

- a quality measure for gastric cancer surgery[J]. JAMA Surg, 2015, 150(1): 37-43.
- [14] JIAO X G, DENG J Y, ZHANG R P, et al. Prognostic value of number of examined lymph nodes in patients with node-negative gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(13): 3640-3648.
- [15] DENG J Y, ZHANG R P, ZHANG L, et al. Negative node count improvement prognostic prediction of the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e80082.
- [16] SMITH D D, SCHWARZ R R, SCHWARZ R E. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer; data from a large US-population database[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 7114-7124.
- [17] 王鹏鹏, 郝洪庆, 张珂诚, 等. 胃癌淋巴结检出数目的影响因素分析及检出方法的探索[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(4): 255-259.
- [18] KANG S Y, LEE S Y, KIM C Y, et al. Comparison of learning curves and clinical outcomes between laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy[J]. J Gastric Cancer, 2010, 10(4): 247-253.
- [19] ZHOU D, QUAN Z W, WANG J D, et al. Laparoscopic-assisted versus open distal gastrectomy with D2 lymph node resection for advanced gastric cancer; effect of learning curve on short-term outcomes, a meta-analysis[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014, 24(3): 139-150.
- [20] KODERA Y, ITO S, YAMAMURA Y, et al. Obesity and outcome of distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2004, 51(58): 1225-1228.
- [21] HANNA G B, AMYGDALOS I, NI M, et al. Improving the standard of lymph node retrieval after gastric cancer surgery[J]. Histopathology, 2013, 63(3): 316-324.
- [22] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20.
- [23] HANNA G B, AMYGDALOS I, NI M, et al. Improving the standard of lymph node retrieval after gastric cancer surgery[J]. Histopathology, 2013, 63(3): 316-324.
- [24] 卢昕, 邵永胜, 肖新波, 等. 淋巴结取材方法对胃癌淋巴结分期的影响[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(2): 116-118.
- [25] BUNT A M, HERMANS J, VELDECJ V D, et al. Lymph node retrieval in a randomized trial on western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(8): 2289-2294.

(收稿日期: 2018-03-27 修回日期: 2018-06-21)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.048

胃蛋白酶与反流相关性疾病研究进展

邹亚竹 综述, 杨朝霞[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

关键词: 胃蛋白酶; 胃食管反流病; 咽喉反流

中图分类号: R571

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3472-04

胃食管反流病(GERD)是消化内科最为常见的慢性病之一,且近年来发病率呈逐年增高趋势。胃食管反流病的典型症状如烧心、反酸等主要考虑由酸反流引起,但近年来研究发现胃蛋白酶在胃食管反流病中也有致病作用,并且可以考虑将测量唾液胃蛋白酶水平作为诊断胃食管反流病的一种方式。咽喉反流(LPR)反流高度更高,达到食管上括约肌位置,可引起一系列咽喉、口腔及气道症状^[1]。咽喉反流也被认为是喉癌的高危因素之一,但目前鲜有研究提及咽喉反流与喉癌的发生是否具有直接因果关系。JOHNSTON等^[2]的研究提示胃蛋白酶促进了咽喉上皮的增殖及癌变发生,提示胃蛋白酶是咽喉反流物中的重要致病物质。现在,胃蛋白酶作为反流物中的重要致病物质得到了学界的重视,更有许多研究表明胃蛋白酶在反流性疾病中具有一定的诊断价值。现本文将对胃蛋白酶在反流性疾病中的致病作用及诊断价值做

一综述。

1 胃蛋白酶

1.1 胃蛋白酶同工酶 胃蛋白酶原由胃主细胞生产、储存,它是有活性的胃蛋白酶的前体。胃蛋白酶包含有一个家族的同工酶,他们在结构上是相似的,可以通过高效离子交换色谱(HPAEC)分离^[3]。通过HPAEC分离的同工酶主要包括胃蛋白酶 1、2、3、5,其中胃蛋白酶 3 也是一组同工酶(3A、3B、3C)^[4]。在所有同工酶中,胃蛋白酶 3B 所占比重最大,达总胃蛋白酶的 70%,故可以将其作为一个好的标记物^[3-4]。胃蛋白酶 3B 对选择性胃酶抑素敏感,而胃蛋白酶 5(即胃泌素)则不敏感。胃蛋白酶 1 在健康人中通常小于 5%,而在消化性溃疡的患者中比重可达 20%^[4]。

