

### 3 讨论

急性出血坏死性胰腺炎目前仍是临床常见死亡率较高的疾病,其发病机制未完全明确,且无特效的治疗药物和方法,故仍是临床和基础研究的热点.制备理想的急性出血坏死性胰腺炎模型是研究其发病机制和评价药物疗效的主要手段.造模方法有食物或药物(雨蛙素)诱导法、胰管内注射诱导法、胰管结扎诱导法和十二指肠闭襻法等<sup>[1,3-6]</sup>.其中食物或药物诱导法多用于制造水肿型胰腺炎模型,十二指肠闭襻法由于不符合生理条件且存活率较低,不适合进行药物评价尤其是观察胰腺损伤后的恢复情况.胰管内注射诱导法更接近生理条件,多用于制备急性出血坏死性胰腺炎,常用的注射液有30-50 g/L 牛磺胆酸钠,糖脱氧胆酸,自身胆汁等<sup>[7-9]</sup>,但牛磺胆酸钠,糖脱氧胆酸价格较昂贵,自身胆汁则方便、便宜.常用的造模动物有犬、猪、兔和大鼠等<sup>[10-12]</sup>,犬模型操作方便但费用较高,且有品种上的差异;大鼠较便宜但操作困难且不易长期饲养,死亡率高.兔模型则价格相对便宜、易饲养,存活率高.我们通过兔胰管内逆行注射自身胆汁法诱导的重症胰腺炎模型是根据胆汁反流入胰管,激活胰蛋白酶原,引起胰腺自身消化和全身炎症反应,是人类急性胰腺炎常见的发病因素,且与胆源性胰腺炎病理生理相仿<sup>[1]</sup>.本模型与对照组比较,胰腺组织均出现典型的急性出血坏死性胰腺炎的病理改变,且比较集中,无明显差异,证明该方法稳定可靠,操作简单,重复性好,费用低,且死亡率低.通过兔急性胰腺炎模型的建立,我们可以进一步观察比较不同药物对重症胰腺炎的作用效果及胰腺的恢复情况,以指导临床用药,降低胰腺炎的死亡率.

### 4 参考文献

1 沈魁,钟守先,张圣道.胰腺外科.第1版.北京:人民卫生出版社,

2000:629-631

- 2 Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, Warshaw AL. A better model of acute Pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215:44-56
- 3 Hirano T, Hirano K. Glucagon ameliorates pancreatic subcellular redistribution of lysosomal enzyme in rats with acute pancreatitis of closed duodenal loop. *Dig Surg* 1999; 16:16-21
- 4 Eibl G, Forgacs B, Hotz HG, Buhr HJ, Foitzik T. Endothelin A but not endothelin B receptor blockade reduces capillary permeability in severe experimental pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25:15-20
- 5 Urunuela A, Manso MA, de-la-Mano AM, Sevillano S, Orfao A, de-Dios I. Asynchronous impairment of calcium homeostasis in different acinar cells after pancreatic duct obstruction in rat. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:615-622
- 6 Cui HF, Bai ZL. Protective effects of transplanted and mobilized bone marrow stem cells on mice with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2274-2277
- 7 Foitzik T, Hotz HG, Hotz B, Wittig F, Buhr HJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (cox-2) reduces prostaglandin E2 production and attenuates systemic disease sequelae in experimental pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1159-1162
- 8 Strate T, Mann O, Kleinhans H, Schneider C, Knoefel WT, Yekebas E, Standl T, Bloechle C, Izbicki JR. Systemic intravenous infusion of bovine hemoglobin significantly reduces microcirculatory dysfunction in experimental induced pancreatitis in the rat. *Ann Surg* 2003;238:765-771
- 9 Yasuda T, Takeyama Y, Ueda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y. Splenic atrophy in experimental severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:365-372
- 10 Kinnala PJ, Kuttala KT, Gronroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JH. Splanchnic and pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:845-849
- 11 Qin HL, Su ZD, Hu LG, Ding ZX, Lin QT. Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002;21:469-473
- 12 Kinnala PJ, Gronroos JM, Kuttala KT, Havia TV, Nevalainen TJ, Peltola O, Niinikoski JH. Catalytic activity of phospholipase A2 in blood plasma and pancreatic tissue perfusion in early experimental acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386:587-591

