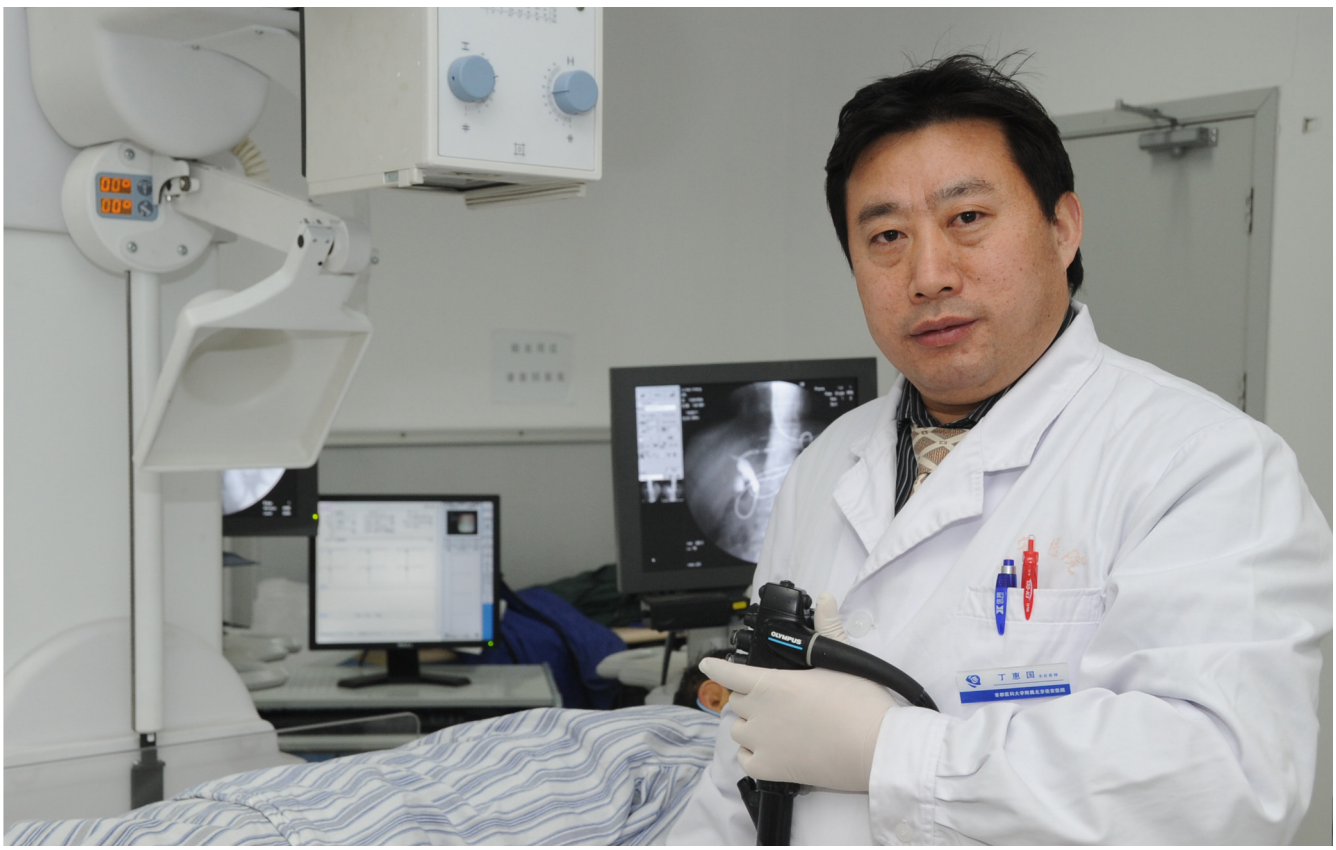
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 7 月 8 日　第 24 卷　第 19 期　(Volume 24 Number 19)



19/2016

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 19>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年七月八日 第二十四卷 第十九期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邳敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年7月8日 第24卷 第19期 (总第531期)

述评

2931 脂肪性肝病患者炎症、免疫改变及治疗的研究现状及瞻望

曲宝戈

2943 中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制研究进展

高月求, 张鑫, 李旻, 周振华

2950 肝硬化门脉高压症的防治: 新的细胞与分子靶点

张妍, 丁惠国

2957 新时代下的微创胆道外科技术

王毓锋, 施宝民

2964 生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险

宋杨达, 刘思雪, 钟英强

基础研究

2974 *SMO*基因siRNA慢病毒表达载体的构建及其对胰腺癌细胞*SMO*基因表达的影响

迪力夏提•吐尼牙孜, 丁伟, 依马木买买提江•阿布拉, 易超, 苏雅婷, 李海军

临床研究

2982 植物发酵液对肠易激综合征患者肠道菌群的调节

杨莉丽, 吴彬彬, 梁岩

文献综述

2988 反流性食管炎临床常用药物的研究进展

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩

2996 血清胃泌素17在胃肠疾病诊断中的意义

穆亚娟, 冯义朝

3002 PI3K信号通路在急性胰腺炎发病机制中的研究进展

刁花玉, 邵建国, 卞兆连, 陈琳, 居林玲, 张玉

3009 肠易激综合征的治疗进展

邓振华, 常江

3018 肝螺杆菌与肠病进展

池肇春

临床经验

3026 慢性乙型肝炎病毒感染初治人群肾功能异常率及其高危因素回顾

余晓阳, 赵守松

3032 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因及护理

李学霞, 李艳萍

3036 围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用

周艳兰

3040 新生儿母乳性黄疸的护理方法及临床效果

毛婉芬, 吴海波, 郑聪霞

3045 硫酸镁不同给药方式在重症急性胰腺炎中的应用疗效

刘勇帆, 刘苏华, 曾先涛

3051 功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性

尚妍妍, 徐峰

3056 珍珠固肠散保留灌肠治疗湿热内蕴型左半结肠溃疡性结肠炎临床疗效

李芳, 黄甫, 贾晓东, 尚红霞, 赵梅梅, 张美娟, 刘喜燕, 郭军, 鱼涛

3060 阿司匹林导致消化系统不良反应的临床诊断

张敏, 薛万林

3064 CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制的评估价值

陈凯, 徐海燕, 何银辉

3068 CRP及AHSG在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化

杨怡田, 周苗苗

3072 分级诊疗模式影响2型糖尿病患者血糖控制水平的临床疗效

杨晓园, 李会敏, 李静, 毋中明

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

2963　《世界华人消化杂志》参考文献要求
3008　《世界华人消化杂志》修回稿须知
3017　《世界华人消化杂志》正文要求
3025　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3044　《世界华人消化杂志》外文字符标准
3055　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3071　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 丁惠国, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心. 现为首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心主任、首都医科大学消化病系副主任、北京市科技新星, 北京市高层次卫生人才消化内科学科带头人、北京市医院管理局感染消化内科重点专业及“登峰”人才培养团队负责人. 长期从事各种肝脏疾病及感染相关的消化系统疾病诊断与治疗, 特别是肝硬化门脉高压症、肝癌早期诊断与筛查等方面具有丰富的临床诊治经验. 作为课题负责人, 承担国家自然科学基金、十一五-十二五重大专项及北京市医院管理局等科技项目. 作为主要完成人获国家科学技术进步二等奖、中华医学科技奖二等奖及北京市科技进步一等奖等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-07-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 19 July 8, 2016

EDITORIAL

2931 Inflammatory and immune changes and treatment in patients with fatty liver disease

Qu BG

2943 Immunological mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic hepatitis B

Gao YQ, Zhang X, Li M, Zhou ZH

2950 Prevention and treatment of cirrhotic portal hypertension: New cellular and molecular targets

Zhang Y, Ding HG

2957 Minimally invasive techniques of biliary surgery in new era

Wang YF, Shi BM

2964 Biological agents for treatment of inflammatory bowel disease: Research progress and associated risks

Song YD, Liu SX, Zhong YQ

BASIC RESEARCH

2974 Construction of a recombinant lentiviral vector carrying siRNA targeting *SMO* gene: Effect on *SMO* gene expression in pancreatic cancer cells

Dilxat•Tunyaz, Ding W, Imammamat•Ablajan, Yi C, Su YT, Li HJ

CLINICAL RESEARCH

2982 Effects of plant fermentation extract on intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome

Yang LL, Wu BB, Liang Y

REVIEW

2988 Clinical drugs for reflux esophagitis

Wang HY, Sun SD, Ni YZ, Bi YJ, Du Q

2996 Significance of serum gastrin 17 in diagnosis of gastrointestinal diseases

Mu YJ, Feng YC

3002 Role of phosphoinositide-3 kinase signaling pathways in pathogenesis of acute pancreatitis

Diao HY, Shao JG, Bian ZL, Chen L, Ju LL, Zhang Y

3009 Progress in treatment of irritable bowel syndrome

Deng ZH, Chang J

3018 *Helicobacter hepaticus* and bowel disease progression

Chi ZC

CLINICAL PRACTICE

3026 Renal dysfunction in initially treated patients with chronic hepatitis B: Rate and risk factors

Yu XY, Zhao SS

3032 Development of hypokalemia in patients with chronic hepatitis B: Causes and nursing care

Li XX, Li YP

3036 Perioperative comprehensive nursing improves negative mood and sleep quality in patients with liver cancer

Zhou YL

3040 Breast milk jaundice in newborns: Nursing method and clinical effects

Mao WF, Wu HB, Zheng CX

3045 Efficacy of different routes of administration of magnesium sulfate in treatment of severe acute pancreatitis

Liu YF, Liu SH, Zeng XT

3051 Anxiety and depression in patients with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and correlation with severity of gastrointestinal symptoms

Shang YY, Xu F

3056 Therapeutic effects of retention enema with Zhenzhu Guchang powder in active dampness-heat type ulcerative colitis

Li F, Huang F, Jia XD, Shang HX, Zhao MM, Zhang MJ, Liu XY, Guo J, Yu T

3060 Dose-dependent incidence of digestive system adverse reactions of aspirin

Zhang M, Xue WL

3064 Relationship between serum CA199 levels and blood glucose control in patients with type 2 diabetes

Chen K, Xu HY, He YH

3068 Changes of serum C-reactive protein and fetuin-A levels in patients with acute angle-closure glaucoma and type 2 diabetes mellitus

Yang YT, Zhou MM

3072 Influence of hierarchical diagnosis and treatment pattern on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Yang XY, Li HM, Li J, Wu ZM

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 19 July 8, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Guo Ding, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youan Outside the West Toutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 8, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2931

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2931-2942
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

脂肪性肝病患者炎症、免疫改变及治疗的研究现状及瞻望

曲宝戈

曲宝戈, 山东省泰山医院消化内科 山东省泰安市 271000

曲宝戈, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠及酒精性肝病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由曲宝戈独立完成.

通讯作者: 曲宝戈, 主任医师, 271000, 山东省泰安市天外村街3号, 山东省泰山医院消化内科. qubaoge@sina.com
电话: 0536-239929

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-04-06
接受日期: 2016-04-14
在线出版日期: 2016-07-08

Inflammatory and immune changes and treatment in patients with fatty liver disease

Bao-Ge Qu

Bao-Ge Qu, Department of Gastroenterology, Taishan Hospital of Shandong Province, Taian 271000, Shandong Province, China

Correspondence to: Bao-Ge Qu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Taishan Hospital of Shandong Province, 3 Tianwaicun Street, Taian 271000, Shandong Province, China. qubaoge@sina.com

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-04-06
Accepted: 2016-04-14
Published online: 2016-07-08

Abstract

Fatty liver disease (FLD) is a common chronic inflammatory and immune disease. Current research suggests that it is associated with a variety of clinical metabolic diseases, however, its etiology is very complex, and its exact mechanism is not fully clear. Enormous studies have found that inflammation and immunity play roles in the pathogenesis of FLD, *via* mechanisms involving inflammatory mediators or inflammatory factors, neutrophil infiltration, inflammasomes, peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), gut microbes-related inflammation, immune cells, Toll-like receptors (TLRs) and its downstream signal transduction pathways, gut microbe-related immune response, immunocytes, oxidative stress, other new markers of immune response and so on. In order to provide a reliable basis for accurate diagnosis and treatment of FLD, studies on the prevention, early diagnosis and prospective intervention of FLD should be strengthened. In addition, according to different pathogenesis, corresponding measures should be taken to reduce the risk of FLD and its related diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fatty liver disease; Inflammation; Immunity; Treatment

Qu BG. Inflammatory and immune changes and treatment in patients with fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2931-2942 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2931.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2931

背景资料
脂肪性肝病是一种代谢相关性疾病, 与心脑血管疾病、2型糖尿病和肿瘤等发病密切相关. 随着我国人民生活水平的不断提高, 脂肪性肝病发病率越来越高, 因此, 脂肪性肝病已经成为一类严重危害人类健康的疾病. 因此引起临床工作者的高度重视, 对其发病机制尤其是炎症和免疫在脂肪性肝病中作用进行较深入研究, 对脂肪性肝病相关性疾病的预防和干预具有非常重要意义.

同行评议者
张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

研发前沿

脂肪性肝病是由多种原因引起的一类疾病, 脂肪性肝病时炎症和免疫相关的因素如炎症介质或炎症因子、肠道微生物引起的炎症反应、肝脏炎性体、氧化物酶体增殖物激活受体、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等已经成为研究的热点, 但目前临床上尚缺乏对脂肪性肝病有效地治疗手段, 因而针对上述机制的治疗措施有可能成为新的治疗靶点.

摘要

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是一种常见的慢性炎症和免疫性疾病. 目前研究认为其与多种临床代谢性疾病相关, 但其病因较为复杂, 确切作用机制尚不完全清楚. 研究发现, 炎症和免疫在FLD发病中起一定作用, 其机制涉及炎症介质或炎症因子、中性粒细胞浸润和炎性体、氧化物酶体增殖物激活受体、肠道微生物引起的炎症反应、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子改变、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等, 因此临床应该高度重视, 应加强对FLD预防、早期诊断和前瞻性干预治疗的相关研究, 以便为FLD精确诊断和治疗提供可靠的依据, 同时应针对不同的发病原因采取适当的措施, 加以预防和处理, 从而降低FLD及其相关性疾病发病的风险.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 脂肪性肝病; 炎症; 免疫; 治疗

核心提示: 脂肪性肝病是一种常见的慢性炎症和免疫性疾病. 目前研究认为其发病与炎症和免疫密切相关.本文复习国内外文献对炎症介质或炎症因子、肠道微生物引起的炎症反应、肝脏炎性体、氧化物酶体增殖物激活受体、免疫细胞、Toll样受体及其下游信号转导通路上的分子、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他新的免疫反应标志物等在脂肪性肝病中作用进行综述.

曲宝戈. 脂肪性肝病患者炎症、免疫改变及治疗的研究现状及瞻望. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2931-2942 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2931.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2931

0 引言

脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)[1]是由多种原因引起肝脏的脂肪代谢功能发生障碍, 脂类物质的平衡失调, 致使肝细胞内脂肪蓄积过多的一种病理变化. 近年来随着我国人民生活水平的提高, FLD, 特别是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)及酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)的发病率呈现逐年上升的趋势, 已经成为危害我国人类健康的最常见的原因之一, 并引起国内外学者的高度重视. 大量研究证实, NAFLD是慢性肝病最常见的原因[2], NAFLD发病率[3]高达15%-45%, 他包括一系列具有广泛病理学改变的肝脏脂肪过度积累的疾病谱[2,4], 包括单纯性脂肪变性、非酒精性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝衰竭和肝癌. 另一研究[5]认为, NAFLD与心血管代谢性疾病和肾脏功能失调危险性增加有关. 除了先前已存在的纤维化外, NAFLD患者发生肝纤维化的最主要预测指标是NASH的出现. NASH与脂肪变性之间的主要区别是不论肝脏是否存在纤维化的脂肪变性(膨胀、麦洛利氏小体)和炎症细胞浸润[3,6]. 迄今为止, 关于FLD的病因尚未完全弄清. 目前较公认的由脂肪变性发展到脂肪性肝炎的主要发病机制为“二次打击”学说[7,8]. 即“第一次打击”主要是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)增加了肝脏游离脂肪酸的暴露, 引起肝细胞内脂质沉积; “第二次打击”主要是氧应激和脂质过氧化及多种炎症因子的释放. 最近研究[9]则认为, 炎症和免疫反应亦参与脂肪变性, 肝炎和肝纤维化. 越来越多的证据证实炎症[10]和免疫通路[10,11](包括固有免疫[10-13]和适应性免疫系统[10,11]以及细胞及体液免疫[14])在NAFLD发病中起着及其重要的作用. 另外, 在NAFLD形成过程中发生在肝内外的固有免疫反应不仅能够造成IR, 而且可引起终末器官损伤[15]. 因此, IR、氧化应激、炎症和固有免疫系统的激活可以通过引起肝脏脂肪变性和炎症促进NAFLD的发展[16]. 另有研究报道炎症信号通路的激活[17]和肝脏固有免疫[18]是NASH发生和发展的主要原因. 而炎症信号通路的激活是酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)发病的主要机制[17]. 而肝脏固有免疫已被认为是引起酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis, ASH)的主要原因[18]. 乙醛加合物(acetaldehyde adducts)引起的免疫反应可能部分参与ALD患者的炎症发生的病理过程中[19]. 另有研究[20]证实, AFLD具有与NAFLD相似的发病机制, 同样ASH和NASH一样也具有脂肪肝和炎症的特征[21]. 通常认为脂肪变性可以触发炎症反应, 反之, 炎症反应亦可以早于脂肪变性出现[22], 并且可以加重脂肪变性[21]. 而适应性免疫应答可能是促进脂肪性肝炎肝脏炎症加重的重要因素[18]. 由此看来, 炎症和免疫等在FLD发病

过程中起着非常重要的作用, 值得临床关注. 作者结合国内外文献综述如下.

1 FLD与炎症的关系

1.1 FLD与炎症介质或炎症因子的关系 新近研究[23]认为固有免疫释放的某些炎症介质和趋化因子失衡能促进肝脏细胞脂肪变性. 而肝内外来源的炎症介质是慢性肝病包括NAFLD发生和加重的决定性因素[9]. 大量研究资料证实炎症细胞因子与FLD的发生密切相关. 肝细胞内脂质的积累及脂滴的形成可激活枯否细胞(kupffer cells, KCs), 使其释放促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6和IL-1β[24]. NAFLD患者KCs产生的细胞因子如TNF-α, 在调节肝脏相邻的实质和非实质细胞的表型和功能中发挥重要作用[25]. 随着氧化应激的产生和发展, KCs和巨噬细胞的活化、细胞因子和趋化因子的产生在NAFLD的进展中发挥着核心作用[26]. TNF-α、IL-6是一类作用广泛的促炎症细胞因子, 主要来源于巨噬细胞、脂肪细胞或内皮细胞, 越来越多的研究表明NAFLD发生时血清TNF-α、IL-6表达增加, 提示NAFLD患者可能由于存在的肥胖和脂肪堆积而增加TNF-α、IL-6分泌并通过多种途径使机体炎性反应和免疫应答反应发生改变, 从而参与IR, 在NAFLD的发生和发展中起着重要作用. 有研究[27]证实, 在所有NAFLD患者中TNF-α明显升高, 在NAFLD从单纯脂肪变性到肝纤维化的进展过程中, TNF-α含量显著增加, 而IL-10含量明显降低[23]. 因此, NAFLD患者肝内存在明显TNF-α和IL-10水平失衡, 于是作者提出不用做肝活组织检查, 通过测定TNF-α和IL-10含量即可诊断NAFLD的新见解. 另外, KCs分泌产生的TNF-α可以加速NASH的进程, 导致肝脏纤维化[28]. 然而在ALD模型中, 肝脏星状细胞和KCs上Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)的激活可通过分泌IL-10抑制TLR4介导的信号通路, 进而减轻肝脏炎症[29]. 另外, IL-10具有抗脂肪变性的作用[21], 其机制可归咎于炎症相关的肝脏IL-6/信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)激活水平升高, 及随后下调肝脏脂肪生成基因, 同时上调肝脏脂肪酸氧化相关的基因. NAFLD患者存在炎症反应, 其血清TNF-α、IL-6水平升高与肥胖及以高胰岛素血症为主的IR密切相关[30]. 另一方面, TNF-α可促进其他细胞因子的肝内合成, 增强中性粒细胞趋化, 引起严重的炎症反应, 从而导致肝细胞脂肪变性及坏死[31]. 另外, NAFLD患者血清血管内皮生长因子水平明显升高, 其水平与IL-6、超敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞(white blood cell, WBC)等均呈正相关[32]. IL-17具有加速FLD发展的作用. IL-17可促进肝细胞IL-6的产生并加重肝细胞脂肪变性[33]. 在NAFLD患者血清中炎症因子IL-18、IL-1β均明显升高, 推测IL-18、IL-1β参与的慢性炎症反应可能是NAFLD的病因之一[34]. 而IL-1β可通过促进胰岛β细胞的一氧化氮生成和细胞凋亡而引起β细胞选择性的破坏, 诱导IR[34,35]. IL-18是T细胞介导肝损伤的必须媒介, 由于IL-18在分泌干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的同时产生大量的TNF-α、IL-6等细胞因子, 从而加剧免疫功能和代谢紊乱, 在肝损伤中起着重要作用[31]. NAFLD患者血清IFN-γ含量显著升高而IL- 4含量显著降低[36]. 部分炎症因子在NAFLD向NASH转化中也起着重要作用, 其中肝脏KCs产生的TNF-α在NASH的发病中发挥重要作用, 是引起肝脏损伤的一种重要介质. NASH患者KCs分泌的IL-6水平明显高于单纯性脂肪肝[37]. 但另一研究[27]却发现, IL-6升高仅见于NASH患者. 另外, NASH患者血清IL-1RA水平明显升高, 血清IL-1RA可作为评价NASH及其严重程度的独立预测因子[38]. 目前研究[7]认为固有免疫系统激活、炎症因子和其他介质的释放增加在ALD发展中起重要作用. 但本文作者研究[39]发现, 中重度酒精肝患者TNF-α和热休克70 kDa蛋白(heat shock 70 kDa protein, HSP70)明显降低, 证实随着ALD严重程度的加重循环中炎症标志物浓度有降低的趋势, 因此ALD患者炎症因子改变的临床意义有待于进一步探讨. 脂肪细胞因子(adipocytokines)包括脂联素、内脏脂肪素和瘦素等在脂肪组织内稳态和疾病, 尤其是肥胖及其相关性疾病中起一定的作用. 其中脂联素是最丰富的唯一由脂肪细胞产生的循环脂肪细胞因子, 有抗炎症、抗糖尿病和抗肿瘤特征. 当NAFLD患者脂联素缺乏时肝脏易发生脂肪性变和炎症[40]. 内脏脂肪素是由内脏脂肪组织分泌和表达的一种新

创新盘点

系统评述脂肪性肝病与炎症和免疫有关因素之间的关系, 尤其是概括性提出了针对不同原因的炎症和免疫等在脂肪性肝病中的不同作用提出了可采取的处理措施, 并指出目前研究中存在的不足, 提出了今后应该加以重点研究的方向.

应用要点
通过对于炎症和免疫在脂肪性肝病发病中作用的深入了解，必将为脂肪性肝病早期预防、精确诊断和治疗提供帮助，从而降低脂肪性肝病及其相关性疾病发病的风险.

的主要脂肪细胞因子, 具有参与固有免疫和炎症等多种重要功能. 研究[27]发现, NAFLD患者脂肪变性程度与内脏脂肪组织的内脏脂肪素水平明显降低有关. NAFLD患者脂联素水平的降低与肝细胞脂肪含量有明显的相关性[41]. 脂联素可能参与NAFLD病程进展, 特别是在单纯性脂肪肝到脂肪性肝炎的发展过程中起一定作用[42]. 瘦素(leptin)是由脂肪细胞之外的许多细胞产生的, 具有调整免疫和T细胞功能[43]以及促炎效应[40,44], 在NAFLD的发生和发展中起重要作用[44]. 由此可见, 炎症介质、炎症因子和脂肪细胞因子是FLD发生和进展的重要原因, 值得临床高度关注.

1.2 FLD与中性粒细胞浸润和炎性体的关系 新近研究[45]发现, ASH的特点是一种具有肝脏损害并伴有中性粒细胞浸润的肝病. 脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)能够驱动酒精相关的炎症反应, 诱导嗜中性粒细胞聚集, 从而促进ALD的发生. 另外, 肝脏炎性体也参与了肝脏炎症反应, 并在NASH进展中起一定作用. 肝内脂质尤其是饱和脂肪酸沉积可引起炎性体相关基因的高表达, 从而促进肝脏局部炎症反应的加重; 多不饱和脂肪酸可降低炎性体相关基因表达[38]. 而NLRP3炎症体活化能够激发暴露于酒精的KCs衍生的IL-1β、恒定自然杀伤T细胞(invariant nature killer T cell, iNKT)征募和激活, 从而促进肝脏炎症和中性粒细胞浸润, 诱导ALD的发生[46]. 但亦有研究[47]得出相反结果, 即炎性体激活能控制炎症因子(如对细菌性病原体应答的IL-1β)的分泌. 因此, FLD与炎性体的关系尚无一致的结论, 有待于进一步研究.

1.3 FLD与氧化物酶体增殖物激活受体的关系 研究已经证明氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activeated receptors, PPARs)是调节脂质代谢基因表达、能量平衡和炎症反应的转录因子, 在饮食诱导的肥胖中PPARs水平发生变化[48]. 脂质、代谢性疾病和固有免疫之间的联系涉及PPARs, 脂肪酸和他的衍生物可激活PPARs并产生许多膜受体信号, 从而形成细胞和核之间的脂质信号网[49]. PPAR-α激动剂除了降低脂肪生成外, 还可通过增加线粒体β-氧化减轻肝脏脂肪变性[48]. 胃肠道PPAR-γ是一个内源性固有免疫、炎症和细胞增殖的调节器[50]. 不同水平的PPAR-γ激活具有不同的作用. 全部的PPAR-γ激活能够通过刺激肝脏脂肪生成产生有害作用. 而部分PPAR-γ激活却可以通过增加脂联素表达和降低IR而发挥有益作用[48]. 其中PPAR-γ2在肝细胞的糖和脂质代谢中具有非常重要的作用, 认为PPAR-γ2与代谢失调性疾病如肥胖、糖尿病和脂肪肝的发生有关[50]. 但PPAR-γ配体可能有助于改善NASH 患者的状况[51]. 另外, 14-3-3β能够增加NAFLD肝脏脂肪形成, 提示14-3-3β和γ是新奇的PARγ2调节器, 参与肝脏脂质代谢[50].

1.4 FLD与肠道微生物引起炎症反应的关系 肠道微生物及其代谢产物亦可促进肝脏炎症发生. 免疫系统细胞被激活并招募到肝脏, 由此造成肝脏损伤和应激是FLD过程中炎症反应的重要依据. 肠道微生物来源的细菌成分刺激表达在KCs、胆管上皮细胞、肝细胞、肝星状细胞、内皮细胞和DCs, 并通过识别特定病原体相关的分子模式上的TLR配体, 诱发TLR信号促发炎症[47]. 另外, 细菌代谢产物(即脂多糖, 细菌DNA)和内源性物质(即高机动组蛋白B1, 自由脂肪酸)可激活肝脏TLRs, 进而促进ASH、NASH和肝纤维化的发生[52]; 新近研究发现肠道菌群改变, 尤其是小肠细菌过度生长引起的内毒素血症, 可导致全身炎症反应, 从而诱发NAFLD. 此外, 肠道菌群亦有主动增加和维持体质量和脂肪沉积, 间接引起轻度炎症的作用, 从而增加心血管疾病发生的危险性[53]. 由此可见, 肠道菌群及其代谢产物触发的炎症反应参与人类FLD的发生.

2 FLD与免疫的关系

2.1 脂肪性肝病与免疫细胞的关系 大量研究证实, 作为天然免疫系统重要组成部分的免疫细胞[54,55]如巨噬细胞、KCs、自然杀伤细胞(natural killer, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)定居于肝脏. 其中的获得性免疫细胞(T细胞和B细胞)和天然免疫细胞(KCs、NKT细胞和NK细胞)均有可能参与FLD的发生和发展.

2.1.1 FLD与获得性免疫细胞(T细胞和B细胞)的关系: 已知肝脏中的淋巴细胞和巨噬细胞是肝脏损伤和修复的调节器[9]. 研究[56]发现, 脂肪肝时出现的氧化应激可诱导调节性T细胞的凋亡, 从而减少肝内调节性T细胞的数量, 进而导致机体对炎症应答的抑制作用不足. 动物实验发

现[15]T细胞和NK细胞参与果糖诱导的NAFLD的发生. NASH患者调节性T细胞的数量明显增加[57]. Th17细胞是新近发现的一群以分泌IL-17A为特征的$CD4^+$ T细胞亚群, 具有促进免疫反应的效应[44]. 一方面, 他是具有促进炎症反应的辅助T细胞1(helper T cell 1, Th1), 初始T细胞在IL-6和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的作用下可以生成$CD4^+IL\text{-}17^+$ T细胞[26]; 另一方面, IL-17的信号通路主要是由KCs和星状细胞介导, KCs上的IL-17A受体(IL-17A receptor, IL-17RA)在肝脏纤维化中发挥着重要的作用[58]. 另外, T淋巴细胞亦参与脂肪性肝炎和缺血/再灌注损伤的发生, 尤其是$CD4^+$ T细胞, 在这些疾病发生中起着重要的作用[59]. 另外, CD8细胞降低也在NAFLD发展过程中起重要作用. 动物实验证实, 抗原肽转运蛋白1缺陷鼠的CD8细胞数量减少可能在肝脏炎症启动和增强中发挥重要作用[60]. 但在NAFLD小鼠进行的研究发现, 小鼠肝内B淋巴细胞比例明显升高, 认为B细胞可能通过分泌IL-6、TNF-α和IgG参与NAFLD的发生[61]. 目前的研究似乎支持T细胞和B细胞参与FLD的发生, 但尚难做出明确的结论, 有待于进一步研究.

2.1.2 FLD与天然免疫细胞(KCs、NKT细胞和NK细胞)的关系: KCs、肝脏星状细胞和NK是固有免疫反应的关键成分, 这些细胞数量减少和能力受损能够导致免疫耐受失败, 从而导致持续炎症反应发生[47]. 目前研究认为, 肝脏巨噬细胞和KCs介导的炎症反应在NAFLD发展中起重要作用. 肝脏巨噬细胞可以与其他免疫细胞产生相互作用, 如巨噬细胞通过分泌CXCL16来募集NKT细胞, NKT细胞反过来激活KCs的促炎信号通路[18]. 另外, 高脂饮食能够引起肝脏KCs数量增加,同时脂质能够激活KCs, 从而促进肝脏发生炎症反应, 继而诱导机体产生炎症反应[13]. 在NAFLD发病过程中肝脏KCs及NK细胞均可通过类似的免疫调节直接发挥免疫效应[62]. 在NAFLD中KCs主要作用是通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)识别TLR4干扰c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路KCs的炎症和氧化应激在NAFLD发生发展中具有重要作用[23]. 另外, 高脂饮食可促进肝脏NKT细胞过度激活和细胞死亡, 导致NAFLD发展过程中肝脏NKT细胞进一步缺失[13]. 而KCs上的TLR4激活能够增加ALD和NAFLD/NASH发生肝细胞癌的机会[63,64]. NK细胞是人类细胞免疫系统的又一个重要组成部分, 起到连接固有免疫和获得性免疫的作用. 大量人体和动物研究证实, 肝脏含有丰富的NK细胞, 他们参与肝损伤和肝纤维化发生和发展, 在FLD的发生和发展中起一定的作用. NK细胞可能具有抗肝纤维化的作用, 其水平和活性降低可能增加NASH患者肝硬化发生的风险[65]. 但相反研究[66]发现NASH患者中NK细胞的活性增强, 因此NK细胞在NASH中的确切机制不清, 有待于进一步研究. NKT细胞为肝脏内存在的含量较多的一类先天免疫细胞, 易被脂质抗原所激活. 研究证实, 肝脏NKT细胞数量上调可以改善高脂饮食诱导的肝细胞脂肪变性[25]. 但在NAFLD实验模型研究中发现, NKT细胞呈现过度激活和死亡, 从而进一步导致肝NKT细胞缺陷[13], 因而支持NAFLD患者外周血NKT细胞比例下降是NAFLD发病增加的危险因素[18]的见解. 但另一研究[67]证实NKT细胞数量与NAFLD严重程度呈负相关. 相反的观点则认为, 中度至重度脂肪变性患者肝脏和血液中NKT细胞的数量明显增加; 在NAFLD从炎症向纤维化进展过程中, NKT细胞数量反而升高[68], 因此, NKT细胞的确在NAFLD发病中发挥作用. 但其确切机制尚不清楚, 有待于进一步研究加以证实. 此外, iNKT细胞也参与脂质代谢和炎症反应的调控. 研究[69]认为过量摄入脂肪饮食可激活iNKT细胞, 导致许多组织中出现炎症环境失衡. 与之相反, iNKT细胞缺陷可降低组织炎症水平, 从而对肥胖诱导的IR和肝脏脂肪变性产生保护作用. 由此可见, 天然免疫细胞数量及活性的改变与FLD炎症反应的发生有关.