1.2 pH 与酶稳定性及活性 单独的胃蛋白酶同工酶在人体体温下可持续 24 h 保持稳定,但是在最适合

[△] 通信作者, E-mail: yangzhx2003@163.com。

的 pH 条件下,最终会通过自动催化作用降解^[3]。酶活力是通过合成肽基质的水解速率来评估的,同工酶活力在 pH 为 1.5 时达到最快降解速率的 80%,在 pH 为 2.0 时达到最快降解速率,在 pH 为 4.5 时活力降至 45%左右,在 pH 为 5.0 时降至 40%左右,以及在 pH 为 6.0 时降至 10%左右,并且在 pH 为 6.5 时水解完全停止^[5]。

1.3 胃蛋白酶与质子泵抑制剂(PPI) 已有众多研究证实了 PPI 对于抑制胃酸分泌的作用,但关于 PPI 对于胃蛋白酶的作用的研究相对较少。PPI 对于主要由酸反流引起的典型症状疗效较好,而对于主要由胃蛋白酶引起的食管外症状疗效欠佳,例如咽喉反流^[6]。而海藻酸盐在体外实验中被证实对反流物中的胃蛋白酶和胆汁有较强清除作用,且可降低胃蛋白酶活性,这可能提供了一个有效的治疗方式^[7-8]。

2 胃蛋白酶与胃食管反流病

2.1 胃蛋白酶在胃食管反流病中的作用 胃蛋白酶对蛋白质有强烈的消化作用,因此当它因为反流出现在如食管等缺乏屏障保护的地方,则会黏附在上皮细胞表面通过蛋白水解作用导致损伤,当酸反流发生,形成的低 pH 环境可促进胃蛋白酶对上皮的损伤^[9]。并且随着时间推移这种损伤持续存在,反复发生,进一步产生积累作用而导致反流相关症状加重^[4]。

2.2 胃蛋白酶在胃食管反流病中的诊断价值 胃食管反流病的诊断方式多样,包括反流问卷、内窥镜检查、24 h 阻抗-pH 监测、PPI 抑制试验等,但都不具备高度敏感性及特异性,尤其是对于非糜烂性反流病(NERD)的诊断,且其中部分诊断方式有侵入性或费用昂贵等不足。检测唾液中胃蛋白酶水平已被建议作为反流性疾病的非侵入性诊断方法^[10]。HAYAT 等^[11]的一项病例对照研究显示:(1)胃蛋白酶在健康受试者和烧心患者的唾液中均可检出,但健康无症状受试者唾液胃蛋白酶水平较低;(2)反流相关症状(胃食管反流病及食道高敏感)患者的唾液中的胃蛋白酶比健康对照组有更高检出率及水平;(3)一份唾液标本胃蛋白酶阳性对于诊断反流相关症状的灵敏度为 78.6%,特异度为 64.9%,而一份胃蛋白酶水平高(>210 ng/mL)的阳性标本对胃食管反流病及食道高敏感的特异度高达为 98.2%,且具有很高的阳性预测值(94.8%)和似然比(25.1)。BORTOLI 等^[12]对一小群有典型的胃食管反流病症状的患者在症状发作时进行唾液取样,94%的胃食管反流病患者和 58%的食道高敏感患者唾液胃蛋白酶呈阳性,而功能性烧心患者则总是阴性。可见唾液胃蛋白酶检测与胃食管反流病其他诊断方法相比,具有非侵入性和费用低廉等优势。我们在未来可以考虑将其作为一个“基于诊所”的检查方式与反流问卷相结合对考虑反流性疾病的患者进行初步筛查。有学者研究发现胃食管反流病与一些肺部疾病有潜在相关性,它可能导致呼吸系

统症状的发生,也可以触发甚至加重呼吸道疾病^[13]。LEE 等^[14]分别检测了支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病(COPD)与健康对照组的呼出冷凝气中胃蛋白酶水平,发现支气管扩张及 COPD 患者呼出冷凝气中胃蛋白酶水平升高。这些研究提示,检测呼出冷凝气及唾液中胃蛋白酶水平可能可以评价胃食管反流病导致的肺微量误吸^[14-15]。

