

其中一个重要原因是:肝脏血流丰富,40~60%的病例手术时肝内已经存在未被发现的微小转移灶,因此,如何控制肝癌术后的复发和转移是提高生存率的关键<sup>[3]</sup>.近来肝癌肿瘤疫苗的研制对于提高患者特异性免疫功能来预防和治疗术后复发起到了积极的作用.HSP-肽复合物疫苗是HSP结合了多态性肿瘤多肽片段的复合物,其诱导免疫特异性由其结合的多肽特异性决定,可诱导机体产生对其来源细胞具有杀伤活性的CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞毒T淋巴细胞(CTL)反应,且可激活多个CTL克隆株,因此可以实现对同一肿瘤内的所有细胞产生杀伤效果<sup>[4]</sup>.

原发性肝癌患者的免疫功能低下已为多数研究和临床观察所证实,而原发性肝癌术后患者的免疫功能由于手术和麻醉的影响更低<sup>[5]</sup>.多数实验研究表明,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞不仅参与了对肿瘤的直接杀伤作用,而且也参与了肿瘤杀伤的免疫调节、传递抗肿瘤信息、稳定免疫细胞表面受体,起到调动机体多种免疫功能、促进免疫细胞的协同抗肿瘤作用.NK细胞是一种自然细胞毒杀伤细胞,对体内多种细胞,特别是T、B淋巴细胞有调节作用,在肿瘤免疫调节中起重要作用,可作为监测肿瘤细胞免疫功能的指标.其水平低下,易导致肿瘤的发生和发展.本研究表明,HSP疫苗在注射3 mo后即可明显诱导CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞产生CTL反应,而对照组则未见CD<sub>8</sub><sup>+</sup>升高( $P<0.05$ ).术后6 mo,1 a,3 a复测发现CD<sub>8</sub><sup>+</sup>及NK活性无明显变化,证明HSP疫苗可产生持久的特异性免疫反应<sup>[6-7]</sup>.本研究还发现,患者注射HSP疫苗后血清IL-2R受体水平并不升高,说明HSP疫苗的机制是激活抗肿瘤的CTL反应.另外,本组

部分病例术后的肝脏穿刺病理结果也证实,治疗组复发肿瘤灶周围存在大量淋巴细胞浸润,说明HSP疫苗有针对肿瘤细胞产生特异性杀伤免疫细胞的作用.

总之,在临床应用中,经肝癌HSP疫苗激活的CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T淋巴细胞能提高原发性肝癌患者NK细胞活性,并能在一定程度上发挥对肿瘤细胞的杀伤效应,预示HSP疫苗在原发性肝癌患者的治疗方面具有一定的价值和应用前景,尤其在免疫功能低下的原发性肝癌术后患者,能明显提高其杀伤性T淋巴细胞活性,对预防复发和提高远期疗效可能起到一定作用.

#### 4 参考文献

- 1 南克俊,景钊,张璐战,阮之平,郭序,徐瑞.中晚期肝癌不同治疗方案疗效观察.第四军医大学学报 2004;25:62-63
- 2 李锦清.降低肝癌以除术后复发率的措施.中华肝胆病杂志 2000;8:177
- 3 Zhou XP, Wang HY, Yang GS, Chen ZJ, Li BA, Wu MC. Cloning and expression of MXR7 gene in human HCC tissue. *World J Gastroenterol* 2000;6:57-60
- 4 陈罡,罗殿中,冯震博,郭芳.肝癌患者肝局部细胞免疫状态与预后的关系.世界华人消化杂志 2005;13:489-494
- 5 邱健,李国威,隋延仿,宋宏萍,司少艳,葛伟.热休克细胞瘤抗原负载的树突状细胞疫苗对原位接种结肠肿瘤的免疫预防作用.世界华人消化杂志 2005;13:635-639
- 6 陈继营,袁玫,卢世璧.预防肿瘤术后复发和转移的最新方法:热休克蛋白肽复合物疫苗的研究与应用(英文).中国临床康复 2002;6:913-914
- 7 Faure O, Graff-Dubois S, Bretaudeau L, Derre L, Gross DA, Alves PM, Cornet S, Duffour MT, Chouaib S, Miconnet I, Gregoire M, Jotereau F, Lemonnier FA, Abastado JP, Kosmatopoulos K. Inducible Hsp70 as target of anticancer immunotherapy: Identification of HLA-A\*0201-restricted epitopes. *Int J Cancer* 2004;108:863-870

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征 32 例

寇学斌

寇学斌,商丘市第一人民医院消化科 河南省商丘市 476100  
通讯作者:寇学斌,476100,河南省商丘市,商丘市第一人民医院消化科.  
电话:0370-3255548  
收稿日期:2005-06-23 接受日期:2005-06-28

### 摘要

目的:观察援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征(IBS)的临床疗效.

