

性22例,经 χ^2 检验治疗前后差异有显著意义($P<0.05$).对照组15例治疗前K-ras基因突变阳性者7例,阴性8例,治疗后检测阳性者8例,阴性7例,经 χ^2 检验治疗前后差异无显著意义;治疗组血清突变型p53基因蛋白含量,治疗前为 0.89 ± 0.21 ng/L,治疗后为 0.82 ± 0.24 ng/L,治疗后较治疗前显著下降($t=2.34$, $P<0.05$).对照组血清突变型p53基因蛋白含量治疗前(0.87 ± 0.23 ng/L)后(0.88 ± 0.27 ng/L)差异无显著意义.

3 讨论

祖国医学认为,大肠癌发病的内因是脾虚,在大肠癌本虚标实的病理机制中,脾虚是根本环节,脾虚是大肠癌复发和转移的病理基础.卢振霞 *et al*^[5]研究发现,大肠癌组织中K-ras、p53基因突变者,易发生淋巴结转移,表明K-ras、p53基因突变直接或间接促进了大肠癌的进一步发展及转移.我们检测中晚期大肠癌脾

虚证患者,发现存在K-ras、p53基因突变现象,而经中药健脾康复方治疗1疗程后,外周血K-ras基因突变率下降,血清突变型p53基因蛋白含量亦明显降低.说明K-ras、p53基因突变可能是大肠癌脾虚证的证候特征之一,抑制K-ras、p53基因突变可能是中药健脾康复方对大肠癌脾虚证治疗作用的分子机制.

4 参考文献

- 1 杨传标,殷平善,薛军.中药健脾康复汤治疗大肠癌脾虚证临床疗效观察.河南中医药学刊 2002;17:22-23
- 2 中国抗癌协会.新编常见恶性肿瘤诊治规范大肠癌分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1999:23
- 3 中华人民共和国卫生部药政司.中药新药临床研究指导原则(第三辑) 1997:78
- 4 Mulcahy HE, Lyautey J, Lederrey C, qi Chen X, Anker P, Alstead EM, Ballinger A, Farthing MJ, Stroun M. A prospective study of K-ras mutations in the plasma of pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998;4:271-275
- 5 卢振霞,孙延霞,侯治富,张秀梅. p53和K-ras基因突变在大肠癌发病中的作用.吉林大学学报(医学版) 2002;28:392-394

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

体外胃电起搏反馈治疗小儿胃食管反流实验与临床研究

李旭,李心元,荣道健

李旭,李心元,荣道健,中国医科大学第二临床学院小儿外科
辽宁省沈阳市 110004

项目负责人:李心元,110004,辽宁省沈阳市,中国医科大学第二临床学院小儿外科. yy_11@sina.com

电话:024-83956508

收稿日期:2004-07-31 接受日期:2004-08-25

摘要

目的:探讨小儿胃食管反流的病因,体外胃电起搏反馈治疗的临床疗效.

方法:通过兔胃排空障碍动物模型及42例胃食管反流患儿进行体外胃电起搏反馈治疗,选择胃电图参数及胃排空率变化为指标,观察治疗效果.

结果:确定胃食管反流患儿的主要病因是胃排空障碍,蠕动节律紊乱,胃幽门窦十二指肠蠕动不协调;胃电起搏反馈治疗后患儿临床症状明显改善,胃排空增快,胃排空率增加($78.8 \pm 6.2\%$, $P<0.05$),半排时间缩短(54.2 ± 9.3 min, $P<0.05$),胃生物电节律趋于正常(餐前 75.4 ± 18.7 次/min,餐后 81.5 ± 17.7 次/min),治疗后患儿餐前、餐后的主功率分别较治疗前明显增

加(2197 ± 2233 , 2448 ± 2136 , $P<0.05$);兔动物模型起搏治疗后胃排空率增加($70.1 \pm 6.2\%$, $P<0.05$),半排时间缩短(105.2 ± 16.3 min, $P<0.05$).

结论:胃电起搏可使胃节律紊乱正常化,促进胃排空,恢复胃幽门窦十二指肠的协调蠕动,是治疗小儿胃食管反流的有效方法.

