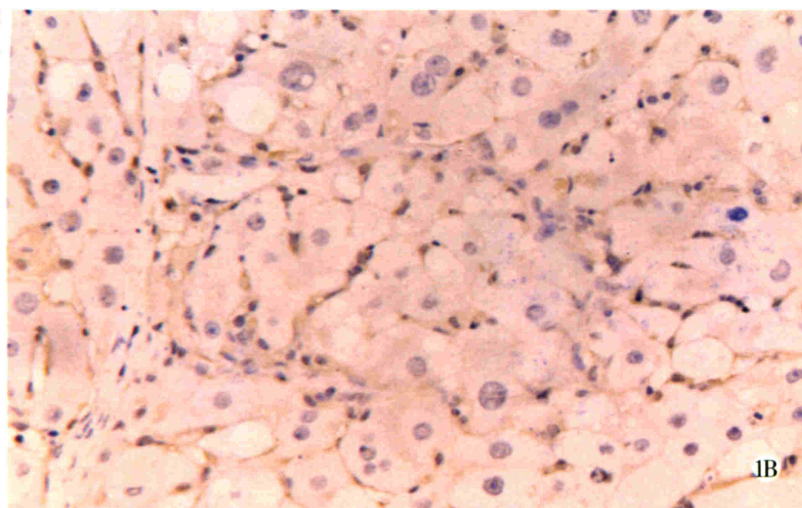
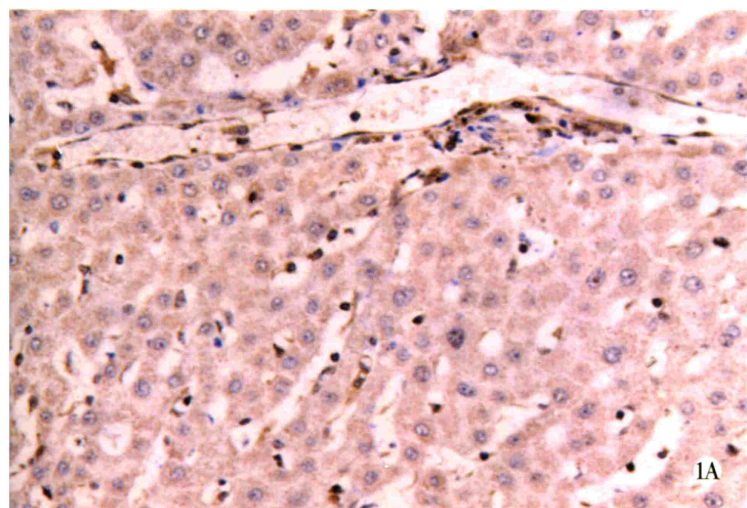
# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期

(Volume 11 Number 6)



**6/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,  
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®  
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/  
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子  
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/  
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:  
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

## ● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

|         |  |
|---------|--|
| 述 评     | 689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海  |
| 病毒性肝炎   | 693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡<br>697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和<br>701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安<br>705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 $IP_3$ 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰   |
| 肝 癌     | 708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静<br>712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超<br>716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维  |
| 基础 研究   | 719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉<br>723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新<br>726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍<br>730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才<br>733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖<br>737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真<br>741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建威,华积德<br>745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明<br>749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿<br>753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强 |
| 临床 研究   | 756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇   |
| 焦 点 论 坛 | 760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和<br>762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴<br>766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和<br>768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和<br>772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为<br>775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和<br>776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和<br>780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云<br>783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰<br>785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林<br>787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪<br>789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬<br>791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤<br>795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和   |
| 文 献 综 述 | 799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆<br>803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和<br>806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴<br>810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴   |



|      |  |
|------|--|
| 文献综述 | 815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴<br>819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚<br>823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝<br>824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元<br>827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德<br>829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰<br>831 老年人消化道急症 黄纯炽  |
| 研究快报 | 834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹<br>836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆<br>838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉   |
| 临床经验 | 841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩<br>842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光<br>844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静<br>846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学<br>848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿<br>851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群<br>853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛<br>855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝<br>856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台<br>859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平<br>861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜<br>863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松<br>865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭<br>867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华<br>870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠<br>871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地<br>873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群<br>877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞<br>875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新<br>879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强 |
| 病例报告 | 840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳  |
| 编委来信 | 707 711 江学良  |
| 投稿细则 | 附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则   |
| 封面故事 | 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才   |