方法:参照罗马 II 标准,选择 64 例 IBS 患者,随机分成

治疗组和对照组,每组 32 例.两组均给予谷维素(20 mg, po, tid)、匹维溴胺(50 mg, po, tid).治疗组加用援生力维(200 mg, po, tid)、氟西汀或帕罗西汀(20 mg, po, qd),疗程 8 wk.观察治疗前后 IBS 腹痛、腹泻、便秘、腹胀的情况.

结果:治疗组 4 wk 末总有效率 71.9%,8 wk 末总有效率 84.4%;8 wk 末腹痛缓解率 86.7%,腹泻缓解率 81.0%,便秘缓解率 78.6%,腹胀缓解率 81.3%.无明显不良反应.

**结论:** 援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征安全有效, 值得临床应用。

寇学斌. 援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性肠易激综合征32例. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1932-1935  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1392.asp

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的以腹痛、腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠病, 其病因和发病机制复杂. 流行病学调查表明, 西方国家人群患病率15-22%<sup>[1-2]</sup>, 我国北京地区符合Manning标准的IBS人群患病率7.26%<sup>[3]</sup>. 一些患者症状持续或反复发作, 频繁就诊, 即所谓的难治性患者<sup>[4]</sup>, 此类患者常常伴有明显的心理障碍, 症状尤其与抑郁、焦虑关系密切. 目前对IBS的治疗主要有钙通道阻滞药、促胃肠动力药、肠容积性泻药、调节精神药物及对症治疗. 这些药物起一定作用, 但疗效尚不满意, 均有局限性. 本研究旨在通过对常规药物治疗3 mo以上疗效欠佳的患者, 给予援生力维和小剂量抗抑郁药治疗后疗效随访, 探讨应用援生力维和小剂量抗抑郁药治疗难治性IBS的可行性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 根据知情同意的原则, 参照罗马 II 标准, 选择2 a以来频繁就诊、常规药物治疗3 mo以上无效的难治性IBS门诊患者<sup>[4]</sup>64例, 男25例, 女39例, 平均年龄39(21-58)岁. 均经胃、结肠内镜或X线钡剂造影检查, 排除胃、十二指肠、结肠器质性病变. 肝、胆、胰B超、生化和甲状腺功能检查均正常, 粪便培养阴性. 排除有严重心、肝、肾、呼吸及内分泌代谢等疾病; 排除腹部手术史者; 排除妊娠及哺乳期妇女. 采用随机数字表将64例患者分成治疗组和对照组, 每组32例. 对照组男12例, 女20例, 年龄34±16岁. 治疗组男性13例, 女性19例, 年龄33±13岁. 两组在性别、年龄方面具有可比性. 利用电话询问和患者复诊监督患者服药, 了解治疗过程中服药的不良反应和依从性. 治疗过程中无一例中断治疗和失访.

**1.2 方法** 两组均给谷维素每次20 mg, 匹维溴胺每次50 mg, 均为每日3次口服; 治疗组加用援生力维(即马来酸曲美布汀片, 规格: 每片100 mg)每次200 mg, 每日3次口服, 氟西汀或帕罗西汀每日20 mg, 疗程8 wk, 便秘型患者选择氟西汀, 而腹泻型患者选择帕罗西汀. 观察指标: 分别观察治疗前、后IBS常见4个症状腹痛、腹泻、便秘、腹胀的情况, 腹泻便秘交替者, 分别观察腹泻、便秘的情况. 按症状无、轻、中、重分别记录为0, 1, 2, 3分. 0分 = 无症状; 1分 = 轻度, 对日常活动及睡眠无影响; 2分 = 中度, 日常活动有一定程度受限; 3分 = 严重, 不能从事日常活动. 每周观察1次, 同时

记录与服药有关的不良反应. 综合疗效判断: 显效: 治疗后症状明显好转, 积分下降≥50%; 有效: 治疗后症状好转, 积分下降在50-33.3%之间; 无效: 治疗后积分下降<33.3%. 单项症状疗效判断: 显效: 治疗后该症状积分减少≥2分; 有效: 治疗后该症状积分减少1分; 无效: 治疗后该症状积分减少<1分.