2.1.3 FLD与树突状细胞的关系: 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是近年来得到临床科研人员广泛关注的一类免疫细胞, 他作为抗原递呈细胞在肝脏炎症的发生发展过程中起到了重要作用. 而肝脏DCs是一种异源群体的肝抗原递呈细胞, 在慢性炎症环境下, DCs转换成免疫反应强力诱导剂. 研究[2]证明, 免疫原性的DCs与肝脏脂质储存参与NAFLD发生发展; DCs能够限制NASH固有免疫效应细胞$CD8^+$ T细胞扩增和TLR表达及细胞因子产生. 而在NASH恢复期DCs的消除和减少能够延迟肝脏炎症反应

名词解释

炎性体: 新近发现的一类位于胞内的多蛋白复合体, 通过活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(Caspase1)来间接调控白介素-1β与白介素-18的成熟和分泌的蛋白复合体, 参与人体的炎症和免疫反应. 他除了作为机体固有免疫及应激系统的重要防御成分外, 还与多种疾病如动脉粥样硬化、糖尿病、淀粉样变性、肝肾疾病、遗传代谢病及其他自身免疫性疾病的发生和发展有关.

同行评价
本文综合了近来国内外相关文献, 将新近研究成果撰写成文, 其中包括了一些最新文献, 对临床及基础研究人员有一定参考价值.

和纤维组织增生的发生[25], 证明DCs可能具有干预NASH的作用.

2.2 FLD与TLRs及其下游信号转导通路上的分子之间的关系 TLRs可表达于各种免疫细胞(巨噬细胞、DCs、B细胞等)以及一些非免疫细胞(成纤维细胞、表皮细胞和脂肪细胞等). 固有免疫涉及膜结合的TLRs和细胞质局部核苷结合的低聚域(cytoplasm-localized nucleotide binding oligomer-ization domain, NOD)样受体(NLR)[28]. 其中TLRs在固有免疫炎症调节中起主要作用, 即使在损伤和创伤愈合等无菌状态下, TLRs也起重要作用[70]. 另外研究[71]发现, 在无组织学异常的肥胖患者中也可发生轻度炎症反应, 并且能够对TLR通路激活因子产生应答. 众所周知病原体相关分子模式和危险相关分子模式激活一系列引起炎症反应的模式识别受体[10]. 其中TLRs通过识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)可发现病原体的存在[52]. 所有TLRs最终通过激活转录因子NF-κB和激活蛋白因子1, 完成Ⅰ型IFN及炎性细胞因子的转录[6]. 肝脏是一个TLRs高度表达的器官. 肝细胞可表达TLR2[6,14,71,72]、TLR4[14,73]及TLR9[6,71]. 其中KCs及肝星状细胞上均有TLR4表达, 而细胞内滑面内质网有TLR9表达[6,71]. 脂毒性引起的肝细胞受损涉及固有免疫系统TLRs, TLR信号的激活是慢性肝病发生的关键因素[51]. TLR信号调节涉及许多慢性肝病如肝纤维化和肝硬化、病毒性肝炎、ALD、非酒精性肝病和肝癌, TLRs和TLR配体在上述疾病的病理生理发生过程中起一定的作用. 大量研究证实, TLR2[73]、TLR4[73,74]和TLR9及其下游信号转导通路上的分子[14]参与NAFLD发生和发展. 作为LPS感受器的TLR4主要涉及ASH、NASH、肝纤维化和肝细胞癌的发病过程中[52]. 另外研究[75]发现, NAFLD患者较正常者肝脏TLR1-5 mRNAs表达明显增加, 而TLR6-10 mRNAs表达无明显差异. 此外, 在NAFLD大鼠模型中TLR4信号呈高表达, 由此可见, TLR4信号参与了NAFLD的炎症和肝纤维化进程[72]. MyD88是包括NAFLD在内的代谢综合征发展过程中的一个关键分子, 可作为除TLR3外所有TLRs的接头蛋白, 在各种炎性细胞因子和趋化因子的表达中发挥重要作用[42]. NAFLD患者肝脏MyD88表达明显增加[75], 通过MyD88依赖的信号通路活化下游的转录因子NF-κB和IFN调节因子3, 增加包括TNF-α、IL-1在内的炎症因子和Ⅰ型IFN的表达, 介导炎症反应及纤维化, 促进NAFLD的进展[76,77]. NASH和ASH可诱导肝脏产生较正常者更多的TLRs, 如TLR3和TLR4及TLR下游适配器MyD88[78]. NASH患者较NAFLD患者TLR4表达明显上调[79]. 亦有研究认为在NASH中起关键作用的炎症信号通路是NF-κB和JNK[6]. 既往研究表明, 可激活TLR通路的血清棕榈酸盐(palmitate)水平随着脂肪变性加重而增加[71]. 因此, TLRs通过多种途径参与FLD的发生和发展.

2.3 FLD与肠道微生物引起免疫反应的关系 肝脏血供绝大部分来自门静脉, 肝脏是食物抗原、毒素、微生物派生物和微生物的第一道防御线, 肝脏中分布一系列广泛的免疫网[80], 因此肝脏被认为是一个“免疫器官”[80], 该器官的免疫调节功能是人体的清道夫[59]. 另外, 肠道菌群的代谢物可能影响宿主的代谢和免疫[81]. 肠道微生物亦可通过CX3CR1介导的固有免疫激活来控制脂肪性肝炎的进展[82]. 在NAFLD进展过程中肠道微生物失衡和细菌移位能进一步影响肝脏疾病进展. 肝脏免疫细胞识别细胞损伤或细胞内或表层表达的模式识别受体(surface-expressed pattern recognition receptors, PRRs), 随后启动信号级联放大触发促进炎症反应的因子的释放[43]. 同时, NAFLD患者肠道微生物改变和肠道渗透性增加可使肝脏暴露于肠道来源的细菌产物如脂多糖和未甲基化的CpG DNA的机会增加, 这些产物具有刺激固有免疫受体即TLR, 激发涉及肝脏炎症和纤维化的信号通路的作用[73]. 微生物和内源性危险信号感受器TLR被表达在肝脏固有免疫细胞和薄壁细胞, 从而有助于ALD和NASH的发生[83]. 而内质网应激及其相关的信号网络、脂肪细胞因子和固有免疫反应的变化是控制NASH的关键[22]. 此外, 肠源性内毒素与内毒素相关的信号细胞内机制引起的固有免疫和适应性免疫在ALD触发和进展中也起着决定性作用[7]. 因此肠道微生物及其代谢产物引起的免疫改变与FLD发病有关.

2.4 FLD与氧化应激和其他免疫反应新标志物的关系 氧化应激在NAFLD向NASH演变中起着关键作用. 已有研究[84]证实, 营养过剩引起的代谢应激诱发的免疫能力改变与肥胖、

IR、2型糖尿病、NAFLD和动脉粥样硬化有关. 肝细胞暴露于过多的游离脂肪酸使得线粒体呼吸分解产生的氧自由基增多, 导致巨噬细胞功能异常, 释放更多炎症因子, 大量持续的氧自由基产生则引起脂质过氧化反应, 产生脂质过氧化物, 从而导致NAFLD的发生[85]. 另外, 来自于脂肪肝的氧化应激衍生的抗原刺激体液和细胞适应性免疫反应, 参与持续NASH肝脏炎症反应的发生[86]; 氧化应激通过刺激体液和细胞免疫反应促进NASH进展[87]; 肝细胞损伤时出现的氧化应激及其P2X7受体信号通路的作用可能亦参与NASH的发生[5]. 此外, 循环中针对抗脂质过氧化产物产生的蛋白化合物抗体与人类NASH发生相关. 而酒精介导的CYP2E1表达上调可能通过活性氧触发脂质过氧化[87]. 与之相反, 作者的研究发现中重度酒精肝患者丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平明显降低, 证实ALD患者出现脂质过氧化水平下降[39]. 新近研究发现FLD与某些新免疫标志物有关. 如由单核细胞和巨噬细胞分泌的细胞免疫的标志物新蝶岭(neopterin), 其主要作用是通过对IFN-γ产生应答介导细胞免疫. 研究[88]表明青少年肥胖患脂肪肝者血清新蝶岭水平明显升高, 可能与FLD细胞介导的免疫增强有关. 而NASH患者尿新蝶呤水平明显升高[89], 支持上述观点. 另一研究证实精氨酸酶2[90]可作为免疫反应、肝脂肪沉积和肝损伤的一个新的标志物. 另外, 自身免疫参与NASH慢性炎症发生[91]. 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种多功能蛋白, 涉及不同组织的炎症、免疫、血管生成、纤维化和癌发生. 在伴晚期纤维化的NASH患者血浆和肝脏中的骨桥蛋白水平较早期纤维化患者明显升高; ALD患者的肝脏骨桥蛋白mRNA水平与肝脏中性粒细胞浸润和纤维化有关[92]. 不难看出, 氧化应激和免疫反应与FLD有一定的联系.

3 FLD的治疗

目前FLD的治疗尚无统一的标准. 以往依据肥胖、炎症、免疫、酒精摄入等不同机制在FLD病变过程中的不同作用多采取减肥、降脂和戒酒等治疗措施. 近年来, 研究发现了一些FLD治疗的新措施和靶点: 依据炎症、CB2受体与肥胖相关代谢紊乱性疾病如IR、2型糖尿病和FLD有关的观点, 采用二甲双胍、CB2受体拮抗剂和通过*fat*基因(fat-1)内源性ω-6向ω-3多不饱和脂肪酸等进行抗炎治疗[55,93-95]. 假定肝脏促进Th-1细胞因子极化的固有免疫系统缺陷是肝脏IR和NASH的共同病理机制, 抑制炎症活动疗法可能使这些疾病从中获益[96]. 依据免疫细胞参与FLD的观点, 采取的干预KCs吞噬功能障碍[97]、对肝内调节性T细胞数量和/或细胞凋亡特性进行调控[57]、增加NKT的活性[69]、对iNKT细胞途径的干预[69]等措施很可能成为治疗FLD的新途径. 依据PPARα具有明显抑制免疫/抗炎症作用[98]可能成为有效治疗NAFLD的手段; 根据PPARα在长期酒精摄入中通过适宜的转录激活增强线粒体功能起保护作用的观点, 通过激活该核受体措施对ALD的治疗是有价值的[99]. 而针对PPARγ配体的治疗确有可能成为有益于各种消化疾病, 尤其是炎症性肠病、结肠癌和NASH的治疗潜在备选方案[48]. 依据人类单酰甘油-O-酰基转移酶甾醇1(MGAT1)在以PPARγ作为靶基因的脂肪肝形成中起着重要作用的观点, 阻止MGAT1活性可能是一个有效降低人类NAFLD治疗方法[100]. 因此,以PPARs为靶目标治疗NAFLD看来是富有成效的方法[48]. 而14-3-3β和γ可能成为NAFLD分子靶向治疗的目标分子[50]. 另外, 根据进入循环中TLR兴奋剂增加可促进全身低度炎症的观点, 采用TLR拮抗剂(TLR antagonists)对慢性肝病可能有潜在治疗作用[71]. 根据免疫细胞群体和肠道微生物之间相互作用可促进慢性肝病进展[80]; 以及肠道微生物与FLD相关的观点[47], 采取调整肠道异常菌群的新的治疗靶点证实益生菌[72,101]和抗生素[102]能有效治疗肥胖、糖尿病、慢性肝病包括NAFLD和NASH. 其中益生菌可通过阻止细菌移位和上皮侵袭, 抑制细菌黏膜黏附, 刺激宿主免疫作用和改善肠道通透性而发挥治疗作用. 采用富含ω-3的不饱和脂肪酸饮食可以通过调节巨噬细胞介导的炎症介质反应, 包括适当的免疫反应, 能够增加暴露于脂多糖的鱼油喂养动物的生存优势[103]. 但NASH发病机制是复杂的, 涉及不同的代谢活动部位, 如肝脏和脂肪组织等. 其中伴肥胖者多存在长期轻度炎症状态, 而肝脏又是一个“免疫器官”, 因此对NASH患者采用免疫疗法可能成为一个很有前途的潜在治疗新方法[54]. 此外, 补充α-硫辛酸(α-lipoic acid, ALA)也可通过降低肝脏脂

肪变性、氧化应激、免疫活性和炎症起到预防NAFLD的作用[20]. 而依据LCN2在免疫和炎症中起关键作用的见解, 运用LCN2中和的药理作用可能对ALD治疗是有希望的[45].

4 结论

FLD是一种常见的慢性炎症免疫性疾病, 其病因较为复杂, 其确切作用机制尚不完全清楚. 目前研究发现炎症和免疫参与FLD发病的机制涉及炎症介质或炎症因子、肝脏炎性体、肠道微生物引起的炎症反应、PPARs、TLR及其下游信号转导通路上的分子改变、免疫细胞、肠道微生物引起的免疫反应、氧化应激和其他免疫反应新标志物等, 因此应该高度重视并针对不同的发病原因采取适当的措施, 加以预防和治疗. 虽然目前关于FLD研究较多, 但多为少样本的临床研究, 缺乏大样本及在不同人群FLD中进行的基础及临床调查性研究, 特别缺乏与AFLD相关的临床研究; 临床研究中缺乏大样本肝脏病理组织学改变及其全身炎症免疫反应与人类代谢相关性疾病如心脑血管和肿瘤等疾病关系的相关性研究; 特别是应加强对FLD预防、早期诊断和前瞻性干预治疗的相关研究, 以便为FLD精确诊断和治疗提供可靠的依据.

5 参考文献

1 赵钰鑫, 琚坚, 王伟, 叶江锋. 白介素17参与脂肪性肝病及其他肝病发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5790-5796

2 Almeda-Valdes P, Aguilar Olivos NE, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The Role of Dendritic Cells in Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 768071 [PMID: 26339640 DOI: 10.1155/2015/768071]

3 Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J Hepatol* 2015; 7: 1297-1301 [PMID: 26052375 DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1297]

4 Alkhouri N, Dixon LJ, Feldstein AE. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 445-451 [PMID: 19673631 DOI: 10.1586/egh.09.32]

5 Chatterjee S, Das S. P2X7 receptor as a key player in oxidative stress-driven cell fate in nonalcoholic steatohepatitis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 172493 [PMID: 25815106 DOI: 10.1155/2015/172493]

6 Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, Chitturi S. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications. *Gut Liver* 2012; 6: 149-171 [PMID: 22570745 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.2.149]

7 Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011; 26: 30-46 [PMID: 21150132]

8 Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-369 [PMID: 18956292 DOI: 10.1055/s-0028-1091980]

9 Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med* 2001; 7: 408-413 [PMID: 11530336]

10 Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatol Int* 2013; 7 Suppl 2: 771-781 [PMID: 24587847 DOI: 10.1007/s12072-013-9468-6]

11 Doganay L, Katrinli S, Colak Y, Senates E, Zemheri E, Ozturk O, Enc FY, Tuncer I, Doganay GD. HLA DQB1 alleles are related with nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 7937-7943 [PMID: 25156535 DOI: 10.1007/s11033-014-3688-2]

12 Bieghs V, Trautwein C. Innate immune signaling and gut-liver interactions in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 377-385 [PMID: 25568861 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.12.04]

13 Tang T, Sui Y, Lian M, Li Z, Hua J. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death. *PLoS One* 2013; 8: e81949 [PMID: 24312613 DOI: 10.1371/journal.pone.0081949]

14 Bhattacharjee J, Kumar JM, Arindkar S, Das B, Pramod U, Juyal RC, Majumdar SS, Nagarajan P. Role of immunodeficient animal models in the development of fructose induced NAFLD. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 219-226 [PMID: 24445047 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.010]

15 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]

16 Jung TS, Kim SK, Shin HJ, Jeon BT, Hahm JR, Roh GS. α-lipoic acid prevents non-alcoholic fatty liver disease in OLETF rats. *Liver Int* 2012; 32: 1565-1573 [PMID: 22863080 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02857.x]

17 王泽军, 徐承富, 徐磊, 皮朝辉, 厉有名. 外周血NKT细胞比例变化与非酒精性脂肪性肝病的关系. 2006华东地区消化病学学术大会论文汇编(浙江省分册), 2006: 80

18 Sutti S, Bruzzì S, Albano E. The role of immune mechanisms in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: a 2015 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 243-253 [PMID: 26634783 DOI: 10.1586/17474124.2016.1111758]

19 Yokoyama H, Ishii H, Nagata S, Kato S, Kamegaya K, Tsuchiya M. Experimental hepatitis induced by ethanol after immunization with acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1993; 17: 14-19

[PMID: 8423034]
20 Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic-fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e58895 [PMID: 23516571 DOI: 10.1371/journal.pone.0058895]
21 Miller AM, Wang H, Bertola A, Park O, Horiguchi N, Ki SH, Yin S, Lafdil F, Gao B. Inflammation-associated interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 activation ameliorates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in interleukin-10-deficient mice. *Hepatology* 2011; 54: 846-856 [PMID: 21725996 DOI: 10.1002/hep.24517]
22 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
23 Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sawaby AS. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 141-146 [PMID: 24426199 DOI: 10.1007/s12291-012-0236-5]
24 Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol* 2012; 57: 642-654 [PMID: 22634126 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035]
25 Henning JR, Graffeo CS, Rehman A, Fallon NC, Zambirinis CP, Ochi A, Barilla R, Jamal M, Deutsch M, Greco S, Ego-Osuala M, Bin-Saeed U, Rao RS, Badar S, Quesada JP, Acehan D, Miller G. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 589-602 [PMID: 23322710 DOI: 10.1002/hep.26267]
26 Yoshida K, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kajimura J, Kyoizumi S, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y. Inverse associations between obesity indicators and thymic T-cell production levels in aging atomic-bomb survivors. *PLoS One* 2014; 9: e91985 [PMID: 24651652 DOI: 10.1371/journal.pone.0091985]
27 Gaddipati R, Sasikala M, Padaki N, Mukherjee RM, Sekaran A, Jayaraj-Mansard M, Rabella P, Rao-Guduru V, Reddy-Duvvuru N. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 266-270 [PMID: 20720266]
28 Tanabe T, Yamaguchi N, Okuda M, Ishimaru Y, Takahashi H. [Immune System Reaction against Environmental Pollutants]. *Nihon Eiseigaku Zasshi* 2015; 70: 115-119 [PMID: 25994342 DOI: 10.1265/jjh.70.115]
29 Byun JS, Suh YG, Yi HS, Lee YS, Jeong WI. Activation of toll-like receptor 3 attenuates alcoholic liver injury by stimulating Kupffer cells and stellate cells to produce interleukin-10 in mice. *J Hepatol* 2013; 58: 342-349 [PMID: 23023014 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.016]
30 范小芬, 邓银泉, 吴国琳. 非酒精性脂肪性肝病患者血清TNF-α、IL-6水平与胰岛素抵抗相关性研究. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 3683-3684
31 Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003]
32 欧阳小予, 陈建平, 杨阳, 刘桑燕. 非酒精性脂肪性肝病患者血清VEGF水平与IL-6、hs-CRP的相关性分析. 医学理论与实践 2015; 28: 2589-2609
33 汤艳丽, 邱德凯, 马雄. Th17细胞与肝细胞脂肪变性的相互作用初探. 肝脏 2010; 15: 105-108
34 陈艳丽, 张宝, 管石侠, 侯丽丽, 蒋建华. IL-18、IL-1β水平与非酒精性脂肪性肝病的关系. 安徽医科大学学报 2015; 50: 181-184
35 Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-334.e7 [PMID: 20347818 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.052]
36 徐承富, 徐磊, 虞朝辉, 厉有名. 非酒精性脂肪性肝病患者Th1/Th2类细胞因子的变化及其意义. 2009香港–北京–杭州内科论坛暨2009年浙江省内科学学术年会论文汇编, 2009: 116
37 隋永恒, 连敏, 华静. 体内外高脂对肝脏炎性小体相关基因表达的影响. 胃肠病学 2014; 19: 12-16
38 杨美, 郭晓东, 郭超楠, 刘元, 朱莉. 血清IL-1RA水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性及无创诊断的临床价值. 现代生物医学进展 2014; 14: 5520-5524
39 Qu BG, Wang H, Jia YG, Su JL, Wang ZD, Wang YF, Han XH, Liu YX, Pan JD, Ren GY. Changes in tumor necrosis factor-α, heat shock protein 70, malondialdehyde, and superoxide dismutase in patients with different severities of alcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e643 [PMID: 25789959 DOI: 10.1097/MD.0000000000000643]
40 Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Adipocytokines and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 508-513 [PMID: 23108307 DOI: 10.1159/000341702]
41 Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, Gentilcore E, Natale S, Cassader M, Rizzetto M, Pasquali R, Marchesini G. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-3504 [PMID: 15797948]
42 马红, 郭春花, 杨香玖. 非酒精性脂肪性肝病患者肝脏脂联素的表达与病理改变的关系. 中国老年学杂志 2014; 34: 4480-4482
43 Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71 [PMID: 24274865 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.002]
44 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141 [PMID: 16200068]
45 Wieser V, Tymoszuk P, Adolph TE, Grander C, Grabherr F, Enrich B, Pfister A, Lichtmanegger L, Gerner R, Drach M, Moser P, Zoller H, Weiss G, Moschen AR, Theurl I, Tilg H. Lipocalin 2 drives neutrophilic inflammation in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 872-880 [PMID: 26682726 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.037]
46 Cui K, Yan G, Xu C, Chen Y, Wang J, Zhou R, Bai

L, Lian Z, Wei H, Sun R, Tian Z. Invariant NKT cells promote alcohol-induced steatohepatitis through interleukin-1β in mice. *J Hepatol* 2015; 62: 1311-1318 [PMID: 25582105 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.027]
47 Miyake Y, Yamamoto K. Role of gut microbiota in liver diseases. *Hepatol Res* 2013; 43: 139-146 [PMID: 22970713 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012]
48 Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 1012-1019 [PMID: 26052390 DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1012]
49 Wahli W, Michalik L. PPARs at the crossroads of lipid signaling and inflammation. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23: 351-363 [PMID: 22704720 DOI: 10.1016/j.tem.2012.05.001]
50 Park S, Yoo S, Kim J, An HT, Kang M, Ko J. 14-3-3β and γ differentially regulate peroxisome proliferator activated receptor γ2 transactivation and hepatic lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849: 1237-1247 [PMID: 26260846 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2015.08.002]
51 Nakajima A, Yoneda M, Takahashi H, Fujisawa N, Wada K. [The roles of PPARs in digestive diseases]. *Nihon Rinsho* 2005; 63: 665-671 [PMID: 15828235]
52 Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 38-42 [PMID: 23855294 DOI: 10.1111/jgh.12019]
53 Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010; 31: 817-844 [PMID: 20592272 DOI: 10.1210/er.20090030]
54 Vonghia L, Michielsen P, Francque S. Immunological mechanisms in the pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 19867-19890 [PMID: 24084730 DOI: 10.3390/ijms141019867]
55 Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, Nhieu JT, Belot MP, Zimmer A, Even P, Cani PD, Knauf C, Burcelin R, Bertola A, Le Marchand-Brustel Y, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009; 4: e5844 [PMID: 19513120 DOI: 10.1371/journal.pone.0005844]
56 马雄. 调节性T细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用: 第三次“打击”? 中华医学会第七次全国消化病学术会议论文汇编(下册), 2007: 790-791
57 Söderberg C, Marmur J, Eckes K, Glaumann H, Sällberg M, Frelin L, Rosenberg P, Stål P, Hultcrantz R. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis. *APMIS* 2011; 119: 412-420 [PMID: 21635548 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02746.x]
58 Meng F, Wang K, Aoyama T, Grivennikov SI, Paik Y, Scholten D, Cong M, Iwaisako K, Liu X, Zhang M, Osterreicher CH, Stickel F, Ley K, Brenner DA, Kisseleva T. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 765-776.e1-e3 [PMID: 22687286 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.049]
59 Tiegs G. Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 63-70 [PMID: 17236122]
60 Arindkar S, Bhattacharjee J, Kumar JM, Das B, Upadhyay P, Asif S, Juyal RC, Majumdar SS, Perumal N. Antigen peptide transporter 1 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1403-1409 [PMID: 23488792 DOI: 10.1111/jgh.12186]
61 张凤, 刘玉兰. B淋巴细胞在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. 第十届全国免疫学学术大会汇编, 2015
62 王泽军. 天然免疫与非酒精性脂肪性肝病. 医学综述 2006; 12: 1490-1491
63 Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140: 197-208 [PMID: 20141834 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.052]
64 Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577-589 [PMID: 22987396 DOI: 10.1002/hep.26081]
65 Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; 130: 435-452 [PMID: 16472598]
66 Csak T, Dolganiuc A, Kodys K, Nath B, Petrasek J, Bala S, Lippai D, Szabo G. Mitochondrial antiviral signaling protein defect links impaired antiviral response and liver injury in steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2011; 53: 1917-1931 [PMID: 21425308 DOI: 10.1002/hep.24301]
67 Kremer M, Thomas E, Milton RJ, Perry AW, van Rooijen N, Wheeler MD, Zacks S, Fried M, Rippe RA, Hines IN. Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatosteatosis. *Hepatology* 2010; 51: 130-141 [PMID: 20034047 DOI: 10.1002/hep.23292]
68 Adler M, Taylor S, Okebugwu K, Yee H, Fielding C, Fielding G, Poles M. Intrahepatic natural killer T cell populations are increased in human hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1725-1731 [PMID: 21483633 DOI: 10.3748/wjg.v17.i13.1725]
69 Wu L, Parekh VV, Gabriel CL, Bracy DP, Marks-Shulman PA, Tamboli RA, Kim S, Mendez-Fernandez YV, Besra GS, Lomenick JP, Williams B, Wasserman DH, Van Kaer L. Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E1143-E1152 [PMID: 22493234 DOI: 10.1073/pnas.1200498109]
70 Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like

receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut* 2009; 58: 704-720 [PMID: 19359436 DOI: 10.1136/gut.2008.156307]
71 Bertola A, Bonnafous S, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Iannelli A, Gugenheim J, Barr J, Mato JM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One* 2010; 5: e13577 [PMID: 21042596 DOI: 10.1371/journal.pone.0013577]
72 刘涛, 徐秋玲, 赵岩. Toll样受体4在高脂诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠模型中的表达. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 2073-2076
73 Erridge C. Diet, commensals and the intestine as sources of pathogen-associated molecular patterns in atherosclerosis, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011; 216: 1-6 [PMID: 21439567 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.043]
74 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
75 Kanuri G, Ladurner R, Skibovskaya J, Spruss A, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Expression of toll-like receptors 1-5 but not TLR 6-10 is elevated in livers of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 562-568 [PMID: 24351080 DOI: 10.1111/liv.12442]
76 Li L, Chen L, Hu L, Liu Y, Sun HY, Tang J, Hou YJ, Chang YX, Tu QQ, Feng GS, Shen F, Wu MC, Wang HY. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1620-1630 [PMID: 21809356 DOI: 10.1002/hep.24552]
77 Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32: 305-315 [PMID: 20346772 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.012]
78 Liu H, Li J, Tillman B, Morgan TR, French BA, French SW. TLR3/4 signaling is mediated via the NFκB-CXCR4/7 pathway in human alcoholic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis which formed Mallory-Denk bodies. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 234-240 [PMID: 24997224 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.07.001]
79 Sharifnia T, Antoun J, Verriere TG, Suarez G, Wattacheril J, Wilson KT, Peek RM, Abumrad NN, Flynn CR. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G270-G278 [PMID: 26113297 DOI: 10.1152/ajpgi.00304.2014.Epub]
80 Henao-Mejia J, Elinav E, Thaiss CA, Flavell RA. The intestinal microbiota in chronic liver disease. *Adv Immunol* 2013; 117: 73-97 [PMID: 23611286 DOI: 10.1016/B978-0-12-410524-9.00003-7]
81 Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, Verrax J, Neyrinck AM, Martin JC, Scott KP, Buc Calderon P, Feron O, Muccioli GG, Sonveaux P, Cani PD, Delzenne NM. Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br J Cancer* 2012; 107: 1337-1344 [PMID: 22976799 DOI: 10.1038/bjc.2012.409]
82 Schneider KM, Bieghs V, Heymann F, Hu W, Dreymueller D, Liao L, Frissen M, Ludwig A, Gassler N, Pabst O, Latz E, Sellge G, Penders J, Tacke F, Trautwein C. CX3CR1 is a gatekeeper for intestinal barrier integrity in mice: Limiting steatohepatitis by maintaining intestinal homeostasis. *Hepatology* 2015; 62: 1405-1416 [PMID: 26178698 DOI: 10.1002/hep.27982]
83 Petrasek J, Csak T, Szabo G. Toll-like receptors in liver disease. *Adv Clin Chem* 2013; 59: 155-201 [PMID: 23461136]
84 Jin C, Henao-Mejia J, Flavell RA. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell Metab* 2013; 17: 873-882 [PMID: 23747246 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.011]
85 Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006; 55: 415-424 [PMID: 16174657]
86 Sutti S, Jindal A, Bruzzì S, Locatelli I, Bozzola C, Albano E. Is there a role for adaptive immunity in nonalcoholic steatohepatitis? *World J Hepatol* 2015; 7: 1725-1729 [PMID: 26167244 DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1725]
87 Sutti S, Jindal A, Locatelli I, Vacchiano M, Gigliotti L, Bozzola C, Albano E. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH. *Hepatology* 2014; 59: 886-897 [PMID: 24115128 DOI: 10.1002/hep.26749]
88 Arslan N, Tokgoz Y, Kume T, Bulbul M, Sayın O, Harmancı D, Akdogan GG. Evaluation of serum neopterin levels and its relationship with adipokines in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease and healthy adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 1141-1147 [PMID: 23740679 DOI: 10.1515/jpem-2013-0029]
89 Yaman H, Cakir E, Ozcan O, Yesilova Z, Ozcan A, Akgul EO, Erbil MK, Bagci S, Bilgi C, Dagalp K. Elevated urine neopterin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem* 2005; 38: 187-190 [PMID: 15642284]
90 Navarro LA, Wree A, Povero D, Berk MP, Eguchi A, Ghosh S, Papouchado BG, Erzurum SC, Feldstein AE. Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis. *J Hepatol* 2015; 62: 412-420 [PMID: 25234945 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.015]
91 Tsuneyama K, Baba H, Kikuchi K, Nishida T, Nomoto K, Hayashi S, Miwa S, Nakajima T, Nakanishi Y, Masuda S, Terada M, Imura J, Selmi C. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 143-148 [PMID: 23842720 DOI: 10.1007/s12016-013-8383-x]
92 Nagoshi S. Osteopontin: Versatile modulator of liver diseases. *Hepatol Res* 2014; 44: 22-30 [PMID: 23701387 DOI: 10.1111/hepr.12166]

93 Lumeng CN. Innate immune activation in obesity. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 12-29 [PMID: 23068074 DOI: 10.1016/j.mam.2012.10.002]
94 曾红萍, 徐定婷. 二甲双胍对糖耐量异常非酒精性脂肪性肝病患者IL-6, TNF-α的影响. 健康研究 2015; 35: 634-646
95 Li J, Li FR, Wei D, Jia W, Kang JX, Stefanovic-Racic M, Dai Y, Zhao AZ. Endogenous ω-3 polyunsaturated fatty acid production confers resistance to obesity, dyslipidemia, and diabetes in mice. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 1316-1328 [PMID: 24978197 DOI: 10.1210/me.2014-1011]
96 Li Z, Diehl AM. Innate immunity in the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 565-571 [PMID: 15703606]
97 Cheong H, Lee SS, Lee JS, Kim J, Kim SW, Lee WJ. Phagocytic function of Kupffer cells in mouse nonalcoholic fatty liver disease models: Evaluation with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 1218-1227 [PMID: 24916329 DOI: 10.1002/jmri.24674]
98 Janssen AW, Betzel B, Stoopen G, Berends FJ, Janssen IM, Peijnenburg AA, Kersten S. The impact of PPARα activation on whole genome gene expression in human precision cut liver slices. *BMC Genomics* 2015; 16: 760 [PMID: 26449539 DOI: 10.1186/s12864-015-1969-3]
99 Li HH, Tyburski JB, Wang YW, Strawn S, Moon BH, Kallakury BV, Gonzalez FJ, Fornace AJ. Modulation of fatty acid and bile acid metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor α protects against alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1520-1531 [PMID: 24773203 DOI: 10.1111/acer.12424]
100 Yu JH, Lee YJ, Kim HJ, Choi H, Choi Y, Seok JW, Kim JW. Monoacylglycerol O-acyltransferase 1 is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ in human hepatocytes and increases lipid accumulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 460: 715-720 [PMID: 25838202 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.095]
101 Imajo K, Yoneda M, Ogawa Y, Wada K, Nakajima A. Microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 115-132 [PMID: 24337650 DOI: 10.1007/s00281-013-0404-6]
102 Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 599-610 [PMID: 25194178 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.07.006]
103 Vollmar B, Bauer C, Menger MD. n-3 Polyunsaturated fatty acid-enriched diet does not protect from liver injury but attenuates mortality rate in a rat model of systemic endotoxemia. *Crit Care Med* 2002; 30: 1091-1098 [PMID: 12006807]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2943

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2943-2949
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制研究进展

高月求, 张 鑫, 李 曼, 周振华

高月求, 张鑫, 李曼, 周振华, 上海中医药大学附属曙光医院细胞免疫实验室 上海市 201203

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503545; 上海市科委扬帆计划基金资助项目, No. 15YF1412300; 上海中医药大学预算内基金资助项目, No. 2014YSN39.

