

重庆消化病学发展 30 年回眸

——写在第 14 届全国消化系疾病学术会议在重庆召开之际

房殿春

(第三军医大学西南医院消化科,重庆 400038)

中图分类号:R57

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3850-05



房殿春

重庆医科大学第一附属医院的李宗明教授。两位宗师献身医学科学,励精图治,辛勤耕耘,勇于创新,奖掖后进,甘为人梯,为重庆消化病学的发展奠定了基础,经过几代人的努力,铸就了今日重庆消化学的光辉。在第 14 届全国消化系疾病学术会议即将在重庆召开之际,本文对重庆消化病学领域 30 年来的研究进展重点概述如下。

1 食管病变

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病机制复杂,内脏高敏感性(visceral hypersensitivity)在 GERD 发病中的作用受到普遍关注。杨敏等^[1]的研究表明,功能性烧心患者对食管扩张刺激和酸感知过敏,在基础状态下及食管酸灌注后患者对食管气囊扩张的疼痛阈值较正常人明显减低,提示内脏高敏感性是功能性烧心的重要发病机制之一。食管刺激-脑诱发电位(OD-CEP)研究结果提示,内脏感知异常的内镜阴性反流病(NERD)患者可能存在食管到中枢内脏感觉传导通路的异常,内脏高敏感状态可能易化了食管感觉传入通路。还发现内脏感知异常的 NERD 患者食管下段括约肌(LES)局部黏膜中肽能神经处于致敏状态,与食管内脏高敏感性形成的外周敏化机制相关^[2]。内脏高敏感性的存在可导致中枢神经系统(CNS)不同皮层和皮层下核团神经元功能发生不同程度的障碍,CNS 整合、处理食管感觉传入信息功能异常,共同促进了食管内脏中枢敏化机制的形成。在 GERD 的治疗方面,兰春慧等^[3]观察了埃索美拉唑联合氟哌噻吨治疗有心理障碍的 GERD 患者,发现有较好疗效,为这类 GERD 患者的治疗提供了实验依据。

Barrett 食管(BE)是指远端食管的鳞状上皮被柱状上皮取

代的一种病理现象,是食管腺癌的重要癌前病变。房殿春等^[4]对 BE 的发病机制、诊断和治疗进行了深入研究,总结出了中国人 BE 的临床、内镜和病理特点,先后 2 次在重庆召开 BE 学术研讨会,牵头制定了我国 BE 诊治共识意见^[5],对我国 BE 的诊疗水平的提高起到了积极的推动作用。在食管癌鳞癌的研究方面,彭贵勇等^[6]提出早期食管癌的内镜下分类系统,受到国际上的关注。李红平等^[7]对病变范围累及食管全周或近全周的早期食管癌或癌前病变进行 ESD 治疗,剥离病变成功率 100%,术后未发生出血、穿孔、严重感染等并发症,术后食管狭窄发生率为 50%,经多次扩张后,取得满意的疗效。这是 ESD 治疗大面积早期食管癌和癌前病变的一种新的尝试,为此类病变的内镜治疗积累了宝贵的经验。

2 胃部病变

早在上个世纪 70 年代,刘为纹等先后对萎缩性胃炎的流行病学、诊断依据、临床分型、病情转归与治疗进行了深入研究,总结出萎缩性胃炎的内镜及病理特点,提出了我国萎缩性胃炎与国外不尽相同,萎缩性胃炎的发病机制中有特异细胞免疫反应参与的看法。1982 年在重庆召开了首届全国慢性胃炎学术研讨会,制定了我国《慢性胃炎的分类、纤维胃镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准》^[8],对我国慢性胃炎的规范诊断与治疗研究起到奠基作用。此外对慢性胃炎与胃癌的关系进行系列研究,证明了萎缩性胃炎系正常胃黏膜与胃癌的中间状态,可进一步发展为胃癌;创新建立了大鼠带蒂胃壁瓣移入肠道建立肠化生模型的方法,证实胃黏膜肠化生是一种微环境相关性变化,碱性环境是诱发肠化生的重要因素之一,为肠化生的发生机制研究提供了新的模型^[9];率先对不同类型肠化生的癌变潜能进行研究,内镜随访证实Ⅲ型肠化生有较高的癌变率,应属癌前病变范畴^[10];还采用建立的胃黏膜癌前病变的动物模型,证明维甲酸和丁酸钠对胃癌前病变有逆转作用,对癌前病变向癌的发展有阻断作用^[11-12],这一成果于 1992 年获国家科技进步二等奖。