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

• 研究快报 •

## 椭圆形带膜记忆合金支架动物实验及治疗上段食管气管瘘25例

庞志锋, 庞岩, 汪洋

庞志锋, 庞岩, 濮阳市人民医院消化内科 河南省濮阳市 457000  
汪洋, 天水长控医院内科 甘肃省天水市 741018  
项目负责人: 庞志锋, 457000, 河南省濮阳市人民医院消化内科.  
电话: 0393-4402179  
收稿日期: 2004-01-15 接受日期: 2004-03-26

### 摘要

目的: 探索改形带膜记忆合金支架(椭圆形)治疗上段食管气

管瘘的临床可行性.

方法: 在动物实验的基础上对25例手术后、放疗及晚期食管癌导致的上段食管气管瘘患者,采用内镜放置改形特制的椭圆形记忆合金支架进行治疗.

结果: 未见因上段置放支架所引起的移位、穿孔、出血及特殊远期不适,堵漏率100%.治疗稳定期9.1 mo,生存

期平均10.4 mo.

结论:符合上段食管生理解剖特点,可避免喇叭口状支架治疗食管疾病只限于中下段才能放置的弊端,证明了他的可行性及安全性.

庞志锋, 庞岩, 汪洋. 椭圆形带膜记忆合金支架动物实验及治疗上段食管气管瘘25例. 世界华人消化杂志 2004;12(6):1474-1476

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1474.asp>

## 0 引言

后天性食管气管瘘最常见的原因多为食管癌术后、放疗及晚期癌肿侵蚀食管所致,带膜记忆合金支架治疗该类疾病虽被国内外学者所公认(以下简称支架),但目前一般仍就认为只适用于食管的中下段病变,为了探索支架是否能应用于食管上段病变及他的可行性,我们和常州智业医疗仪器研究所协作,根据食管上段的解剖生理特点,经反复研究和动物实验,将支架上沿口由原来的喇叭口形改为特制的椭圆形状,从而较好解决了喇叭口形支架不能应用于上段病变置放的弊端.1996-12/2001-08共治疗食管癌上段食管气管瘘患者25例接受了椭圆形支架的治疗,效果较好,报道如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 胃镜为Pestax电子胃镜EG-290P,扩张器为瑞士产Charrier-Breoa,支架为江苏常州智业医疗仪器研究所生产,将支架口上沿由原喇叭口形状改为椭圆形,椭圆形无膜部由原1 cm缩短至0.3 cm,下沿呈喇叭口形,直径约2.5 cm,支架长度40 mm, 60 mm, 100 mm, 120 mm不等,网格呈菱形.术前尽量不采用常规X线吞钡摄片,以防止钡剂漏入气管.实验动物:精选良种健康兔子5只,雌雄不限,体重2.5-3 kg.患者25例,男17例,女8例,年龄40-76(平均54.6岁);食管癌放弃手术6例,放疗后8例,手术后11例.瘘口距门齿18 cm 6例,19 cm 11例,20 cm 8例.瘘口直径1.0 cm 15例,1.2 cm 6例,1.5 cm 3例,1例因瘘口小,周围组织增生而偏位,弯曲影响视野,观察不清,故在胃镜直视下经活检孔插管推注碘油依靠X线造影证实.17例入院时有发热,全有消瘦,脱水,13例有咳黄色痰液,胸闷、憋气、肺部湿罗音等感染症状,3例合并口腔、食管霉菌感染,X线胸片示液气胸4例,肺不张1例.

1.2 方法 无菌条件下,麻醉后切开兔子颈部皮肤,游离出食管壁,将选择好的支架在内镜引导下,分别置入距门齿18 cm 3个,19 cm 2个,术后2-8 d,所有实验兔子均给半流质热饮食,8d后给普食.密切观察实验兔子进食、躁动、体重变化.然后将5只兔子分别在2, 4, 6 wk处死,观察支架局部有无出血、穿孔、移位、梗阻等变化.患者术前肌肉注射杜冷丁50 mg,解痉灵20 mg,咽部用20 g/L利多卡因麻醉,患者左