作者贡献分布: 本综述由张鑫完成撰写; 高月求设计并审校; 李曼与周振华提供材料并审校.

通讯作者: 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院细胞免疫实验室. gaoyueqiu@hotmail.com
电话: 021-20256490

收稿日期: 2016-03-22
修回日期: 2016-04-07
接受日期: 2016-04-11
在线出版日期: 2016-07-08

Immunological mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic hepatitis B

Yue-Qiu Gao, Xin Zhang, Man Li, Zhen-Hua Zhou

Yue-Qiu Gao, Xin Zhang, Man Li, Zhen-Hua Zhou, Laboratory of Cellular Immunity, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503545; Sail Plan Funded Projects of Science and Technology Commission, No. 15YF1412300; Budget Fund of Shanghai University of TCM, No. 2014YSN39.

Correspondence to: Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Laboratory of Cellular Immunity, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. gaoyueqiu@hotmail.com

Received: 2016-03-22
Revised: 2016-04-07
Accepted: 2016-04-11
Published online: 2016-07-08

Abstract

The low immune function and immune dysregulation/disorder are important mechanisms responsible for the occurrence and development of hepatitis B virus infection. Therefore, it is important to improve the immune function while administering antiviral treatment. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of chronic hepatitis B has shown promising curative effects, but the mechanism is not clear. This article will review the immunological mechanism of TCM in the treatment of chronic hepatitis B with regard to promoting the maturation and function recovery of dendritic cells and regulating the function of natural killer cells, natural killer T cells, Kupffer cells and T cells.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Traditional Chinese medicine; Treatment; Immunological mechanism

Gao YQ, Zhang X, Li M, Zhou ZH. Immunological mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2943-2949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2943.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2943

摘要

免疫功能低下、免疫调节功能失调/紊乱是

背景资料
中医药在我国慢性乙型肝炎的防治中发挥着不可替代的作用, 而其优势在于调控机体免疫功能, 且其免疫调节是多层次、多靶点、多途径的. 但大多数临床确有疗效的中药制剂作用环节不明确. 为进一步提高中医药的疗效, 迫切需要了解中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制.

同行评议者
卞世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

研发前沿
慢性乙型肝炎的发病机制主要与天然性免疫[树突状细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)/自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT)、巨噬细胞]和获得性免疫(T细胞)相关, 目前研究表明中医药对免疫功能的调节作用主要集中在以上几点, 但其具体的机制有待于进一步研究.

乙型肝炎病毒感染发生、发展的主要发病机制, 因此调节机体免疫功能对慢性乙型肝炎的抗病毒治疗尤为重要. 近年中药单体、单味药及中药复方治疗慢性乙型肝炎已取得了较好的疗效, 但其具体的机制尚不明确. 本文从促进树突状细胞成熟和功能恢复、调节NK/NKT功能、调节肝脏巨噬细胞功能、通过双向调节免疫功能调节T细胞功能等四个方面阐述中医药治疗慢性乙型肝炎的作用机制.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 中医药; 治疗; 免疫机制

核心提示: 中医药可以通过促进树突状细胞成熟和功能恢复和调节自然杀伤细胞/自然杀伤T细胞、肝脏巨噬细胞、T细胞功能等四个方面阐述中医药治疗慢性乙型肝炎的作用机制.

高月求, 张鑫, 李曼, 周振华. 中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2943-2949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2943.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2943

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的发病机制尚未完全阐明, 目前认为宿主免疫功能的低下/紊乱是导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)不能有效的清除、肝脏慢性炎症的重要原因[1]. 大多数观点认为: HBV感染后, 树突状细胞(dendritic cells, DCs)的表型不成熟和功能缺失、调节性T细胞(regulatery T cell, Treg)增多、肝脏微环境[自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT)、库普弗细胞(Kupfer cells, KC)]等因素导致HBV特异性T细胞耗竭(CTL)和应答低下/无效, 导致宿主对HBV的免疫耐受[2-5]; 辅助性T细胞1(Th1细胞)/Th2细胞比例以及分泌的细胞因子比例失衡导致宿主免疫系统不能产生足量的CTL和Th1型细胞因子杀伤破坏病毒感染的靶细胞和抑制病毒的复制及表达, 使病毒不能及时清除[6]; 此外大量非特异性淋巴细胞的肝内浸润致肝内炎症、肝细胞坏死, 甚至肝纤维化, 最终导致HBV的慢性持续性感染[7]. 免疫治疗通过调节免疫功能, 打破机体的免疫耐受状态, 或增强机体免疫功能以清除HBV, 因此调节机体免疫功能对提高CHB抗病毒治疗疗效价值尤为重要.

中医药在我国乙型肝炎的防治中发挥着不可替代的作用, 其辨证论治的个体化治疗与CHB个体化的免疫发病机制非常契合, 大量研究[8,9]证实中医药在抗肝脏炎症、抗肝纤维化等方面有明显优势. 中医药调控免疫是治疗CHB的优势环节, 对CHB的免疫调节是多层次、多靶点、多途径的. 遗憾的是, 大多数临床确有疗效的中药制剂作用环节均不明确, 严重影响了其推广应用和国际化. 因此如何发挥中医药辨证论治和整体调节的作用优势, 从免疫调控方面研究有效中医药的作用环节和机制是提高中医药治疗CHB疗效的可能突破口. 本文就中医药治疗CHB免疫学机制的研究结果作一总结.

1 促进DCs成熟和功能恢复

DCs是机体的重要抗原递呈细胞, 是唯一能在体内和体外直接激活静止性T细胞的抗原递呈细胞; 是调控辅助性T细胞(Th细胞)的Th0细胞分化成Th1或Th2细胞的重要因素. 成熟的DCs表面高度表达CD80、CD86、CD40、CD11c、HLA-DR等协同刺激分子和黏附分子, 从而促进Th细胞和CTL细胞增生, 启动细胞免疫. 众多研究表明CHB患者DCs表面的CD80、CD86、CD40、CD11c、HLA-DR分子明显降低, 导致协同刺激信号表达低下, 诱导针对HBV的CTL的能力下降, 提示慢性HBV感染的免疫耐受与DC的功能缺陷有关[10]. 高月求等[11]观察脾虚型CHB患者分别给予干扰素(interferon, IFN)和IFN联合健脾方(薏苡仁30 g, 潞党参、炒白术、川石解、寸麦冬各15 g, 云茯苓、鸡内金、淮山药各10 g, 炙甘草9 g)治疗6 mo后DCs的成熟度和功能, 发现健脾方能提高脾虚型CHB患者外周血中DCs表面的正性共刺激分子(CD80、CD86、CD40、CD11c等)表达水平、促进DC成熟, 提高DCs分泌白介素(interleukin, IL)-12、IFN-γ的能力、改善DCs功能; 周振华等[12]观察谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)轻度升高乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性CHB患者分别给予恩替卡韦和恩替卡韦联合补肾健脾方颗粒(生黄芪、女贞子、仙灵脾、猫爪草、

胡黄连、醋青皮)治疗12 mo后mDC功能的变化, 该方可通过降低mDC表面的负性共刺激分子受体[程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)], 提高HBeAg的阴转率; 陈英杰等[13]观察慢性HBV携带者给予补肾健脾解毒法的中药复方(淫羊藿30 g, 菟丝子、猪苓各10 g, 杜仲、怀牛膝、黄芪、白术、茯苓、珍珠草、枳壳、郁金、枸杞子各15 g)治疗12 mo后DC的功能, 发现该方能上调慢性HBV携带者DC成熟表面标志物(HLA-DR、CD86、CD80和CD1α)的表达水平和同种混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)上清液中IL-12、IFN-γ的表达, 表明该方能促进慢性HBV携带者的DCs成熟, 增强DCs诱导MLR能力, 提高IL-12、IFN-γ的表达, 增强DCs的抗原递呈能力, 增强诱导病毒特异性细胞CTL能力, 从而产生有效的免疫应答以抑制/清除HBV; 张维等[14]研究结果显示氧化苦参碱能促进小鼠mDC表面CD40表达, 其与T细胞表面CD40L结合, 促进T细胞增殖和IFN-γ的分泌; 单铁英等[15]体外研究发现枸杞多糖能促进人mDC表面MHC-Ⅱ、CD86和CD83的表达和T细胞的增殖能力, 证实枸杞多糖在体外可以促进人mDC的成熟和其诱导的免疫应答启动; 刘立民等[16]通过体外研究发现黄芪多糖能显著促进pDC分泌IFN-α、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和IL-6, 促进pDC分化和成熟.

2 调节NK和NKT功能

NK在天然和获得性免疫中发挥重要作用, 不仅可释放细胞毒性颗粒(颗粒酶、穿孔素、颗粒溶素)直接杀伤病毒感染的肝细胞, 而且可分泌大量的炎症细胞因子和免疫调节效应细胞因子而活化和募集其他细胞共同参与抗病毒反应, 从而发挥抗病毒作用; 此外肝内NK细胞黏附于HBV病毒感染的肝细胞上加剧肝脏的损伤. 因此NK在HBV感染中不仅是抗病毒的重要机制, 而且是肝脏受损的主要原因, 而慢性HBV感染者外周血中NK活性降低[17]. 高月求等[18]观察肝肾阴虚兼湿热未尽型CHB患者分别给予补肾方(女贞子、旱莲草、仙茅、仙灵脾、猫爪草、紫草、丹皮各15 g, 猫人参30 g)和IFN α-2b治疗6 mo后NK功能的变化, 结果表明补肾方可降低NK表达的穿孔数和颗粒溶素的表达量, 从而减少其对肝细胞的细胞毒作用, 以保护肝脏. 刘亚梅[19]研究发现叶下珠联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药性的CHB患者, 能明显促进NK的增殖和提高NK的活性而提高抗病毒效应.

NKT细胞是连接先天性免疫应答和获得性免疫应答的桥梁之一, 肝脏内富含NKT细胞. 肝脏内NKT细胞活化后则可以迅速分泌大量IFN-γ和IL-4发挥免疫清除和免疫调节作用. 与正常者比较, CHB患者外周血NKT细胞比例明显减少, 其比例与ALT水平呈负相关, 其抑制性受体NKG2A表达增高并且分泌的IFN-γ明显减少, 因此, NKT细胞的数量和功能与HBV感染的结果密切相关[20,21]. 汤伯宗等[22]观察肝肾阴虚兼湿热的CHB患者分别给予抑毒方(女贞子、旱莲草、仙茅、淫羊藿、猫爪草、紫草、丹皮各15 g, 猫人参10 g)联合恩替卡韦和恩替卡韦治疗6 mo后NKT细胞数量和功能的变化, 发现抑毒方可增加NKT细胞的数量, 促进IFN-γ分泌, 减少IL-4分泌, 改善患者的肝功能.

3 调节巨噬细胞的功能

KC, 肝脏巨噬细胞, 又称库普弗细胞、枯否细胞, 是单核巨噬细胞家族的重要一员, 主要位于肝脏血窦腔内, 具有变形运动和活跃的吞噬功能, 能处理和传递抗原, 诱导T细胞增殖, 调节机体免疫应答. KC在控制HBV复制和抗病毒方面具有重要的作用, 而慢性HBV感染可以导致肝脏KC数量及其在肝脏实质细胞中的比例增加, 但其吞噬功能和合成炎症介质TNF-α等功能下降, 导致HBV在肝脏内的大量复制[23,24]. 陶连方等[25]研究表明补肾益气化瘀方能明显提高衰老大鼠$CD4^+$、$CD8^+$、IL-2和IL-4含量, 显著提高巨噬细胞吞噬功能, 调节细胞因子水平和体液免疫功能以抗衰老. 槐定碱能有效的抑制HepG2.2.15细胞分泌的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBeAg和Pre-S1, 表明其可能通过抑制了小鼠腹腔巨噬细胞经LPS刺激产生的TNF-α发挥抗病毒作用[26,27]; 周娅等[28]研究表明槐定碱可增强正常小鼠巨噬细胞功能, 并促进脾脏免疫细胞增殖, 而对活化巨噬细胞的功能则表现抑制倾向. 卢伟玲等[29]通过叶下珠复方(叶下珠、三七、黄芪等5味药构成)干预CCl_4、*D*-半乳糖胺盐酸

应用要点

本文旨通过总结中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制, 探讨中医药的作用靶点. 中医药通过调节DCs、NK/NKT、巨噬细胞和T细胞的功能, 提高患者的天然性免疫和获得性免疫以治疗慢性乙型肝炎.

盐急性肝损伤模型和卡介苗、脂多糖引起的免疫性肝损伤模型, 研究发现叶下珠复方能调动小鼠肝脏巨噬细胞的吞噬功能, 增强单核巨噬细胞的吞噬功能, 对小鼠的免疫系统具有调节作用.

名词解释

NKT: 是一群细胞表面既有T细胞受体TCR, 又有NK细胞受体的特殊T细胞亚群能表达T细胞的TCR与NK细胞的NKR-P1l两种受体, 特别是NKT细胞多数表达Va14TCR, 识别CD1抗原, 而NKR-P1识别各种糖链. 经典NKT细胞一般为$CD4^+$和DN NKT细胞, 其中NK1.1是NKT细胞最主要的表面标记.

4 双向调节免疫功能调节T淋巴细胞免疫功能

4.1 调节Th1/Th2细胞平衡 Th细胞是一类重要的免疫调节细胞, 前体Th0细胞可分化为Th1、Th2两个亚型. Th1细胞及其分泌的细胞因子(IFN-γ、IL-12、TNF-α, 又称Th1型细胞因子)能诱导细胞免疫, 促进慢性HBV感染者体内HBV的清除, 若反应过度会造成肝组织的损伤; Th2细胞及其分泌的细胞因子(IL-4、IL-10, 又称Th2型细胞因子)与免疫耐受状态相关. 正常人Th1和Th2细胞有一定的比例, 两者协调, 使人体免疫保持平衡; 而HBV感染者Th1型细胞因子分泌明显下降, Th2型细胞因子明显增加, Th1/Th2平衡失调[30]. 很多具有补益作用的中药, 如: 黄芪、党参、白术、茯苓、生地、当归、女贞子、旱莲草、枸杞、杜仲、苦参、益母草等经试验证明具备双向免疫调节功能, 通过增强T细胞、B细胞、巨噬细胞功能, 清除免疫复合物等, 达到提高机体免疫力. 高月求等[31]观察HBeAg阳性ALT异常CHB患者给予补肾方(巴戟天、肉苁蓉、枸杞子、生地、苦参各15 g、青皮9 g、田三七3 g)治疗6 mo后Th1/Th2比例和CTL细胞功能, 发现补肾方可明显增强Th1型细胞因子(IFN-γ)的表达, 降低Th2型细胞因子(IL-10)的表达, 改善Th1/Th2细胞失衡状态, 促进CTL的表达, 从而抑制HBV的复制; 乙肝泰胶囊(白花蛇舌草、平地木、黄芪、柴胡、虎杖、半枝莲、连翘、蒲公英、白芍、丹参等组成, 治疗1年)、剔毒护肝方(生黄芪、叶下株、莪术等组成, 治疗3 mo)、茵芍散(茵陈、丹参、白花蛇舌草各15 g, 赤芍、白芍、白术、厚朴、黄芩、栀子各10 g, 治疗1 mo)、补肾清透方(印度叶下珠、槲寄生、柴胡、白芍、枳实、桃仁、甘草, 治疗6 mo)、补肾健脾方(仙灵脾30 g, 菟丝子、猪苓各10 g, 杜仲、怀牛膝、枸杞子、黄芪、白术、茯苓、枳壳、印度叶下珠、郁金各15 g, 丹参20 g, 三七5 g, 治疗6 mo)均能明显提高CHB患者和HBV携带者的Th1型细胞因子(IL-2、IFN-γ、TNF-α)分泌, 减少Th2型细胞因子(IL-4、IL-10)分泌, 改善患者Th1/Th2失衡状态, 提高细胞免疫反应, 抑制体液免疫反应, 有利于病毒清除[32-36]. 苦参素不仅能促进HBsAg转基因小鼠Th1型细胞因子分泌、减少Th2型细胞因子分泌, 而且能提高CHB患者IFN-γ、降低IL-4水平[37,38]. 黄芪亦可改变CHB患者Th1/Th2功能失调的状态, 增强T细胞介导的特异性免疫活性, 增强机体免疫功能[39].

4.2 调节$CD4^+/CD8^+$ T比值和改善T细胞功能 $CD4^+$ T、$CD8^+$ T细胞是机体重要的免疫细胞, 其介导的细胞免疫在HBV清除中起着至关重要的作用. $CD4^+$ T细胞在CHB的细胞免疫调节中发挥核心作用; 针对HBV的特异性CTL在病毒清除中发挥主要作用. 大量研究显示慢性HBV感染者的$CD3^+$和$CD4^+$ T淋巴细胞绝对数显著降低, CTL数量减少并且其应答低下或缺如, $CD4^+/CD8^+$ T比例降低. 刘美娟等[40]观察CHB患者分别给予益肝冲剂(冬虫夏草、参三七、丹参、柴胡等组成)和乙肝宁冲剂治疗3 mo后$CD4^+$ T、$CD8^+$ T细胞比例的变化, 研究结果表明益肝冲剂能通过促进$CD3^+$和$CD4^+$升高、$CD8^+$降低, 提高$CD4^+/CD8^+$比值, 促进肝功能恢复、抑制HBV的复制. 柴苓方(柴胡、白芍各12 g, 人参、陈皮、砂仁各9 g, 茯苓、白术各15 g、薏苡仁30 g、木香、甘草各6 g、大枣5枚的加减, 治疗3 mo)、疏肝健脾方(柴胡、八月札、茯苓、苦参各12 g, 枳壳、炒白术、陈皮各9 g, 炙黄芪15 g, 治疗6 mo)、滋肾清肝饮(枸杞子、女贞子、旱莲草、沙苑子各15 g, 柴胡9 g, 茵陈蒿24 g, 败酱草20 g, 薏苡仁、车前草、白花蛇舌草、板蓝根各30 g, 治疗3 mo)、解毒化瘀疏肝方(白花蛇舌草、土茯苓、叶下株各20 g, 水牛角、赤芍、茯苓、炙黄芪、白术、茵陈蒿各15 g, 丹参、石菖蒲、枳壳、八月札各12 g, 柴胡、炙大黄、甘草各6 g, 治疗6 mo)均能提高肝肾阴虚型CHB患者外周血中$CD3^+$、$CD4^+$ T细胞的比例, 降低$CD8^+$ T细胞, 提高$CD4^+$ T/$CD8^+$ T比值, 促进肝功能恢复, 增强机体抑制HBV病毒复制能力[41-44]. 顾锡炳等[45]观察CHB患者分别给予苦参素葡萄糖注射液联合水飞蓟宾葡甲胺和水飞蓟宾葡甲胺治疗3 mo后T细胞亚群、CTL以及HBV DNA和HBeAg阴转率的变化, 研究结果显示苦参素能提高CHB患者$CD3^+$、$CD4^+$ T、CTL细胞水平, 显著提高CHB患者的抗病毒应答率.

多项研究表明中医药能通过改善T细胞的功能保护CHB患者的肝功能和抑制HBV复制. 周振华等[12]发现补肾健脾方颗粒不仅能降低mDC表面的PD-L1, 而且能降低$CD4^+$ T细胞表面的负性共刺激分子(PD-1)的表达, 改善T细胞的功能, 提高HBeAg的阴转率. 李曼等[46]观察肝肾阴虚兼湿热的CHB患者分别给予补肾方(女贞子、旱莲草、仙灵脾、猫人参、猫爪草)和IFN α-2b治疗6 mo后外周血T细胞的免疫效应分子穿孔素、颗粒酶B、颗粒溶素、TNF-α、IFN-γ的表达情况, 发现该方能明显减少$CD4^+$ T细胞表达的颗粒溶素和IFN-γ以及$CD8^+$ T细胞表达的颗粒酶B、IFN-γ和TNF-α, 改善T细胞的免疫无能状态, 从而减少对肝细胞的细胞毒性以保护受损的肝脏, 并且抑制HBV复制. 朱银芳等[47]研究发现CHB患者分别给予苦参素联合水飞蓟宾葡甲胺和水飞蓟宾葡甲胺治疗3 mo后, 苦参素可能通过下调CHB患者外周血HBV特异性CTL表面PD-1表达, 提高HBV特异性CTL水平发挥抗HBV的作用.

4.3 提高Treg细胞水平 Treg细胞是调节外周免疫反应的T细胞亚群, 是机体维持免疫自稳的重要调节机制之一. Treg细胞的组成性表达转录因子*Foxp*基因的遗传缺陷能引起明显的免疫失调, 导致自身免疫性疾病和变态反应. CHB患者外周血和肝脏浸润的淋巴细胞中Tregs细胞数量显著增加, 并伴随*Foxp3*基因高水平的表达, 且不同感染状态的CHB患者均有不同程度升高[48]. Li等[49]观察HBV携带者和ALT轻度增高CHB患者经补肾方治疗6 mo后$CD4^+CD25^+$ Tregs细胞的影响, 结果表明补肾方可明显降低部分免疫耐受期CHB患者外周血$CD4^+CD25^+$ Tregs/$CD4^+$ T细胞的比例和*Foxp3*的基因表达水平, 促进$CD4^+$ T细胞分泌IFN-γ, 以改善患者的临床症状和抑制HBV复制.

5 结论

中医药对肝病的治疗是通过多靶位、多系统的发挥作用, 包括辅助抗病毒、改善患者临床症状、恢复肝功能, 调节免疫功能, 阻断和逆转肝纤维化等, 因此中医药治疗肝病可收到“一举多得”的效用[50]. 中医学强调整体观和辨证论治的个体治疗方法与医学免疫学强调内外平衡、整体协调、个体化等观点异曲同工. 中医药是我国的特色所在, 以调整人体免疫功能见长, 其辨证论治的个体化治疗与CHB患者个体化的免疫发病机制非常契合, 因此中医药的免疫调节作用在CHB治疗上的作用备受关注[51]. 无论是单味中药、中药复方还是中成药或中药联合抗病毒药物是CHB综合治疗的重要部分, 在改善患者临床症状、增强机体免疫等方面发挥重要的作用.

中药单体、单味中药和中药复方中哪种成分起主要作用或者其作用靶点和信号通路的研究既是热点, 也是难点[52]: (1)中医的辨证论治和中药的配伍具有灵活性, 缺乏规范中医药治疗CHB的辨证分型标准和疗效判定标准; (2)中医药尤其是中药复方的成分复杂, 其多靶点、多环节的特点导致中药的作用机制的研究具有一定的困难; (3)目前主要是采用体外的细胞模型筛选中医药有效成分和探讨其作用机制, 观察中医药对每一种免疫细胞的免疫调节作用, 没有一个高效的动物模型从整体的角度观察病毒与免疫细胞间的相互作用, 以及阐明中医药对机体免疫系统的调控作用和机制; (4)“治未病”是中医药重要的防治思想, 根据疾病发展特点和个体的体质进行预见性治疗. 在我国, 中医药治疗乙型肝炎相关的疾病积累了丰富的经验, 对CHB尤其是肝纤维化、肝硬化的治疗取得了较好的结果, 大量资料表明, 重型肝炎在西医的治疗基础上联合中医药治疗具有一定的优势, 除抗HBV治疗外, 抗感染和抗氧化逆转肝纤维化、调节免疫和改善肝功能是治疗重点. 我们在临床研究中发现中医药具有抗病毒的作用, 因此寻找有效筛选中医药有效成分的方法、建立高效的动物模型研究中医药对免疫功能调控的机制是研究的重点, 从而完善中医理论并开发出疗效高、性能稳定的有效新药, 以期研发出具有相关调控作用的中医药与抑制病毒复制的西药联合应用, 将病因治疗和病机治疗有机结合, 从根本上提高疗效, 推动中药研究的进一步发展.

同行评价

本文结合我国防治慢性乙型肝炎的临床研究实践, 阐述了中医药治疗慢性乙型肝炎的免疫学机制, 提出了一些新的观点和方法, 值得临床进一步研究证实.

6 参考文献

1 Duan XZ, Wang M, Li HW, Zhuang H, Xu D, Wang FS. Decreased frequency and function of circulating plasmocytoid dendritic cells (pDC) in hepatitis B virus infected humans. *J Clin Immunol* 2004; 24: 637-646 [PMID: 15622448 DOI: 10.1007/s10875-004-6249-y]

2 Peng G, Li S, Wu W, Sun Z, Chen Y, Chen Z.

Circulating CD4+ CD25+ regulatory T cells correlate with chronic hepatitis B infection. *Immunology* 2008; 123: 57-65 [PMID: 17764450 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02691.x]
3 van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, de Jong EC, Niesters HG, Kusters JG, Kwekkeboom J, Janssen HL. Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 738-746 [PMID: 15349914 DOI: 10.1002/hep.20366]
4 Ratnam D, Visvanathan K. New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response. *Hepatol Int* 2008; 2: 12-18 [PMID: 19669294 DOI: 10.1007/s12072-008-9067-0]
5 Tang TJ, Kwekkeboom J, Laman JD, Niesters HG, Zondervan PE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. The role of intrahepatic immune effector cells in inflammatory liver injury and viral control during chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 159-167 [PMID: 12753333 DOI: 10.1046/j.1365]
6 游晶, 庄林, 马永良, 唐宝璋. 慢性乙型肝炎的Th细胞亚群及相关细胞因子网络失衡. 世界华人消化杂志 2007; 15: 791-799
7 Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 215-229 [PMID: 15738952 DOI: 10.1038/nri1573]
8 高月求. 中医药调控免疫是治疗慢性乙型肝炎优势环节. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 129-130
9 高月求. 慢性乙型肝炎的中医药防治策略. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 35-37
10 郑亚江, 高月求, 王灵台. 树突细胞与乙型肝炎病毒感染. 临床肝胆病杂志 2006; 22: 301-303
11 高月求, 郑亚江, 王灵台. 健脾方对脾虚型慢性乙型肝炎患者树突细胞功能的影响. 中国中西医结合杂志 2007; 27: 300-302
12 周振华, 孙学华, 李曼, 朱晓骏, 金树根, 张鑫, 高亚婷, 高月求. 补肾健脾方对ALT轻度升高的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者程序性死亡受体1/程序性死亡配体1表达的影响. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 58-62
13 陈英杰, 贺劲松, 周大桥, 童光东, 郑颖俊, 邱梅, 邢宇锋, 魏春山. 补肾健脾解毒法中药复方对慢性HBV携带者树突状细胞的影响. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 332-335
14 张维, 周伯平, 陈心春, 袁静, 李美忠. 氧化苦参碱对小鼠树突状细胞成熟和功能的影响. 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 290-292
15 单铁英, 刘晓霞, 苏安英, 唐军民. 枸杞多糖对人树突状细胞成熟的影响. 四川中医 2009; 27: 44-45
16 刘立民, 张彦明, 陆淇华, 孙雨梅, 何广胜. 黄芪多糖对浆细胞样树突状细胞功能及成熟的影响. 中国免疫学杂志 2010; 26: 712-715
17 欧强, 陈良, 孙洪清, 唐徐英. 慢性HBV感染者外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞活性变化. 临床肝胆病杂志 2006; 22: 277-278
18 高月求, 姚嫣, 李曼. 补肾方对慢性乙型肝炎自然杀伤细胞免疫效应分子的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 710-713
19 刘亚梅. 叶下珠复方联合拉米夫定对拉米夫定耐药性肝炎抗病毒免疫机制的研究. 浙江中医杂志 2009; 44: 873-875
20 Taniguchi M, Seino K, Nakayama T. The NKT cell system: bridging innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2003; 4: 1164-1165 [PMID: 14639465 DOI: 10.1038/ni1203-1164]
21 吴韶飞, 李曼, 孙学华, 周振华, 朱晓骏, 张鑫, 高月求. NK细胞和NKT细胞在慢性乙型肝炎中的表型和功能特征. 细胞与分子免疫学杂志 2015; 31: 821-825
22 汤伯宗, 李曼, 高月求. 抑毒方治疗肝肾阴虚兼湿热型慢性乙型肝炎的疗效及对T细胞亚群的影响. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 823-827
23 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195 [PMID: 12391236 DOI: 10.4049/]
24 阮萍, 肖健, 杨春, 苏建家, 欧超, 曹骥, 骆成漂, 唐艳萍, 秦虹, 孙雯, 李瑗. 树齧慢性感染乙肝病毒过程中枯否细胞变化的意义. 中国病理生理杂志 2014; 30: 1076-1081
25 陶连方, 向勇, 刘雨银, 张运康, 陈俊, 谢辉, 何小波. 补肾益气化瘀方对衰老大鼠免疫功能的影响. 中医药信息 2011; 28: 59-62
26 黄秀梅, 李波, 沈连忠, 王建勇. 四种苦豆子生物碱对巨噬细胞产生肿瘤坏死因子α的影响. 中药药理与临床 2001; 17: 12-14
27 聂红明, 陈建杰, 高月求, 金树根, 王灵台. 槐定碱体外抗乙肝病毒的实验研究. 北京中医 2007; 26: 678-680
28 周娅, 王宁萍, 赵建宁, 张艳丽, 王大军, 佟书娟, 黎雪如. 槐定碱对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响. 辽宁中医杂志 2000; 27: 84-86
29 卢伟玲, 徐培平, 何家靖. 叶下珠复方治疗肝炎的免疫作用研究. 中华中医药学刊 2008; 26: 838-840
30 Wu JF, Wu TC, Chen CH, Ni YH, Chen HL, Hsu HY, Chang MH. Serum levels of interleukin-10 and interleukin-12 predict early, spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion. *Gastroenterology* 2010; 138: 165-172.e1-3 [PMID: 19782084 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.018]
31 高月求, 孙学华, 章晓鹰, 王灵台. 补肾方对慢性乙型肝炎T细胞亚群及其功能的影响. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 408-411
32 张杨华, 郑定容, 周伟. 乙肝泰胶囊对慢性乙肝患者IL-2、IL-4的影响. 现代医院 2009; 9: 21-22
33 陆定波, 罗欣拉, 朱清静. 剔毒护肝方对慢乙肝中度患者Th1、Th2类细胞因子水平的影响. 湖北中医杂志 2009; 31: 17-18
34 陈锦芳, 谢蓉, 马卫闽, 林玉梅, 周小玲, 郑旭. 茵芍散对慢性乙肝湿热蕴脾证患者免疫功能的影响. 中国医药学报 2004; 19: 352-354
35 刘心亮, 熊益群, 周大桥, 童光东, 贺劲松, 张晓晖, 徐绍钢, 穆桂萍, 刘文赫. 补肾清透方对慢性乙肝HBeAg阳性患者血清IL-2、IL-4、IL-10、TNF-α及IFN-γ的影响. 国际检验医学杂志 2014; 35: 565-566, 571
36 郑颖俊, 贺劲松, 陈亮, 李淑惠, 周大桥, 童光东, 邢宇锋, 陈英杰, 高辉, 邱梅. 补肾健脾方对慢性乙肝病毒携带者病毒复制及Th1/Th2型细胞因子的影响. 南京中医药大学学报 2012; 28: 211-215
37 董宇红, 席宏丽, 田枫, 康爱君, 张乃临, 于敏, 于岩岩, 王勤环. 苦参素对HBsAg转基因小鼠血清Th1和Th2细胞因子水平的影响. 中华实验和临床病毒学杂志 2004; 18: 78-81
38 郑贤干, 罗利飞. 苦参素对慢性乙型肝炎患者外周