胃动力障碍性疾病为常见病。房殿春等^[13]对胃动力障碍性疾病的发病机制和治疗进行了深入研究,发现胃动力障碍与胃起搏细胞,即 Cajal 细胞变性、数量减少、SCF-Kit 系统损害和即刻早期基因表达变化有关,并证明线粒体-细胞色素 C 途径可能在胃节律紊乱发生中起重要作用。成功地研制出了一种体积小、疗效好的体外胃肠起搏器,通过对 232 例胃动力障碍性疾病患者疗效观察,发现高频起搏组治疗后“恶心、呕吐”症状明显改善,而低频起搏组“早饱、嗝气”的症状明显缓解^[14],该起搏器已获国家专利。

作者简介:房殿春(1951—),主任医师,博士,教授,博士生导师。担任中华医学会消化病学会顾问,消化内镜学会顾问,中国医师协会消化医师分会常务委员,中国医促会胃病专委会副会长,重庆市医学会理事、重庆市医学会消化专科分会名誉主任委员等学术职务;主要从事胃黏膜癌变分子机制和防治及胃肠动力障碍性疾病诊治方面的研究。



左起依次为李宗明教授、徐葆元教授、刘为纹教授、于世远教授

在消化性溃疡治疗方面,李宗明等在国内率先应用三钾二枸橼酸铋制剂(TDB)治疗胃和十二指肠溃疡,溃疡治愈率达到了80%~90%,在国内学术界引起较大反响,此药目前仍在临床应用。后研制出国产甲氧咪胍和雷尼替丁,这些药物至今仍是治疗溃疡和GERD的药物之一。

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病机制尚未完全明了。房殿春等^[15]对胃黏膜癌变过程中基因变化进行深入研究,提出胃黏膜癌变过程中的两条基因不稳定性途径,亦即染色体不稳定性途径和微卫星不稳定性(MSI)途径;提出染色体端粒丢失参与了染色体不稳定性途径,而独立于MSI途径的新观点^[16],初步阐明了胃黏膜癌变过程中的基因变化规律,为胃癌的基因分型提供了实验依据。黏蛋白的改变在胃癌的发生、发展中起重要作用。传统观点认为MUC3是一种分泌型黏蛋白,汪荣泉等^[17-18]的研究发现,MUC3具有膜蛋白的特性。并对膜型MUC3衍生为分泌型MUC3的机制进行研究,揭示了MUC3分子羧基端SEA组件的自酶切可能是导致细胞膜上锚定的MUC3分子转变分泌型MUC3分子的原因,解决了多年来有关MUC3黏蛋白究竟是膜型还是分泌型的争论,揭示了其在胃癌发生发展中的作用。彭志红等^[19]研究表明,酶切的发生可能与细胞周期、肿瘤细胞的迁移和侵袭密切相关,从而影响细胞的生物学行为。

幽门螺杆菌(*H. pylori*)被确定为胃癌的I级致病因子。为研究*H. pylori*感染导致胃癌发生的分子机制,房殿春等^[20]研究了*H. pylori*对线粒体DNA(mtDNA)的影响,发现由浅表性胃炎→萎缩性胃炎→胃癌前病变→胃癌的系列演变过程中,线粒体DNA微卫星不稳定性(mtMSI)的检出率逐渐增高,还发现部分胃癌及其癌前病变细胞核基因组中存在mtDNA序列整合。进一步研究表明,mtMSI和mtDNA核基因组整合主要发生于*H. pylori*感染胃黏膜,提示*H. pylori*的致癌作用涉及线粒体途径。徐采朴等^[21]建立胶囊微量法¹⁴C-尿素呼气试验用于诊断*H. pylori*感染,敏感性93.3%,特异性92.3%,诊断符合率92.9%,具有无创、安全、快速、准确、简便、经济等优点,可以代替传统的诊断方法。并通过体内外试验发现,小剂量三联疗法(CBS、四环素和小剂量呋喃唑酮)对*H. pylori*有较好治疗作用,该项研究于1997年获重庆市科技进步一等奖。