**统计学处理** 所有数据采用SPSS10.0统计软件进行 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 治疗后两组临床综合疗效比较** 治疗4 wk后治疗组总有效率71.9%, 明显高于对照组34.4%, 有显著性差异( $P<0.01$ ,  $\chi^2 = 13.55$ , 表1). 治疗8 wk后治疗组总有效率84.4%, 明显高于对照组46.8%, 有显著性差异( $P<0.01$ ,  $\chi^2 = 9.97$ , 表2).

表1 治疗4 wk后临床综合疗效比较

组别	n	显效 n(%)	有效 n(%)	无效 n(%)	总有效率(%)
对照组	32	3(9.4)	8(25)	21(65.6)	34.4
治疗组	32	7(21.9)	16(50)	9(28.1)	71.9

$P<0.01$  vs 对照组.

表2 治疗8 wk后临床综合疗效比较

组别	n	显效 n(%)	有效 n(%)	无效 n(%)	总有效率(%)
对照	32	5(15.6)	10(31.2)	17(53.1)	46.8
治疗	32	19(59.4)	8(25)	5(15.6)	84.4

$P<0.01$  vs 对照组.

**2.2 两组单项症状疗效比较** 治疗4 wk后, 治疗组对腹痛症状的有效率为73.3%, 显著高于对照组41.4%, 有显著性差异( $P<0.01$ ), 其他症状两组无明显差异( $P>0.05$ ) (表3); 治疗8 wk后, 治疗组对腹痛症状的有效率为86.7%, 显著高于对照组48.3%, 差异有显著性差异( $P<0.01$ ), 腹泻、便秘、腹胀两组比较均有显著差异( $P<0.05$ ) (表4).

表3 治疗4 wk后单项症状疗效比较

症状	对照组		治疗组	
	n	有效率(%)	n	有效率(%)
腹痛	29	41.4	30	73.3 <sup>a</sup>
腹泻	20	40	21	57.1
便秘	16	31.3	14	57.1
腹胀	19	42.1	16	50.0

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组.

表4 治疗8 wk后单项症状疗效比较

症状	对照组		治疗组	
	n	有效率(%)	n	有效率(%)
腹痛	29	48.3	30	86.7 <sup>b</sup>
腹泻	20	50.0	21	81.0 <sup>a</sup>
便秘	16	37.5	14	78.6 <sup>a</sup>
腹胀	19	47.4	16	81.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组.

2.3 不良反应 治疗组中有1例(3.1%)出现嗜睡, 1例(3.1%)出现头晕, 均不影响治疗, 未见其他特殊不良反应.

### 3 讨论

用抗抑郁类药物治疗 IBS 至少有 40 a 的历史<sup>[5]</sup>, 但直到近来前瞻性对照研究和荟萃分析方法的应用, 才进一步明确抗抑郁药物对 IBS 的疗效<sup>[6-7]</sup>. 动物实验证明<sup>[8]</sup>, 曲美布汀可抑制细胞膜钾离子通道, 产生去极化, 提高胃肠平滑肌细胞的兴奋性; 另一方面可阻断钙离子通道, 抑制钙离子内流, 抑制胃肠平滑肌细胞兴奋. 同时作用于平滑肌神经受体, 在低运动状态下时, 作用于肾上腺素能受体, 抑制肾上腺素释放, 增加运动调节; 在运动亢进时, 作用于 U 受体及 K 阿片受体, 抑制乙酰胆碱释放, 抑制平滑肌运动. 曲美布汀能直接作用于胃肠平滑肌, 加强或抑制胃肠道的运动, 从而实现对胃肠道的双向调节.

本研究表明, IBS 患者接受援生力维联合新型抗抑郁药治疗 4 wk 和 8 wk 的总有效率分别为 71.9%, 84.4%, 均明显高于对照组, 差异有统计学意义. 治疗组治疗 8 wk 末的总有效率高于 4 wk 末, 尤其是 8 wk 末的显效率 (59.4%) 明显高于 4 wk 末的显效率 (21.9%). 这说明服用援生力维联合新型抗抑郁药治疗 IBS 效果明显, 4 wk 末开始起作用, 8 wk 末达到明显的治疗作用.