血Th_1/Th_2平衡的调控作用. 医药导报 2009; 28: 70-71
39 吴晓蔓, 袁文声. 黄芪对慢性乙型肝炎患者外周血Th1/Th2功能平衡的影响. 热带医学杂志 2007; 7: 1088-1090
40 刘美娟, 周胜生, 顾惠芳, 严桐. 益肝冲剂对慢性乙型肝炎疗效及免疫功能的影响. 长春中医药大学学报 2009; 25: 37-38
41 姜桂宁, 王岩红. 柴苓方治疗慢性乙型肝炎41例. 山东中医杂志 2009; 28: 94-96
42 娄万爽. 疏肝健脾方对慢性乙型肝炎肝郁脾虚型患者外周血的影响. 福建中医药 2012; 43: 16-17
43 孙建光, 徐玮. 滋肾清肝饮治疗肝肾阴虚证慢性乙型肝炎疗效观察. 中医药信息 2012; 29: 26-28
44 林建军, 赵冬久, 童美琴, 何燕武, 虞凤芹. 解毒化瘀疏肝方对慢性乙型病毒性肝炎外周血T淋巴细胞亚群的影响. 中华中医药学刊 2015; 33: 1747-1749
45 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 朱银芳, 丁虹, 张波, 徐月琴. 苦参素治疗慢性乙型肝炎患者T细胞亚群和细胞毒性T淋巴细胞的变化. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 128-129
46 李曼, 姚嫣, 高月求. 补肾方对慢性乙型肝炎T淋巴细胞免疫效应分子表达的影响. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 266-268
47 朱银芳, 顾锡炳, 杨小娟, 华忠, 陆忠华, 张波, 吴航源, 蒋亦明, 陈浩坤, 裴豪, 徐月琴. 苦参素对慢性乙型肝炎患者外周血CTL表面PD-1表达的影响. 中华实验和临床病毒学杂志 2012; 26: 446-449
48 Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778 [PMID: 15791617 DOI: 10.1002/hep.20649]
49 Li M, Sun XH, Zhou ZH, Yu Z, Jin SG, Zhu XJ, Gao YQ. Beneficial therapeutic effect of Chinese herbal Bushen formula on CHB patients with mildly elevated alanine aminotransferase by down-regulating CD4+CD25+T cells. *J Ethnopharmacol* 2013; 146: 614-622 [PMID: 23395622 DOI: 10.1016/j.jep.2013.01.038]
50 王融冰. 肝病的中医药治疗. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 2-5
51 高月求. 中医药调控免疫是治疗慢性乙型肝炎优势环节. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 129-130
52 周庆. 慢性肝病的中医药治疗优势与前景探讨. 广州中医药大学学报 2011; 28: 656-658

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2950

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2950-2956
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝硬化门脉高压症的防治: 新的细胞与分子靶点

张 妍, 丁惠国

背景资料
以门脉高压病理生理新概念为基础的合理治疗, 使肝硬化门脉高压症并发食管胃静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)首次出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)病死率显著降低. 从基础到临床转化研究, 可能是早期有效逆转肝硬化门脉高压及其并发症的新策略.

张妍, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心 北京市 100069

丁惠国, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事肝脏病学方面的研究.

基金项目: 北京市医院管理局感染消化重点专业基金资助项目, No. ZYLX201610; 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划基金资助项目, No. 2011-2-19.

作者贡献分布: 张妍负责文献收集及文章撰写; 丁惠国负责文章修改及终审.

通讯作者: 丁惠国, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-03-31
接受日期: 2016-04-11
在线出版日期: 2016-07-08

Prevention and treatment of cirrhotic portal hypertension: New cellular and molecular targets

Yan Zhang, Hui-Guo Ding

Yan Zhang, Hui-Guo Ding, Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Clinical Medicine Development Special Fund of Beijing Municipal Administration of Hospitals, No. ZYLX201610; High-level Technical Personnel Training Plan of Beijing Municipal Administration, No. 2011-2-19.

Correspondence to: Hui-Guo Ding, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youan Outside the West Toutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. dinghuiguo@ccmu.edu.cn

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-03-31
Accepted: 2016-04-11
Published online: 2016-07-08

Abstract
Cirrhotic portal hypertension results from a variety of pathological conditions including decreased expression of endothelial NO synthase and lysyl oxidase-like 2, newly formed vessels and pathological hepatic sinusoid reconstruction. Dark chocolate, coffee and green tea polyphenol can improve endothelial dysfunction and inhibit angiogenesis and thus may be new options for treating and preventing the progression of cirrhotic portal hypertension.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Liver sinusoidal endothelial cells; Newly formed vessels; Prevention

Zhang Y, Ding HG. Prevention and treatment of cirrhotic portal hypertension: New cellular and molecular targets. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2950-2956 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2950.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2950

摘要
肝窦内皮细胞一氧化氮合酶、赖氨酸氧化酶-2表达减少、新生血管形成及病理性肝窦重建是肝硬化门脉高压的病理生理新机制, 黑巧克力、咖啡及绿茶可改善肝窦内皮细胞功能障碍及抑制新生血管形成, 可能是延

同行评议者
英卫东, 教授, 安徽省立院普外科

缓、逆转肝硬化门脉高压及其并发症的新方法.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 门脉高压症; 肝窦内皮细胞; 新生血管; 防治

核心提示: 围绕肝硬化门脉高压病理生理的细胞与分子新机制, 基本阐明黑巧克力、咖啡及绿茶可改善肝窦内皮细胞功能障碍及抑制新生血管形成及其临床转化应用.

张妍, 丁惠国. 肝硬化门脉高压症的防治: 新的细胞与分子靶点. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2950-2956 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2950.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2950

0 引言

近10年来, 随着新的强效抗病毒药在临床上广泛应用, 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)/乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致肝硬化逐年减少[1,2], 但全球范围肝硬化的发病率和死亡率仍在逐年上升, 门脉高压并发症是肝硬化患者死亡的主要原因[3-6]. 从80年代以来, 以门脉高压病理生理新概念为基础的合理治疗, 特别是非选择性β受体拮抗剂、血管加压素及生长抑素及其类似物的临床应用, 使得肝硬化门脉高压症并发食管胃静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)首次出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)6 wk内的病死率从60%降为20%左右[7-9]. 本文从肝硬化门脉高压病理生理的细胞与分子新机制, 概述可能早期有效逆转肝硬化门脉高压及其并发症的新靶点.

1 肝硬化门脉高压症的自然史

在肝硬化门脉高压的自然病程中, 将肝硬化临床分为5期[10-13]. 代偿期肝硬化分为1期(无EGV)和2期(无EVB). 失代偿期肝硬化分为3期(腹水, 无EVB)、4期(EVB, 有或无腹水或肝性脑病)及5期(感染及肾脏等多器官功能衰竭). 研究[14-16]证明, 肝硬化患者门脉压力的持续升高提示疾病进展以及不良的预后. 目前肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)仍作为反映门脉压力的金标准[8,15]. HVPG>5 mmHg定义为门脉高压. HVPG: 5-10 mmHg, 定义为亚临床门脉高压(subclinical portal hypertension, SCPH). HVPG>10 mmHg, 定义为显著临床门脉高压, 表现EGVB及腹水等并发症. 在一项平均随访4年的研究中, HVPG<10 mmHg的患者有90%不进展至失代偿期, 且发生肝细胞癌及EGVB风险显著降低[14]. 很遗憾的是SCPH患者常常被临床漏诊或延误诊断. Walker等[17]报道1201例肝细胞癌伴肝硬化患者, 在诊断肝癌前24.6%患者肝硬化被漏诊, 特别是老年人(>65岁, OR: 2.32), 伴有酒精或非酒精性肝病患者(OR: 1.69/4.77). 我们报道了连续12年共12948例首次住院肝硬化患者的临床特征, Ⅰ、Ⅱ期肝硬化患者仅占28.8%. 因此, 如何提高SCPH的早期诊断仍是临床亟待解决的难题之一.

2 肝硬化门脉高压病理生理的细胞与分子新机制

高动力循环、血管增生及侧枝循环形成是肝硬化门脉高压症特征性的病理生理变化, 而肝内血管阻力增加(包括肝纤维化、再生结节及新生血管)、门脉血流量增加、血管活性物质与具有收缩功能的细胞(如肝星状细胞、肝窦内皮细胞及Kuffer细胞)的“交叉对话”(cross-talk)导致肝脏微循环及内皮细胞功能异常, 决定门脉压力的水平[18-21]. 启动以上血液动力学异常的“扳机”是多方面, 包括持续肝脏损伤、内毒素血症、氧化应激、内源性大麻素样物质(endocannabinoids)、肝脏低血流灌注等[22].

2.1 肝窦内皮细胞功能障碍与一氧化氮

多研究[23-25]表明, 肝硬化时肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达显著减少, 导致血管扩张剂因子: NO合成减少. 同时, LSEC合成血管收缩因子-血栓素A2(thromboxane A2, TXA2)增加, 引起肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)收缩增强, 导致肝内以及肝窦微循环阻力升高[18,26]. 肝脏特异NO供体(NCX1000)可显著降低肝硬化大鼠对缩血管活性物质的作用, 并降低肝内阻力, 但是临床试验没有观察到降门脉压的作用[27]. 另一方面, NO在肝硬化门脉高压形成中也有重要的负面作用. 在肝硬化门脉高压

创新盘点
本文全面综合了肝窦内皮细胞一氧化氮合酶、赖氨酸氧化酶-2表达减少、新生血管形成及病理性肝窦重建在肝硬化门脉高压发生发展中的病理生理机制, 在此基础上, 探讨了改善肝窦内皮细胞功能障碍及抑制新生血管形成在延缓、逆转肝硬化门脉高压及其并发症中可能的治疗作用.

应用要点

黑巧克力、咖啡及绿茶可改善肝窦内皮细胞功能障碍及抑制新生血管形成. 该结果可直接转化应用于临床, 作为药物联合治疗策略值得探讨.

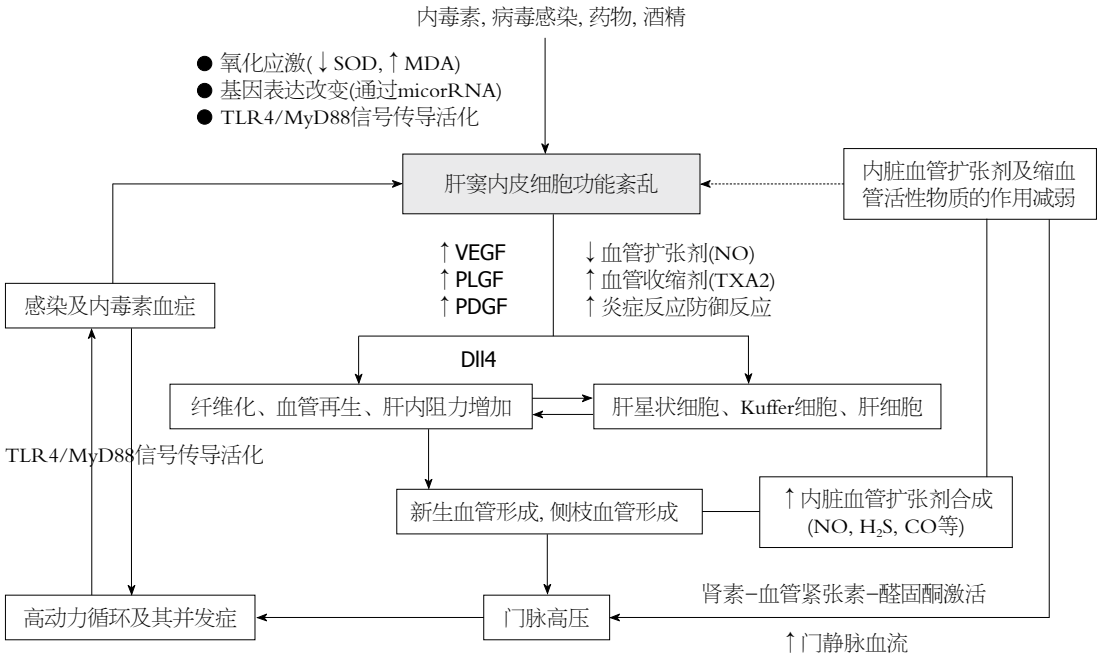


图 1 肝硬化门脉高压的细胞与分子机制. VEGF: 血管内皮生长因子; PDGF: 血小板衍生生长因子; PLGF: 胎盘生长因子; Dll4: △样配体4; NO: 一氧化氮; H_2S: 硫化氢; CO: 一氧化碳; TXA2: 血栓素A2; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; TLR4: Toll样受体4; My88: 髓样分化蛋白.

大鼠肠微循环中发现, 肠系膜血管内皮细胞eNOS表达增加导致血管扩张, 可能是肝硬化高动力循环的始动因素. 研究[18,26]也发现, 尽管血管收缩活性因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及VEGF受体-2(VEGFR-2)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)表达增加, 但是由于内脏血管的扩张导致血管收缩反应性下降及新血管形成, 进一步加重肝硬化高动力循环及侧枝循环形成(图1). 目前, 针对肝硬化内脏血管扩张的药物, 如非选择性β受体阻滞剂、血管加压素及其类似物、生长抑素及其类似物, 均广泛应用于临床[8,9]. 因此, 血管生成抑制剂(antiangiogenics)从基础到临床转化应用, 可能是肝硬化门脉高压未来药物治疗的重要策略.

2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化 内脏血管扩张, 导致有效循环血容量相对不足, 必然激活肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensin-aldosteronesystem, RAAS)系统, 引起醛固酮分泌增加, 导致水钠储溜, 形成高动力循环, 进一步加重肝硬化门脉高压[18,28]. 拮抗醛固酮药物可以显著改善肝硬化水钠潴留, 但对门脉压力的影响不明显. 针对拮抗血管紧张素-2及其受体的新药防治肝硬化门脉高压值得关注[28,29].

2.3 赖氨酸氧化酶-2与血管增生 赖氨酸氧化酶-2(lysine oxidase 2, LOX2)及LOX2同工酶(lysine oxidase-like 2, LOXL2)属于赖氨酸氧化酶家族, LOXL2与LOX在细胞外作用方式相似, 与血管增生及纤维组织形成密切相关[30-34]. 最近在肿瘤微环境的研究中发现, 抑制LOXL2表达可以显著减少活化的肌纤维母细胞(myofibroblast, MFB)以及纤维结缔组织生成, 并抑制转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的转移与上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)[33,35]. 特异性LOXL2抑制剂(单克隆抗体AB0023), 通过抑制肿瘤新生血管形成, 从而抑制EMT[36]. 特异性LOXL2抑制剂, 也可能成为肝硬化门脉高压新的治疗药物.

2.4 病理性肝窦重建 新生血管形成(angiogenesis)的分子机制阐明了肝硬化门脉高压形成过程中病理性肝窦血管重建(sinusoidal remodeling)[18,37-41]. 近年来发现, Notch家族拥有5个配体(Jagged1、Jagged2、Dll1、Dll3和Dll4)和4个受体(Notch1、Notch2、Notch3和Notch4), 他们通过相邻细胞之间的互相接触使

配体和受体结合, 参与血管增生、肝脏再生[42]. Dll4是VEGF信号途径最主要下游调控蛋白, 其转化应用值得关注[43].

3 防治肝硬化门脉高压的新靶点

研究发现, 通过有效的病因、抗纤维化及抗血管形成治疗, 可以显著改善持续的肝脏损伤及其组织学异常, 也是临床早期防治肝硬化门脉高压的重要策略[44]. 而以上基础研究结果的合理转化应用, 也可能为早期有效逆转肝硬化门脉高压及其并发症提供新方法.

3.1 他汀类药物 通过改善LSEC功能, 降低门脉压力. 有趣的是, 他汀类药物(Statins)可以降低慢性肝炎发展为肝细胞癌风险[14]. 大麻素样物质、抗氧化剂(Antioxidants)、环氧化酶抑制剂(COX-1 inhibitors), 通过影响肝脏微环境中肝细胞、HSC、LSEC及Kuffer细胞的交叉对话功能, 以减轻肝脏损伤及阻断门脉高压形成中的“扳机”[14,45], 对于早期防治非酒精脂肪性肝硬化导致的门脉高压可能有效.

3.2 吡格列酮 为噻唑烷二酮类抗糖尿病药物, 可降低外周组织和肝脏的胰岛素抵抗, 增加依赖胰岛素的葡萄糖的利用. 有研究[46,47]报道, 吡格列酮可显著减少肝硬化大鼠内脏血管eNOS、PDGF、PLGF、TGF-β、VEGFR1及血管紧张素-2多种基因的表达. 我们推测, 吡格列酮对于早期防治非酒精脂肪性肝硬化导致的门脉高压可能有较好的应用前景.

3.3 黑巧克力或咖啡 研究[48]发现, 黑巧克力或者咖啡显著下调肝硬化门脉高压大鼠肠系膜血管eNOS、VEGF、VEGF-磷酸化受体2及磷酸化Akt蛋白表达, 并且改善LSEC的功能, 抑制血管生成. 但是, 黑巧克力或者咖啡不影响缩血管活性物质对肠系膜及侧枝血管床的收缩作用.

3.4 绿茶酚 绿茶可以通过抑制HIF-1α、Akt活化及VEGF, 从而抑制肝硬化大鼠门体侧枝循环的形成及肠系膜血管增生, 降低门脉高压[49].

3.5 微生态制剂 一项随机双盲安慰剂对照试验将94例食管静脉曲张无出血史的肝硬化患者随机分为3组: 普萘洛尔加安慰剂、普萘洛尔加用抗生素(诺氟沙星400 mg/d)或普萘洛尔加益生菌. 以HVPG下降≥20%或≤12 mmHg作为治疗应答反应的指标. 与单独应用普萘洛尔比较, 益生菌提高了应答率(58% *vs* 31%, P = 0.046), 效果与抗生素相似(54%). 因此认为, 辅助应用益生菌, 减少肠源性内毒素的水平, 抑制了门脉高压形成的“扳机”之一, 也可以显著提高普萘洛尔的治疗效果[50].

4 结论

总之, 药物是肝硬化门脉高压症长期治疗的重要策略, 黑巧克力、咖啡及绿茶等食品类血管生成抑制剂的基础研究结果, 可直接转化应用于临床, 作为药物联合治疗策略值得探讨. 从基础到临床转化研究, 可能是寻找防治肝硬化门脉高压症及其并发症新靶点的重要策略.

同行评价
本文资料详实、有一定的新颖性, 文章可读性较好.

5 参考文献

1 Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, Sheikh A, Kwo P, Hézode C, Pockros PJ, Tran A, Yozviak J, Reau N, Ramji A, Stuart K, Thompson AJ, Vierling J, Freilich B, Cooper J, Ghesquiere W, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Swenson ES, Yin PD. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA* 2015; 313: 1736-1744 [PMID: 25942724 DOI: 10.1001/jama.2015.3868]

2 World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015

3 Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761 [PMID: 24480518 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5]

4 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre

MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]

5 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608 [PMID: 23419824 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005]

6 Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61: 1-51 [PMID: 24984457]

7 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]

8 de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]

9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志 2016; 55: 57-72

10 Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 1445-1449 [PMID: 20077563 DOI: 10.1002/hep.23478]

11 Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-1256, 1246-1256 [PMID: 20558165]

12 Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-818 [PMID: 22173162 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.016]

13 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1426-1437 [PMID: 23474284]

14 Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: from variceal development to clinical decompensation. *Hepatology* 2015; 61: 375-381 [PMID: 24913395 DOI: 10.1002/hep.27249]

15 Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, Plessier A, Durand F, Valla D, Lebrec D, Vilgrain V, Castéra L. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275: 589-598 [PMID: 25469784]

16 范春蕾, 丁惠国. 非选择性β受体阻滞剂预防肝硬化食管胃静脉曲张出血研究进展. 中华医学杂志 2013; 93: 474-476

17 Walker M, El-Serag HB, Sada Y, Mittal S, Ying J, Duan Z, Richardson P, Davila JA, Kanwal F. Cirrhosis is under-recognised in patients subsequently diagnosed with hepatocellular cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 621-630 [PMID: 26784271 DOI: 10.1111/apt.13505]

18 Gracia-Sancho J, Maeso-Díaz R, Fernández-Iglesias A, Navarro-Zornoza M, Bosch J. New cellular and molecular targets for the treatment of portal hypertension. *Hepatol Int* 2015; 9: 183-191 [PMID: 25788198 DOI: 10.1007/s12072-015-9613-5]

19 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]

20 Jagavelu K, Routray C, Shergill U, O'Hara SP, Faubion W, Shah VH. Endothelial cell toll-like receptor 4 regulates fibrosis-associated angiogenesis in the liver. *Hepatology* 2010; 52: 590-601 [PMID: 20564354 DOI: 10.1002/hep.23739]

21 Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol* 2010; 53: 976-980 [PMID: 20800926 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.004]

22 Yang YY, Lin HC. Alteration of intrahepatic microcirculation in cirrhotic livers. *J Chin Med Assoc* 2015; 78: 430-437 [PMID: 26074366 DOI: 10.1016/j.jcma.2015.05.005]

23 Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 927-934 [PMID: 17391799 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.006]

24 Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S288-S294 [PMID: 17975478 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181468b4c]

25 Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117: 1222-1228 [PMID: 10535886]

26 Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016; 51: 511-519 [PMID: 26939970]

27 Berzigotti A, Bellot P, De Gottardi A, Garcia-Pagan JC, Gagnon C, Spénard J, Bosch J. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of UDCA, does not decrease portal pressure in patients with cirrhosis: results of a randomized, double-blind, dose-escalating study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1094-1101 [PMID: 19920806]

28 Kim G, Kim J, Lim YL, Kim MY, Baik SK. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int* 2016 Feb 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26903052]

29 Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N, Walther T, Sauerbruch T, Burrell LM, Angus PW, Trebicka J. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 145: 874-884.e5 [PMID: 23796456 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.036]

30 Moon HJ, Finney J, Ronnebaum T, Mure M. Human lysyl oxidase-like 2. *Bioorg Chem* 2014; 57: 231-241 [PMID: 25146937 DOI: 10.1016/j.bioorg.2014.07.003]

31 Hollosi P, Yakushiji JK, Fong KS, Csiszar K, Fong SF. Lysyl oxidase-like 2 promotes migration in noninvasive breast cancer cells but not in normal breast epithelial cells. *Int J Cancer* 2009; 125: 318-327 [PMID: 19330836 DOI: 10.1002/ijc.24308]

32 Schietke R, Warnecke C, Wacker I, Schödel J, Mole DR, Campean V, Amann K, Goppelt-Struebe M, Behrens J, Eckardt KU, Wiesener MS. The lysyl oxidases LOX and LOXL2 are necessary and sufficient to repress E-cadherin in hypoxia: insights into cellular transformation processes mediated by HIF-1. *J Biol Chem* 2010; 285: 6658-6669 [PMID: 20026874 DOI: 10.1074/jbc.M109.042424]

33 Wong CC, Tse AP, Huang YP, Zhu YT, Chiu DK, Lai RK, Au SL, Kai AK, Lee JM, Wei LL, Tsang FH, Lo RC, Shi J, Zheng YP, Wong CM, Ng IO. Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 60: 1645-1658 [PMID: 25048396 DOI: 10.1002/hep.27320]

34 Park JE, Tan HS, Datta A, Lai RC, Zhang H, Meng W, Lim SK, Sze SK. Hypoxic tumor cell modulates its microenvironment to enhance angiogenic and metastatic potential by secretion of proteins and exosomes. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9: 1085-1099 [PMID: 20124223 DOI: 10.1074/mcp.M900381-MCP200]

35 Canesin G, Cuevas EP, Santos V, López-Menéndez C, Moreno-Bueno G, Huang Y, Csiszar K, Portillo F, Peinado H, Lyden D, Cano A. Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) and E47 EMT factor: novel partners in E-cadherin repression and early metastasis colonization. *Oncogene* 2015; 34: 951-964 [PMID: 24632622 DOI: 10.1038/onc.2014.23]

36 Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, McCauley S, Rodriguez HM, Oyasu M, Mikels A, Vaysberg M, Ghermazien H, Wai C, Garcia CA, Velayo AC, Jorgensen B, Biermann D, Tsai D, Green J, Zaffryar-Eilot S, Holzer A, Ogg S, Thai D, Neufeld G, Van Vlasselaer P, Smith V. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017 [PMID: 20818376 DOI: 10.1038/nm.2208]

37 Lee JS, Semela D, Iredale J, Shah VH. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007; 45: 817-825 [PMID: 17326208 DOI: 10.1002/hep.21564]

38 Taura K, De Minicis S, Seki E, Hatano E, Iwaisako K, Osterreicher CH, Kodama Y, Miura K, Ikai I, Uemoto S, Brenner DA. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1729-1738 [PMID: 18823985 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.065]

39 Thabut D, Routray C, Lomberk G, Shergill U, Glaser K, Huebert R, Patel L, Masyuk T, Blechacz B, Vercnocke A, Ritman E, Ehman R, Urrutia R, Shah V. Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 54: 573-585 [PMID: 21567441 DOI: 10.1002/hep.24427]

40 Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Caligiuri A, Cravanzola C, Compagnone A, Colombatto S, Marra F, Pinzani M, Parola M. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 2007; 170: 1942-1953 [PMID: 17525262 DOI: 10.2353/ajpath.2007.060887]

41 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146-162 [PMID: 21073649 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x]

42 Dill MT, Rothweiler S, Djonov V, Hlushchuk R, Tornillo L, Terracciano L, Meili-Butz S, Radtke F, Heim MH, Semela D. Disruption of Notch1 induces vascular remodeling, intussusceptive angiogenesis, and angiosarcomas in livers of mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 967-977.e2 [PMID: 22245843 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.052]

43 Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ, Coetzee S, Boland P, Gale NW, Lin HC, Yancopoulos GD, Thurston G. Blockade of Dll4

inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Novartis Found Symp* 2007; 283: 106-120; discussion 121-125, 238-241 [PMID: 18300417]
44 Gracia-Sancho J, Maeso-Díaz R, Bosch J. Pathophysiology and a Rational Basis of Therapy. *Dig Dis* 2015; 33: 508-514 [PMID: 26159267 DOI: 10.1159/000374099]
45 Huang HC, Wang SS, Hsin IF, Chang CC, Lee FY, Lin HC, Chuang CL, Lee JY, Hsieh HG, Lee SD. Cannabinoid receptor 2 agonist ameliorates mesenteric angiogenesis and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology* 2012; 56: 248-258 [PMID: 22290687 DOI: 10.1002/hep.25625]
46 Schwabl P, Payer BA, Grahovac J, Klein S, Horvatits T, Mitterhauser M, Stift J, Boucher Y, Trebicka J, Trauner M, Angermayr B, Fuhrmann V, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Pioglitazone decreases portosystemic shunting by modulating inflammation and angiogenesis in cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2014; 60: 1135-1142 [PMID: 24530596 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.025]
47 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
48 Hsu SJ, Lee FY, Wang SS, Hsin IF, Lin TY, Huang HC, Chang CC, Chuang CL, Ho HL, Lin HC, Lee SD. Caffeine ameliorates hemodynamic derangements and portosystemic collaterals in cirrhotic rats. *Hepatology* 2015; 61: 1672-1684 [PMID: 25557829 DOI: 10.1002/hep.27679]
49 Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, Lee FY, Huang HC, Huo TI, Lee WS, Lin HC, Lee SD. Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis. *Clin Sci* (Lond) 2014; 126: 633-644 [PMID: 24063570 DOI: 10.1042/CS20130215]
50 Gupta N, Kumar A, Sharma P, Garg V, Sharma BC, Sarin SK. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int* 2013; 33: 1148-1157 [PMID: 23601333 DOI: 10.1111/liv.12172]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2957

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2957-2963
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

新时代下的微创胆道外科技术

王毓锋, 施宝民

王毓锋, 施宝民, 同济大学附属同济医院普通外科 上海市 200333

施宝民, 教授, 博士生导师, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 王毓锋综述; 施宝民审阅、校对及评述.

通讯作者: 施宝民, 教授, 博士生导师, 200333, 上海市普陀区新村路389号, 同济大学附属同济医院普通外科. baominsph@163.com
电话: 021-66111783

收稿日期: 2016-03-25
修回日期: 2016-04-07
接受日期: 2016-04-14
在线出版日期: 2016-07-08

Minimally invasive techniques of biliary surgery in new era

Yu-Feng Wang, Bao-Min Shi

Yu-Feng Wang, Bao-Min Shi, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200333, China

Correspondence to: Bao-Min Shi, Professor, Department of General Surgery, Tongji Hospital of Tongji University, 389 Xincun Road, Putuo District, Shanghai 200333, China. baominsph@163.com

Received: 2016-03-25
Revised: 2016-04-07
Accepted: 2016-04-14
Published online: 2016-07-08

Abstract

With the rapid development of technology and improvement of surgical skills, many types of minimally invasive techniques have been developed, including laparoscopic technique, combined endoscopic-laparoscopic technique, robotic surgery, and percutaneous transhepatic cholangial drainage technique. Different techniques own their special advantages for different types of biliary diseases. In the current review, I discuss the progress in minimally invasive techniques dealing with biliary diseases in the new era.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary disease; Minimally invasive technique; Laparoscopic technique; Combined endoscopic-laparoscopic technique; Robotic surgery; Percutaneous transhepatic cholangial drainage

Wang YF, Shi BM. Minimally invasive techniques of biliary surgery in new era. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2957-2963 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2957.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2957

摘要

伴随着科技的发展以及外科技术的提高, 各种各样的胆道外科微创技术纷纷出现, 其中包括腹腔镜技术、多镜联合技术、机器人技术以及经皮肝穿刺技术等. 对于胆道疾病, 各类微创技术均具有不同的优势. 本文就新时代下的各类微创胆道外科技术进行概述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆道疾病; 微创技术; 腹腔镜技术; 多镜联合技术; 机器人技术; 经皮肝穿刺技术

核心提示: 目前微创胆道外科技术迅猛发展,

背景资料
随着生活水平及饮食结构的变化, 胆囊结石、胆管结石、胆源性胰腺炎、胆道恶性肿瘤等胆道疾病逐年增加, 微创胆道外科技术相比传统手术, 具有创伤小、恢复快、并发症少等优势, 现阶段具有重要价值.