在胃癌的诊断和治疗研究方面,杨仕明等^[22]创新建立了靶向端粒酶的肿瘤分子影像诊断系统,采用小动物荧光成像系统证实该系统对胃癌的靶向诊断作用;对端粒酶催化亚单位hTERT启动子进行优化,证实优化型hTERT启动子对端粒酶阳性胃癌具有明显靶向杀伤作用^[23];并率先成功鉴定出三

条人肝素酶表位肽,证实这些表位肽可增强细胞毒性T淋巴细胞(CTL)对胃癌细胞的特异性杀伤效应^[24],为胃癌的治疗及新药的研发奠定了基础。彭贵勇等^[25]对胃正常和癌变黏膜组织的拉曼光谱特征进行研究,结果表明拉曼光谱不仅可以准确区分正常和癌变黏膜,而且可以探索癌变相关的分子生化改变。拉曼光谱在胃癌的跟踪发现和检测诊断中具有良好应用前景。郭红等^[26]研究表明,hTERT表位多抗原肽(MAP)可增强CTL对hTERT阳性肿瘤细胞的特异性杀伤效应,可用于胃癌的免疫治疗。王军等^[27]开创一种基于Ad5/35-DKK1的阻断胃癌干细胞Wnt通路的方法,对胃癌细胞增殖有明显的抑制作用。以上研究为胃癌的临床诊治提供了新的探索途径。

关于胃间质瘤的内镜下治疗,一般认为起源于黏膜肌层者可行内镜下治疗,而起源于固有肌层者因内镜下治疗有发生穿孔的风险,故多采用外科切除或腹腔镜下治疗。赵晓晏和王雷等^[28]采用全层切除法治疗固有肌层间质瘤取得良好疗效,为这类肿瘤的内镜下治疗积累了经验。

3 小肠病变

胶囊内镜的问世为小肠疾病诊断提供了新的手段。赵晓晏等^[29]参与国产胶囊内镜(OMOM)的研制,对OMOM的临床应用进行了系统评价,表明其对常规胃镜及全消化道钡餐造影阴性,但临床疑有小肠病变患者的阳性检出率为70.6%,明显优于全消化道钡餐造影,与国外同类产品对小肠疾病的阳性检出率相近,在小肠疾病患者的病因诊断中有良好的应用价值。

双气囊和单气囊小肠镜因其可将肠管不断地套在镜身上,故可行全小肠的直视检查、活检、黏膜染色、黏膜下注射、息肉切除等。除了具有检查范围广的优势外,二种小肠镜还具有普通电子内镜的共同优点,即图像清晰、操作可控制、能取活检等特点,使病变性质得以明确。柏健鹰等^[30]评价双气囊小肠镜对不明原因消化道出血的诊断价值、安全性和耐受性,表明双气囊电子小肠镜对不明原因消化道出血具有较高病变检出率和病因诊断准确率,是一种安全、可靠的检查手段。通过双气囊小肠镜和胶囊内镜对比研究发现,不论在病因诊断的准确性还是在病变范围及程度的判断上,前者都有更大的优越性。经口腔和肛门上下结合检查方式能使整个小肠得以全面、彻底的检查,这些质的飞跃宣告了小肠作为内镜盲区的时代已经结束。

4 大肠病变

大肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁国人的生命和健康。房殿春等^[31]较早研究抑癌基因杂合性丢失(LOH)与大肠癌发生、发展的关系,结果表明MCC、DCC基因和YNZ22位点的LOH与大肠癌发生发展有关,DCC基因LOH为大肠癌的晚期改变,可做为判断预后的标志物。并率先对结肠黏膜活检标本的端粒酶活性进行研究,结果提示检测结肠黏膜端粒酶活性对癌变危险性的预测及早期诊断均可能有重要意义^[32]。王雷等^[33]探讨国产OMOM对结肠疾病的诊断价值,检查的成功率为87.0%,敏感性为57.7%,特异性为85.7%,准确性为67.5%,可完成大部分结肠乃至全结肠的检查,对结肠疾病的诊断有一定帮助。汪荣泉等^[34]研究表明,干扰干细胞相关转录因子Ascl2的表达可通过miR-302b机制抑制结肠癌细胞的生长,提示Ascl2可作为结肠癌治疗的靶点。张秉强等^[35]研究表明,人参皂苷通过下调Wnt/ β -catenin信号途径抑制结肠癌细胞生长。结肠穿孔是内镜治疗过程中的重要并发症,应及时发现和及时处理。樊超强等^[36]探索出采用金属