李旭,李心元,荣道健.体外胃电起搏反馈治疗小儿胃食管反流实验与临床研究.世界华人消化杂志 2004;12(11):2765-2767

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2765.asp>

0 引言

小儿生理性胃食管反流(gastroesophageal reflux, GER)虽然部分患儿可以自愈,但多数病程长而演变成病理性反流造成频繁呕吐,吸入性肺炎,严重者导致患儿发育延迟,甚至窒息猝死等.临床上对本病治疗多采用药物、体位、饮食等保守疗法,效果不好,是国内外研究的前沿课题.我们已通过猪仔^[1]动物模型实验及临床病例观察^[2],认为胃排空障碍、蠕动节律紊乱、胃幽门窦

十二指肠蠕动不协调是造成GER的主要原因.我们采用兔动物模型实验及临床病例观察证实体外胃电起搏反馈治疗可增强胃蠕动,促进胃排空,调节胃幽门窦十二指肠的协调蠕动,是治疗小儿GER的有效方法.

1 材料和方法

1.1 实验资料 生后2 mo的日本大耳白兔24只,质量1.0~1.3 kg,由中国医大二院动物实验室提供.250 g/L乌拉坦溶液(4 mL/kg)ip麻醉,取剑突下切口常规开腹,其中对照组动物8只仅行开腹手术,模型组动物16只开腹后行前后两侧胃壁浆肌层切除1/4,黏膜凸起裸露.制成动物模型后统一喂养,术后第7 d同位素扫描检查胃排空和胃残留情况,然后随机选取模型组动物8只行体外胃电起搏反馈治疗(WD-5型双路数显胃生物电起搏治疗仪,厦门市医药研究所研制),电极置于胃体部和幽门窦部体表投影处,调节适当的频率,进食30 min后开始治疗,每次20 min,2次/d,另外8只模型组动物不作治疗,统一喂养2 wk后行同位素扫描,检查胃排空和胃残留情况.

1.2 临床资料 钡餐透视^[3]诊断为胃食管反流,程度II级及II级以上的患儿42例,又经24 h双pH监测确诊为胃食管反流,男28例,女14例,其中40~180 d 20例,占48%;7~12 mo 9例,占21%;2岁6例,占13%;3~6岁7例,均为食管裂孔疝术后患儿,占17%.临床症状均以呕吐为主伴食欲不振及体重减轻,较同龄儿降低10~20%,病史长短不一,症状逐渐加重就诊.对所有病例分别行胃排空核素扫描、胃电图检查.同期因体表血管瘤或淋巴管瘤等,无消化道症状的患儿20例作为对照组,男女各10例,年龄40 d~6岁,在家长同意下,免费行各项指标检测.已确诊为GER的42例患儿入院后,均行体外胃电起搏反馈治疗,采用WD-5型双路数显胃生物电起搏治疗仪.患儿取仰卧位,于胃的体表投影胃幽门窦部和胃体部放置胃电起搏电极,调节患儿能耐受的频率,根据胃电图结果频率值加減0.2~0.4次/min(向3次/min方向)为最佳治疗频率,幅度选择依患儿感觉而定,患儿腹部有轻微针刺样感觉或稍有灼热感为止,1~6 mo患儿以0.2~0.4 mA电流强度为宜,6 mo以上患儿为0.5 mA左右,最大幅度不超过0.6 mA,并可根据需要适当增减.选定时间和音乐,餐后20 min开始治疗,每次20 min,3次/d,疗程7 d,1疗程后观察患儿的临床症状、胃排空情况、胃电图结果,2 wk后行钡餐透视和双pH值监测.

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件进行统计学处理,所有数据均以mean ± SD表示, $P < 0.05$ 认为有统计学意义.

2 结果

2.1 实验资料结果揭示模型组与对照组相比胃排空率降低,半排时间明显延长($P < 0.05$),模型组经胃电起搏

反馈治疗后胃排空率增加,半排时间缩短,其数值接近正常组(表1).

表1 兔仔动物模型及起搏治疗后核素扫描结果

分组	<i>n</i>	半排时间(min)	排空率(%)	残留率(%)
对照组	8	85.2±9.3	68.8±6.2	29.5±6.3
模型组	16	198.5±116.8 ^a	47.5±18.7 ^a	52.8±18.6 ^a
模型组未治疗	8	228.5±96.8	43.5±9.7	56.8±10.6
模型组起搏治疗	8	105.2±16.3 ^b	70.1±6.2 ^b	29.5±6.3

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^b $P < 0.05$ vs 模型组未治疗.