同行评议者
房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科

相关报道
查阅相关文献，介绍各类微创胆道外科技术的临床研究，包括腹腔镜胆总管探查、肝胆胰肿瘤根治，经内镜逆行性胰胆管造影术下解决恶性梗阻性黄疸等等，均客观分析各项技术的优劣，值得读者借鉴.

不同技术都具备着其独特的优势. 其中包括腹腔镜技术、多镜联合技术、机器人技术及各类穿刺技术等, 文中对各类技术的最新进展进行述评.

王毓锋, 施宝民. 新时代下的微创胆道外科技术. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2957-2963 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2957.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2957

0 引言

随着生活水平及饮食结构的变化, 胆囊结石、胆管结石、胆源性胰腺炎等胆道疾病逐年增加. 目前腹腔镜胆囊切除术是治疗胆囊良性疾病最好的手术方式, 相比传统开腹手术, 具有恢复快、痛苦少、并发症少等优点[1]. 70%-80%的肝外胆管结石都能用多镜联合技术解决; 经皮经肝胆道穿刺引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)等微创技术在胆道良恶性疾病中的疗效也得到了肯定[2].

随着科技的发展, 医疗设备和影像传输系统的不断更新, 以腹腔镜为代表的各类微创技术如雨后春笋般纷纷涌现. 逐渐形成了以腹腔镜技术、内镜技术、胆道镜技术、介入技术、机器人技术为代表的五大微创技术. 由于胆道解剖的特殊性更加适合微创操作, 因此当今时代, 胆道微创外科技术迅猛发展, 下面就目前微创胆道外科技术作简要概述.

1 腹腔镜技术在胆道外科的应用

1.1 各种类型腹腔镜胆囊切除术 自1987年法国Phillipe Mouret医师完成了世界上第一台腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)来, 传统的开腹胆囊切除术由于其创伤大、恢复慢、并发症高等缺点已逐渐被LC取代, 成为目前治疗胆囊良性疾病的标准[3].

1.1.1 小切口及单孔和隐藏疤痕的LC: Antoniou等[4]经过荟萃分析发现对于老年人, 在术后死亡率、呼吸系统及心脑血管并发症LC组均低于开腹胆囊切除术组, 由此可见LC存在显著优势. 随着该项技术的成熟及设备的不断更新, LC经历了“四孔法”、“三孔法”、“两孔法”以及“经脐单孔腹腔镜手术(single-incision laparoscopic surgery, SILS)”[5]、小切口腹腔镜胆囊切除术(minilaparoscopic cholecystectomy, MLC)[6], 手术创伤及切口疤痕越来越少, 甚至已经成为美容手术.

1.1.2 免气腹或低腹压手术: 为预防和降低CO_2气腹带来的并发症, 尤其是对于一些心肺功能较差者, 免气腹技术应运而生, 但由于其操作空间有限, 术中探查较困难, 并未得到广泛接受[2]. 免气腹与SILC联合行胆囊切除也有少数报道. 随着腹腔镜操作技术的提高, 对于身体基础条件较差的患者常常在很低的腹内压下就可以完成, 研究[7,8]表明, 低腹压一定程度上减少了高碳酸血症及术后疼痛的发病率. 作者科室一般可以在8-10 mmHg下完成此类手术. 总之, 随着治疗理念的改善, 医务人员更加注重微创、安全、美容完美结合, 各种术式将纷纷涌现.

1.1.3 某些相对禁忌症及禁忌症的突破: 随着腔镜技术的提高和经验的积累, 突破了很多禁区, 既往腹腔镜下不能手术或者被视为相对禁忌症者, 逐步被突破[9,10]. 比如急性重症化脓性胆囊炎、急性坏疽性胆囊炎、萎缩性胆囊炎、胆囊结石合并胆道梗阻即Mirizzi综合征、既往曾有上腹部手术史比如胃大部切除术者、残留胆囊的二次手术切除等, 对于经验丰富的腹腔镜外科医生, 绝大多数患者都可以做到微创腹腔镜下安全实施.

1.1.4 远距离多脏器病变微创Ⅰ期手术: 对于多部位脏器病变, 比如一左一右或者上腹部和下腹部脏器同时有病变需要手术者, 以往只能分两次手术做两个切口或者一次手术两个切口, 比如胆囊结石合并脾肿瘤、胆囊结石合并脾功能亢进、慢性阑尾炎合并胆囊结石胆囊炎等, 腹腔镜微创仅开几个小孔就全部一次性解决, 充分显示出腹腔镜多部位远距离操作的优势[11,12].

1.2 腹腔镜下保胆手术在争议中探索 胆囊作为人体重要的器官, 不仅具有消化功能, 同时也具有免疫功能. 近年来对于胆囊基础研究的深入, 人们越来越重视胆囊功能的保留. 胆囊切除后出现消化不良、腹胀、腹泻; 十二指肠液反流及胃液食管的反流; 结肠癌发生率增高; 一些老年人及重要器官功能不全者手术风险很大, 死亡率增高等并发症. 一直以来, 保胆取石不被推崇的原因在于结石、息肉等较高的复发率. 近年来, 由于胆囊功能评估水平的提高, 腹腔镜保胆取石、取息肉手术逐渐兴起. 有报道称保

胆取石术后结石复发率约5.39%-20.00%[13]. 腹腔镜联合胆道镜行保胆手术大大降低了残石率及复发率, 一定程度上保留了胆囊功能[14]. 严格把握手术适应证, 术中避免结石残留, 及时改行LC, 术后服用熊去氧胆酸等利胆药物积极预防结石复发, 微创保胆取石术能够取得满意效果. 但保胆手术的指征和复发率等方面, 学术界目前还有争议.

1.3 腹腔镜下胆总管探查术及胆道镜下取石术 胆囊结石合并胆总管结石, 早期多采用LC联合术前或术后经内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗[15,16]. 但随着腹腔镜技术的成熟, 腹腔镜下胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)逐渐被采用治疗原发性或者继发性胆总管结石, 据文献[17]报道其结石清除率、住院天数、手术时间均优于ERCP联合LC治疗胆管结石合并胆囊结石. 经过作者所在单位180余例的对照性研究, 也证实了LCBDE的优越性. LCBDE按照手术途径分为两类, 腹腔镜胆总管切开取石术和腹腔镜经胆囊管胆总管探查取石(laparoscopic trans-cystic common bile duct exploration, LTCBDLE). 经胆囊管切开置入胆道镜进行胆道探查后Ⅰ期缝合, 既能达到探查取石的目的, 也能够避免了术后一直带T管. 但一期缝合要有严格的指征, 比如无结石残留、无重症胆管炎、无胆源性胰腺炎、胆总管远端通畅等[18]. 目前, 腹腔镜胆总管切开取石术是微创胆道外科最常用的手术方式, 长期随访其并发症明显低于开腹手术及ERCP联合LC术[19]. 低腹压情况下对于心肺功能不佳的老年患者也可以安全实施, 降低了开腹手术后肺部并发症的发生率. 作者曾对91岁高龄的胆囊结石合并胆总管结石胆管炎的患者予以安全实施LC+LCBDE. 腹腔镜下胆总管切开后, 采用取石钳直接取石、胆道镜下取石网篮取石、激光及液电碎石等方式, 绝大多数患者可以达到治愈的目的.

1.4 腹腔镜在肝内胆管结石治疗中的应用 肝内胆管结石常合并胆道狭窄、梗阻、感染等, 单纯胆道探查通常难以取尽结石、解除狭窄、消除感染, 术后残石率高, 再手术率高. 腹腔镜肝段(叶)切除术不仅切除病变组织, 还可以防止病变肝段的癌变. 李建军等[19]通过回顾分析75例肝内胆管结石的手术治疗方式, 发现腹腔镜肝切除术与开腹手术相比, 具有伤口小、痛苦轻、恢复快、并发症少等优势. 近年来, 内镜技术的发展, 腹腔镜肝段(叶)切除与胆道镜、十二指肠镜的联合使用, 降低了残石率. 严格掌握手术指征, 熟练掌握腹腔镜技术及内镜技术条件下, 腹腔镜肝段(叶)切除术治疗肝内胆管结石, 具有较好前景[20-22]. 不能取净的结石术后需要经T管窦道多次取石, 相比多次开腹手术, 仍然可以取得满意效果.

1.5 腹腔镜胆总管囊肿切除、胆肠吻合及内引流术 胆总管囊肿切除、胆管空肠Roux-en-Y吻合术是常用治疗胆总管囊肿的术式. 随着腹腔镜技术的日益成熟, 部分学者逐渐尝试使用腹腔镜辅助或完全采用腹腔镜治疗胆总管囊肿. 郑海水等通过比较开腹与腹腔镜手术治疗成人先天性胆总管囊肿的疗效, 发现在术中出血量、术后恢复、手术创伤等方面, 腹腔镜组具有明显优势[23]. 壶腹部周围恶性肿瘤晚期造成梗阻性黄疸无法手术的患者, 或因年老多病不能耐受胰十二指肠手术者采取姑息治疗, 如胆囊空肠或胆管空肠吻合术, 腹腔镜亦是一种较好的选择[24-26].

1.6 腹腔镜在胆道损伤及胆道复杂疾病中的应用 胆道损伤通常分为创伤性胆道损伤和医源性胆道损伤两类. 胆道损伤临床上常引起胆道感染、胆瘘、胆管狭窄、肝功能及全身脏器损害, 严重影响患者的生存质量, 应该引起足够重视. 腹腔镜下胆道损伤的修复已经逐渐变为可能. 以往, 不论是腹腔镜下胆道损伤或者开腹的胆道损伤, 一般都要在开腹下予以一期或者二期修复, 随着胆道切开缝合技术的提高, 对于发生在腔镜下的胆道损伤可以不用中转开腹的情况下予以修复.

对于胆道复杂性疾病, 如Mirrizi综合征, 由于炎症造成Calot三角黏连明显, 结构异常, 曾被医学界认为是腹腔镜手术的禁忌症. 但随着腹腔镜手术经验的积累, 腹腔镜下Mirrizi综合征的治疗逐渐开展. Kamalesh等[26]通过分析Mirrizi综合征患者的临床资料, 发现腹腔镜在治疗该病方面, 具有安全可靠、创伤小、恢复快等优点. 作者经验是, Ⅰ型或者Ⅱ型的患者, 小心操作, 尽量保护肝总管, Calot三角解剖不清, 可以做胆囊大部切除, 比发生胆道损伤或者胆管切开更具有合理性. 如果不能确

应用要点
对每例胆道疾病患者均应该采取个性化治疗方案, 选择最适合的微创技术, 但不能忽视传统手术的重要性.

同行评价
全文阐述了近年胆道外科发展的新技术、新方法、新思路, 较为全面; 另外也阐述了每项技术的优劣, 值得推广学习; 胆道外科技术更为全面的今天, 传统大刀阔斧的技术已逐渐被淘汰, 但是亦不能完全放弃传统, 恰恰应该重视基础, 才能更好地选择每种技术, 以最小的创伤获得最大的利益.

定有无损伤, 及早切开胆总管可以在导尿管或者胆道镜指引下手术. 对于Ⅲ或者Ⅳ型的可以预先切开胆总管, 再切除胆囊或者进行胆管修复, 安全性得以提高. 对于手术过程中出现的较复杂的黏连、解剖变异、大出血等情况时, 应及时中转开腹, 避免造成比较严重的后果.

1.7 腹腔镜在胆道恶性肿瘤中的应用 胆囊癌、肝门部胆管癌、胆道下端及壶腹周围肿瘤常需行扩大根治术, 具有代表性的有胰十二指肠切除术、腹腔镜肝门部胆管癌根治术、腹腔镜胆囊癌根治术等[27,28]. 腹腔镜胰十二指肠切除术(laparoscopic pancreaticoduodenectomy, LPD)自1992年Gagner等首次完成以来, 国内外学者不断探索, 已积累不少经验. Merkow等[29]将开腹胰十二指肠切除术与LPD对比, LPD不仅在术中失血量、术后疼痛状况以及住院时间方面优于开腹手术, 而且由于手术视野的放大, 能够在一定程度上增加周围淋巴结清扫, 做到真正的R0切除. 因此, LPD有可能成为未来的趋势, 但由于其难度较大, 目前大多数医院还不是常规方法.

2 多镜联合技术在胆道疾病中的应用

目前可以用于胆道外科的内镜包括腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜、输尿管镜、肾镜等. 其中我们必须提出的是ERCP技术, 他是将十二指肠镜经十二指肠乳头插入造影导管, 注入造影剂后行X线摄片, 以显示胰胆管的技术. 作为一种创伤小、恢复快的微创技术, ERCP具有重要诊断及治疗价值, 成为目前胆道外科学者的一把利器. ERCP中内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincteropapillotomy, EST), 内镜下鼻胆管引流术(endoscopic naso-biliary drainage, ENBD), 内镜下柱状气囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)及内镜下胆管支架内引流术(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)等对于肝内胆管结石、胆总管结石、术后残余胆总管结石、急性化脓性梗阻性胆管炎、急性胆源性胰腺炎、缩窄性乳头炎等起到举足轻重的作用[30,31]. 尤其对于进一步明确胆道狭窄的原因方面, 能够更加直观的判断良恶性病变, 从而对手术方式的选择提供明确方向. 恶性胆道梗阻包括胰头癌、胆管癌、十二指肠乳头癌, 也包括肝细胞癌, 胆囊癌, 其他转移性肿瘤对胆道的侵犯[32-35]. 恶性胆道梗阻常伴有营养不良、肝肾功能不全、心肺功能不全、免疫功能低下、凝血功能低下等, 手术耐受性差, 术后出血、感染、多器官功能衰竭等可能性高, 手术风险极大. 对于这类患者, ERBD、ENBD在改善其生存质量方面有显著作用. 除此之外, ERCP能够为患者术前减黄, 改善肝功能, 为手术创造更好的条件. 当然, ERCP引起的术后高淀粉酶血症、胰腺炎、胆道出血、支架堵塞等也不容忽视[36,37]. 随着目前金属支架、抗反流支架的出现以及术前预防胰腺炎药物的使用, ERCP并发症逐渐减小.

胆道疾病中往往存在一些复杂的问题, 需要多镜联合才能解决问题. 腹腔镜与胆道镜联合[38-40]在保胆取石、保胆取息肉, 肝内胆管结石, 胆总管结石等疾病中占有重要地位. 腹腔镜联合输尿管镜并结合气压弹道碎石或激光碎石技术为肝外胆管结石拓宽了新思路[41]. 腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜三镜联合更加适合于伴有梗阻的急性胆源性胰腺炎以及有EST禁忌症的患者. 有文献报道[42]腹腔镜联合肾镜液电激光碎石在胆道结石中的应用.

不同的术式选择, 应该考虑到患者的自身情况、疾病特点、术者的经验等多方面, 才能更好地选择创伤最小、最有针对性的治疗方案, 从而达到微创胆道外科的要求.

3 机器人技术在胆道外科的应用

随着科技的发展, 机器人技术诞生, 目前已经逐渐被学者们应用于临床. 常规的机器人手术系统由医生控制台、床旁操作臂和视频系统3部分组成. 与腹腔镜相比, 其手术图像更加清晰, 3D手术视野放大10-15倍, 机械臂的关节可以360°旋转, 可准确地进行定位与操作. 文献报道[43-47], 机器人辅助下腹腔镜手术、完全机器人手术在胆道外科的应用已经由最初的胆囊切除术逐渐扩大至胆道探查取石术、胆总管囊肿切除、胆肠吻合术和肝内胆管外引流术、胆囊恶性肿瘤根治术、胆管癌切除和Whipple手术、胰十二指肠切除术等. 与传统开腹手术及腹腔镜手术相比, 其操作的灵活性极大地提高了精细的手术解剖. 尤其对于恶性肿瘤的淋巴结清扫、胆肠吻合等, 因其手术视野的扩大, 更加做到彻底切除(R0切除), 达到

肿瘤根治的目的. 但由于价格高等原因还不能在较大范围推广.

机器人技术将微创技术推到新的高度, 随着信息科技、电子技术等的发展, 与虚拟技术等的结合, 必将给人类疾病的治疗带来更加坚定地信心.

4 其他胆道外科微创外科技术

经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)是目前无瘢痕手术的研究热点. 2007-03-20, 美国Columbia小组报道了首例腹腔镜辅助经阴道NOTES胆囊切除术. 2007-04-02, 法国Marescaux等[45]报道了世界首例经阴道NOTES胆囊切除术, 被称为真正的第1例NOTES. 文献报道[45,48], NOTES技术目前在胆道外科的临床应用主要是胆囊切除术, 常用的临床路径有阴道、胃、结直肠、膀胱等. 我国在NOTES研究上起步较晚, 2009年牛军等[49]报道了经阴道胆囊切除术31例. NOTES的优势在于无瘢痕、操作损伤小、生理创伤小, 减轻麻醉深度, 降低麻醉风险, 康复时间缩短等优势. 但由于其腔道损伤、腹腔感染、脏器穿孔等风险较大, 加之专用器械匮乏、操作难度大等缺点, 目前NOTES没有在临床上得到推广. 严格来讲属于隐藏疤痕手术, 某种程度上已经背离了微创外科理念, 因为内部创伤并没有减少. 对于有无疤痕要求的轻症患者可能是一种选择.

胆管癌、壶腹周围癌、胆囊癌及其他转移癌引起的恶性梗阻性黄疸, 由于其起病隐匿, 往往失去了最佳手术时机. PTCD作为一种创伤下、效果显著、可重复性强的微创手术, 在恶性梗阻性黄疸的处理上起到重要作用[50-52]. PTCD联合血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下胆道支架置入对于姑息性治疗恶性梗阻性黄疸具有重要价值[51]. 对于无法耐受手术的急性化脓性胆囊炎、急性化脓性梗阻性胆管炎, PTCD也能够有效解除梗阻、通畅引流, 为择期手术创造良好条件. 超声造影与PTCD联合在临床上也具有重要价值.

5 结论

随着设备的更新、科技的发展、理念的改变, 新时代下的微创胆道外科技术正处于蓬勃发展阶段. 外科医师们不断追求创伤小、效果好等手术方式以适应广大民众的需求, 正是因为这种探索精神, 微创胆道外科技术才不断更新. 尽管如此, 我们不能摒弃传统的手术方式, 应该重视基础, 只有这样才能更好地运用微创外科技术解决临床问题. 目前尚有许多函待解决的问题存在, 相信在奋斗的历程上, 我们定能够不断克服这些难题, 使微创胆道外科提升到另一个高度.

6 参考文献

1 Chuang SH, Lin CS. Single-incision laparoscopic surgery for biliary tract disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 736-747 [PMID: 26811621 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.736]
2 胡三元, 王延磊. 微创技术在胆道外科的临床应用及进展. 国际外科学杂志 2010; 37: 440-442
3 黄志强. 胆道外科的微创外科时代. 临床外科杂志 2011; 19: 729-730
4 Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Meta-analysis of laparoscopic vs open cholecystectomy in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17626-17634 [PMID: 25516678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17626]
5 Zanghì G, Leanza V, Vecchio R, Malaguarnera M, Romano G, Rinzivillo NM, Catania V, Basile F. Single-Incision Laparoscopic Cholecystectomy: our experience and review of literature. *G Chir* 2015; 36: 243-246 [PMID: 26888698]
6 Gaillard M, Tranchart H, Lainas P, Dagher I. New minimally invasive approaches for cholecystectomy: Review of literature. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 243-248 [PMID: 26523212 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i10.243]
7 石一峰, 何永越, 邱俊然. 低腹压硬膜外麻醉下行腹腔镜胆囊切除手术的临床研究. 中国医药科学 2012; 2: 42, 44
8 Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlato G, Di Pietrantonj C, de Manzoni G, Cordiano C. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc* 2008; 22: 8-15 [PMID: 17704863]
9 Bouassida M, Mroua B, Zribi S, Belghith O, Mighri MM, Touinsi H. Usefulness of Laparoscopy in Gangrenous Cholecystitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 90-92 [PMID: 26766314 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000236]
10 李忠新. 腹腔镜下胆囊、阑尾联合同孔多脏器切除的临床分析. 医学信息 2014; (34): 339-339
11 李祺, 朱鹏翔, 周宏华, 曹胜. 腹腔镜联合手术的应用体会. 腹腔镜外科杂志 2011; 16: 875-877
12 裴志忠. 腹腔镜微创保胆取石术的临床应用进展. 医学信息 2015; (5): 350-350
13 Martínez Castaño I, Ruiz Pruneda R, Doménech Abellán E, Aranda Garcia MJ, Sánchez Morote JM, Roqués Serradilla JL. [Gallbladder motility and long term results in cholecystolithotomy]. *Cir Pediatr* 2014; 27: 173-177 [PMID: 26065109]
14 Lv S, Fang Z, Wang A, Yang J, Zhu Y. One-Step LC and ERCP Treatment of 40 Cases with Cholelithiasis Complicated with Common Bile

Duct Stones. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 570-572 [PMID: 26897930]
15 Al-Haddad M. ERCP for common bile duct stone extraction: Sphincterotomy, balloon dilation, or both? *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 181-182 [PMID: 26228359 DOI: 10.4103/1319-3767.161639]
16 Zhu HY, Xu M, Shen HJ, Yang C, Li F, Li KW, Shi WJ, Ji F. A meta-analysis of single-stage versus two-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 584-593 [PMID: 25936687 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.02.002]
17 Estellés Vidagany N, Domingo Del Pozo C, Peris Tomás N, Díez Ares JÁ, Vázquez Tarragón A, Blanes Masson F. Eleven years of primary closure of common bile duct after choledochotomy for choledocholithiasis. *Surg Endosc* 2016; 30: 1975-1982 [PMID: 26201414]
18 Koc B, Karahan S, Adas G, Tutal F, Guven H, Ozsoy A. Comparison of laparoscopic common bile duct exploration and endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis: a prospective randomized study. *Am J Surg* 2013; 206: 457-463 [PMID: 23871320 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.004]
19 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇, 黄玉斌, 陆文奇, 黄飞, 靳小建, 晏益核. 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管结石的临床效果对比研究. 重庆医学 2014; 43: 4891-4894
20 Namgoong JM, Kim KH, Park GC, Jung DH, Song GW, Ha TY, Moon DB, Ahn CS, Hwang S, Lee SG. Comparison of laparoscopic versus open left hemihepatectomy for left-sided hepatolithiasis. *Int J Med Sci* 2014; 11: 127-133 [PMID: 24465157 DOI: 10.7150/ijms.7516]
21 Tian J, Li JW, Chen J, Fan YD, Bie P, Wang SG, Zheng SG. The safety and feasibility of reoperation for the treatment of hepatolithiasis by laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2013; 27: 1315-1320 [PMID: 23306617 DOI: 10.1007/s00464-012-2606-8]
22 郑海水, 周育成, 牟一平, 周家瑜. 开腹与腹腔镜手术治疗成人先天性胆总管囊肿的疗效比较. 中华消化外科杂志 2015; 14: 288-293
23 刘辉, 纪柏, 刘凯, 张威, 刘亚辉. 腹腔镜胆总管十二指肠吻合术84例疗效观察. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 198-201
24 Yu H, Wu S, Yu X, Han J, Yao D. Single-incision laparoscopic biliary bypass for malignant obstructive jaundice. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1132-1138 [PMID: 25700838 DOI: 10.1007/s11605-015-2777-4]
25 Gentileschi P, Kini S, Gagner M. Palliative laparoscopic hepatico- and gastrojejunostomy for advanced pancreatic cancer. *JSLS* 2002; 6: 331-338 [PMID: 12500832]
26 Kamalesh NP, Prakash K, Pramil K, George TD, Sylesh A, Shaji P. Laparoscopic approach is safe and effective in the management of Mirizzi syndrome. *J Minim Access Surg* 2015; 11: 246-250 [PMID: 26622114 DOI: 10.4103/0972-9941.140216]
27 朱安东, 刘奇, 陈德兴. 腹腔镜辅助下肝门部胆管癌根治术38例. 中国微创外科杂志 2012; 12: 783-786
28 黄长文, 李师淼, 花京文, 熊虎. 全腹腔镜胆囊癌根治术: 初步经验与思考. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2015; 8: 367-369
29 Merkow J, Paniccia A, Edil BH. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a descriptive and comparative review. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 368-375 [PMID: 26361406 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.05]
30 华玉明, 王京立, 杨敖霖, 王珂. 双镜或三镜联合治疗胆囊结石合并胆总管结石. 中国微创外科杂志 2014; 14: 396-398, 401
31 Bonnel D, André T, Mader B, Lefebvre JF, Bensoussan E, Liguory C. [Malignant biliary obstruction, general review and clinical practice]. *Bull Cancer* 2013; 100: 443-452 [PMID: 23644517 DOI: 10.1684/bdc.2013.1736]
32 曾泓泽, 易航, 胡兵. ERCP/PTCD在恶性梗阻性黄疸术前胆管引流中的应用. 肝胆外科杂志 2014; 22: 477, 480
33 Uppal DS, Wang AY. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 675-687 [PMID: 26140095 DOI: 10.4253/wjge.v7.i7.675]
34 刘旗, 朱晶. ERCP对胆总管良恶性狭窄的诊疗价值. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 549-551
35 Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Hamada T, Togawa O, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Koike K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for distal malignant biliary stricture. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 479-490 [PMID: 22748244 DOI: 10.1016/j.giec.2012.04.024]
36 Kozarek R. Role of preoperative palliation of jaundice in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 567-572 [PMID: 23595581 DOI: 10.1007/s00534-013-0612-4]
37 汪小万, 赵中伟, 崔杰, 陶红, 王文卿, 赵安. 腹腔镜和胆道镜双镜联合治疗胆总管结石临床疗效观察. 肝胆外科杂志 2014; 22: 280-282
38 夏国兵, 曹玉刚, 王进. 腹腔镜联合胆道镜保胆取石的疗效观察. 中华实验外科杂志 2014; 31: 418
39 席鹏武, 黄初东, 杨荣华, 夏铮. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊息肉合并胆囊结石的临床疗效观察. 重庆医学 2014; 43: 293-294, 297
40 舒清伟, 欧细平, 向建文, 周华. 胆道镜联合输尿管硬镜气压弹道碎石治疗胆道术后残余难取结石. 医学临床研究 2012; 29: 1800-1801
41 黄进团, 林旭辉, 曾玉友. 腹腔镜联合肾镜液电碎石仪在基层医院胆道结石手术的运用. 岭南现代临床外科 2014; 14: 485-487
42 Baker EH, Ross SW, Seshadri R, Swan RZ, Iannitti DA, Vrochides D, Martinie JB. Robotic pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: role in 2014 and beyond. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 396-405 [PMID: 26261726 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.027]
43 Cho A, Yamamoto H, Nagata M, Takiguchi N, Shimada H, Kainuma O, Souda H, Gunji H, Miyazaki A, Ikeda A, Tohma T, Matsumoto I. Comparison of laparoscopy-assisted and open pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for periampullary disease. *Am J Surg* 2009; 198: 445-449 [PMID: 19342003 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.025]
44 Kang CM, Chi HS, Kim JY, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. A case of robot-assisted

excision of choledochal cyst, hepaticojejunostomy, and extracorporeal Roux-en-y anastomosis using the da Vinci surgical system. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17: 538-541 [PMID: 18097318]
45 Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; 142: 823-826; discussion 823-826 [PMID: 17875836]
46 张水军, 王钊. 胆道外科的微创新技术及其应用. 国际外科学杂志 2010; 37: 437-439
47 张煊, 王宏光, 纪文斌, 童俊翔, 罗英, 刘哲, 芦芳, 顾万清, 董家鸿. “达芬奇”机器人手术系统在胆道恶性疾病微创手术中的应用. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 503-506
48 张伟, 赵国良. 经自然腔道内镜手术及其在临床中的应用进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 364-366
49 牛军, 宋炜, 樊薇, 闫明, 刘恩宇, 牛卫博, 彭程, 林鹏飞, 王舟, 王加勇, 赵传宗, 贺兆斌, 徐克森, 寿楠海. NOTES-经自然腔道(阴道)内镜下胆囊切除术31例. 中国现代普通外科进展 2009; 12: 931-933
50 Takada T, Yasuda H, Hanyu F. Technique and management of percutaneous transhepatic cholangial drainage for treating an obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 317-322 [PMID: 8586361]
51 夏要友, 陆信, 孙琰, 陈坤, 张庶, 冯蕾. 经引流管超声造影在经皮经肝胆道置管引流术中的应用. 临床超声医学杂志 2014; 16: 740-742
52 范恒伟, 刘会春, 李宗狂, 周磊, 金浩. 经PTCD途径胆道金属支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸137例临床疗效分析. 肝胆外科杂志 2013; 21: 94-97

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2964

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2964-2973
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险

宋杨达, 刘思雪, 钟英强

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的传统治疗主要为氨基水杨酸制剂、激素和免疫抑制剂, 但是很多患者仍达不到良好的症状控制. 随着第一种肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)拮抗剂-英夫利昔, 被运用于炎症性肠病并取得了突破性的效果后, IBD治疗已从广泛性抗炎治疗逐渐转向单靶点的生物制剂治疗.

宋杨达, 刘思雪, 钟英强, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科 广东省广州市 510120

钟英强, 教授, 主任医师, 胃肠内科主任, 医学博士, 博士生导师, 主要从事炎症性肠病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81370499; 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313020; 北京医学奖励基金会基金资助项目, No. XHYSGZZSDX-001.

作者贡献分布: 本文综述由宋杨达完成; 钟英强与刘思雪负责审校.

通讯作者: 钟英强, 教授, 主任医师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科. zhongyingqiang@126.com

收稿日期: 2016-03-27
修回日期: 2016-04-12
接受日期: 2016-04-20
在线出版日期: 2016-07-08

Biological agents for treatment of inflammatory bowel disease: Research progress and associated risks

Yang-Da Song, Si-Xue Liu, Ying-Qiang Zhong

Yang-Da Song, Si-Xue Liu, Ying-Qiang Zhong, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81370499; Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313020; Beijing Medical Award Foundation, No. XHYSGZZSDX-001.

Correspondence to: Ying-Qiang Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. zhongyingqiang@126.com

Received: 2016-03-27
Revised: 2016-04-12
Accepted: 2016-04-20
Published online: 2016-07-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology, which makes it difficult to reach an ideal treatment. Fortunately, with advances in the research of pathogenesis of IBD, several biological agents aiming diverse targets have been developed, bringing good news to patients with IBD. However, these new drugs carry some new risks, which should draw the attention of clinicians. The following review discusses the research progress in biological agents utilized in IBD and the related risks, with an aim to offer a new direction for the clinical treatment of IBD in the future.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Biological agents; Risks

Song YD, Liu SX, Zhong YQ. Biological agents for treatment of inflammatory bowel disease: Research progress and associated risks. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2964-2973 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2964.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2964

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的慢性肠道炎症疾病, 其治疗一直未能达到理想的效果. 随着对

同行评议者
贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

IBD发病机制的研究, 针对其发病过程中不同靶点的生物制剂被不断开发应用于临床治疗, 给IBD患者带来了福音, 同时, 这些新的药物也存在一定的风险, 这需要引起临床医生的关注. 本文介绍了现今生物制剂治疗IBD的一些进展和与之相关的风险, 为未来IBD的临床治疗提供一个新方向.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 生物制剂; 风险

核心提示: 随着对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病机制的深入研究, 一些以针对炎症调控为靶点的生物制剂不断问世, 给IBD的精准靶向治疗带来了长足的发展, 但在治疗的同时也出现了一些新的不良反应值得警惕.