夹关闭、套管植入和抗菌药物冲洗等治疗迟发性穿孔的方法,取得良好疗效,为迟发型穿孔的内镜治疗提供了新的方法。

5 肝病

肝癌为我国最严重恶性肿瘤之一。刘为纹和袁爱力等自 20 世纪 80 年代以来,采用甲胎蛋白(α -feto protein, AFP)大规模普查自然人群,明确重庆自然人群 AFP 阳性肝癌检出率为 20.4/10 万。80 年代中期,改用 AFP 联合 B 超方法,将肝癌的检出率由 20.4/10 万提高到 284.49/10 万。90 年代以来进一步引入现代影像和分子生物学技术,开展多步骤检测方法,比单用 AFP,AFP 联合 B 超检出率又有明显提高。沈鼎明等^[37]率先在国内建立肝癌血清标志物检测的方法及临床应用,对肝癌的早期诊断、鉴别、监测和随访具有较重要价值,迄今仍然为各医院广泛使用。何松等^[38]对乙型肝炎病毒 HBx 蛋白在肝癌发生发展的作用进行研究,发现 HBx 蛋白的羧基端区域是其发挥调控作用的关键功能区,该蛋白通过上调 p21 的表达促进 HBV 的复制,提示 HBx 蛋白参与了肝癌的发生发展。高建等^[39]发现,Oct4 基因及 ABCG2 基因均在肝癌干细胞中高表达,肝癌干细胞耐药性的产生与 Oct4 及 ABCG2 密切相关。凌贤龙等^[40]研究 hTERT-线粒体转运在肝癌耐药中的作用,发现肝癌耐药细胞株 hTERT-线粒体转运明显增多,对抗癌药凋亡诱导作用的敏感性明显降低,揭示了肝癌耐药的新机制。陈伟庆等^[41]研究表明,肝癌细胞对顺铂的耐药与 p15 的低表达有关。吴小翎等^[42]研究表明,靶向载药微泡联合超声靶向微泡破裂技术对肝癌有较好的疗效,为肝癌的治疗提供了新手段。

近年脂肪性肝病的发病率明显增高,其发病机制尚不完全清楚。陈东风等^[43]对内质网应激在酒精性肝病中的作用进行了系统研究,结果表明,肝细胞内质网应激途径在酒精性肝脂肪变性和炎症反应过程中发挥了重要作用;证明血细胞比容与非酒精性脂肪性肝炎纤维化有关。并通过动物实验研究了非酒精性脂肪性肝病雄性大鼠睾酮水平的变化,发现其睾酮水平下降,精子数量和活性明显减少,繁殖能力明显降低,而多不饱和脂肪酸可以提高脂肪性肝病雄性大鼠的生殖功能^[44]。沈薇等^[45]研究发现,肝细胞脂肪变过程中发生了 LXRs 依赖的组蛋白乙酰化、甲基化及核小体重构事件,改变 FAS 基因转录调控区组蛋白乙酰化水平可改变 FAS 基因转录和表达及肝细胞脂质沉积,首次揭示染色质重塑参与了肝细胞内脂质合成相关基因的调控;提出以 PI3K/Akt 为中心介导的 PERK/ATF4/CHOP(UPR 信号通路)、GSK-3 β -p-JNK/Bax/Caspase-3(非 UPR 信号通路)是饱和脂肪酸诱导肝细胞脂毒性凋亡的主要途径,为寻找新的脂肪肝治疗靶点提供了实验依据^[46]。