2.2 临床资料结果显示 GER小儿规律治疗后,临床症状明显改善,呕吐次数明显减少或消失,食欲增加,体重增长.胃电图结果显示胃正常慢波百分率(normal range percent, N%)增加且规律,胃动过速百分率(tachygastria, T%)胃动过缓百分率(bradycastria, B%)明显减少,胃电节律趋于正常;主频(dominant frequency, DF)变化不大,略有增高;餐后主频不稳定系数(dominant frequency instability coefficient, DFIC)降低,差异不明显;治疗后患儿餐前、餐后的主功率(dominant power, DP)分别较治疗前明显提高,差异显著($P < 0.05$,表2).胃搏起治疗后患儿的胃半排时间明显缩短,胃排空率增加($P < 0.05$),差异显著,具有明显统计学意义(表3).

表2 GER患儿胃起搏治疗前后胃电图结果

	治疗前		治疗后	
	餐前	餐后	餐前	餐后
DF(次/min)	1.1±1.2	1.0±0.9	1.2±1.4	1.2±1.3
DP(μV)	1 226±1 073	1 469±1588 ^a	2 197±2 233	2 448±2 136 ^a
N%	52.4±28.7	60.6±25.4	75.4±18.7	81.5±17.7
B%	15.2±14.2	12.4±13.2	8.2±11.8	10.1±14.5
T%	32.2±27.8	27.1±26.3	16.4±14.7	8.41±9.89
DFIC	102.3±36.7	102.0±34.2	100.3±25.2	68.6±32.0

^a $P < 0.05$

表3 正常儿、GER患儿胃起搏治疗前后ECT结果

分组	半排时间(min)	排空率(%)	残留率(%)
对照组	39.9±6.5	83.5±2.7	16.5±2.7
反流组	188.5±116.8 ^a	53.5±18.7 ^a	46.8±18.6 ^a
起搏治疗组	54.2±9.3 ^b	78.8±6.2 ^c	21.5±6.3 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs GER患儿起搏治疗前.

3 讨论

小儿GER常见,起初多认为是生理性呕吐而被忽视,病情进一步发展将出现顽固性呕吐,反流性食管炎,

小型食管裂孔疝和经常出现肺内感染,并可导致患儿营养不良、发育迟缓.小儿GER是多因素造成的,食管蠕动弛缓清除率低,食管下端括约肌松弛,膈肌脚开大等是导致GER的原因已有报道,而关于胃电起搏系统,cajal细胞网络组织病变^[4]造成胃功能障碍与小儿GER的关系研究尚未见到报道.我们通过猪仔^[1]及兔的动物模型实验、临床病例观察^[2]发现胃蠕动节律紊乱,胃蠕动过缓呈膨胀状态^[5-6],不但使腹段食管变短而且使胃窦部与十二指肠蠕动不协调不能形成梯度差是造成小儿GER的主要原因.

目前对小儿GER的治疗是采用坐位体位,粘稠饮食,胃动力药^[7]、抗酸药、胃黏膜保护剂等疗法,效果不佳.胃起搏是近年来胃肠生理及临床医学的新兴课题^[8-11],我们采用体外胃生物电起搏治疗小儿GER有较好疗效,原理是基于人胃起搏点的电活动可被外加的电流刺激所“驱动”,利用电子技术产生的与人体电节律相似的电信息,使胃电活动产生跟随效应,加强胃的慢波活动,恢复正常的胃电节律和波幅,由于胃蠕动增强促进乙酰胆碱的释放以及钙离子通道的开放诱发峰电位的出现,增加胃收缩力及胃排空.杨敏 *et al*在胃动力紊乱犬证实了胃起搏可改善胃电参数,纠正异常胃电节律^[12-13].王虹 *et al*认为胃电起搏仪具有改善胃功能紊乱患者症状和胃肌电节律紊乱的作用^[14].Abell *et al*认为胃肠起搏能逆转胃电节律异常,建立正常的起搏电位,纠正胃排空障碍,为胃电节律紊乱的治疗提供了一个新途径^[15].我们首先通过兔动物模型观察发现经胃起搏治疗后胃排空率增加,半排时间缩短,疗效确切且操作简单,无副作用,便于临床患儿接受.在临床研究中正常儿胃电图监测发现胃N%稳定,胃蠕动节律正常,胃B%,T%减少,胃电主频在2-4次/min之间,经X线钡餐透视,24h双pH监测确诊为GER的患儿胃电图监测发现餐前餐后N%明显降低,T%、B%升高,出现明显胃电节律紊乱,24h pH监测多表现为酸性反流,同位素扫描胃排空较正常儿明显延迟.采用胃起搏治疗我们选择的最佳治疗频率为以患儿胃电图频率值加或减0.2-0.4次/min,异位起搏点引起的节律紊乱可被3次/min或大于正常10%的频率校正为正常频率,并使胃电节律正常化^[16].应用体外胃电起搏反馈治疗7-14d后,再次检查对比结果GER患儿胃电节律紊乱经体外胃电起搏治疗后患儿N%明显增加,规律化,B%,T%明显减少,胃电节律趋于正常,餐前、餐后主功率分别较治疗前显著提高,其他指标趋向正常;临床症状明显改善,呕吐次数减少,食欲增加,体重增长;24h双pH监测结果酸性反流及混合型反流显著减少;钡餐透视GER现象消失,但食管裂孔疝术后GER