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-06-15  
原刊名 新消化病学杂志

|         |           |
|---------|-----------|
| 总顾问 陈可冀 | 张金哲       |
| 黄象谦     | 张学庸       |
| 黄志强     | 赵东海       |
| 黎介寿     | 周殿元       |
| 刘耕陶     | 社长总编辑 马连生 |
| 裘法祖     | 中文编辑 潘伯荣  |
| 汤钊猷     | 王瑾晖       |
| 王宝恩     | 英文编辑 张建中  |
| 危北海     | 排版 李少华    |
| 吴孟超     | 校对 李天华    |
| 吴咸中     |           |

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail:wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话 (010)85381892  
传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局  
国外 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话:(010)85381892  
传真:(010)85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目录数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

|                |             |             |                             |                       |
|----------------|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------------|
| ISSN 1009-3079 | 邮发代号 82-262 | 国外代号 M 4481 | 国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元 | 广告经营许可证 1401004000050 |
| CN 14-1260/R   |             |             |                             |                       |

### 3 讨论

组织黏合剂 Histoacryl(德国产)化名学 N-丁基-2-氰丙烯酸盐,是一种水样固化物,与血液接触数秒钟后即产生聚合固化。经内镜注射入曲张静脉,可有效地闭塞血管和控制曲张静脉出血。吴云林 et al 曾对 10 例食管或胃静脉曲张出血三腔管压迫无效者,行紧急洗胃后注射 Histoacryl 均获成功止血,且无严重发症<sup>[2]</sup>。本组治疗 22 例,急诊止血率为 100 % (22/22),与国外文献<sup>[3]</sup>报道相仿。止血时间平均 3.8 h,止血迅速,减少了失血量;再出血率低 4.5 % (1/22),从而大大降低了手术率及死亡率。本组 Histoacryl 注射治疗后有 3 例患者诉胸骨后或剑突下疼痛,但可耐受,无需特殊处理;1 例注射止血后腹水较前明显增多,原因不明;1 例出现低热,2 d 后消失;由于 Histoacryl 快速固化,未发生类似硬化剂注射治疗后针孔渗血不止现象。文献报道, Histoacryl 联用碘化油注射后曾即时产生脑动脉卒中以及其他并发症<sup>[3]</sup>。本组治疗未出现类似的严重并发症,可能采用改良的“三明治”法<sup>[2]</sup>及注意排除注射导管中的空气有助于减少栓

塞并发症。彻底洗胃并保持视野清晰、准确穿刺出血静脉是治疗成功的关键。操作者与助手的配合也很重要,这可以减少或避免并发症和不必要的器械损坏。

研究表明,内镜下 Histoacryl 注射治疗 GV 出血止血迅速、急诊止血率高、再出血率低、疗效确切、安全性高且患者耐受性好。目前认为,组织胶注射为胃底静脉曲张活动性出血治疗的首选方法,而且是唯一可选择的有效治疗方法<sup>[4]</sup>。他以最小的创伤取得了明显的止血效果,值得临床推广使用。

### 4 参考文献

- 1 中华消化内镜学会. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案. 中华消化内镜杂志 2000;17:198-199
- 2 吴云林,钟捷,孙蕴伟,马天乐,蒋伟. 组织黏合剂 Histoacryl 治疗消化道急性出血. 中华消化内镜杂志 1998;15:90-91
- 3 Yamamoto M, Suzuki H. Endoscopic treatment for esophago-gastric varices current status in Japan. *Hepato Gastroenterol* 1997;44:637-648
- 4 李兆申,许国铭. 食管静脉曲张出血介入的治疗. 新消化病学杂志 1996;4:573-574