侧卧位于检查台上,首先在内镜直视下观察瘘口部位,确认瘘口,如辨认确有困难,应用碘油直接从内镜活检孔插管注入,借助X线造影证实,以确保安全性.首先从内镜活检孔插入导丝,使之通过瘘口及狭窄部,留置导丝,退出内镜,如食管气管瘘同时合并狭窄,应常规扩张使食管直径达13 mm,然后就按操作常规放置支架,置入支架时应使支架口上沿的椭圆形部与食管的第一生理性狭窄部轴位相吻合,重新进镜观察,如置入成功,即让患者饮热水,不出现呛咳一般证明瘘口封闭,然后用热稀钡剂口服造影,在X线下钡剂不漏入支气管内证明手术成功.

## 2 结果

术后5只实验兔子在上段支架置入后2 wk内食量减少,有躁动,3只兔子有间断呕吐,但无哽噎的表现,2-6 wk内,饮食基本恢复正常,以上症状减轻或消失,体重无明显变化.置入支架局部表现:术后2 wk见局部食管组织中度增生、充血、糜烂、水肿、渗出、浅表性溃疡明显好转,但充血严重,支架仍通畅无移位.患者25例置入带膜椭圆形支架共26个(有1例因在10 mo时误入鱼刺致使支架膜破裂重新置放),支架放置成功率100%,堵漏率100%,术后观察,25例支架置入后7 d内均有不同程度的胸骨后疼痛,其中有2例在40 d时仍有不适感,但均能忍受,未做特殊处理,以后渐好转,余23例均在7-10 d内症状消失,25例患者除已完成放疗的8例,不愿意接受放疗的2例外,余15例均行放疗,随诊21例,4例失访,超过4 mo者8例,12 mo者9例,18 mo者3例,24 mo者1例.平均生存期10.4 mo,未接受放疗的2例分别在40, 60 d时支架边缘长出新生物,经用微波处理后好转,3例在吃肉时引起梗阻,处理后消失,余未见支架移位、穿孔、出血等并发症.

## 3 讨论

据Venu et al<sup>[1]</sup>报道,对恶性狭窄者置入带膜支架,不但具有持续稳定的扩张作用,而且还有防止肿瘤向腔内生长,治疗食管气管瘘,减少肺部并发症等作用,但只能局限于中下段的治疗.我们认为:(1)食管在不注气的自然状态下呈扁狭的管状,在第一个生理性狭窄区更是如此,是各狭窄区中最小部分,内径只有约1.5 cm左右,但食管中段以下部分由于充气及进食后形状可改变成近圆筒状态,以利于食物通过,但第一个生理性狭窄区自然形态相对固定,不可能随意改变,将无膜部缩短至0.3 cm,形状改成椭圆形,由上固定改成下固定,从而较好解决了无效支架位置升高、固定、通畅的3个功能,是安全有效的;(2)食管上段属横纹肌,如果支架上口呈喇叭口形,在肌肉收缩时,由于二者的形状不能吻合,故磨擦力加大,很可能加重并发症的发生.尽管近年食管上段病变也可放置支架<sup>[2-6]</sup>,但因以上所

述原因, 根据我们的经验, 如支架不改形, 术后产生的胸骨后疼痛、咽部不适、移位等并发症是无法解决的难题。

本文25例上段食管气管瘘患者, 术后经平均近10 mo的观察, 证明改形后的支架治疗上段食管气管瘘的疗效是确切的, 本组所有患者在完成手术后即让患者饮热水, 立即见呛咳消失, 17例发热, 13例咳黄色痰的患者经同时应用抗生素后均在7-10 d症状消失, 11例手术后的食管癌性食管气管瘘患者中有2例带有胸部引流管, 支架置放后第3 d因引流管内无分泌物而拔管, 因此, 可证明该疗法的可行性和安全性。但通过我们的观察有三点还是应引起重视。(1)因癌性瘘口即使放置了支架, 但可能随着时间的延长瘘口还会扩大, 因瘘口越大, 支架膜因依托关系所承受的压力就越大, 故手术后仍应注意不能进粗硬带骨性食物, 以防支架膜破裂, 本组就有1例因进食不慎发生了支架膜破裂;(2)支架膜应选择高分子, 透氧不渗液的生物膜, 要求生物相容性好, 具有超弹性和抗腐蚀性, 以维持其长期疗效;(3)无论何段食管恶性狭窄及食管气管瘘, 置放支架治疗均为一种姑息方法, 要维持较长时间的疗效, 必须配合放疗。上段因位置特殊, 不可能象中、下段, 一旦复