胆汁淤积是多种生理和病理状态所致的胆汁生成和(或)胆汁内容质排出障碍的常见临床综合征,由于其发病机制复杂,目前仍缺乏有效的治疗方法。陈文生等^[47]首次报道胆汁淤积中肝脏和肾脏一系列重要相关基因表达变化,发现并证实了两种核受体信号通路的关键调控作用,揭示了胆汁淤积中人体在器官水平的内在关联和功能改变的协调一致性,阐明了慢性肝病胆汁淤积时机体抵御胆酸毒性损害的自我保护性机制,为慢性肝病胆汁淤积病理状态下机体产生的内源性抗损伤反应理论奠定了坚实的基础。并对慢性肝病中晚期常见的严重并发症发生机制开展了一系列研究,为其临床治疗提供了理论依据,该项目于 2008 年获重庆市自然科学一等奖。

在肝纤维化的诊断方面,李伟道等^[48-49]在国内首先建立了血清 I 型和 III 型前胶原放免检测法,所研制的诊断试剂盒对

判断肝纤维化发展至肝硬化有较好的临床应用价值。在肝硬化门脉高压治疗方面,肖天利等^[50]和陈磊等^[51]在国内较早开展经颈静脉门体分流技术(TIPS)治疗门静脉高压取得较好疗效。陈东风等^[52]采用内镜下硬化治疗联合干细胞移植及 TIPS 手术治疗终末期肝病,结果表明对伴有严重并发症失代偿期肝硬化患者有良好的疗效。梅浙川等^[53]对体外高强度聚焦超声治疗继发性脾功能亢进进行临床和实验研究,证实该方法安全有效,有望成为临床治疗继发性脾功能亢进的新方法。

20 世纪 80 年代初,李宗明等^[54]在国内率先开展了人工肝辅助装置的研究,包括血液灌流装置的建立、新型吸附剂的研制及其体外吸附性能与血液相容性的研究。自行研制出 D-氨基半乳糖,并利用其成功建立了爆发性肝衰竭的动物模型^[55]。研制出的 D-氨基半乳糖纯度高,造模效果好,至今仍为科研工作者所应用。李宗明教授堪称我国人工肝研究的开拓者。

6 胰腺疾病

胰腺疾病方面的研究重点集中在重症急性胰腺炎和胰腺癌。于世远等^[56]在国内较早建立胰腺分泌功能(BT-PABA)检测方法,至今仍为临床应用。唐承薇等^[57]建立了胰腺腺泡细胞培养方法,为胰腺疾病的探索研究提供了细胞模型。陶小红等^[58]动物实验表明,给予蛋白酶活化受体-2(PAR-2)活化肽 SLIGRL-NH₂ 可减轻胰腺炎的严重程度,PAR-2 的活化可能通过抑制 ERK1/2 转运到细胞核在重症胰腺炎的治疗和预防中发挥重要作用。杨仕明等^[59]研究表明,随着急性胰腺炎的加重,CD64 水平明显增高,可以作为预测急性胰腺炎加重的有用指标。张俊文等^[60]探讨内镜下 Oddi 括约肌切开术(Endoscopic Sphincterotomy, EST)和鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)在急性重症胰腺炎治疗中的作用,表明急诊 EST 和 ENBD 治疗重症急性胰腺炎治疗效果明显优于传统的保守治疗,行 EST 和 ENBD 时机应在发病 72 h 内,重症胰腺炎均主张行 EST 和 ENBD 治疗。

胰腺癌的临床诊断,尤其早期诊断十分困难,因此寻找对胰腺癌诊断敏感性高、特异性强的肿瘤标志物有重要意义。于世远等^[61]经近 10 年来的临床实验研究,从临床角度综合评价 13 项血清学指标对胰腺癌的诊断价值。通过 763 例胰腺癌等血清学检测证明,胰腺癌胚抗原(POA)、小分子量胰腺癌胚抗原(mPOA)、结肠胰腺癌相关抗原(PCAAc)、胰腺特异性抗原(PaA)、CA19-9 和核糖核酸酶及同工酶 I 对胰腺癌具有较好的诊断价值,联合检测可明显提高胰腺癌的检出率。

回眸重庆消化病学所走过的 30 年历程,从新芽吐绿到枝繁叶茂,留下了一串弥足珍贵的深深足迹,这些闪光的足迹,令重庆消化人自豪、感慨,更受到鞭策和激励。但我们必须清醒地看到,重庆消化病的诊疗水平与国外先进国家和国内较发达地区相比仍有一定差距,因此重庆消化系疾病的诊疗研究依然任重道远。把握机遇,放飞梦想。重庆消化界同仁,决心超越自我,以“德高、业精”的群体形象,勇立历史潮头,迎接新挑战,再创新辉煌,为实现中国梦,创建具有中国特色跻身国际消化病学先进行列的目标而努力奋斗。重庆消化病学的未来必将更加精彩!