恢复较慢,胃节律紊乱纠正以后症状虽消失仍需治疗一段时间改善其功能,不断改善胃的肌电活动,协调食管、胃、十二指肠的蠕动;治疗后患儿经ECT检测证实胃半排时间明显缩短,胃排空率显著增加,残留率降低,可以看出体外胃生物电起搏仪可纠正胃节律紊乱,减少异位起搏的发生,建立正常的起搏点,促进正常胃蠕动功能恢复并使胃幽门窦和十二指肠协调运动,形成胃十二指肠蠕动的梯度差,从而消除GER.同时也证明了胃排空障碍是小儿GER的一个重要致病因素.

在当前小儿GER无特殊治疗手段的情况下,采用体外胃生物电起搏反馈治疗是一种无损伤有效的治疗方法,见效快,疗程短,疗效确切,有广泛的应用前景.

4 参考文献

- 1 陈立天,李心元,张可仞,郝晶,蒋涛.机械性胃功能障碍与胃食管反流的动物实验研究. *中华小儿外科杂志* 2003;24:56-57
- 2 陈立天,张继红,李心元.胃食管反流胃肌电活动变化的研究. *中国医科大学学报* 2003;10:446-447
- 3 潘旭,李松庆,林阳.儿童胃食管反流的X线诊断. *华人消化杂志* 1998;6(特刊7):153-155
- 4 王虹,刘实.胃食管反流性疾病的研究回顾. *世界华人消化杂志* 2001;9:1041-1044
- 5 Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wolf G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 47:661-666
- 6 Buckles DC, Sarosiek I, McMillin C, McCallum RW. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new methods and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 2004;327:1-4
- 7 Hasler WL. The brute force approach to electrical stimulation of gastric emptying: a future treatment for refractory gastroparesis? *Gastroenterology* 2000;118:433-446
- 8 Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW. Gastric pacing is a new surgical treatment for gastroparesis. *Am J Surg* 2001;182:676-681
- 9 Bortolotti M. The "electrical way" to cure gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1874-1883
- 10 Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Treatment of gastroparesis with electrical stimulation. *Dig Dis Sci* 2003;48: 837-848
- 11 Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Effect of high-frequency gastric electrical stimulation on gastric myoelectric activity in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:205-212
- 12 杨敏,房殿春,龙庆林,隋建峰,李钱伟,孙念绪.胃起搏对胃动力紊乱犬胃电活动的影响. *世界华人消化杂志* 2002;10:1152-1156
- 13 Yang M, Fang DC, Li QW, Sun NX, Long QL, Sui JF, Gan L. Effects of gastric pacing on gastric emptying and plasma motilin. *World J Gastroenterol* 2004; 10:419-423
- 14 王虹,顾清,高建萍,顾而立,周磊,孙一俊,张悦.胃起搏治疗胃肠动力紊乱患者12例. *世界华人消化杂志* 2002;10:244-245
- 15 Abell TL, Malagelada JK. Glucagon-evoked gastric dysrhythmias slow in improved electrogastrographic technique. *Gastroenterology* 1985;88:1932-1940
- 16 Lin ZY, McCallum RW, Schirmer BD, Chen JD. Effects of pacing parameters on entrainment of gastric slow waves in patients with gastroparesis. *Am J Physiol* 1998;274(1 Pt 1):G186-G191