发, 还可重新放置, 因此强调上段术后放疗等综合治疗更为重要<sup>[7-10]</sup>。

#### 4 参考文献

- 1 Venu RP, Pastika BJ, Kini M, Chua D, Christian R, Schlais J, Brown RD. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: a modified technique. *Endoscopy* 1998;30:553-558
- 2 Bethge N, Vakil N. A prospective trial of a new self-expanding plastic stent for malignant esophageal obstruction. *Gastroenterology* 2001;96:1350-1354
- 3 Conio M, Blanch S, Munizzi F, Giacosa A. Metal stents in the cervical esophagus. *Gastrointestinal Endosc* 2002;55:964-965
- 4 Siersema PD, Schrauwen SL, van Blankenstein M, Steyerberg EW, van der Gaast A, Tilanus HW, Dees J. Self-expanding metal stents for complicated and recurrent esophagogastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;54:579-586
- 5 McManus K, Khan I, McGuigan J. Self-expanding oesophageal stents: strategie for re-intervention. *Endoscopy* 2001;33:601-604
- 6 Lambret R. Treatment of esophagogastric tumors. *Endoscopy* 2000;32:322-330
- 7 傅剑华, 戎铁华, 黄植藩, 杨名添, 吴一龙. 三种类型腔内管置管术姑息治疗晚期食管癌的对照研究. *华人消化杂志* 1998;6:984-986
- 8 智发朝, 朱建新, 梁农亮, 张兰军, 周丹, 潘德寿, 万田莫, 周殿元. 食管支架置入术治疗食管贲门癌性狭窄及瘘63例. *世界华人消化杂志* 2000;8:947
- 9 李国昌, 袁魁. 小口径镍钛合金支架治疗食管上段癌术后狭窄2例. *世界华人消化杂志* 2000;8(特刊8):95
- 10 王苑东, 余国行, 高发芝. 进展晚期食管贲门癌的内镜治疗. *世界华人消化杂志* 1999;7:777-779

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

• 研究快报 •

## p53 和 p16 在食管癌中的表达

李小飞, 刘 锟, 程庆书, 王小平, 汪 健, 卢 强, 刘 勇

李小飞, 刘锟, 程庆书, 王小平, 汪健, 卢强, 刘勇, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院胸外科 陕西省西安市 710038  
项目负责人: 李小飞, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院胸外科.  
电话: 029-83377437 传真: 029-83377436  
收稿日期: 2003-12-10 接受日期: 2004-02-01

### 摘要

目的: 研究 p53 和 p16 两种抑制基因蛋白在各级食管黏膜病变中的表达, 探讨食管癌发生发展过程中分子生物学基础的变化。

方法: 应用 ABC 免疫组化方法对 134 例食管各级病变组织进行 p53 和 p16 蛋白表达研究。

结果: p53 蛋白表达随着病变的加重其表达也在不断升高。相反, p16 蛋白表达随病变的加重而呈下降趋势, 此外, 二者在 60 例食管癌组织中的表达显著相关( $P < 0.005$ ), 即 p53 表达阳性组的 p16 表达阳性率显著低于 p53 表达阴性

组的 p16 阳性率。

结论: 抑癌基因 p16 的异常表达是食管癌变过程中的早期事件, p53 基因的突变可能对 p16 蛋白的表达起负调节作用。

李小飞, 刘锟, 程庆书, 王小平, 汪健, 卢强, 刘勇. p53 和 p16 在食管癌中的表达. *世界华人消化杂志* 2004;12(6):1476-1478

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1476.asp>

### 0 引言

在食管癌变过程中, 多种癌基因的激活和抑癌基因的失活发挥着极其重要的作用<sup>[1-2]</sup>。本文应用 ABC 免疫组化技术, 检测了抑癌基因 p53 及 p16 在 134 例食管组织中的表达情况。

### 1 材料和方法

1.1 材料 随机选用我科 1994 年以来食管活检组织 134