宋杨达, 刘思雪, 钟英强. 生物制剂治疗炎症性肠病的进展与风险. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2964-2973 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2964.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2964

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未完全清楚的肠道慢性非特异炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和中间型炎症性肠病(intermediate colitis, IC)[1]. 目前, IBD治疗已从广泛性抗炎治疗转向单靶点的生物制剂治疗. 随着对IBD发病机制的深入研究, 一些以针对炎症调控为靶点的生物制剂不断问世, 给IBD的精准靶向治疗带来了长足的发展, 但在治疗的同时也出现了一些新的不良反应值得警惕. 故本文现就生物制剂治疗IBD的进展与风险进行综述.

1 生物制剂治疗炎症性肠病的进展

1.1 肿瘤坏死因子抑制剂

1.1.1 英夫利昔: 英夫利昔(Infliximab, IFX)是一种抗肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)的人鼠嵌合IgG1单克隆抗体, 其中75%为人源性, 25%为鼠源性. IFX可结合可溶性和跨膜的TNF-α, 激活补体, 通过补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC), 介导T细胞凋亡. 作为第一种上市的生物制剂, 给IBD的治疗带来了革命性的改变, 既可用于诱导缓解, 减少传统糖皮质激素和免疫抑制剂的用量, 同时也可用于维持治疗, 促进CD肠黏膜和瘘管的愈合, 降低疾病复发率. IFX的推荐用法为: 在第0、2、6周以5 mg/kg剂量进行静脉滴注诱导缓解, 随后每隔8 wk给予相同剂量的长程维持治疗.

对于中重度活动性CD, 可改善临床症状, 降低疾病活动度评分(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)[2], 促进黏膜修复, 降低CD内镜下严重指数(Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, CDEIS), 促使瘘管闭合, 总闭合率可达62%, 而对照组仅为26%[3]. 对常规治疗方法无效以及不能使用激素者的难治性UC也同样有效, 8 wk诱导缓解率可达61%, 54 wk的维持缓解率仍有45%[4]. 且IFX在治疗儿童IBD患者也有一定疗效, 可减少激素的用量, 从而避免了激素对儿童生长发育的负面影响[5]. 2007年IFX也在中国上市, 目前在我国的适应症为传统治疗无效或不能耐受者, 以及合并有复杂性瘘管的CD. 目前尚未有资料横向对比IFX与下述Adalimumab和Certolizumab pegol之间疗效的比较.

在中山大学孙逸仙纪念医院的临床实践中证明, IFX可结合糖皮质激素或免疫抑制剂合用, 可明显加速和巩固肠黏膜的愈合; 对于早期的CD患者尽早使用IFX可取得较高的黏膜愈合率和明显降低复发率.

1.1.2 阿达木单抗: 阿达木单抗(Adalimumab, ADA)是一种完全人源化的、抗TNF-α单克隆IgG1抗体. 其作用机制与英夫利昔相同: 可结合可溶性和跨膜的TNF, 激活补体, 通过CDC作用, 介导T细胞凋亡. 与英夫利昔相比, 由于ADA为完全人源化抗体, 具有较低的免疫原性, 而且可皮下注射, 患者可自行操作, 因而更方便. 在2007年初已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于成人难治性和/或对IFX抵抗或不能耐受的中重度CD的治疗. ADA推荐用法为: 第0周和第2周分别以160 mg和80 mg皮下注射诱导缓解, 之后予以每隔2 wk 40 mg剂量维持[6].

在诱导CD缓解的疗效方面, 一项试验显示: ADA组缓解率为21%(34/159), 安慰剂组为7%(12/166)(P<0.001)[7]. 在2012年的一项ADA治疗儿童CD患者的疗效和安全性研究中, 第

研发前沿

目前试用于IBD治疗的生物制剂主要包括以下几类: TNF-α拮抗剂、干扰素(interferon, IFN)-γ抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、生长因子和抗T细胞抗体. 其中有不少已通过临床试验研究, 应用于临床治疗. 但是也有些生物制剂并未达到理想中的效果, 其深层原因有待进一步研究.

相关报道
Etanercept作为肿瘤坏死因子受体Ⅱ-抗体融合蛋白, 也是TNF-α拮抗剂的一种, 并且在类风湿关节炎和强直性脊柱炎的治疗中均有效. 但是Etanercept在多个用于IBD治疗的临床试验中却以治疗失败告终, 于是这不禁引起研究人员的深思, 其背后的原因究竟为何, IBD的发病机制与同为自身免疫性疾病的类风湿关节炎和强直性脊柱炎有何异同点.

26周缓解率可达33.5%, 且不良反应较少, 可良好耐受[8]. 而在对于中重度UC的诱导和维持效果的临床Ⅲ期试验中, ADA组8 wk缓解率可达16.5%, 安慰剂组为9.3%(P = 0.019); 第52周维持缓解率ADA组为17.3%, 安慰剂组为8.5%(P = 0.004)[6].

目前ADA在我国主要应用在类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和强直性脊柱炎这两个适应证, 尚未取得用于IBD治疗的许可.

1.1.3 聚乙二醇化赛妥珠单抗: 赛妥珠单抗为聚乙二醇人源化的TNF-α单克隆抗体的Fab片段. 其作用机制与IFX和ADA不同: 因没有Fc段, 虽然也是结合可溶性和跨膜的TNF, 但不能锚定激活补体, 因而不能引起补体依赖的细胞毒作用和T细胞凋亡. 另外, 通过聚乙二醇修饰, 可使其体内半衰期延长, 从而可减少给药次数.

在PRECISE 1试验中, 对于基线C反应蛋白(C reactive protein, CRP)≥10 mg/L的CD患者, 第6周赛妥珠单抗组临床应答率为37%, 而安慰剂组为26%(P = 0.04); 在严重不良反应方面, 赛妥珠单抗组发生率为10%, 安慰剂组为7%, 证实了赛妥珠单抗在中重度CD诱导缓解中的效果和安全性[9]. 在另一项PRECISE 2试验中, 发现第26周时赛妥珠单抗组瘘管闭合率(36%)明显高于安慰剂组(17%)(P = 0.038)[10]. 同时在PRECISE 2试验中, 通过对CD患者进行工作效率及行为损害问卷调查(WPAI:CD)以及炎症性疾病问卷调查(IBDQ)发现, 赛妥珠单抗的诱导和维持治疗能够显著提高CD患者的工作效率, 改善其日常生活质量, 同时减轻疾病造成的社会负担[11].

2008-04赛妥珠单抗通过美国FDA批准用于CD的治疗. 其推荐用法为: 在第0、2、4周以400 mg(给予2次200 mg皮下注射)诱导缓解, 有效者予每隔4 wk皮下注射400 mg维持治疗[9]. 而赛妥珠单抗用于UC的美国临床Ⅱ期试验仍在进行中.

1.1.4 戈利木单抗: 戈利木单抗(Golimumab)是完全人源化的TNF-α单抗, 于2009年被美国FDA批准上市, 主要用于中、重度活动性类风湿性关节炎、活动性银屑病等自身免疫性疾病的治疗.

Ⅱ期和Ⅲ期临床试验结果显示, Golimumab用于中、重度UC诱导缓解和维持治疗效果优于安慰剂, 其中在Ⅲ期试验中, 应答率比较: 以200 mg诱导缓解和100 mg维持治疗组为51.0%, 以400 mg诱导缓解和200 mg维持治疗组为54.9%, 而安慰剂组为30.3%(P≤0.001), 严重感染发生率比较: Golimumab为1.8%, 安慰剂为0.5%[12]. 2013年, Golimumab被美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准用于中重度UC的治疗. 而关于Golimumab在CD治疗方面的研究尚缺少临床试验方面的资料.

1.1.5 TNF受体Ⅱ-抗体融合蛋白: TNF受体Ⅱ(TNF receptor Ⅱ, TNFRⅡ)由426个氨基酸残基组成, 分子量为75 kDa, 参与细胞信号转导以及T细胞增殖, 仅表达于内皮细胞和免疫细胞. 据动物模型研究发现, TNFRⅡ与IBD发病相关[13].

依那西普(Etanercept): 是由两个可溶性TNFp75受体与一个免疫球蛋白G1Fc的单克隆抗体片断结合而成的融合蛋白, 通常皮下注射给药. 到目前为止Etanercept被美国FDA批准用于类风湿性关节炎, 青少年特发性关节炎, 强直性脊柱炎及斑块型银屑病的治疗. 鉴于Etanercept对于上述这些免疫性疾病的效果, 以及动物实验也提示了其对于三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠结肠炎的有效性[14], Etanercept开始被试用于CD患者的治疗. 但一项随机、双盲、安慰剂对照试验发现, 在诱导CD缓解方面, Etanercept并未优于安慰剂(缓解率: Etanercept组39%, 而安慰剂组为45%, P = 0.763)[15]. 那么同样是自身免疫性疾病, 为何使用Etanercept的效果却相差甚大呢? 有研究[16]者认为其原因可能与以下几点有关: (1)上述试验的样本量不够, 同时安慰剂组缓解率反而比治疗组更高, 接近50%, 提示很可能存在第Ⅱ类错误; (2)在该试验中Etanercept用于CD的剂量和用法是参照RA治疗剂量的, 所以有可能是Etanercept在代谢过程中, 胃肠道局部的生物利用度比较低, 导致相对有效浓度不足; (3)在机制上与IFX比较, Etanercept主要结合游离的TNF-α, 而不能像IFX一样结合跨膜的TNF-α, 从而不能通过CDC作用介导活化T细胞凋亡[17]. 这些可能提示了IBD和RA免疫发病机制上的一些不同点.

1.2 IFN-γ抑制剂 干扰素(interferon, IFN)-γ是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子, 他可激

活Th1细胞并使更多的Th0细胞分化为Th1细胞, 介导以Th1细胞为主的细胞免疫. 有研究报道, CD患者的肠道黏膜中, IFN-γ的浓度升高, Th1细胞过度激活, Th1/Th2细胞失衡[18], 因而IFN-γ可成为CD治疗的一个靶点.

Fontolizumab: 是重组人抗IFN-γ单克隆IgG1抗体, 2006年Hommes等[19]在一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中, 发现Fontolizumab可提高CD患者的临床缓解和应答率, 但是相对起效比较慢(第28天时, Fontolizumab和安慰剂组缓解率并无统计学差异. 第56天缓解率比较: 安慰剂组32%, Fontolizumab 4 mg/kg组为60%, 10 mg/kg组为67%), 且效果在高水平CRP CD患者中更高. 2010年的临床Ⅱ期试验也出现了类似的结果, 且具有良好的安全性[20]. 然而可能由于起效较慢, 没有达到预期的效果, 现在美国AbbVie公司似乎停止了对Fontolizumab的开发, 目前也未见到更多有关Fontolizumab的临床试验报道[21].

1.3 细胞黏附分子抑制剂

1.3.1 那他珠单抗: 那他珠单抗(Natalizumab)为人源化的非选择性抗α4整合素的IgG4抗体, 可同时阻断α4β1与VCAM-1(vascular cell adhesion protein 1)、α4β7与MAdCAM-1(mucosal vascular addressin cell adhesion molecular 1)之间的信号传导, 从而阻止α4β1和α4β7整合素介导的淋巴细胞聚集、迁移作用. Natalizumab对中重度活动性CD的诱导缓解[22]和维持治疗效果[23]均得到了多项研究的证实. 2011年Ford等[24]的一项Meta分析显示, 在诱导活动性CD缓解中, Natalizumab与安慰剂相比, Natalizumab效应合并值RR的点估计值为0.88, 95%CI(0.83-0.94), 不包含0, 显示Natalizumab的疗效优于安慰剂. 尽管其疗效确切, 但是使用Natalizumab可能会导致进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)限制其的使用. Natalizumab曾因此一度在美国撤市. 虽然目前美国FDA已认可Natalizumab用于其他药物治疗失败或耐受性差的成人中重度CD患者, 但EMA仍表示拒绝.

1.3.2 Vedolizumab: Vedolizumab为特异性抗整合素α4β7的人源化单抗. 与Natalizumab不同, Vedolizumab仅特异性阻断肠黏膜组织内整合素α4β7介导的MadCAM-1信号传导, 而不影响整合素α4β1介导的VCAM-1信号通路, 因此在理论上, 不会影响中枢神经系统的整合素功能, 从而避免PML的发生. 同时动物实验也显示, Vedolizumab不影响中枢神经系统的免疫监视功能[25]. 而在治疗效果方面, 2013年Vedolizumab在Ⅲ期临床试验中, 证明了其同时在具有诱导和维持CD[26]和UC[27]缓解的功效. 2014年, 美国FDA和EMA均批准其上市, 用于中重度UC和CD的治疗.

1.3.3 Etrolizumab(rhuMAb β7): Etrolizumab是一种人源化的针对整合素的单克隆抗体, 可选择性结合整合素α4β7和αEβ7的β7亚基, 从而分别阻断整合素α4β7与MAdCAM-1和αEβ7与E-cadherin的相互结合. Vermeire等[28]在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床Ⅱ期试验中, 共纳入119例中重度UC患者, 结果显示, 第10周的临床缓解率比较: Etrolizumab 100 mg组有21%(P = 0.004); Etrolizumab 300 mg组有10%(P = 0.048); 而安慰剂组在第10周没有1例达到临床缓解. 而Etrolizumab用于CD的Ⅲ期临床试验正在进行中.

1.4 生长因子

生长因子如粒细胞集落刺激因子、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等, 作为体内一种信号传递分子, 广泛参与细胞的增殖、分化, 其中也包括免疫系统的调节, 因此多种生长因子被试用于IBD的治疗, 并取得了不错的效果.

1.4.1 Sargramostim: Sargramostim是一种粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 可刺激和调节肠道的固有免疫系统, 从而控制IBD的慢性炎症[29]. 在Ⅰ期[30]和Ⅱ期临床试验中, Sargramostim治疗中重度CD均优于安慰剂: 其中一项Ⅱ期试验中, 8 wk CDAI下降100分者, Sargramostim组有48%, 安慰剂组有26%(P = 0.013). 临床缓解率(即CDAI≤150分), Sargramostim组为40%, 对照组为19%(P = 0.014). 同时Sargramostim可提高IBDQ评分, 说明药物可改善患者的生活质量[31]. 另外在一项关于儿童CD治疗的Ⅰ期试验中, Sargramostim也显示了良好的疗效和安全性[32]. 其不良反应主要为局部的注射反应, 经对症治疗后多可缓解[31].

1.4.2 EGF: EGF作为一种生长因子, 具有广泛的生物学效应, 主要通过激活PI3k/AKT和

创新盘点

本文针对IBD发病过程中可能涉及的抗炎靶点, 简要地介绍总结了TNF-α拮抗剂、IFN-γ抑制剂、细胞黏附分子抑制剂、生长因子和抗T细胞抗体这五大类药物近几年用于IBD治疗的临床试验结果进展和药物本身不良反应.

应用要点
新的治疗药物给IBD治疗带来新进展的同时, 其不良反应也应引起临床医师的警惕, 提示了临床用药选择时, 需充分平衡药物的效益-成本-风险关系, 考虑每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 以决定最佳治疗方案.

MAPK信号通路[33], 从而促进上皮细胞生长, 抑制胃酸分泌, 加速胃肠道黏膜修复, 同时促进血管生成[34]. 早期的动物实验发现, 预先给予EGF, 可使TNBS诱导的动物结肠炎的症状和炎症指标减轻[35]. 而后有研究发现IBD患者血清EGF水平相对更低, 故推测EGF水平的下降可能与IBD的炎症活动, 黏膜损伤有关[36]. 在一项随机双盲的临床试验中, 局部使用EGF制剂灌肠, 加上口服氨基水杨酸制剂, 在轻中度的左半结肠UC中, 第4周可达到83%(10/12)的缓解率, 包括疾病活动指数、乙状结肠镜下和组织学评分均得到改善, 效果可维持10 wk[37]. 不过表皮生长因子可促进上皮发生异常增生, 增加结肠癌发病的倾向, 肿瘤患者体内EGF也常出现表达增高, 而在上述试验由于观察周期较短, 并未出现此种情况, 因此可能还需进一步的长期观察研究EGF在IBD治疗的安全性.

1.5 抗T细胞抗体 IBD的发病因素中, T细胞的异常活化是免疫方面的主要特征, 故一系列针对T细胞的单抗被试用于IBD的治疗.

1.5.1 维西珠单抗: 维西珠单抗(Visilizumab)一种人源性抗CD3的IgG2单克隆抗体, 可结合T细胞上CD3的恒定链, 阻断TCR-CD3复合物的功能, 抑制T细胞的激活, 同时可选择性诱导T细胞凋亡[38]. 2007年的一项Ⅰ期试验, 显示Visilizumab在治疗激素抵抗的UC中似乎有不错的效果: 在第30天, 84%(26/32)的患者获得了临床应答, 41%(13/32)获得临床缓解[39]. 但在2010年的一项样本量更多, 同时加入安慰剂对照的随机双盲临床试验显示, 在治疗激素抵抗的UC方面, 静脉输注Visilizumab并未优于安慰剂: 临床应答率, Visilizumab和安慰剂分别为55%和47%(P = 0.475); 临床缓解率, Visilizumab和安慰剂分别为8%和9%(P = 0.704); 黏膜愈合率, Visilizumab和安慰剂分别为29%和26%(P = 0.799). 另外Visilizumab组的总不良反应率较安慰剂组(96% *vs* 77%)更高. 由于过度的T细胞靶向控制, Visilizumab组的感染发生率增高, 且由于细胞因子释放综合征使得心血管不良反应发生率也增高: Visilizumab组为12%, 其中多数为心动过速, 少数为心绞痛和心肌缺血, 而对照组为5%[40].

1.5.2 阿贝西普: 阿贝西普(Abatacept)一种T细胞活化抑制剂, 为T细胞活化共刺激抑制因子CTLA-4与IgG FC段的融合蛋白, 通过与CD28竞争结合CD80和CD86, 阻断T细胞活化的第二信号, 从而抑制T细胞活化而控制过度的炎症反应, 在RA和银屑病的治疗中已得到应用. 然而, Abatacept却对于IBD效果不佳: 多项安慰剂对照试验显示, Abatacept对于CD或是UC的缓解和维持治疗均与安慰剂对照差异无统计学意义[41]. 同样是T细胞介导的自身免疫疾病, 运用Abatacept治疗RA和IBD却有着截然不同的效果, 这一结果提示了肠道免疫的复杂性和特殊性, 同时也有一些研究发现肠道免疫的存在着特殊共刺激信号靶点, 如OX40/OX40L和CD2-CD58[42].

2 生物制剂的风险

目前上市的生物制剂的安全性均通过了Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验的检验, 但是在应用的过程中确实仍存在着一些风险, 需要引起我们的注意.

2.1 感染 生物制剂在抑制肠道过度的免疫反应的同时, 也一定程度地抑制了机体正常的抗感染免疫, 因而发生各种感染的风险增加, 尤其是与免疫抑制剂或激素合用时, 主要可见于TNF-α拮抗剂、细胞黏附分子抑制剂以及抗T细胞抗体等, 单独使用这些生物制剂时, 与安慰剂相比, 感染风险增加约3%-7%[24], 这些感染风险包括严重的细菌、真菌感染以及诱发潜在的病毒感染, 比如在HBV和HCV携带者中使用抗TNF-α药物, 可导致病毒的表达增加, 甚至肝炎的爆发, 故在用药前, 需进行病毒学检测, 尤其是潜伏的HBV、HCV和巨细胞病毒等, 同时治疗过程中, 应密切监视血清转氨酶和病毒水平. 另外, 潜在结核感染的激活也是一个必须引起关注的问题, 因而在使用生物制剂之前, 应仔细排除可能存在的潜在性结核病灶, 包括病史询问、X线胸片或CT检查、皮肤PPD和T-spot TB检查, 但在少数患者, 即使T-spot阴性, 也不能排除潜在性结核感染的可能.

而另一种抗整合素抗体制剂Natalizumab的使用则可能发生乳头多瘤空泡病毒(JCV)感染, 虽然发生率仅约0.2%, 但却可导致致命的脑部感染-进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). 发生PML的高危因素包括: 使用Natalizumab 2年以上, 之前使用过免疫抑制剂, 和JCV血清抗

体阳性[43]. 因而在临床应用时, 应注意避免Natalizumab与免疫抑制剂联用, 或者可换用其他生物制剂, 如同为抗整合素抗体却不会引起PML的Vedolizumab.

2.2 淋巴瘤和其他实体肿瘤 由于TNF-α有抑制肿瘤发生的作用, 因而抗TNF-α制剂可能会增加肿瘤发生的风险. 目前认为抗TNF-α制剂(尤其与免疫抑制剂联用)会增加青少年肝脾T细胞淋巴瘤发生率[44]. 关于IFX对其他实体肿瘤的影响尚无定论, Biancone等[45]在一项多中心、匹配对照并长达10年的随访研究中发现, 其中221例CD配对患者, 应用IFX者肿瘤发生率为3.61%(8/221), 而未使用IFX者肿瘤发生率为4.07%(9/221)(P = 1.00), 故认为使用IFX并不会增加肿瘤发生率.

此外, 在中山大学孙逸仙纪念医院的临床实践中发现, 部分应用IFX半年以上的患者, 血液中的TNF-α浓度明显升高, 这也可能与抑制肿瘤的发生有关.

为谨慎起见, 目前认为5年内确诊的恶性肿瘤患者是IFX的禁忌证, 5年前已根治了的肿瘤患者和癌前病变是相对禁忌证. 同时治疗期间注意监测, 注意对肿瘤标志物和淋巴结的检查, 另外应避免青少年长期联合使用生物制剂和免疫抑制剂. 而关于细胞黏附分子抑制剂和抗T细胞抗体与肿瘤发生的关系, 尚未有相关报道, 可能还需长期的随访观察研究.

2.3 药物输注反应和继发性失应答 由于目前的生物制剂本质上为外来蛋白质抗原, 无论是早期的人-鼠嵌合抗体, 再到后来的改型抗体, 还是完全人源化的抗体, 均具有一定的免疫原性, 可引起不同程度的急性或迟发的输液反应. 据2012年的一项TREAT研究, 急性输液反应发生率约为3%[46], 多数出现在输液过程中或输液后2 h内, 症状包括头晕头痛、荨麻疹、呼吸困难、支气管痉挛和低血压等. 迟发性输液反应发生率约7%(50/682), 可在用药1-14 d后出现, 但多数出现在5-7 d后, 表现为全身不适、肌肉及关节疼痛和发热等[47]. 而皮下注射给药的Adalimumab和Certolizumab pegol则可能引起局部注射反应, 其症状包括局部的红斑、疼痛和瘙痒等, 发生率分别约为4%[48]和3%[9].

另一方面, 同样由于生物制剂具有不同程度免疫原性, 随着生物制剂使用次数的增多, 患者体内均不可避免的逐渐产生抗生物制剂的抗体, 使得药物疗效的降低, 即发生了继发性的失应答. 目前主要应用的生物制剂包括TNF-α拮抗剂和细胞黏附分子抑制剂均存在这种现象. 据2002年的ACCENT Ⅰ研究发现, IFX联合免疫抑制剂和激素者产生抗IFX抗体的比例远小于单独使用IFX者[6%(4/64) *vs* 18%(27/154)]. 并且IFX联合免疫抑制剂和激素者出现药物输注反应的发生率也小于单独使用IFX者[8%(7/85) *vs* 32%(62/197). 故推荐IFX同时联合免疫抑制剂使用, 有更好的临床应答, 且抗IFX抗体的产生也明显减少.

2.4 妊娠期和哺乳期用药 已有多个研究[49]表明, 在孕期使用TNF-α拮抗剂并未增加流产、早产及先天畸形的发生风险. 另一方面从理论上讲, IFX和阿达木均属于IgG1亚类, 可透过胎盘, 进入婴儿体内. 而赛妥珠为聚乙二醇化的抗TNF-α的Fab片段, 不易透过胎盘. 2013年Mahadevan等[50]对31例使用TNF-α拮抗剂的CD孕妇进行分析, 结果显示: IFX和阿达木单抗组中, 脐血和婴儿血清样本中的TNF-α拮抗剂水平均高于产妇血浆中的浓度, 分别为母亲血浆中浓度的160%和150%, 同时在胎儿出生残留的IFX和ADA仍可维持6 mo之久. 而Certolizumab pegol组仅为母亲血浆中浓度的3.9%. 这些进入胎儿的TNF-α虽然对胎儿发育没有大的影响, 但却会增加胎儿感染的风险, 以及有活疫苗接种禁忌的问题, 因而2011年的伦敦共识中认为: 鉴于IFX和ADA在孕晚期以较高浓度通过胎盘, 故在孕晚期有必要停用IFX和ADA, 孕晚期因IBD活动而需使用生物制剂者, Certolizumab pegol可作为一种选择[51].

而关于哺乳期用药的问题, 目前的研究尚不清楚这些TNF-α拮抗剂或其他生物制剂是否会随着乳汁分泌而进入新生儿体内造成不良影响, 为了保险起见, 建议哺乳期使用生物制剂的母亲停止母乳喂养. 而关于细胞黏附分子抑制剂在妊娠和哺乳期用药, 尽管现没有出现胎儿畸形等不良报道, 但由于未有足够的长期观察研究, 其安全性未知.

另外在妊娠期间直接暴露于抗TNF制剂的婴儿在出生后的前6 mo内禁忌接种活疫苗(包括轮状病毒疫苗、卡介苗、经鼻接种的流感疫苗等)以防引起感染. 灭活病毒疫苗(如脊髓灰质炎疫苗、百白破三联疫苗等)相对而言是安全的, 不过疫苗的效用可能会有所下降[49].

名词解释

噬菌体展示肽库技术: 是一种通过将外源DNA片段插入噬菌体编码蛋白基因PⅢ或PⅧ中, 使外源DNA片段对应的表达产物融合在噬菌体的外壳蛋白中形成融合蛋白, 呈现在噬菌体表面, 最后通过目标受体来筛选与其相互作用的噬菌体肽, 经过洗脱、扩增, 从而富集到可表达特异性目标生物肽的重组噬菌体并提取出目标生物肽的技术.

同行评价
新的生物制剂带给人们对于IBD治疗效果提升的同时, 也带来了新的风险, 本文给临床医生提供了在选择治疗方案的时候, 权衡利弊每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 依据药物的效益-成本-风险, 以及患者的意愿, 来决定最佳的治疗方案的新思路, 为一质量不错, 紧跟医学前沿的较好综述.

2.5 生育功能的影响 目前没有证据表明TNF-α拮抗剂对女性生育功能有损害. 对于男性而言, 大部分研究也认为TNF-α拮抗剂对于男性生育力没有影响. 虽然有研究报道TNF-α拮抗剂可能会降低精子的数量、活动度, 以及造成精子形态的异常, 但IBD是一种自身免疫性疾病, 自身可能对生育功能有一定的影响. 不过研究也发现使用TNF-α拮抗剂的男性患者, 并没有增加其胎儿畸形或其他异常的风险[51]. 不过这些关于生育影响的资料数据均比较少, 其具体结论还有待进一步的观察.

2.6 其他不良反应 生物制剂在治疗IBD的同时, 对机体其他系统也有不同程度的影响. 有研究报道长期使用IFX的少数患者, 血清抗核抗体(ANA)和抗双链DNA(ds-DNA)抗体的滴度增加, 并有过一例IFX引起的SLE病例报道[52]. 在神经系统, TNF-α拮抗剂可导致脱髓鞘病变和视神经炎. 在循环系统, TNF-α拮抗剂可加重已存在的充血性心力衰竭, 故对于心功能Ⅲ、Ⅳ级的患者禁止使用TNF-α拮抗剂.

而对肝脏的影响而言, 已有多个研究报道, 生物制剂可不同程度引起肝损伤[53], 如黄疸, 急慢性肝炎, 甚至肝衰竭, 其原因可由药物本身的肝毒性引起, 也可能是激活了潜在的HBV、HCV. 鉴于此, 在使用生物制剂前, 应对患者的肝功能进行认真评估, 同时在治疗过程中, 注意肝功能的监测.

3 结论

IBD病因为多因素且复杂, 致其难以治愈而反复迁延, 一直在困扰着人们. 自1998年, 美国FDA批准了IFX用于中重度CD治疗, 开创了IBD生物治疗的新纪元. 随之不断出现新的TNF-α拮抗剂和针对IBD发病机制其他靶点的药物, 被运用于IBD的治疗.

另外, 靶向CC型趋化因子受体5(CC chemokine receptor 5, CCR5)的生物短肽的研发正在进行中, 目前的研究已证明CCR5在IBD中的表达情况[54], 但其作用机制还不完全清楚, 其转录调控机制和生物学功能仍需要进一步研究. 通过CCR5拮抗剂来治疗IBD的抗炎方法虽还处于探索阶段, 但这种趋化因子受体的靶向治疗的潜力巨大. 近几年来, 中山大学孙逸仙纪念医院课题组以新型的噬菌体展示肽库技术为基础, 筛选CCR5膜外环特异性结合的模拟肽, 有望成为治疗IBD的一种新型生物制剂, 具有较好的应用价值和前景[55].

但是与此同时, 新的生物制剂带给人们对于IBD治疗效果提升的同时, 也带来了新的风险, 另外生物制剂的经济成本也是一个值得关注的问题[56]. 因此临床医生在选择治疗方案的时候, 必须要充分考虑每个IBD患者的病情, 进行个体化分析, 依据药物的效益-成本-风险, 以及患者的意愿, 来决定最佳的治疗方案.