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 肝病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平变化

徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台

徐学刚,启东市人民医院 江苏省启东市 226200  
张美稀,平阳县中医院 浙江省平阳县 325400  
董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台,上海中医药大学附属曙光医院 上海市 200021  
项目负责人:徐学刚,226200,江苏省启东市人民医院.  
电话:0513-3315686  
收稿日期:2002-11-14 接受日期:2002-12-07

### 摘要

目的:通过观察肝病患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  变化来分析其在肝脏损伤诊治应用中的临床意义

方法:采用 ELISA 法来检测肝病患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平。

结果:肝病患者血清 TNF  $\alpha$  水平上升,而以伴细菌感染的失代偿期肝硬化患者上升最为显著。相关分析发现,血清 TNF  $\alpha$  上升与急性肝损伤(ALT、AST、AKP、GGT)指标无明显相关性,与免疫细胞激活和慢性炎症指标(PBMC 活化、 $\gamma$  球蛋白、IgG、IgA、CIC)和肝纤维化(HA)及肝再生(AFP)正相关,而与肝合成指标(白蛋白、前白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白 E)和血象(粒细胞、红细胞、血小板)和免疫应激/消耗指标(淋巴细胞 CD4+CD28+、 $\alpha$ 2 球蛋白、 $\beta$  球蛋白、补体 C3)负相关。

结论:血清 TNF  $\alpha$  在肝病的诊治应用意义有限,主要反映受内毒素等毒素刺激网状内皮系统致其激活的程度,不宜应用于肝损伤程度和治疗效果的评定。

徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台. 肝病患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平变化. 世界华人消化杂志 2003;11(6):856-858

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/856.asp>

### 0 引言

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ ) 最早认为是单核巨噬细胞产生的一炎性细胞因子,因与肿瘤患者消瘦密切相关,以前曾被作为恶液质(cachexia)因子。TNF  $\alpha$  通过其胞膜受体 TNF  $\alpha$  R I 和 TNF  $\alpha$  R II 发挥其生物学效应。既往大量临床和实验研究表明,肝炎等肝脏疾病患者肝内有大量 TNF  $\alpha$  产生并参与肝损伤的病理发生发展,与肝炎和肝硬化及肝癌发生发展密切相关<sup>[1-6]</sup>。为明确 TNF  $\alpha$  在不同类型肝脏疾病中的病理作用,为防治与 TNF  $\alpha$  密切相关肝损伤的治疗策略的制订提供合适的诊断和治疗效果评判用指标,我们采用 ELISA 法检测了 50 例肝病患者外周血浆肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平,兹报告如下并就其临床意义予以评价。

## 1 材料和方法

1.1 材料 本院肝科门诊和住院肝病患者 48 例,男 35 例,女 13 例,年龄 27-73( $37 \pm 22$ )岁,其中急性肝炎 8 例,慢性乙型肝炎活动期 12 例,慢性乙型肝炎静止/缓解期 11 例,肝炎后肝硬化活动期 11 例,恶性肿瘤 6 例(原发性肝癌 3 例,胃肠肿瘤肝转移 3 例);对照组 8 例,男 5 例,女 3 例,年龄 25-54( $36 \pm 19$ )岁,系来院门诊体检并排除心、肝、肾等重大疾患的正常健康人。

1.2 方法 (1)常规肝科检测项目:包括血常规、肝功能、免疫球蛋白、补体、血脂、透明质酸(HA)和 TNF  $\alpha$  等,其中 TNF  $\alpha$  采用 ELISA 法,试剂盒采用博力公司提供的(美国 RND SYSTEMS)进口分装试剂盒;(2)血液外周血单个核细胞胞膜 CDs 的流式细胞仪检测:包括 CD4