参考文献:

- [1] Yang M, Li ZS, Xu XR, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2006, 18(4):292-299.

- [2] 杨敏,李兆申,房殿春,等.非糜烂性胃食管反流病患者酸灌注及食管扩张脑诱发电位的研究[J].中华消化杂志,2005,25(11):643-647.
- [3] Yu YY,Fang DC,Fan LL,et al. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders[J]. J Gastroenterol Hepatol,2014,29(6):1200-1206.
- [4] Fang D, Das KM, Cao W, et al. Barrett's esophagus: progression to adenocarcinoma and markers[J]. Ann N Y Acad Sci,2011,1232(1):210-229.
- [5] Fang DC, Lin SR, Huang Q, et al. Chinese National consensus on diagnosis and management of barrett's esophagus (BE): revised edition, June 2011, Chongqing, China [J]. J Dig Dis,2011,12(6):415-419.
- [6] Peng GY, Wu YW, Long QL, et al. A new endoscopic classification system of early-stage esophageal carcinoma and its usefulness in assessing the infiltration depth of esophageal carcinoma[J]. Cancer Invest,2011,29(2):167-172.
- [7] 李红平,唐波,樊超强,等.内镜黏膜下剥离术治疗近环周早期食管癌及癌前病变的价值[J].第三军医大学学报,2014,36(3):278-282.
- [8] 汪鸿志.全国慢性胃炎学术座谈会纪要[J].人民军医,1983,34(3):57-60.
- [9] Li CQ, Liu WW, Fang DC. Histological and electron-microscopic observations on the mucosa of pediculate gastric wall graft transplanted to the intestines in Wistar rats [J]. Chin Med J (Engl),1996,109(1):77-82.
- [10] Fang DC, Liu WW. Subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma. A clinicoendoscopic follow-up of 112 cases[J]. Chin Med J (Engl),1991,104(6):467-471.
- [11] 李春启,刘为纹,房殿春,等.维甲酸对大鼠实验性腺胃粘膜癌前病变的逆转治疗作用[J].中华消化杂志,1994,14(6):319-322.
- [12] 李春启,刘为纹,邵方,等.丁酸钠对大鼠腺胃粘膜癌前病变的逆转治疗作用[J].中华医学杂志,1994,74(2):103.
- [13] Long QL, Fang DC, Shi HT, et al. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal[J]. World J Gastroenterol,2004,10(8):1227-1230.
- [14] 杨敏,房殿春,隋建峰,等.胃肠电生理起搏治疗胃肠动力障碍性疾病的临床疗效[J].中华消化杂志,2004,24(6):332-336.
- [15] Fang DC, Jass JR, Wang DX, et al. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability [J]. J Clin Pathol,1999,52(7):504-508.
- [16] Fang DC, Yang SM, Zhou XD, et al. Telomere erosion is Independent of microsatellite instability but related to loss of heterozygosity in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2001,7(4):522-526.
- [17] Yu H, He Y, Zhang X, et al. The rat IgGFcγBP and Muc2 C-terminal domains and TFF3 in two intestinal mucus layers bind together by covalent interaction [J]. PLoS One,2011,6(5):e20334.