4 参考文献

1 钟英强, 黄花荣, 陈其奎, 朱兆华. 肠道溃疡性疾病(第1版). 北京: 人民卫生出版社, 2009: 97-204
2 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549 [PMID: 12047962 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4]
3 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405 [PMID: 10228190 DOI: 10.1056/NEJM199905063401804]
4 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
5 Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Kugathasan S, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Mamula P, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 816-822 [PMID: 19107783 DOI: 10.1002/ibd.20845]
6 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-265.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
7 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838 [PMID: 17470824 DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159]
8 Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's

disease in children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365-374.e2 [PMID: 22562021 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.046]
9 Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-238 [PMID: 17634458 DOI: 10.1056/NEJMoa067594]
10 Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185-193 [PMID: 21083671 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04509.x]
11 Feagan BG, Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M, Schreiber S. Clinical trial: the effects of certolizumab pegol therapy on work productivity in patients with moderate-to-severe Crohn's disease in the PRECiSE 2 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1276-1285 [PMID: 20298497 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04303.x]
12 Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-e15 [PMID: 23735746 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.048]
13 Kim WK, Park JS, Sul OJ, Seo JH, Choi BK, Park HY, Latour AM, Koller BH, Kwon BS, Jeong CS. Role of TNFR-related 2 mediated immune responses in dextran sulfate sodium-induced inflammatory bowel disease. *Mol Cells* 2011; 31: 99-104 [PMID: 21347711 DOI: 10.1007/s10059-011-0013-y]
14 吴新环, 黄花荣, 钟英强, 叶小研, 王琳. 骨髓间充质干细胞、肿瘤坏死因子受体Ⅱ-抗体融合蛋白和美沙拉嗪对TNBS诱导的结肠炎大鼠疾病活动指数与组织损伤指数的影响. 中国病理生理杂志 2013; 29: 784-789
15 Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, Tremaine WJ, Johnson T, Diehl NN, Zinsmeister AR. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094 [PMID: 11677200 DOI: 10.1053/gast.2001.28674]
16 Farrell RJ. Crohn's disease: not all anti-TNFs are the same! *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 232-233 [PMID: 12018189 DOI: 10.1097/00054725-200205000-00015]
17 Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-1785 [PMID: 12806611 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00382-2]
18 Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria(LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-1270 [PMID: 8757634]
19 Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, Zákuciová M, D'Haens G, Van Assche G, Ba S, Lee S, Pearce T. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137 [PMID: 16507585 DOI: 10.1136/gut.2005.079392]
20 Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 233-242 [PMID: 19637334 DOI: 10.1002/ibd.21038]
21 Kaser A. Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 437-449 [PMID: 24913383 DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.005]
22 Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683 [PMID: 17484865 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.024]
23 Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925 [PMID: 16267322 DOI: 10.1056/NEJMoa043335]
24 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
25 Fedyk E, Csizmadia V, Shyu W, Yang L, Wyant T, Kadambi V. The gastrointestinal-selective biologic vedolizumab does not impair immune surveillance of the central nervous system in non-human primates: O-015. *Inflamm bowel dis* 2011; 5: S4-S5
26 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721 [PMID: 23964933 DOI: 10.1056/NEJMoa1215739]
27 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative

colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
28 Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318 [PMID: 24814090 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60661-9]
29 Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1121-1129 [PMID: 10877227 DOI: 10.1023/A:1005541700805]
30 Takazoe M, Matsui T, Motoya S, Matsumoto T, Hibi T, Watanabe M. Sargramostim in patients with Crohn's disease: results of a phase 1-2 study. *J Gastroenterol* 2009; 44: 535-543 [PMID: 19352588 DOI: 10.1007/s00535-009-0029-7]
31 Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, Hausman DF, Gilbert MJ. Sargramostim for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2193-2201 [PMID: 15917384 DOI: 10.1056/NEJMoa041109]
32 Kelsen JR, Rosh J, Heyman M, Winter HS, Ferry G, Cohen S, Mamula P, Baldassano RN. Phase I trial of sargramostim in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1203-1208 [PMID: 20052780 DOI: 10.1002/ibd.21204]
33 Jones RB, Gordus A, Krall JA, MacBeath G. A quantitative protein interaction network for the ErbB receptors using protein microarrays. *Nature* 2006; 439: 168-174 [PMID: 16273093 DOI: 10.1038/nature04177]
34 Beck PL, Podolsky DK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 44-60 [PMID: 10028449 DOI: 10.1002/ibd.3780050108]
35 Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, Zeeh JM, Lakshmanan J, McRoberts JA, Patel A, French S, Eysselein VE. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. *Gastroenterology* 1994; 107: 12-17 [PMID: 8020654]
36 Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germenis AE, Potamianos SP. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mucosal damage? *Growth Factors* 2010; 28: 461-466 [PMID: 20969541 DOI: 10.3109/08977194.2010.527967]
37 Sinha A, Nightingale J, West KP, Berlanga-Acosta J, Playford RJ. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 350-357 [PMID: 12878742 DOI: 10.1056/NEJMoa013136]
38 Cole MS, Stellrecht KE, Shi JD, Homola M, Hsu DH, Anasetti C, Vasquez M, Tso JY. HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, is immunosuppressive to T cells while exhibiting reduced mitogenicity in vitro. *Transplantation* 1999; 68: 563-571 [PMID: 10480417 DOI: 10.1097/0000007890-199908270-00020]
39 Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, Hanauer S, Targan S, Mayer L, Mahadevan U, Frankel M, Lowder J. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1414-1422 [PMID: 17920064 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.035]
40 Sandborn WJ, Colombel JF, Frankel M, Hommes D, Lowder JN, Mayer L, Plevy S, Stokkers P, Travis S, Van Assche G, Baumgart DC, Targan SR. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010; 59: 1485-1492 [PMID: 20947884 DOI: 10.1136/gut.2009.205443]
41 Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, Bressler B, Geboes K, Schreiber S, Aranda R, Gujrathi S, Luo A, Peng Y, Salter-Cid L, Hanauer SB. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 62-69.e4 [PMID: 22504093 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.010]
42 Ebert EC, Panja A, Praveen R. Human intestinal intraepithelial lymphocytes and epithelial cells coinduce interleukin-8 production through the CD2-CD58 interaction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G671-G677 [PMID: 19109405 DOI: 10.1152/ajpgi.90497.2008]
43 Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880 [PMID: 22591293 DOI: 10.1056/NEJMoa1107829]
44 Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 386-388 [PMID: 19274799 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181957a11]
45 Biancone L, Petruzziello C, Orlando A, Kohn A, Ardizzone S, Daperno M, Angelucci E, Castiglione F, D'Incà R, Zorzi F, Papi C, Meucci G, Riegler G, Sica G, Rizzello F, Mocciaro F, Onali S, Calabrese E, Cottone M, Pallone F. Cancer in Crohn's Disease patients treated with infliximab: a long-term multicenter matched pair study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 758-766 [PMID: 20684009 DOI: 10.1002/ibd.21416]
46 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409-1422 [PMID: 22890223 DOI: 10.1038/ajg.2012.218]
47 Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009; 58: 501-508 [PMID: 18832524 DOI: 10.1136/gut.2008.163642]

48 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65 [PMID: 17241859 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.041]
49 Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SP, Sandborn WJ, Colombel JF. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 214-223; quiz 224 [PMID: 21157441 DOI: 10.1038/ajg.2010.464]
50 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286-292; quiz e24 [PMID: 23200982 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.011]
51 Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 821-834 [PMID: 25752753 DOI: 10.1111/apt.13142]
52 Farkas K, Nagy F, Kovács L, Wittmann T, Molnár T. Anti-tumor necrosis factor-α induced systemic lupus erythematosus in a patient with metastatic Crohn's disease--what is the role of anti-TNF antibody? *J Crohns Colitis* 2013; 7: e143-e145 [PMID: 22818164 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.06.016]
53 Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 622-628 [PMID: 23128910 DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826a6306]
54 叶小研, 刘思雪, 胡梅, 沈溪明, 黄花荣, 钟英强. CCR5在炎症性肠病患者肠黏膜的表达及其与β-arrestin 2表达的关系. 中国病理生理杂志 2016; 32: 713-718
55 刘思雪, 胡梅, 叶小研, 黄花荣, 钟英强. 应用噬菌体展示肽库技术淘选大鼠CCR5膜外第一、二胞外环特异性结合的活性拮抗肽与初步鉴定. 中国病理生理杂志 2015; 31: 1225-1230
56 van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, de Jong DJ, Pierik M, van der Woude CJ, Romberg-Camps MJ, Clemens CH, Jansen JM, Mahmmod N, van de Meeberg PC, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Bolwerk CJ, Vermeijden JR, Siersema PD, van Oijen MG, Oldenburg B. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFα therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014; 63: 72-79 [PMID: 23135759 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303376]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2974

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2974-2981
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

*SMO*基因siRNA慢病毒表达载体的构建及其对胰腺癌细胞*SMO*基因表达的影响

迪力夏提•吐尼牙孜, 丁 伟, 依马木买买提江•阿布拉, 易 超, 苏雅婷, 李海军

迪力夏提•吐尼牙孜, 丁伟, 依马木买买提江•阿布拉, 易超, 新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆肿瘤外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

苏雅婷, 新疆医科大学第五附属医院医务部 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

李海军, 深圳市罗湖区人民医院普外科 广东省深圳市 518000

迪力夏提•吐尼牙孜, 主要从事胰腺癌的发生发展机制方面的研究.

作者贡献分布: 迪力夏提•吐尼牙孜参与实验数据收集与论文写作; 依马木买买提江•阿布拉参与实验过程与课题设计; 易超参与课题设计与研究过程; 苏雅婷参与数据分析; 丁伟与李海军负责课题设计.

通讯作者: 李海军, 教授, 主任医师, 518000, 广东省深圳市罗湖区友谊路47号, 深圳市罗湖区人民医院普外科.
lhjun3408@163.com

收稿日期: 2016-02-15
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-07-08

背景资料
*SMO*基因为模板所转录的SMO蛋白所包含的信息在Hedgehog信号通路中起着信息转换作用, SMO蛋白能够将细胞外的Shh信号转变成细胞内的Gli1信号, 进一步诱导细胞核内基因的转录, 此过程起着激活Hedgehog信号通路的作用.

同行评议者
袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

Construction of a recombinant lentiviral vector carrying siRNA targeting *SMO* gene: Effect on *SMO* gene expression in pancreatic cancer cells

Dilxat•Tunyaz, Wei Ding, Imammamat•Ablajan, Chao Yi, Ya-Ting Su, Hai-Jun Li

Dilxat•Tunyaz, Wei Ding, Imammamat•Ablajan, Chao Yi, Department of Liver Cancer Surgery, Xinjiang Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Ya-Ting Su, Department of Medical Administration, Xinjiang Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Madical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hai-Jun Li, Department of General Surgery, Luohu District Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Hai-Jun Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Luohu District Hospital, 47 Youyi Road, Luohu District, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. lhjun3408@163.com

Received: 2016-02-15
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To construct a recombinant lentiviral vector carrying siRNA targeting the *SMO* gene, and to confirm its inhibitory effect on *SMO* gene expression in pancreatic cancer cells.

METHODS: Three *SMO* gene-targeted siRNA fragments were designed and synthesized, and recombinant DNA technology was used to introduce these three fragments into a lentiviral expression vector. After determination of the virus titer, the constructed lentiviral vector was tranfected into human pancreatic cancer cell line SW1990. RT-PCR was used to detect the expression of *SMO* gene and identify the best interference expression vector. SMO protein expression was detected by Western blot.

RESULTS: Gene sequencing and restriction endonuclease digestion results suggested successful synthesis of SMO-targeted siRNA

fragments and correct insertion into the lentiviral vector. The virus titers were 5.31 × 10^8 TU/mL, 1.49 × 10^9 TU/mL and 8.50 × 10^8 TU/mL, respectively. After transfecting SW1990 cells, the *SMO* gene expression inhibition rates were 86.00%, 74.85% and 19.22%, respectively. The best interference expression vector can achieve an SMO protein inhibition rate > 80% in SW1990 cells.

CONCLUSION: We have successfully constructed an *SMO* gene-targeted siRNA lentiviral vector, and the vector can effectively inhibit the expression of *SMO* gene in pancreatic cancer cells, thus providing a good experimental tool for further research.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; *SMO* gene; siRNA; Lentiviral vector

Dilxat•Tunyaz, Ding W, Imammamat•Ablajan, Yi C, Su YT, Li HJ. Construction of a recombinant lentiviral vector carrying siRNA targeting *SMO* gene: Effect on *SMO* gene expression in pancreatic cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2974-2981 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2974.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2974

摘要

目的: Hegdehog信号通路在胰腺癌发生发展过程中发挥着重要的作用, 针对其调控机制的研究将对胰腺癌发病机制的阐明奠定良好的理论基础. 构建携带SMO靶向siRNA慢病毒表达载体, 并证实其对胰腺癌细胞中*SMO*基因表达的抑制作用.

方法: 设计并合成3条*SMO*基因靶向siRNA片段, 利用基因重组技术构建携带此3条片段的慢病毒表达载体并测定其滴度, 构建好的慢病毒表达载体转染人胰腺癌细胞株SW1990后, 采用RT-PCR法检测*SMO*基因的表达以筛选出效果最佳的干扰表达载体, 并以此载体转染SW1990细胞后采用Western blot法检测SMO蛋白表达.

结果: 基因测序与酶切电泳结果提示成功合成SMO靶向siRNA片段且其正确插入慢病毒表达载体, 无碱基缺失错排与突变, 测定病毒滴度分别为5.31×10^8 TU/mL, 1.49×10^9 TU/mL及8.50×10^8 TU/mL, 经转染SW1990细胞后, 测定对*SMO*基因表达的抑制率分别为86.00%、74.85%及19.22%, 效果最优的干扰表达载体转染SW1990细胞后对SMO蛋白表达的抑制率>80%.

结论: 成功构建携带*SMO*基因靶向siRNA的慢病毒表达载体, 且该载体可有效抑制胰腺癌细胞中*SMO*基因的表达, 为进一步的研究提供了良好的实验工具.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺癌; *SMO*基因; siRNA; 慢病毒表达载体

核心提示: Hegdehog信号通路中的关键成员*SMO*基因为靶点, 构建携带SMO siRNA的慢病毒表达载体, 为进一步深入分析Hegdehog信号通路在胰腺癌发生过程中的作用与调控机制奠定基础.

迪力夏提•吐尼牙孜, 丁伟, 依马木买买提江•阿布拉, 易超, 苏雅婷, 李海军. *SMO*基因siRNA慢病毒表达载体的构建及其对胰腺癌细胞*SMO*基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2974-2981 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2974.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2974

0 引言

近年来, 胰腺癌的发病率在全球范围呈逐年上升趋势[1]. 2010年相关统计数据显示, 胰腺癌位居全美恶性肿瘤发病率第10位, 但死亡率则高居第5位[2]. 在我国, 胰腺癌年发病率约为3.3/10万[3], 年死亡率接近发病率, 居常见恶性肿瘤死亡原因第7位[4]. 尽管学者们在胰腺癌病因及其发病机制的研究上做了多年的努力, 但时至今日, 其直接病因尚不明确, 且仍无有效的早期诊断方法. 因此, 寻找具有高度特异性及敏感性的胰腺癌标志物具有重要的现实意义. 前期研究中[5], 我们证实了Hegdehog信号通路在胰腺癌发生发展中的关键作用, 本研究以Hegdehog信号通路中的关键成员*SMO*基因为靶点, 构建携带SMO siRNA的慢病毒表达载体, 为进一步深入分析Hegdehog信号通路在胰腺癌发生过程中的作用与调控机制奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 细菌摇床(华利达实验设备公司),

研发前沿

随着对慢病毒载体安全性与可靠性的进一步完善, SMO靶向siRNA慢病毒表达载体在胰腺癌临床治疗中或将发挥巨大的作用, 为胰腺癌治疗现状的改变带来契机. 尽管慢载体的研究有了很大进展, 但距离临床应用还有很长的路要走.

创新盘点

本文选出了抑制*SMO*基因表达效率最好的siRNA慢病毒表达载体, 并证实此病毒转染胰腺癌细胞株后对SMO基因表达的检测, 经计算3种SMO siRNA慢病毒表达载体抑制率, 证实SMO siRNA1慢病毒表达载体对*SMO*基因表达抑制率最高.

Blue Pard隔水式恒温(上海一恒科学仪器有限公司), 细胞培养箱(日本三洋SANYO), 移液器(吉尔森公司), 超净工作台(苏州佳宝净化工程设备有限公司), 高速离心机(Thermo Scientific), 荧光显微镜(奥林巴斯), 生物安全柜(上海振样创空气净化设备有限公司), 超速离心机(Beckman), PCR仪(Applied Biosystems公司), 测序仪(美季生物公司), 数显式稳压稳流电泳仪、凝胶成像仪(天能公司), GeneRuler 1 kb DNA Ladder(Thermo Scientific公司), NormalRun™ 250 bp-Ⅱ DNA Ladder(GeneRay公司), Restriction Endonuclease(NEB公司), Taq Plus DNA polymerase(Vazyme公司), T4 DNA ligase(Thermo Scientific公司), Primer(GeneRay公司), TOP10 competent cell(Genechem公司), EndoFree midi Plasmid Kit(TIANGEN公司), GV248慢病毒载体与慢病毒包装试剂盒、TaKaRaMiniBEST Viral RNA/DNA Extraction kit试剂盒(吉凯基因化学技术有限公司), PBS缓冲液等常用分子生物化学试剂(新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤研究所), SW1990人胰腺癌细胞(中科院上海细胞库).

1.2 方法

1.2.1 *SMO*基因siRNA片段设计与合成: 依据GenBank提供的人*SMO*基因全长信息, 由上海吉凯基因化学技术有限公司设计并筛选出3条SMO siRNA片段(碱基序列如表1). 根据上述设计好的片段信息设计并合成3对引物(表2), 引物干粉溶解于退火缓冲溶解于退火缓冲液中, 90 ℃水浴15 min, 自然况却至室温合成双链DNA, 退火产物送生工生物工程(上海)有限公司测序.

1.2.2 携带SMO siRNA基因片段慢病毒表达载体的构建: 将2 μL GV248慢病毒载体质粒(1 μg/μL, 载体信息如图1)与5 μL 10×CutSmart Buffer 2, 1 μL *Age* Ⅰ(10 U/μL), 1 μL *Eco*R Ⅰ(10 U/μL), 41 μL ddH_2O配制成酶切反应体系对GV248慢病毒载体质粒进行双酶切. 酶切好的慢病毒载体质粒与上述退火产物连接过夜, 反应体系为: 1 μL线性化慢病毒载体质粒(100 ng/μL), 1 μL退火产物双链DNA(100 ng/μL), 1 μL T4 DNA ligase及2 μL 10×T4 DNA ligase缓冲液并用ddH_2O补足至20 μL. 10 μL交换反应产物加入到100 μL Top10化学感受态细胞中混匀后冰上放置30 min, 42 ℃热激90 s, 冰水浴孵育2 min, 加入500 μL LB培养基, 置于37 ℃摇床振荡培养1 h, 加适量菌液均匀涂布在含有相应抗生素的平板上, 在恒温培养箱中倒置培养16 h, 挑选生长较好的菌落行PCR菌检(引物如表2; 反应参数设定为: 95 ℃ 5 min, 94 ℃ 30 s, 52 ℃ 40 s, 72 ℃ 30 s, 72 ℃ 7 min, 28 cycle), 利用大量质粒提抽试剂盒提取阳性克隆质粒行测序鉴定, 鉴定无误阳性克隆提抽质粒-80 ℃冻存. PCR菌检反应体系: ddH_2O, 9.2 μL, 2×Taq Plus Master Mix, 10 μL, 上游引物(10 μmol/L), 0.4 μL, 下游引物(10.0 μmol/L), 0.4 μL, 单菌落.

1.2.3 慢病毒包装: 购置的293T细胞培养至对数生长期后行胰蛋白酶消化制成单细胞悬液, 以含10%血清的培养基调整细胞密度约5×10^6细胞/15 mL, 重新接种于10 cm细胞培养皿, 37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱内培养24 h, 待细胞生长到90%汇合度后更换无血清培养基, 用OptiMEM培养基洗涤细胞3次后, 将293T细胞加入5 mL OptiMEM培养基, 37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱孵育20 min. 参照吉凯基因化学技术有限公司转染试剂盒说明书, 将20 μg SMO siRNA-GV248质粒与25 μg慢病毒包装体系(pHelper 1.0载体质粒15 μg、pHelper 2.0载体质粒10 μg)用转染试剂混匀并补足至1 mL, 室温下, 50 mL/L CO_2培养箱孵育20 min后配制成转染混合液加入293T细胞中培养8 h去除培养基, 并用PBS缓冲液冲洗细胞3次后加入DMEM培养基25 mL中37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱培养72 h. 完成转染后荧光显微镜观察293T细胞荧光蛋白表达情况评价转染效果, 确定转染成功后, 收集培养瓶内上清液, 4 ℃、4000 *g*离心15 min后留上清液0.45 μm滤器过滤后再次4 ℃、4000 *g*离心15 min, 收集瓶内上清液即为病毒浓缩液, 分装后-80 ℃冻存.

1.2.4 病毒滴度测定: TaKaRaMiniBEST Viral RNA/DNA Extraction kit试剂盒提取250 μL病毒液RNA后稀释至30 μL, 取2 μL RNA以10-10^{11} copies/μL的pLenti6质粒作为标准样品进行实时定量PCR检测测定病毒滴度.

1.2.5 携带SMO siRNA慢病毒表达载体的筛选: SW1990胰腺癌细胞株培养至对数生长期后行胰蛋白酶消化制成单细胞悬液铺10 cm板培养24 h至90%汇合度, 细胞分成4组, 其中3组分别加入上述制备好的3组病毒液250 μL

表 1　3条SMO siRNA片段信息

SMO siRNA片段	增加物	目标序列	片段	GC比例(%)
SMO-RNAi(37303-1)	NM_005631	TGATGGACACAGAACTCAT	281.2644	42.11
SMO-RNAi(37304-1)	NM_005631	GGAGAAGATCAACCTGTTT	281.2644	42.11
SMO-RNAi(37305-1)	NM_005631	TGACTGTGAGATCAAGAAT	281.2644	36.84
Description	Homo sapiens smoothened homolog(Drosophila) (SMO), mRNA			

表 2　SMO siRNA引物信息

引物	5'端	茎	环	茎	3'端
SMO-RNAi (37303-1)-a	Ccgg	ccTGATGGACACAGAACTCAT	CTCGAG	ATGAGTTCTGTGTCCATCAGG	TTTTTg
SMO-RNAi (37303-1)-b	aattcaaaaa	ccTGATGGACACAGAACTCAT	CTCGAG	ATGAGTTCTGTGTCCATCAGG	
SMO-RNAi (37304-1)-a	Ccgg	gtGGAGAAGATCAACCTGTTT	CTCGAG	AAACAGGTTGATCTTCTCCAC	TTTTTg
SMO-RNAi (37304-1)-b	aattcaaaaa	gtGGAGAAGATCAACCTGTTT	CTCGAG	AAACAGGTTGATCTTCTCCAC	
SMO-RNAi (37305-1)-a	Ccgg	ccTGACTGTGAGATCAAGAAT	CTCGAG	ATTCTTGATCTCACAGTCAGG	TTTTTg
SMO-RNAi (37305-1)-b	aattcaaaaa	ccTGACTGTGAGATCAAGAAT	CTCGAG	ATTCTTGATCTCACAGTCAGG	

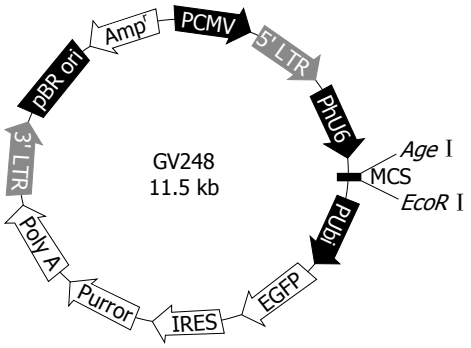


图 1　GV248慢病毒载体质粒信息.

作为实验组, 1组加入等量PBS缓冲液作为参照组, 4组细胞37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱孵育72 h后采用TRIzol试剂盒提取各组细胞总RNA, 参照两步法RT-PCR试剂盒说明书, 检测各组细胞*SMO*基因表达, PCR引物为: 上游: 5'-CTCCTACTTCCACCTGCTCAC-3'; 下游: 5'-CAAAACAAATCCCACTCACAGA-3', 反应参数设定为: 95 ℃ 5 min, 94 ℃ 30 s, 52 ℃ 40 s, 72 ℃ 30 s, 72 ℃ 7 min, 28 cycle, 内参照β-actin. 凝胶成像仪成像后, Image Lab 4.0软件分析对比相较于参照组各反应组*SMO*基因相对表达量, 筛选最优SMO siRNA慢病毒表达载体.

1.2.6 携带SMO siRNA慢病毒表达载体对SW1990细胞SMO蛋白表达的影响: 将SW1990细胞分为2组, 实验组同前法选用上述最优SMO siRNA慢病毒表达载体病毒转染, 对照组细胞中加入等量PBS缓冲液, 两组细胞37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱孵育72 h后提取总蛋白采用Western blot法检测两组细胞蛋白表达, Bio-Rad Chemi DOC MP全能型成像分析系统曝光、显影、定影, 并测定条带的面积和灰度值, 对比两组细胞间蛋白表达差异.

2 结果

2.1 携带SMO siRNA基因片段慢病毒表达载体的构建 引物退火产物测序结果如图2, 结果提示合成的基因片段碱基序列与设计相符, 碱基序列排列正确, 无碱基错排、缺失及突变. GV248慢病毒载体质粒*Age* Ⅰ与*Eco*R Ⅰ双酶切电泳照片如图3, 提抽质粒测序结果提示SMO siRNA慢病毒表达质粒构建成功, 且基因插入方向正确无误.

2.2 慢病毒包装与滴度测定 3种SMO siRNA慢病毒质粒转染293T细胞后, 细胞生长良好, 仅有少量细胞坏死脱落, 图4为被转染的293T细胞荧光显微镜下照片, 转染率分别为71.92%、

应用要点

靶向干扰病毒载体转染的细胞仅有少量的坏死脱落, 且病毒滴度达到了实验用要求, 证明该病毒载体的安全有效性, 为进一步研究在胰腺癌发生发展过程中Hedgehog信号通路的决定性作用及其调控机制提供了理想的研究工具.

名词解释
RNA干扰: 是生物体内目的基因沉默的过程, 他主要在信息核糖核酸层面通过双联核糖核酸分子诱导下具有特异性序列的介导, 这种沉默现象的小片段RNA称为干扰RNA.

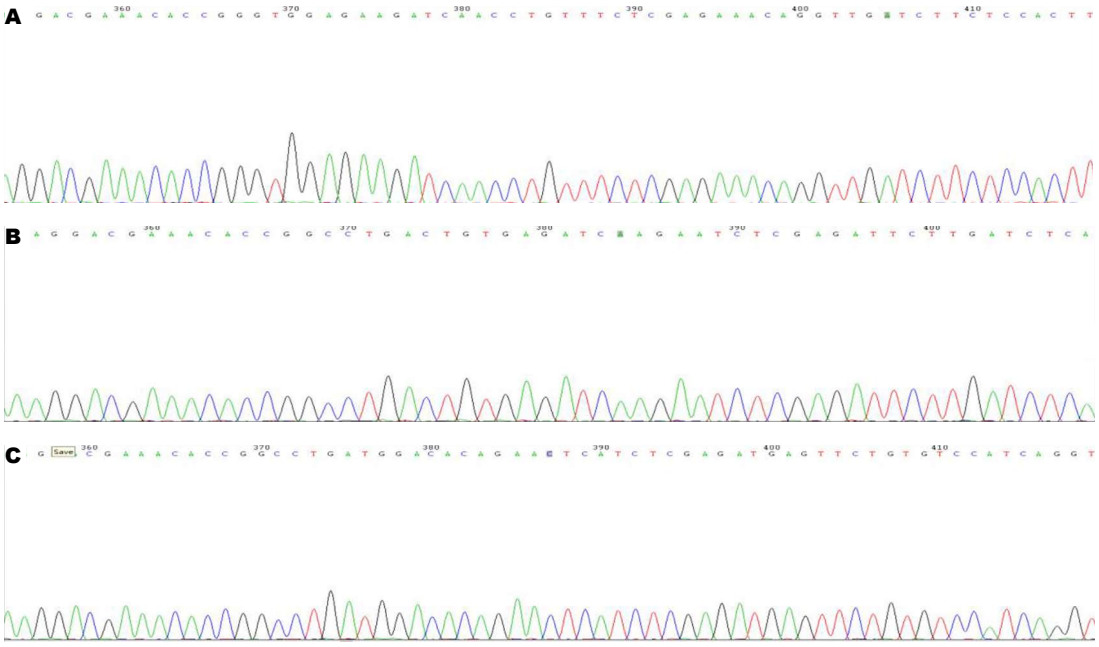


图 2　退火产物测序软件分析结果. A: siRNA 1退火产物; B: siRNA 2退火产物; C: siRNA 3退火产物.

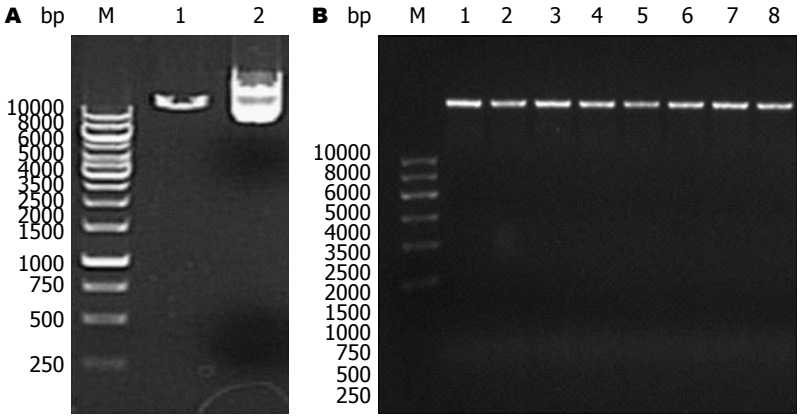


图 3　电泳照片. A: GV248慢病毒载体质粒酶切(M: 标记; 1: 载体酶切产物; 2: 未酶切载体); B: GV248慢病毒载体与siRNA连接产物菌检[M: 标记; 1, 2: GV248慢病毒载体质粒酶切产物; 3−8: 3种SMO siRNA与GV248载体连接产物(每种siRNA两泳道)].

83.25%及63.44%. 经实时定量PCR法测定3种SMO siRNA慢病毒表达载体的滴度分别为5.31×10^8 TU/mL、1.49×10^9 TU/mL及8.50×10^8 TU/mL.

2.3 携带SMO siRNA慢病毒表达载体的筛选 3种SMO siRNA慢病毒表达载体对*SMO*基因表达的抑制率分别为86.00%、74.85%及19.22%, 故SMO siRNA1慢病毒表达载体对*SMO*基因表达抑制率最高, 选其进行后续研究(图5, 6).

2.4 携带SMO siRNA慢病毒表达载体对SW1990细胞SMO蛋白表达的影响 经转染携带SMO siRNA慢病毒表达载体后SW1990细胞SMO蛋白Western blot照片如图7A, 对照组与实验组蛋白条带相较于β-actin蛋白条带的相对表达量示意图如图7B. 结果显示, 构建的携带SMO siRNA慢病毒表达载体可显著抑制SMO蛋白的表达, 抑制率>80%.

3 讨论

Hedgehog信号通路由Hammerschmidt等首先在果蝇中发现, 随后又在脊椎动物中被证实[6], 目前已有大量的研究[7]显示, Hedgehog信号通路在胚胎发育过程中参与胰腺的形成, 但在正常胰腺组织中则处于关闭或微量激活状态, 只有当胰腺发生炎症修复或恶性肿瘤形成时才被重新激活[8]. SMO是一个7次跨膜的膜蛋白,



图 4　3种SMO siRNA慢病毒质粒转染293T细胞72 h后荧光显微镜照片(×20). A: siRNA 1; B: siRNA 2; C: siRNA 3.

同行评价

本文研究以Hegdehog信号通路中的关键成员*SMO*基因为靶点, 构建携带SMO siRNA的慢病毒表达载体, 为进一步深入分析Hegdehog信号通路在胰腺癌发生过程中的作用与调控机制奠定基础.

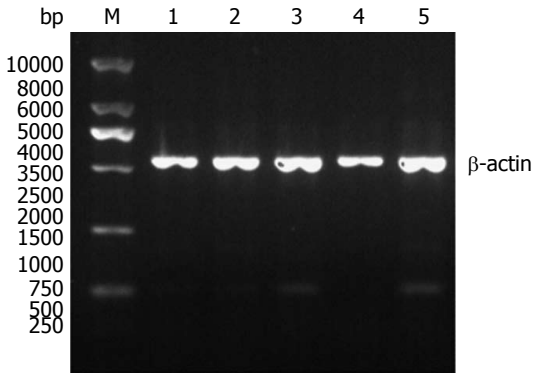


图 5　各组SW1990细胞*SMO*基因RT-PCR电泳照片. M: 标记; 1-3: 实验组*SMO*基因条带; 4: 空白对照; 5: 对照组*SMO*基因条带.

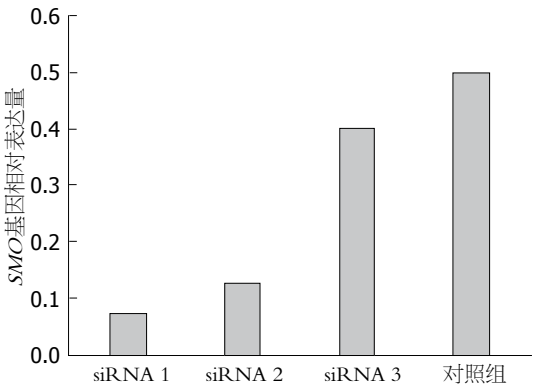


图 6　各组细胞*SMO*基因相对表达量.