(FITC)、CD8(FITC)、CD28(PE)、CD25(FITC)、CD45RA(FITC)、CD45RO(FITC)单染法测定,采用美国 COULTER 公司的流式细胞仪(EPICS-XL 型)和专供荧光标记小鼠抗人 CDs 流式仪检测试剂(其中检测 CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD45RA、CD45RO 小鼠单抗克隆号分别是 UCHT1、13B8.2、B9.11、B1.49.9、CD28.8、ALB11、UCH1),由专人进行外周血单个核细胞胞膜 CDs 检测。

统计学处理 数据采用微机全部输入 SPSS 数据库,计量资料齐性检验后进行方差分析和两两比较及相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 肝病患者血清 TNF $\alpha$ 水平变化 见表 1

表 1 肝病患者血清 TNF  $\alpha$  水平变化( $\bar{x} \pm s$ , pg/ml)

|              | 急性肝炎             | 活动期慢乙肝             | 静止期慢乙肝            | 活动期肝硬化             | 原发性肝癌              | 对照组              |
|--------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| TNF $\alpha$ | $9.7 \pm 5.66^a$ | $19.3 \pm 21.02^a$ | $12.2 \pm 1.15^a$ | $393.3 \pm 319.52$ | $17.4 \pm 14.76^a$ | $6.2 \pm 3.21^a$ |

<sup>a</sup>P < 0.01 vs 活动期肝硬化,其中活动性肝硬化组中伴明显细菌感染者其血清 TNF  $\alpha$  均 > 500 pg/ml。

### 2.2 活动期肝硬化血清 TNF $\alpha$ 水平变化的特异性分析 见表 2。

表 2 活动期肝硬化血清 TNF  $\alpha$  水平变化的特异性分析

| 组别与项目                            | 活动期肝硬化特异性 |
|----------------------------------|-----------|
| 血清 TNF $\alpha$ $\geq 50$ pg/ml  | 87.5 %    |
| 血清 TNF $\alpha$ $\geq 100$ pg/ml | 100 %     |

2.3 与血清 TNF  $\alpha$  水平变化与正相关的有关指标 包括  $\gamma$  球蛋白( $\gamma$ -globulin  $R = 0.700$ ,  $P < 0.01$ )、淋巴细胞 CD4+( $R = 0.250$ ,  $P < 0.05$ )、单核细胞 CD4+( $R = 0.490$ ,  $P < 0.01$ )、单核细胞 CD8+ ( $R = 0.534$ ,  $P < 0.01$ )、粒细胞 CD8+ ( $R = 0.443$ ,  $P < 0.02$ )、淋巴细胞 CD45RA( $R = 0.247$ ,  $P < 0.05$ )、单核细胞 CD45RA+ ( $R = 0.549$ ,  $P < 0.01$ )、单核细胞 CD45RO+ ( $R = 0.517$ ,  $P < 0.01$ )、粒细胞 CD25+ ( $R = 0.319$ ,  $P < 0.05$ )、CD45Ra/CD45RO( $R = 0.251$ ,  $P < 0.05$ )、淋巴细胞( $R = 0.401$ ,  $P < 0.01$ )、IgG( $R = 0.469$ ,  $P < 0.01$ )、IgA( $R = 0.441$ ,  $P < 0.01$ )、C1C( $R = 0.407$ ,  $P = 0.05$ )、透明质酸(HA,  $R = 0.343$ ,  $P < 0.05$ )、甲胎蛋白(AFP,  $R = 0.798$ ,  $P < 0.01$ )等。