抗抑郁药治疗 IBS 的理论基础是, 临床上就诊的患者常常伴有明显的以抑郁、焦虑为主的心理障碍<sup>[7]</sup>. 但新近慢性躯体痛的研究结果显示, 小剂量抗抑郁药用于慢性痛治疗的疗效独立于心理障碍的改善, 这说明抗抑郁药很可能通过治疗抑郁以外的途径发挥作用. 研究表明抗抑郁药可以提高下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴的稳定性, 减缓对应激的反应性, 并可能参与中枢认知功能的调节<sup>[9]</sup>. 胃肠道 5 羟色胺 (5-HT) 含量极为丰富, 并且肠黏膜和肠神经系统有 5-HT 转运体<sup>[10]</sup>, 因此也不能否认与 5-HT 有关的抗抑郁药对胃肠道潜在的直接影响在这类药物治疗 IBS 中的作用. Gorard *et al*<sup>[11]</sup>发现抗抑郁药对正常人和 IBS 患者胃肠运动的影响不同. 新近研究<sup>[12-13]</sup>表明 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 和三环类抗抑郁药对胃肠道感觉神经元有直接作用. 氟西汀或帕罗西汀属于 SSRI 类, 可选择性地抑制 5-HT 的再摄取, 延长和增加 5-HT 的作用. 因

此, 笔者认为小剂量氟西汀或帕罗西汀可能是通过对脑-肠互动联系中不同水平的交互作用发挥特殊的治疗作用.

单项症状疗效比较表明, 治疗组 4 wk 末的有效率均高于对照组, 但仅对腹痛的疗效差异有显著意义. 8 wk 末两组 4 个症状 (腹痛、腹泻、腹胀、便秘) 比较差异均有统计学意义, 其中对腹痛的有效率高达 86.7%. 这进一步支持上述 4 wk 末起效, 8 wk 末显效的观点. 也说明服用援生力维联合新型抗抑郁药缓解腹痛症状出现最早、效果最好. 缓解腹痛症状出现最早可能与曲美布汀能直接作用于胃肠平滑肌, 加强或抑制胃肠道的运动, 从而实现对胃肠道的双向调节作用有关.

我们还发现, 用援生力维联合新型抗抑郁药 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 治疗难治性 IBS 患者, 用药后一般 15 d 开始感觉到症状减轻, 治疗后 8 wk 患者的临床症状明显缓解. 这不同于常规治疗过程中, 应用初期疗效显著, 随着疗程的延长, 疗效减弱, 以致一些难治性患者不愿继续服用此类药物. 这说明援生力维联合小剂量抗抑郁药治疗难治性 IBS 患者远期疗效较好.

援生力维联合新型抗抑郁药对腹泻、腹胀、便秘或腹泻、便秘交替者均有良好疗效, 说明援生力维和新型抗抑郁药克服了其他药物的局限性. 不良反应轻微, 值得临床应用.

### 4 参考文献

- Heaton KW, O'Donnell LJ, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Cripps PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consultants and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992;102:1962-1967
- Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992;304:87-90
- 潘国宗, 鲁素彩, 柯美云, 韩少梅, 郭慧平, 方秀才. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查. *中华流行病学杂志* 2000;21:26-29
- 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 肠易激综合征的诊断标准和鉴别诊断. *胃肠病学和肝病杂志* 2001;10:106-109
- Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:409-416
- Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review. *Pain Med* 2000;1:310-316
- Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995;123:688-697
- Nosaka K, Takenaga H, Magaribuchi T, Tamaki H. [Effects of trimebutine maleate (TM-906) on the gastrointestinal motility in anesthetized dogs. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi* 1984;20:407-412
- Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M; Italian study group on depression in elderly patients. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:396-402
- Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996;16:2352-2364

- 11 Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:159-166
- 12 Bielefeldt K, Ozaki N, Whiteis C, Gebhart GF. Amitriptyline inhibits voltage-sensitive sodium currents in rat gastric sen-

- sory neurons. *Dig Dis Sci* 2002;47:959-966
- 13 Tuladhar BR, Costall B, Naylor RJ. Modulation of 5-HT<sub>4</sub>-receptor function in the rat isolated ileum by fluoxetine: the involvement of endogenous 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol* 2002;136:150-156