3 胃蛋白酶与咽喉反流

3.1 胃蛋白酶在咽喉反流中的致病作用 胃蛋白酶通过受体介导的内吞作用进入咽喉部黏膜上皮细胞内^[3]。细胞内的一些结构例如高尔基体、溶酶体的 pH 值较低(分别为 5.0 和 4.0),因此尽管咽喉部是暴露于未活化的胃蛋白酶,但未活化的胃蛋白酶经过高尔基体或溶酶体内较低 pH 值活化后仍可造成细胞内损伤^[16]。有研究显示咽喉上皮细胞内的胃蛋白酶还可以导致咽喉部的两种保护性蛋白(CA-Ⅲ 及 Sep 70)缺失,从而造成喉黏膜损害^[16]。BARDHAN 等^[3]认为胃蛋白酶通过一系列反应对咽喉部黏膜造成损害:未活化胃蛋白酶经过内吞作用进入胞内,在细胞内被活化,导致细胞发生损伤,从而诱导氧化应激以及氧自由基蓄积,进而损伤线粒体导致细胞死亡。IANNELLA 等^[17]检测了已确诊咽喉反流儿童的泪液,发现有 20%的儿童泪液的胃蛋白酶为阳性,而对照组检测结果均为阴性,提示胃内容物(包括胃蛋白酶)可以通过咽喉反流到达鼻泪管、角膜前泪液膜。综上所述,胃蛋白酶在咽喉反流中扮演着主要的致病作用^[18]。

3.2 胃蛋白酶在咽喉反流性疾病中的诊断价值 目前 24 h 双探针 pH 监测是最广泛应用的诊断咽喉反流病的工具,但是此项方式较昂贵且为侵入性检查^[19-20]。因此,LPR 需要一项更有效率的、非侵入性的诊断方式。胃蛋白酶作为一个大分子,经反流到达咽喉部后可进入并长期停留在咽喉部上皮细胞中,且在胃酸反流发生后较容易检测,这些特征让胃蛋白酶成为 LPR 较好的诊断性标志物^[21]。李湘平等^[22]收集了 56 例疑似咽喉反流病患者和 15 例健康志愿者的唾液进行一项病例对照研究,根据唾液胃蛋白酶水平制作受试者工作特征曲线(ROC 曲线),取唾液胃蛋白酶浓度>0.108 1 ng/mL 为阳性诊断,其灵敏度为 93.8%(30/32),特异度为 46.2%(18/39),漏诊率为 6.2(2/32),误诊率为 53.8%(21/39),提示唾液中胃蛋白酶质量水平的检测可作为一项灵敏度高、无创、快速的客观的诊断方法应用于咽喉反流的筛查。LUO 等^[23]发现分泌性中耳炎患者中耳积液的胃蛋白酶水平显著高于单纯耳蜗植入术后患者,提示中耳积液中的胃蛋白酶及胃蛋白酶原可能来源于咽喉反流,并可能参与了分泌性中耳炎的发病机制。有一项研究检测了儿童气道吸出物中的胃蛋白酶,同时进行喉镜、支气管镜检查,结果发现喉镜、支气管镜下的宏观

改变与胃蛋白酶阳性呈显著相关,提示胃蛋白酶可以作为食管外反流性疾病的指标^[24]。WANG 等^[25]分别对声带息肉患者的病理组织及健康对照组的喉黏膜进行免疫组化染色,发现声带息肉组的胃蛋白酶表达明显升高,提示胃蛋白酶反流可能是声带息肉发生的重要危险因素。OCAK 等^[21]对 20 例疑似咽喉反流者也进行了唾液中胃蛋白酶水平检测,收集患者症状最严重时的唾液,取大于等于 16 ng/mL 时为阳性,发现该法的灵敏度和特异度是 33% 和 100%。可以看出,唾液胃蛋白酶的阳性界定取值不同时,该检查的灵敏度及特异度发生变化,而目前对于最合适的阳性界定值尚且没有定论。另外,NA 等^[26]对于收集唾液标本的最佳时机进行了探讨,该研究分别收集了研究对象在晨起、餐后 1 h、反流症状后的唾液标本,分析结果显示晨起唾液标本中胃蛋白酶的含量高于其他时段,提示测量晨起唾液中胃蛋白酶含量可能是诊断咽喉反流的一种有效手段。

综上所述,胃蛋白酶前体仅由胃内产生,可以将胃蛋白酶作为监测反流的生物标记;对于胃食管反流病,检测唾液胃蛋白酶简便、无创、快速,可联合反流问卷在门诊作为一种筛查手段;对于咽喉反流,胃蛋白酶是致病的主要成分,而唾液胃蛋白酶是较理想的诊断性标志物。虽然检测胃蛋白酶对于诊断反流性疾病具有众多优点,但关于阳性值的界定、收集唾液标本最佳时间等问题还没有统一的共识,需要临床医师与科研人员的共同努力。作为消化内科医师,需与多学科探讨,加强胃蛋白酶在临床中的应用。