2.4 与血清 TNF  $\alpha$  水平变化负相关的有关指标 包括白蛋白(Albumin,  $R = -0.574$ ,  $P < 0.01$ )、前白蛋白(PA,  $R = -0.237$ ,  $P < 0.05$ )、 $\alpha$  2 球蛋白( $\alpha$  2-globulin,  $R = -0.459$ ,  $P < 0.05$ )、 $\beta$  球蛋白( $\beta$ -globulin,  $R = -0.341$ ,  $P > 0.05$ )、淋巴细胞 CD4+CD28+ ( $R = -0.553$ ,  $P < 0.01$ )、粒细胞(G,  $R = -0.385$ ,  $P < 0.01$ )、红细胞(RBC,  $R = -0.655$ ,  $P < 0.01$ )、血小板(PLT,  $R = -0.651$ ,  $P < 0.01$ )、补体 C3(C3,  $R = -0.451$ ,  $P < 0.01$ )、总胆固醇(T chol,  $R = -0.356$ ,  $P > 0.05$ )、

甘油三酯(TG,  $R = -0.348$ ,  $P > 0.05$ )、载脂蛋白 E(APOE,  $R = -0.544$ ,  $P < 0.01$ )等。

## 3 讨论

我们采用 ELISA 法检测血清 TNF  $\alpha$ , 发现肝病患者血清 TNF  $\alpha$  水平上升,而以伴细菌感染的失代偿期肝硬化患者上升最为显著。相关分析发现,血清 TNF  $\alpha$  上升与急性肝损伤(ALT、AST、AKP、GGT)指标无明显相关性,与免疫细胞激活和慢性炎症指标(PBMC 活化、 $\gamma$  球蛋白、IgG、IgA、C1C)和肝纤维化(HA)及肝再生(AFP)正相关,而与肝合成指标(白蛋白、前白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白 E)和血象(粒细胞、红细胞、血小板)和免疫应激/消耗指标(淋巴细胞 CD4+CD28+、 $\alpha$  2 球蛋白、 $\beta$  球蛋白、补体 C3)负相关。

既往大量研究结果表明,肝脏疾病时多伴有外周血液中 TNF  $\alpha$  水平的升高,与肝脏炎症活动尤其内毒素血症密切相关<sup>[7]</sup>。虽然最近有研究发现 T 淋巴细胞如 CD4+ 和 CD8+CTL 及 HBx 蛋白诱导的肝细胞均亦产生 TNF  $\alpha$ , 我们的检测结果发现只有伴有细菌感染的失代偿期肝硬化患者上升最为显著,说明内毒素刺激单核巨噬细胞致 TNF  $\alpha$  大量释放入血是血清 TNF  $\alpha$  上升的主要原因<sup>[8,9]</sup>。

血清 TNF  $\alpha$  变化与急性肝损伤指标无明显相关性的原因,我们认为与可溶性(soluble)TNF  $\alpha$  (sTNF  $\alpha$ )相比,膜型 TNF  $\alpha$  (membrane-type TNF  $\alpha$ , mtTNF  $\alpha$ )或与 TNF 家族成员中其他成分如 FAS、CD40-L、TRAIL 等与肝损伤关系更密切<sup>[10]</sup>,此一现象在动物实验中免疫性肝损伤的治疗干预中肝损伤改善时而血清 TNF  $\alpha$  不显改善所证实<sup>[11]</sup>,而阻止 mtTNF  $\alpha$  向 sTNF  $\alpha$  转化的金属蛋白

酶抑制剂在有效降低血清 TNF  $\alpha$  水平同时却加重肝损伤<sup>[12]</sup>, 更说明肝内 mtTNF  $\alpha$  增加才是肝损伤的主要原因, 而 TNF  $\alpha$  拮抗剂对急性移植物抗宿主病防治效果不如其对慢性移植物抗宿主病的防治效果<sup>[13,14]</sup>, TNF  $\alpha$  对实验性肿瘤的促进作用等现象均进一步表明 TNF  $\alpha$  在慢性组织病变尤其是癌变过程中有促进作用<sup>[15-18]</sup>, 更进一步证实血清 TNF  $\alpha$  不是一个良好的反映肝损伤指标。虽然阻抑 mtTNF  $\alpha$  向 sTNF  $\alpha$  转化的药物干预不利于肝损伤, 但阻抑 mtTNF  $\alpha$  表达的治疗方法能有效地防治重症肝衰竭而降低其死亡率<sup>[19-21]</sup>。