- [18] Pan Q, Tian Y, Li XH, et al. Enhanced membrane-tethered mucin 3 (MUC3) expression by a tetrameric branched peptide with a conserved TFLK motif inhibits bacteria adherence[J]. J Biol Chem,2013,288(8):5407-5416.
- [19] Peng Z, He Y, Yang Y, et al. Autoproteolysis of the SEA module of rMuc3 C-terminal domain modulates its functional composition[J]. Arch Biochem Biophys,2010,503(2):238-244.
- [20] Ling XL, Fang DC, Wang RQ, et al. Mitochondrial microsatellite instability in gastric cancer and its precancerous lesions[J]. World J Gastroenterol,2004,10(6):800-803.
- [21] 陈洁平,徐采朴,徐辉,等.~(14)C 尿素呼气试验检测幽门螺杆菌感染[J].中华医学杂志,1997,77(6):54-55.
- [22] Yu ST, Yang YB, Liang GP, et al. An optimized telomerase-specific lentivirus for optical imaging of tumors[J]. Cancer Res,2010,70(7):2585-2594.
- [23] Chen L, Tang XD, Yu ST, et al. Induction of anti-tumour immunity by dendritic cells transduced with hTERT recombinant adenovirus in mice[J]. J Pathol,2009,217(5):685-692.
- [24] Tang XD, Wan Y, Chen L, et al. H-2Kb-restricted CTL epitopes from mouse heparanase elicit an antitumor immune response in vivo[J]. Cancer Res,2008,68(5):1529-1537.
- [25] Chen Y, Dai JH, Zhou XE, et al. Raman spectroscopy analysis of the biochemical characteristics of molecules associated with the malignant transformation of gastric mucosa[J]. PLoS One,2014,9(4):e93906.
- [26] Liao ZL, Tang XD, Lü MH, et al. Antitumor effect of new multiple antigen peptide based on HLA-A0201-restricted CTL epitopes of human telomerase reverse transcriptase (hTERT)[J]. Cancer Sci,2012,103(11):1920-1928.
- [27] Wang B, Liu J, Ma LN, et al. Chimeric 5/35 adenovirus-mediated Dickkopf-1 overexpression suppressed tumorigenicity of CD44(+) gastric cancer cells via attenuating Wnt signaling[J]. J Gastroenterol,2013,48(7):798-808.
- [28] Wang L, Ren W, Fan CQ, et al. Full-thickness endoscopic resection of nonintracavitary gastric stromal tumors; a novel approach[J]. Surg Endosc,2011,25(2):641-647.
- [29] 王雷,李宜辉,达四平,等.国产胶囊内镜 OMOM 临床应用的进一步研究[J].中华医学杂志,2006,86(6):421-423.
- [30] 柏健鹰,王沂芹,郭红,等.双气囊电子小肠镜对不明原因消化道出血的诊断价值[J].第三军医大学学报,2009,31(4):352-354.
- [31] 房殿春,罗元辉,柳风轩,等.大肠癌 MCC、DCC 基因和 YN22 位点串联重复序列的杂合性丢失现象[J].中华消化杂志,1997,17(5):254-256.
- [32] Fang DC, Young J, Luo YH, et al. Detection of telomerase activity in biopsy samples of colorectal cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol,1999,14(4):328-332.
- [33] 王雷,房殿春,赵晓晏.OMOM 胶囊内镜诊断结肠疾病初