参考文献

- [1] DHILLON V K, AKST L M. How to approach laryngopharyngeal reflux; an otolaryngology perspective[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(8): 1-7.
- [2] JOHNSTON N, YAN J C, HOEKZEMA C R, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(6): 1317-1325.
- [3] BARDHAN K D, STRUGALA V, DETTMAR P W. Reflux revisited; advancing the role of pepsin[J]. *Int J Otolaryngol*, 2011, 2012(4): 646901.
- [4] ROBERTS N B. Review article: human pepsins - their multiplicity, function and role in reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(s2): 2-9.
- [5] YUFERA M, MOYANO F J, ASTOLA A, et al. Acidic digestion in a teleost: postprandial and circadian pattern of gastric pH, pepsin activity, and pepsinogen and proton pump mRNAs expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33687.
- [6] GATTA L, VAIRA D, SORRENTI G, et al. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 385-392.
- [7] STRUGALA V, AVIS J, JOLLIFFE I G, et al. The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids - key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(8): 1021-1025.
- [8] MCGLASHAN J A, JOHNSTONE L M, SYKES J, et al. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(2): 243-251.
- [9] HIRSCHOWITZ B I. Pepsin and the esophagus[J]. *Yale J Biol Med*, 1999, 72(2/3): 133-135.
- [10] SARITAS YUKSEL E, HONG S S, STRUGALA V, et al. Rapid salivary pepsin test: Blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(6): 1312-1315.
- [11] HAYAT J O, GABIETASOMNEZ S, YAZAKI E, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Gut*, 2015, 64(3): 373-380.
- [12] BORTOLI N D, SAVARINO E, FURNARI M, et al. Use of a non-invasive pepsin diagnostic test to detect GERD: correlation with mii-ph evaluation in a series of suspected GERD patients. a pilot study[J]. *Digestive Liver Disease*, 2013, 45(5): S68-S69.
- [13] MEYER K C. Gastroesophageal reflux and lung disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2015, 9(4): 383-385.
- [14] LEE A L, BUTTON B M, DENEHY L, et al. Exhaled breath condensate pepsin: potential noninvasive test for gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis[J]. *Respir Care*, 2015, 60(2): 244-250.
- [15] KARBASI A, GOOSHEH H, ALIANNEJAD R, et al. Pepsin and bile acid concentrations in sputum of mustard gas exposed patients[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19(3): 121-125.
- [16] JOHNSTON N, WELLS C W, BLUMIN J H, et al. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116(12): 934-938.
- [17] IANNELLA G, DI N G, PLATEROTI R, et al. Investigation of pepsin in tears of children with laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015, 79(12): 2312-2315.
- [18] JOHNSTON N, ONDREY F, ROSEN R, et al. Airway reflux[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1381(1): 5-13.
- [19] GRØNTVED A M, WEST F. pH monitoring in patients with benign voice disorders[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2000, 543(543): 229-231.
- [20] JOHNSON P E, KOUFMAN J A, LPN L J N, et al. Ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring: the importance of manometry [J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(11): 1970-1975.
- [21] OCAK E, KUBAT G, YORULMAZ İ. Immunoserologic pepsin detection in the saliva as a non-invasive rapid diagnostic test for laryngopharyngeal reflux[J]. *Balkan Med J*, 2015, 32(1): 46-50.
- [22] 李湘平, 陈顺金, 王路, 等. 唾液中胃蛋白酶检测对咽喉反流的诊断价值[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44

(2):99-104.

[23] LUO H N, YANG Q M, SHENG Y, et al. Role of pepsin and pepsinogen: Linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children[J]. Laryngoscope, 2013, 124(7): E294-E300.

[24] KRISHNAN U, PAUL S, MESSINA I, et al. Correlation between laryngobronchoscopy and pepsin in the diagnosis of extra-oesophageal reflux[J]. J Laryngol Otol, 2015, 129(6): 572-576.

[25] WANG L, TAN J J, WU T, et al. Association between

Laryngeal Pepsin Levels and the Presence of Vocal Fold Polyps[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 156(1): 144-151.