血清 TNF  $\alpha$  与慢性炎症中的纤维化及再生等有关指标的良好相关性, 说明 TNF  $\alpha$  参与慢性炎症中纤维化和再生事件过程, 因而阻抑 mtTNF  $\alpha$  表达或 TNFR 表达(即拮抗 TNF  $\alpha$  效应)的药物如酞胺哌啶酮(沙利度胺, thalidomide)、糖皮质激素(glucocorticoids)、己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)、秋水仙碱(colchicine)、 $\beta$  受体阻滞剂( $\beta$  receptor blocker)、山莨菪碱(654-2)、腺苷(adenosine)及各种天然和合成抗氧化剂(antioxidants)等均有助于肝脏等慢性组织病变如肝纤维化、门脉高压、肝硬化、肝癌的防治, 目前已有大量实验研究证实阻抑 TNF  $\alpha$  表达或拮抗 TNF  $\alpha$  效应能有效防治肝纤维化和门脉高压及肝癌<sup>[21-24]</sup>, 而免疫治疗肝纤维化病变致血清 TNF  $\alpha$  升高, 再次说明血清 TNF  $\alpha$  不是一个良好的反映肝损伤指标<sup>[25]</sup>。因此我们认为血清 TNF  $\alpha$  在肝病的诊治应用意义有限, 主要反映网状内皮系统受内毒素(及外毒素?)等刺激, 用于肝损伤程度和治疗效果的评定似欠妥当。