- 步评价[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(2): 188-190.
- [34] Zhu R, Yang YT, Tian Y, et al. Ascl2 knockdown results in tumor growth arrest by miRNA-302b-Related inhibition of colon cancer progenitor cells[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32170.
- [35] He BC, Gao JL, Luo X, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth through the down-regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. Int J Oncol, 2011, 38(2): 437-445.
- [36] Xiao YF, Bai JY, Yu J, et al. Endoscopic treatment of delayed colon perforation; the enteroscopy overtube approach[J]. Endoscopy, 2014, 46(6): 503-506.
- [37] 谢先火, 沈鼎明, 沈薇. 三种肝癌标志物对肝癌诊断特异性的再评价[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(1): 47-48.
- [38] Luo N, Cai Y, Zhang J, et al. The C-terminal region of the hepatitis B virus X protein is required for its stimulation of HBV replication in primary mouse hepatocytes[J]. Virus Res, 2012, 165(2): 170-178.
- [39] Jia Q, Zhang X, Deng T, et al. Positive correlation of Oct4 and ABCG2 to chemotherapeutic resistance in CD90(+) CD133(+) liver cancer stem cells[J]. Cell Reprogram, 2013, 15(2): 143-150.
- [40] Ling X, Wen L, Zhou Y. Role of mitochondrial translocation of telomerase in hepatocellular carcinoma cells with multidrug resistance[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(7): 545-554.
- [41] Fang D1, Guo Y, Zhu Z, et al. Silence of p15 expression by RNAi enhances cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma cells[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2012, 12(1): 4-9.
- [42] Kang J, Wu X, Wang Z, et al. Antitumor effect of docetaxel-loaded lipid microbubbles combined with ultrasound-targeted microbubble activation on VX2 rabbit liver tumors[J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(1): 61-70.
- [43] Li Y, Liu L, Wang B, et al. Hematocrit is associated with fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(3): 332-338.
- [44] Li Y, Liu L, Wang B, et al. Impairment of reproductive function in a male rat model of non-alcoholic fatty liver disease and beneficial effect of N-3 fatty acid supplementation[J]. Toxicol Lett, 2013, 222(2): 224-232.
- [45] Yang ZX, Shen W, Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Hepatol Int, 2010, 4(4): 741-748.
- [46] Cao J, Dai DL, Yao L, et al. Saturated fatty acid induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human liver cells via the PERK/ATF4/CHOP signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 364(1/2): 115-129.
- [47] Chai J, He Y, Cai SY, et al. Elevated hepatic multidrug resistance-associated protein 3/ATP-binding cassette subfamily C 3 expression in human obstructive cholestasis is mediated through tumor necrosis factor alpha and c-Jun NH2-terminal kinase/stress-activated protein kinase-signal[J]. Hepatology, 2012, 55(5): 1485-1494.
- [48] 刘兴明, 李伟道, 林丁, 等. 血清 I 型前胶原放免法的建立和诊断肝纤维化的初步应用[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 8-10.
- [49] 李伟道, 欧晓娟, 叶红军. 血清 III 型前胶原诊断肝纤维化的临床评价 --1199 例测定结果分析[J]. 齐鲁医学检验, 2002, 13(3): 11-13.
- [50] Xiao T, Chen L, Chen W, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) alone versus TIPS combined with embolotherapy in advanced cirrhosis: a retrospective study[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(7): 643-650.
- [51] Chen L, Xiao TL, Chen WS, et al. Outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt through the left branch vs. the right branch of the portal vein in advanced cirrhosis: a randomized trial[J]. Liver Int, 2009, 29(7): 1101-1109.
- [52] 王军, 樊丽琳, 兰春慧, 等. 内镜下硬化治疗联合干细胞移植及 TIPS 手术治疗终末期肝病[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(12): 1150-1152.
- [53] Shi B, Zhu H, Liu YJ, et al. Experimental studies and clinical experiences on treatment of secondary hypersplenism with extracorporeal high-intensity focused ultrasound. [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(11): 1911-1917.
- [54] Xu CX, Tang XJ, Niu Z, et al. Studies of adsorbents for Hemoperfusion in artificial liver support[J]. Int J Artif Organs, 1981, 4(4): 200-204.
- [55] 钮政, 钟道友, 李宗明, 等. D-氨基半乳糖形成大白鼠急性肝功能衰竭的初步报告[J]. 中华医学杂志, 1981, 61(6): 350-353.
- [56] 董解菊, 肖瑞熙, 李玉林, 等. 新的胰腺分泌功能(BT-PA-BA)试验方法介绍[J]. 第三军医大学学报, 1982, 4(1): 90-92.
- [57] Tang CW, Zhao XD, Han J. Primary culture of porcine pancreatic acinar cells[J]. Pancreas, 2002, 25(1): 68-70.
- [58] Sharma A, Tao X, Gopal A, et al. Protection against acute pancreatitis by activation of protease-activated receptor-2 [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(2): G388-395.
- [59] Zhang H, Ling XL, Wu YY, et al. CD64 expression is increased in patients with severe acute pancreatitis: clinical significance[J]. Gut Liver, 2014, 8(4): 445-451.
- [60] 张俊文, 高青, 陶小红. EST 和 ENBD 在急性重症胰腺炎治疗中的应用[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(7): 754-755.
- [61] 赵晓晏, 于世远, 达四平, 等. 胰腺癌血清学诊断的临床评价[J]. 第三军医大学学报, 1996, 18(1): 26-29.