[26] NA S Y, KWON O E, LEE Y C, et al. Optimal timing of saliva collection to detect pepsin in patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Laryngoscope, 2016, 126(12): 2770-2773.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-06-11)

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 22. 049

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症病因学及诊疗进展

范 佳 综述, 孙永东[△] 审校

(西南医科大学附属中医医院耳鼻喉科, 四川 泸州 646000)

关键词: 噬血细胞; 淋巴组织细胞; 病因; 诊断与治疗; 进展

中图分类号: R551.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3475-03

噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)是一种以 T 淋巴细胞及单核-巨噬细胞系统过度增生并伴随大量炎症因子的产生,引起多器官及系统严重炎症反应的临床综合征,临床上以持续发热、肝脏及脾脏肿大、全血细胞减少及出血等为特征,可引起全身严重感染、出血、急性肝衰竭等,该病起病急、病情重、致死率极高^[1-2]。尽管近年来人们在该病的病因学、诊断及治疗方面取得了较大的进步,但临床上对这种致命性疾病的重视程度仍然不够,在诊治标准上至今仍未有达成统一共识。

1 HLH 分类及病因学

目前 HLH 按照病因可分为原发性 HLH (pHLH)及继发性 HLH(sHLH)两种类型。病因学方面,恶性肿瘤占到 HLH 患者的 50%,其中又以血液系统恶性肿瘤为主,占到 93.7%^[3]。其中原发性 HLH(pHLH)患者占总数量的 25%,家族性 HLH (FHL)是原发性 HLH 主要的亚型。尽管这种类型主要在婴儿中存在,但通过基因筛查也发现青少年及成人发病的情况^[4]。在日本,FHL2 是最常见的,占到原发性 HLH 病例的一半^[5]。随着基因测序的升级与改良,未来几年病例将会增加。家族性 HLH 的 5 种亚型,简称 FHL1-5,基于潜在的遗传性疾病,属于常染色体隐性遗传,连锁分析已经确定了染色体 6、9、10、17 和 19 的基因与原发性 HLH 有关。主要突变基因包括 CKS2 和 GAS1、突穿孔素基因、Unc13D 基因、STX11 基因、STXBP2 等。这些基因的突变导致 T 淋巴细胞及 NK 细胞穿孔素依赖的颗粒酶出胞、转运、装载等过程出现异常从而导致疾病发生。

继发性 HLH(即获得性 HLH),在儿童和成人中

sHLH 占绝大多数。其发病原因与已知的遗传缺陷无关,与超炎症状态有关。由感染性、自体免疫或肿瘤条件触发。最常见的与继发性 HLH 相关的病因包括病毒感染(如 EBV),医源性免疫抑制,干细胞和骨髓移植等有关^[6-7]。它可以发生在各种感染,如病毒(HSV、CMV、HHV8、HBV、HAV、HCV、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、腺病毒、登革热病毒、肠病毒、细小病毒)、细菌(葡萄球菌、弯曲杆菌、立克菌,沙门氏菌、衣原体、结核杆菌)、真菌(隐球菌、念珠菌、曲霉菌、组织胞浆)、寄生虫(疟疾、弓形虫、线虫、巴贝西亚、利什曼原虫)感染,恶性肿瘤(淋巴瘤、霍奇金病、骨髓瘤)、巨噬细胞活化综合征(川崎病、SLE 等)^[8]。最近研究新发现,大的病因包括 Q 热地中海斑点热、埃博拉病毒、H1N1 病毒等^[9]。法国的 3 个三级护理中心进行了 6 年的多中心研究,162 例确诊为 HLH 的患者中,恶性血液系统疾病是主要原因^[10]。

2 诊断与鉴别诊断

2.1 诊断 参照 HLH 诊断标准(2004 版)^[11]。

2.1.1 家族性 HLH 分子生物学证据及家族史。

2.1.2 临床表现 下面的 8 项标准中有 5 项符合,即可诊断 HLH:(1)体温大于 38.5℃ 以上并且持续 7 d;(2)脾肿大(肋下大于 3 cm);(3)血细胞减少(累及外周血两系或三系),血红蛋白小于 90 g/L,血小板小于 100×10⁹/L,中性粒细胞小于 1×10⁹/L,且不是骨髓造血功能减低所致;(4)低纤维蛋白原血症或者是高三酰甘油血症,血清纤维蛋白原<1.5 g/L,三酰甘油大于 3 mmol/L;(5)自然杀伤细胞的活性降低或消失;(6)骨髓、脾脏或淋巴结当中找到了噬血细胞,同时不存在恶性疾病的表现;(7)血清 CD25>2 400

[△] 通信作者, E-mail: sunyongd@126.com.