#### 4 参考文献

- 杨镇, 刘能银, 李大鹏, 裴法祖. 四氯化碳、血吸虫病和肝炎病毒所致的肝细胞死亡的模式. 同济医科大学学报 1999;28:313-316
- 杨镇, 刘仁则, 杨榕光, 蔡红娇. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  在急性血吸虫病小鼠肝脏表达的免疫组化观察. 中华实验外科杂志 1996;13:131-132
- 王新, 陈岳祥, 许才斌, 赵国宁, 黄裕新, 王庆莉. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  与人肝纤维化关系的研究. 华人消化杂志 1998;6:106-108
- 唐望先, 杜荔青, 张文英, 陈春莲. 大部分肝切除后肝再生中 TNF  $\alpha$ 、IL-6 作用的研究. 中国组织化学与细胞化学杂志 1998;7:306-309
- 太光平, 汪仕良, 王裴, 陈渝, 刘昕, 王桂珍, 章波, 黎鑫. IL-10 基因转染对小鼠炎症递质产生的抑制作用. 中华创伤杂志 1999;15:271-274
- 王立赞, 高继发, 王保生, 朱凡河, 叶健, 毛庆波, 王旭. 内毒素休克肝脏肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达的免疫组织化学研究. 济宁医学院学报 1998;21:1-4
- 孔庆胜, 孔令斌, 刘祖华. 不同临床类型乙型肝炎血清 TNF 活性比较. 世界华人消化杂志 1999;7:625-626
- Matsumura S, Yamamoto K, Shimada N, Okano N, Okamoto R, Suzuki T, Hakoda T, Mizuno M, Higashi T, Tsuji T. High frequency of circulating HBcAg-specific CD8 T cells in hepatitis B infection: a flow cytometric analysis. Clin Exp Immunol 2001;124:435-444
- Lara-Pezzi E, Majano PL, Gomez-Gonzalo M, Garcia-Monzon C, Moreno-Otero R, Levrero M, Lopez-Cabrera M. The hepatitis B virus X protein up-regulates tumor necrosis factor alpha gene expression in hepatocytes. Hepatology 1998;28:1013-1021
- Kusters S, Tiegs G, Alexopoulou L, Pasparakis M, Douni E, Kunstle G, Bluethmann H, Wendel A, Pfizenmaier K, Kollias G, Grell M. In vivo evidence for a functional role of both Tumor necrosis factor(TNF) receptors and transmembrane TNF in experimental hepatitis. Eur J Immunol 1997;27:2870-2875
- Schumann J, Wolf D, Pahl A, Brune K, Papadopoulos T, van Rooijen N, Tiegs G. Importance of Kupffer cells for T-cell-dependent liver injury in mice. Am J Pathol 2000;157:1671-1683
- Solorzano CC, Ksontini R, Pruitt JH, Hess PJ, Edwards PD, Kaibara A, Abouhamze A, Auffenberg T, Galaray RE, Vauthey JN, Copeland EM 3rd, Edwards CK 3rd, Lauwers GY, Clare-Salzler M, MacKay SL, Moldawer LL, Lazarus DD. Involvement of 26-kDa cell-associated TNF-alpha in experimental hepatitis and exacerbation of liver injury with a matrix metalloproteinase inhibitor. J Immunol 1997;158:414-419
- McCarthy DM, Kanfer EJ, Barrett AJ. Thalidomide for the therapy of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. Biomed Pharmacother 1989;43:693-697
- Mehta P, Kedar A, Graham-Pole J, Skoda-Smith S, Wingard JR. Thalidomide in children undergoing bone marrow transplantation: series at a single institution and review of the literature. Pediatrics 1999;103:e44
- Huang C, Li J, Ma WY, Dong Z. JNK activation is required for JB6 cell transformation induced by tumor necrosis factor-alpha but not by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. J Biol Chem 1999;274:29672-29676
- Takada Y, Hachiya M, Osawa Y, Hasegawa Y, Ando K, Kobayashi Y, Akashi M. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced apoptosis is mediated by tumor necrosis factor alpha in human monocytic U937 cells. J Biol Chem 1999;274:28286-28292
- Suganuma M, Okabe S, Marino MW, Sakai A, Sueoka E, Fujiki H. Essential role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in tumor promotion as revealed by TNF-alpha-deficient mice. Cancer Res 1999;59:4516-4518
- Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, Holdsworth H, Turner L, Rollins B, Pasparakis M, Kollias G, Balkwill F. Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. Nat Med 1999;5:828-831
- 王立赞, 王保生, 高继发, 毛庆波, 朱凡河, 叶建. 地塞米松、噻庚啶和山莨菪碱对 LPS 诱导大鼠肝脏 TNF  $\alpha$  表达的影响. 中国组织化学与细胞化学杂志 1999;8:452-455
- 刘树人, 郑茉莉, 李灼亮, 余宙耀, 陆汉明. 反应停对急性肝衰竭的预防作用. 胃肠病学和肝病杂志 2000;9:39-41
- 刘树人, 郑茉莉, 李灼亮, 余宙耀, 陆汉明. 反应停对大鼠急性肝功能衰竭的保护作用. 中华内科杂志 1999;38:688-690
- 贺永文, 朱传武, 曾令兰, 高勇, 罗端德. TNF- $\alpha$  及其拮抗剂对血吸虫病小鼠的 TGF- $\beta$ 1 和 III 型胶原的影响. 中国寄生虫病防治杂志 2000;13:48-51
- 王建华, 蔡同年, 范跃祖, 高萍, 楼丽广, 冉瑞琼. 酞胺哌啶酮对大鼠门脉高压血流动力学影响. 上海铁道大学学报 1999;20:15-17
- 龙爱华, 苏立稳, 聂广. 蚤莲合剂对大鼠肝癌前病变的影响. 中国实验方剂学杂志 1999;5:18-20
- 贾乐文, 张大成, 李春梅, 牟希亚. 绿脓杆菌 MSHA 菌苗对肝纤维化大鼠血清 TNF 的影响. 胃肠病学和肝病杂志 2000;9:22-23



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