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

## 阳春砂挥发油对小鼠胃动力的双向作用

张宁, 孙军, 王秀杰, 李岩

张宁, 李岩, 中国医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004  
孙军, 锦州市中心医院消化内科 辽宁省锦州市 121004  
王秀杰, 沈阳市第五人民医院消化内科 辽宁省沈阳市 110023  
通讯作者: 李岩, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属第二医院消化内科. liyan99@medmail.com  
电话: 024-83956986  
收稿日期: 2005-05-28 接受日期: 2005-06-13

### 摘要

**目的:** 比较不同浓度阳春砂挥发油对健康小鼠胃肠运动功能的影响, 探讨其量效关系。

**方法:** 以葡聚糖蓝-2000 为标记物, 以紫外分光光度计定量法, 观察不同浓度阳春砂挥发油对小白鼠胃排空及小肠推进功能的影响。

**结果:** 50 ml/L 的阳春砂挥发油组和西沙比利组其胃内相对色素残留率与对照组相比有显著性差异( $50.36 \pm 17.24\%$ ,  $44.88 \pm 19.98\%$  vs  $100.00 \pm 28.78\%$ ,  $P = 0.003$ ,  $0.002 < 0.01$ ), 两组间无明显差异( $P > 0.05$ )。随着挥发油浓度升高, 其胃内相对色素残留率逐渐升高, 以100%挥发油浓缩液组最高与对照组( $210.36 \pm 15.51\%$  vs  $100.00 \pm 28.78\%$ ,  $P = 0.002 < 0.01$ )及西沙比利组( $210.36 \pm 15.51\%$  vs  $44.88 \pm 19.98\%$ ,  $P = 0.0001 < 0.01$ )均有显著性差异, 且各组间有明显量效关系; 对于小肠推进功能, 除5%挥发油组外, 余各组均有促进作用, 但各组间无量效关系。

**结论:** 阳春砂挥发油对健康小鼠胃排空具有双向调节作用, 低浓度促进胃排空, 高浓度抑制胃排空; 对正常小鼠的小肠运动, 低浓度阳春砂挥发油无明显影响, 高浓度有促进作用。

张宁, 孙军, 王秀杰, 李岩. 阳春砂挥发油对小鼠胃动力的双向作用. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1935-1937  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1935.asp>

### 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种

常见临床综合征, 胃动力障碍等因素在FD中起重要作用。在我国传统医学中, 许多中药通过调理脾胃等作用具有消除胃肠运动障碍的功能, 在治疗FD方面取得了很好的疗效。砂仁系芳香化湿中药, 具化湿行气、醒脾和胃、温中止泻之功效, 临床常用于治疗脾虚寒湿、痞满滞胀、水谷不化等症。砂仁水提液对正常小鼠的胃肠运动有促进作用<sup>[1]</sup>, 但是, 芳香化湿类中药其药效成分主要在挥发油中, 不同浓度的砂仁挥发油对小鼠胃肠运动的比较, 国内尚未见报道。本文分别取不同浓度的阳春砂挥发油, 进行了比较研究。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 中药阳春砂(*Amomum villosum* Lour, 广东阳春)购于亳州市远东药业有限公司(经辽宁中医学院采购办公室采办), 经辽宁中医学院中药鉴定教研室康延国教授鉴定为正品。葡聚糖蓝(DB)-2000(瑞典Pnarmacia公司), 加蒸馏水制成20 mg/L的BD-2000溶液<sup>[2]</sup>。西沙必利(西安杨森制药有限公司, 批号:000425057)以蒸馏水配制为0.15 g/L的溶液。751G型紫外分光光度计(上海分析仪器)。健康6周龄、体质量18-22 g昆明小白鼠(♀♂各半)200只, 中国医科大学附属第二医院实验动物中心提供。

#### 1.2 方法

**1.2.1 挥发油的提取及制备** 选取阳春砂仁500 g, 按《中华人民共和国药典》2000版附录D挥发油测定法充分提取挥发油4 h, 过滤药液并将其浓缩成500 mL。挥发油用1-2 mL吐温-80℃增溶, 然后分别用蒸馏水及浓缩液配成浓度为50、100、300、1 000 mL/L的挥发油溶液和挥发油加浓缩液溶液备用。

**1.2.2 不同浓度的阳春砂挥发油对小鼠胃肠运动的比较** 200只昆明小白鼠(♀♂各半)随机分为10组, 每组20只; 分