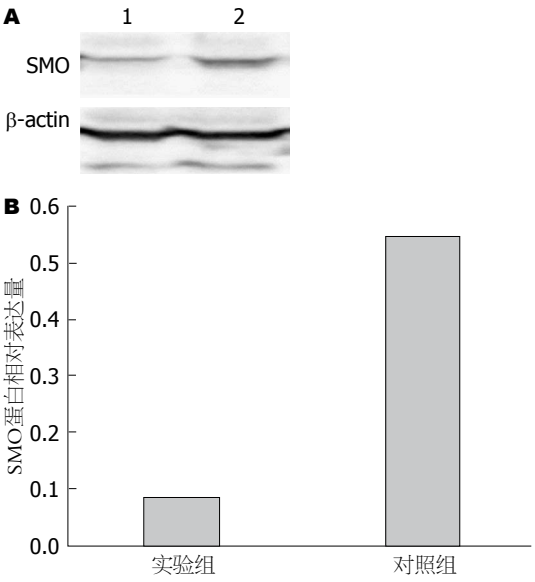


图 7　两组细胞SMO蛋白表达. A: SMO蛋白Western blot照片; B: SMO蛋白相对表达量. 1: 实验组; 2: 对照组.

可调控下游转录因子Gli的表达[9], 被认为是该通路发挥细胞调控作用的核心环节[10]. 依马木买买提江•阿布拉等[11]的研究提示, 针对*SMO*基因的靶向阻滞药物GDC-0449可有效抑制胰腺癌干细胞表面标志物CD44与CD133的表达, 而目前的干细胞学说认为胰腺癌干细胞是胰腺癌恶性生物学特性产生与维持的根源[12]. 诸娴[13]则在其研究中证实, 缺氧环境可通过激活*SMO*基因的表达, 从而增强胰腺唉细胞的增殖与侵袭性[14], 说明*SMO*基因在胰腺癌发生发展中可能具有关键性的作用. 美国田纳西大学生命科学中心的Martin等[15]报道了以SMO等Hedgehog信号通路关键成员为靶点的奥美昔芬可有效的降低胰腺癌对吉西他滨的耐药性, 并指出奥美昔芬与吉西他滨的联合用药或可替代吉西他滨单药成为胰腺癌治疗的一线用药方案[16]. 在前期研究[17]中, 我们对48例胰腺癌组织及其癌旁组织中Hedgehog信号通路成员进行了表达检测, 结果显示*SMO*基因在胰腺癌中的表达明显高于癌旁组织且与胰腺癌组织的分化程度密切相关[18], 提示*SMO*基因的异常激活可能与胰腺癌的发生发展密切相关[19].

RNA干扰(RNA interference, RNAi)是指利用具有同源性的双链RNA(dsRNA)诱导序列特异的目标基因的沉寂[20], 迅速阻断基因活性[21], 他只以特异的mRNA降解为目标, 不影响非同源mRNA的稳定性[22]. RNAi因其高特异性和高

抑制率这两大明显优势[23], 在基因药物、基因治疗和分子生物学等科研领域中的应用日益广泛[24]. siRNA是RNAi途径中的中间产物[25], 在RNA沉寂通道中起中心作用, 是RNAi发挥效应所必需的因子[26]. siRNA病毒载体转染是目前用于信号通路研究的主要方法之一[27], 而因其制备方便、价格低廉、高度的特异性及高效性等优点, 也使其在肿瘤靶向治疗的临床应用成为可能[28].

本研究中, 我们设计并合成了3条*SMO*基因靶向siRNA片段, 并通过基因重组技术成功构建了携带这3条基因片段的慢病毒表达载体, 基因测序与酶切检测结果均提示目的基因成功插入病毒载体中[29], 且无碱基序列的缺失、错排与突变; 转染胰腺癌细胞株后通过对*SMO*基因表达的检测[30], 我们成功筛选出对*SMO*基因抑制效果最佳的siRNA慢病毒表达载体, 并证实此病毒载体对SMO蛋白转录的抑制作用. 在研究的过程中, 经靶向干扰病毒载体转染的细胞仅有少量的坏死脱落, 且病毒滴度达到了实验用要求, 证实该病毒载体的安全有效, 为进一步研究Hedgehog信号通路在胰腺癌发生发展过程中的关键作用及其调控机制提供了理想的研究工具. 同时, 随着对慢病毒载体安全性与可靠性的进一步完善, SMO靶向siRNA慢病毒表达载体在胰腺癌临床治疗中或将发挥巨大的作用, 为胰腺癌治疗现状的改变带来契机.

4 参考文献

1 Hao K, Tian XD, Qin CF, Xie XH, Yang YM. Hedgehog signaling pathway regulates human pancreatic cancer cell proliferation and metastasis. *Oncol Rep* 2013; 29: 1124-1132 [PMID: 23292285 DOI: 10.3892/or.2012.2210]

2 Chang Q, Foltz WD, Chaudary N, Hill RP, Hedley DW. Tumor-stroma interaction in orthotopic primary pancreatic cancer xenografts during hedgehog pathway inhibition. *Int J Cancer* 2013; 133: 225-234 [PMID: 23280784 DOI: 10.1002/ijc.28006]

3 Morifuji Y, Onishi H, Iwasaki H, Imaizumi A, Nakano K, Tanaka M, Katano M. Reoxygenation from chronic hypoxia promotes metastatic processes in pancreatic cancer through the Hedgehog signaling. *Cancer Sci* 2014; 105: 324-333 [PMID: 24397700 DOI: 10.1111/cas.12348]

4 Xu Y, An Y, Wang X, Zha W, Li X. Inhibition of the Hedgehog pathway induces autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 707-712 [PMID: 24297612 DOI: 10.3892/or.2013.2881]

5 王玉琼, 高军, 李兆申. 胰腺癌中Hedgehog通路与其他通路间相互作用的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志 2015; 22: 112-115

6 李青青, 江华. Hedgehog信号通路在胰腺癌中的研究进展. 国际消化病杂志 2014; 34: 90-92

7 马丹, 高军, 李兆申. Hedgehog信号通路与胰腺癌. 中华胰腺病杂志 2013; 13: 63-67

8 Damhofer H, Medema JP, Veenstra VL, Badea L, Popescu I, Roelink H, Bijlsma MF. Assessment of the stromal contribution to Sonic Hedgehog-dependent pancreatic adenocarcinoma. *Mol Oncol* 2013; 7: 1031-1042 [PMID: 23998958 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.08.004]

9 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

10 AJDS, RS, JX, EWV. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [DOI: 10.3322/caac.20073]

11 依马木买买提江•阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军. Hedgehog信号通路基因Shh、Ptch1、Smo及Gli1在胰腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2894-2900

12 Guo J, Gao J, Li Z, Gong Y, Man X, Jin J, Wu H. Adenovirus vector-mediated Gli1 siRNA induces growth inhibition and apoptosis in human pancreatic cancer with Smo-dependent or Smo-independent Hh pathway activation in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2013; 339: 185-194 [PMID: 23791879 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.010]

13 诸娴. 胰腺癌发病中Hedgehog-Gli1信号通路效应MicroRNAs的筛选与鉴定. 上海: 第二军医大学, 2015

14 Hammerschmidt M, Brook A, Mc Mahon AP. The world according to hedgehog. *Trends Genet* 1997; 13:14-21 [DOI: 10.1016/S0168-9525(96)10051-2]

15 Martin ST, Sato N, Dhara S, Chang R, Hustinx SR, Abe T, Maitra A, Goggins M. Aberrant methylation of the Human Hedgehog interacting protein (HHIP) gene in pancreatic neoplasms. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 728-733 [PMID: 15970691 DOI: 10.4161/cbt.4.7.1802]

16 Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, Bedja D, Beaty R, Mullendore M, Karikari C, Alvarez H, Iacobuzio-Donahue C, Jimeno A, Gabrielson KL, Matsui W, Maitra A. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers. *Cancer Res* 2007; 67: 2187-2196 [PMID: 17332349 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3281]

17 潘登, 李艳. Hedgehog-Gli信号通路与肿瘤. 现代肿瘤医学 2011; 19: 591-595

18 代军涛, 艾开兴. Hedgehog信号通路在胰腺癌中的研究进展. 现代肿瘤医学 2009; 27: 588-590

19 Walter K, Omura N, Hong SM, Griffith M, Vincent A, Borges M, Goggins M. Overexpression of smoothened activates the sonic hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer-associated fibroblasts. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1781-1789 [PMID: 20215540 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1913]

20 谢昆, 郝昆, 田孝东, 常志刚, 秦昌富, 杨尹默. Hedgehog信号通路调控胰腺癌细胞上皮间质转化的作用机制. 中华医学杂志 2011; 91: 3103-3106

21 Onishi H, Morisaki T, Nakao F, Odate S, Morisaki T,

Katano M. Protein-bound polysaccharide decreases invasiveness and proliferation in pancreatic cancer by inhibition of hedgehog signaling and HIF-1α pathways under hypoxia. *Cancer Lett* 2013; 335: 289-298 [PMID: 23485726 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.041]

22 Yang SH, Hsu CH, Lee JC, Tien YW, Kuo SH, Cheng AL. Nuclear expression of glioma-associated oncogene homolog 1 and nuclear factor-κB is associated with a poor prognosis of pancreatic cancer. *Oncology* 2013; 85: 86-94 [PMID: 23860225 DOI: 10.1159/000353452]

23 Li X, Ma Q, Xu Q, Liu H, Lei J, Duan W, Bhat K, Wang F, Wu E, Wang Z. SDF-1/CXCR4 signaling induces pancreatic cancer cell invasion and epithelial-mesenchymal transition in vitro through non-canonical activation of Hedgehog pathway. *Cancer Lett* 2012; 322: 169-176 [PMID: 22450749 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.035]

24 Mo W, Xu X, Xu L, Wang F, Ke A, Wang X, Guo C. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis through the hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cell. *Pancreatology* 2011; 11: 601-609 [PMID: 22301921 DOI: 10.1159/000333542]

25 Coni S, Infante P, Gulino A. Control of stem cells and cancer stem cells by Hedgehog signaling: pharmacologic clues from pathway dissection. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 623-628 [PMID: 23148911 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.11.001]

26 Chenna V, Hu C, Pramanik D, Aftab BT, Karikari C, Campbell NR, Hong SM, Zhao M, Rudek MA, Khan SR, Rudin CM, Maitra A. A polymeric nanoparticle encapsulated small-molecule inhibitor of Hedgehog signaling (NanoHHI) bypasses secondary mutational resistance to Smoothened antagonists. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 165-173 [PMID: 22027695 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0341]

27 Li SH, Fu J, Watkins DN, Srivastava RK, Shankar S. Sulforaphane regulates self-renewal of pancreatic cancer stem cells through the modulation of Sonic hedgehog-GLI pathway. *Mol Cell Biochem* 2013; 373: 217-227 [PMID: 23129257 DOI: 10.1007s11010-012-1493-6]

28 Spivak-Kroizman TR, Hostetter G, Posner R, Aziz M, Hu C, Demeure MJ, Von Hoff D, Hingorani SR, Palculict TB, Izzo J, Kiriakova GM, Abdelmelek M, Bartholomeusz G, James BP, Powis G. Hypoxia triggers hedgehog-mediated tumor-stromal interactions in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2013; 73: 3235-3247 [PMID: 23633488 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1433]

29 Onishi H, Kai M, Odate S Iwasaki H, Morifuji Y, Ogino T, Morisaki T, Nakashima Y, Katano M. Hypoxia activates the hedgehog signaling path way in a ligand-independent manner by upregulation of Smo transcription in pan creatic cancer. *Cancer science* 2011; 102: 1144-1150 [DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01912.x]

30 Kogame A, Tagawa Y, Shibata S, Tojo H, Miyamoto M, Tohyama K, Kondo T, Prakash S, Shyu WC, Asahi S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of hedgehog inhibitor TAK-441 for the inhibition of Gli1 messenger RNA expression and antitumor efficacy in xenografted tumor model mice. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 727-734 [PMID: 23298863 DOI: 10.1124/dmd.112.049650]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2982

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2982-2987
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

植物发酵液对肠易激综合征患者肠道菌群的调节

杨莉丽, 吴彬彬, 梁 岩

背景资料
研究发现肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)与肠道菌群失衡密切相关, 改善IBS患者肠道菌群有利于减缓IBS症状. 植物发酵液(plant fermented extract, PFE)具有调理肠道作用, 其是否能够调节IBS肠道菌群、改善IBS症状有待进一步研究.

杨莉丽, 北京大学深圳医院消化内科 广东省深圳市 518036

吴彬彬, 梁岩, 中国科学院深圳先进技术研究院食品安全与环境技术研究室 广东省深圳市 518055

杨莉丽, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊断和治疗工作.

基金项目: 深圳市科技计划基金资助项目, Nos. JCYJ20140415162542973, CXZZ20150422152108120.

作者贡献分布: 课题设计在梁岩指导下由杨莉丽与吴彬彬完成; 研究经费由梁岩与杨莉丽提供; 实验过程由吴彬彬完成; 数据分析和论文写作由杨莉丽、梁岩和吴彬彬完成.

通讯作者: 梁岩, 研究员, 518055, 广东省深圳市南山区西丽大学城学苑大道1068号, 中国科学院深圳先进技术研究院食品安全与环境技术研究室. yan.liang@siat.ac.cn
电话: 0755-86585247
传真: 0755-86585222

收稿日期: 2016-05-19
修回日期: 2016-06-04
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Effects of plant fermentation extract on intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome

Li-Li Yang, Bin-Bin Wu, Yan Liang

Li-Li Yang, Department of Digestive Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Bin-Bin Wu, Yan Liang, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Science and Technology Program, Nos. JCYJ20140415162542973 and CXZZ20150422152108120.

Correspondence to: Yan Liang, Researcher, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Chinese Academy of Sciences, 1068 Xueyuan Boulevard, University Town of Xili, Nanshan District, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China. yan.liang@siat.ac.cn

Received: 2016-05-19
Revised: 2016-06-04
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of plant fermentation extracts (PFE) on intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome (IBS), using high-throughput sequencing.

METHODS: The feces were collected from IBS patients before (day 0) and 30 days (day 30) after consumption of PFE, respectively. The community structure and abundance of the intestinal microbiota were examined *via* analyzing 16S rRNA high throughput sequencing using an Illumima System.

RESULTS: The overall diversity of the intestinal microbiota had no significant change on day 30. At the phylum level, the abundance of Firmicutes was significantly decreased ($P < 0.05$), while that of Bacteroidetes was significantly increased ($P < 0.05$). The ratio of Bacteroidetes/Firmicutes was greatly elevated. At the family level, Campylobacteraceae, Cryomorphaceae, Erysipelotrichaceae and Fibrobacteraceae were detected after the PFE consumption, and their abundance all significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION: PFE improves the abundance of intestinal microbiota in IBS patients,

同行评议者
李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

which may be utilized as a type of dietary intervention of IBS.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fermented plant extract; Irritable bowel syndrome; Intestinal microbiota; High-throughput sequencing; 16S rRNA

Yang LL, Wu BB, Liang Y. Effects of plant fermentation extract on intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2982-2987 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2982.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2982

摘要

目的: 通过高通量测序方法研究植物发酵液(plant fermented extract, PFE)对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者肠道菌群的影响.

方法: 分别收集PFE作用0 d和30 d的人体粪便样本, 采用Illumima系统MiSeq平台对PFE作用前后的样本进行16S rRNA测序, 分析肠道菌群的结构和丰度.

结果: PFE作用后, IBS患者的肠道菌群多样性无显著变化. 在门水平上, 硬壁菌门(Firmicutes)丰度显著降低(P<0.01), 拟杆菌门(Bacteroidete)和变形菌门(Proteobacterias)的丰度以及Bacteroidetes/Firmicutes的比值增加. 在最佳分类水平(科水平)上, PFE作用后的粪便肠道菌群中检测到弯曲菌科(Campylobacteraceae)、蟑螂杆状体科(Cryomorphaceae)、丹毒丝菌科(Erysipelotrichaceae)和纤维杆菌科(Fibrobacteraceae), 且丰度变化具有显著差异(P<0.05).

结论: PFE能够改善IBS患者肠道菌群丰度, 调节肠道菌群, 可能在IBS疾病的诊断和治疗中具有重要作用.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 植物发酵液; 肠易激综合征; 肠道菌群; 高通量测序; 16S rRNA

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的消化道疾病, 常伴随肠道菌群紊乱, 植物发酵液能够降低菌群中Firmicutes丰度, 增加Bacteroidetes与Firmicutes比值, 改善IBS患者肠道菌群.

杨莉丽, 吴彬彬, 梁岩. 植物发酵液对肠易激综合征患者肠道菌群的调节. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2982-2987 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2982.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2982

研发前沿
IBS的病因和发病机制尚不十分明确, 寻找肠道菌群标志物是诊断和治疗IBS疾病的一个突破口.

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或者腹部不适伴排便习惯或大便性状改变为特征, 症状持续或间隙发作, 经相关检查无器质性改变证据的综合征[1-4]. 他是临床上最常见的功能性胃肠病之一. 近年来, IBS的发病率在我国具有明显增加的趋势, 在一些医院, 因IBS而就诊的患者达到消化内科就诊人数的30%-40%. 虽然IBS不会严重威胁生命健康, 但他严重影响了人们的正常工作和生活.

目前, IBS疾病的发病机制仍不清楚[5], 随着科技的发展, 有学者发现肠道菌群失调可能是IBS发病的重要机制. 有研究报道IBS患者肠道内细菌与正常人相比具有较大差异[6,7]. 肠道菌群失调能够破坏肠道黏膜屏蔽, 引起细胞因子高表达[8,9], 导致低度肠炎, 这与IBS的临床症状吻合, 因此通过调节肠道菌群可能是治疗IBS的一个突破口. 最近, 研究发现植物发酵液(plant fermented extract, PFE)在抗氧化, 提高免疫力及调理肠道方面具有良好的作用, 这表明PFE可能在调节IBS患者肠道菌群、辅助治疗IBS方面具有潜在作用[10]. 因此, 本项目拟通过高通量测序方法分析PFE对IBS患者肠道菌群的影响, 研究PFE对IBS的作用, 为IBS的临床诊断和治疗奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 在北京大学深圳医院共招募IBS受试者5例, 排除对PFE类产品有过敏反应的志愿者及近3 mo内服用过抗生素类药物和对胃肠道有影响药物的受试者. 受试者每天饮用3次PFE, 每次20 mL, 连续作用30 d. PFE(古元真牌发酵型果蔬汁饮料)由中科台富科技有限公司提供, 基因组DNA提取试剂盒购自天根生化科技有限公司, 高压灭菌锅购自日本三洋公司, 台式离心机、微量核酸蛋白检测仪购自美国Biorad公司.

相关报道
有研究报道PFE具有润肠通便作用, 本课题组前期研究发现PFE能提高免疫力, 增强抗氧化作用.

创新盘点
本文通过高通量测序分析发现PFE能够改善IBS患者的肠道菌群, 可以降低IBS患者肠道菌群Firmicutes的丰度, 增加Bacteroidete和Proteobacterias的丰度.

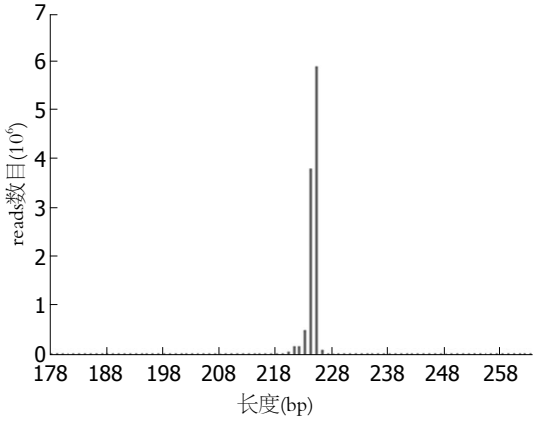


图 1 样品测序长度分布.

1.2 方法

1.2.1 肠道菌群宏基因组DNA的提取: 使用无菌的50 mL离心管收集粪便样本, 使用肠道菌群细菌基因组提取试剂盒提取制备细菌全基因组DNA, 提取方法严格按照试剂盒操作说明书进行.

1.2.2 16S rDNA的扩增与测序: 采用分光光度计对提取的全基因组DNA进行质检, 对质检合格的细菌进行16S rDNA的V4可变区进行扩增(通用引物为: 正向5'-AYTGGGYDTAAAGNG-3', 反向5'-TACNVGGGTATCTAATCC-3'), PCR体系为25 μL, 扩增条件为: 94 ℃变性, 30 s; 50 ℃退火, 30 s; 72 ℃延伸, 30 s. PCR产物经均一化处理后建库, 使用Illumima系统MiSeq平台进行测序. 对测序结果主要进行以下处理: (1)对序列进行连接, 获得最终序列; (2)进行OUT生产和注释; (3)进行生物多样性分析等.

统计学处理 使用SPSS16.0软件对生物多样性进行*t*检验, 使用mothur软件中metastats命令进行组间显著性差异分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 16S rRNA测序长度分析 根据测序数据分析可知, PFE作用前后两组样本的测序长度主要分布在218-228 bp范围内, 且绝大多数为224 bp(35.4%)和225 bp(54.5%), 这与细菌16S rDNA V4片段长度相符(图1).

2.2 16S rRNA基因测序分析 对测序后的序列进行分析, 作用前和作用后的有效序列分别为55564±9892和48332±6763, 优化后分别得到55743±9888和48484±6784条优质序列. 在相似度为0.97条件下, 应用生物信息学软件进行序列分析, 共获得47646个OTU, 其中纲水平47607个, 目水平47408个, 科水平47028个, 属水平46166个, 种水平44953个. 经绘制稀释曲线, 大部分测序的样品接近平台期. 对样品的测序覆盖度进行分析, 发现两组样品的覆盖率均为96.5%, 说明测序的16S rRNA序列能够很好的代表待测粪便样本的绝大多数细菌.

2.3 肠道菌群多样性分析 分析两组测序样品肠道菌群的多样性指数, 发现PFE作用前的香农指数和辛普森指数分别为5.500±0.160和0.019±0.003, 作用后的香农指数和辛普森指数分别为5.200±0.320和0.030±0.008. 此外, 作用前的丰富度指数为6100±182, 作用后的丰富度指数为5518±741, PFE对肠道菌群多样性无显著影响($P>0.05$).

2.4 肠道菌群结构分析 通过对测序序列进行整理, 并与16S rDNA数据库进行比对, 对所有样品的微生物进行分析后, 共发现有22个菌门, PFE处理前后样本中共有的门有20个, 对照组特有菌门1个(Deferribactere), 处理组特有菌门1个(Nitrospirae)(图2A). 进一步分析发现样品中细菌绝大多数由硬壁菌门(Firmicutes), 变形菌门(Proteobacteria)和拟杆菌门(Bacteroidetes)组成, 对照组和处理组中Firmicutes序列分别为39850条和30357条, 占总菌的比例为76%和0.66%, Proteobacteria序列分别为5807条和6492条, 占总菌的比例为11%和14%. Bacteroidetes序列分别为6203条和7451条, 占总菌的比例为12%和17%. 统计分析发现与对照组相比, 处理组的Firmicutes丰度显著下降($P<0.01$), Bacteroidete和Proteobacterias的丰度增加($P>0.05$), Bacteroidetes/Firmicutes的比值也增加($P>0.05$). 此外, Gemmatimonadetes的丰度虽然较低($P<0.01$), 但其丰度变化具有显著变化($P<0.05$)(图3).

对肠道菌群在最佳分类水平科水平进一步深入分析, 能更清晰的反应PFE作用前后肠道菌群的变化趋势. 高通量测序数据分析发现两组肠道菌群主要的科均为Alcaligenaceae、Lachnospiraceae、Rikenellaceae和Ruminococcaceae, 处理前后分别占总数的8.1%、42.4%、7.0%、25.1%和11.0%、38.2%、11.1%、16.8%. 两组肠道菌群中共有97个科, 其中共有的科有80个, 对照组特有的科有10个, 处理组特有的科有7个(图2B). 统计

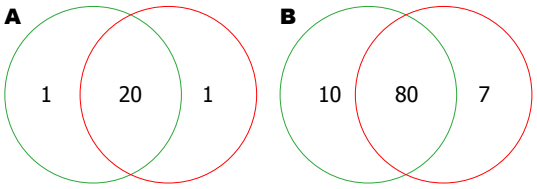


图 2　PFE作用前后检测到的门和科数目. A: 门水平; B: 科水平. 绿色表示PFE作用前, 红色表示PFE处理后. PFE: 植物发酵液.

分析发现PFE作用后有7个科的丰度发生显著变化, 其中弯曲菌科(Campylobacteraceae)、蟑螂杆状体科(Cryomorphaceae)、丹毒丝菌科(Erysipelotrichaceae)和纤维杆菌科(Fibrobacteraceae)为PFE处理后出现的科, 丰度变化具有统计学意义(表1).

3 讨论

IBS是一种长期的胃肠道功能紊乱疾病, 其发病机制目前尚不十分清楚, 多数学者认为主要有以下几种: 胃肠蠕动改变, 肠道高敏感性, 肠道菌群作用, 肠道上皮细胞和免疫作用, 脑肠轴异常或心理因素引起[11]. 近几年来, 越来越多的研究报道肠道菌群与IBS疾病具有密切关系, 肠道菌群失调可能是IBS发病的重要机制[12-14]. Tana等[15]以RT-PCR和细菌培养检测粪便细菌组成, 以液色谱法检测粪便中的有机酸水平, 发现IBS患者的韦荣球菌、乳酸杆菌数量以及乙酸、丙酸、总有机酸水平均较正常对照组显著升高. Noor等[16]通过使用PCR-DGGE技术研究了IBS和对照组之间肠道菌群的区别, 发现IBS组和对照组的肠道菌群在种类和生物变异度上具有显著差异, 这些研究结果提示IBS患者的肠道菌群出现一定程度的紊乱. 针对这一IBS疾病的特点, 已有学者试图采用口服补充益生菌或益生元的方法治疗IBS[17,18]. 然而, 由于不同研究者使用的益生元或益生菌不同, 研究方式也不同(单种法或复合法)[19], 导致实验结果存在一定的差异和不稳定性. 而PFE的发现和使用为IBS的治疗提供了新的途径. PFE一般是指由几十种水果蔬菜经益生菌天然发酵而来的液体, 是一种植物“酵素”. 其含有丰富的维生素和植物化学成分, 在台湾地区被作用多年, 对人体无不良反应. 近几年研究发现, PFE不仅具有抗氧化和抗炎症作用[20], 还具有润肠通便的作用[21].

本研究在已有研究的基础上, 通过高通量测定PFE作用前后IBS患者的肠道菌群结构和丰度, 分析了PFE在调节IBS肠道菌种的作用. 发现PFE作用后, IBS患者肠道菌群多样性无显著变化. 深入分析发现粪便肠道菌群主要由Firmicutes、Proteobacterias和Bacteroidetes构成. 在IBS患者中, Firmicutes的丰度一般高于对照组[22], 而Bacteroidetes与Firmicutes的比值则相对较低. Bacteroidetes与Firmicutes比值是肠道是否健康的重要指标. Rajilić-Stojanović等[8]发现IBS患者肠道内Bacteroidetes与Firmicutes的比值低于对照组, Abbasian等[23]报道IBS患者粪便中Bacteroidetes与Firmicutes的比值仅是对照组的三分之一, 本研究发现PFE作用后IBS患者肠道菌群中Firmicutes的丰度减少, Bacteroidetes与Firmicutes的比值增加, 提示PFE对IBS患者的肠道菌群具有积极的调节作用.

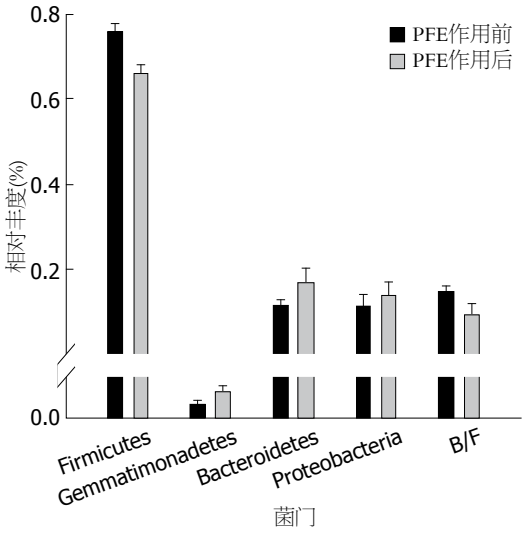


图 3　PFE作用前后肠道菌主要门的变化. B/F: Bacteroidetes/Firmicutes. PFE: 植物发酵液.

此外, 我们还在科水平对肠道菌进行了深入的研究, 分析发现肠道菌的主要科Lachnospiraceae和Ruminococcaceae在干涉后有所减少, 而其他主要的科如Alcaligenaceae和Rikenellaceae等则有所增加. 另外, 我们在PFE作用后的粪便中检测到Campylobacteraceae、Cryomorphaceae、Erysipelotrichaceae和Fibrobacteraceae 4个科, 且其丰度变化具有统计学意义. Campylobacteraceae属于变形菌门, 在人体肠道内的丰富与饮食和营养等因素具有一定关系[17,18,23,24], Cryomorphaceae属于拟杆菌门, 与高脂饮食和锻炼等有关[19]. Erysipelotrichaceae不仅与饮食有关[25], 还与IBS有关. 有研究报道

应用要点

本文揭示了PFE改善IBS患者肠道菌群作用, 发现弯曲菌科、蟑螂杆状体科、丹毒丝菌科和纤维杆菌科可能在IBS的诊断和治疗中具有潜在作用.

名词解释
16S rRNA是核糖体RNA的一个亚基, 在结构与功能上高度保守, 可通过测序技术获得其序列, 常用于菌种鉴定和系统发生学研究.

表 1 PFE作用前后肠道菌科水平变化 (mean ± SD)

科水平	对照组	处理组	*P*值
Burkholderiaceae	0.01 ± 0.01	0.20 ± 0.20	0.00
Campylobacteraceae	0.00 ± 0.00	0.09 ± 0.09	0.00
Cryomorphaceae	0.00 ± 0.00	0.06 ± 0.05	0.00
Erysipelotrichaceae	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.02	0.02
Fibrobacteraceae	0.00 ± 0.00	0.07 ± 0.07	0.00
Gemmatimonadaceae	0.10 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.03
Planctomycetaceae	0.01 ± 0.01	0.14 ± 0.14	0.00

PFE: 植物发酵液.

IBS患者肠道内Erysipelotrichaceae明显减少, 说明Erysipelotrichaceae与IBS具有一定相关性[20]. Fibrobacteraceae常在牛、羊等食草性动物的消化道中检出[21,22,26,27], 与内脏高敏感性有关[28].

IBS是一种胃肠道功能紊乱性疾病, 与膳食、内脏高敏感性和脑肠轴异常等有关[29-30]. 本研究发现PFE能够调节IBS患者的肠道菌群, 降低Firmicutes丰度, 提高Bacteroidetes与Firmicutes比值. 此外, 在PFE作用后的IBS患者粪便中检测到的Campylobacteraceae、Cryomorphaceae、Erysipelotrichaceae和Fibrobacteraceae 4个科, 与膳食、内脏高敏感性等因素有关, 提示这4个科可能在IBS的诊断和治疗中具有积极作用.

4 参考文献

1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
2 Grayson M. Irritable bowel syndrome. *Nature* 2016; 533: S101 [PMID: 27191484 DOI: 10.1038/533S101a]
3 Chang L, Heitkemper MM, Wiley JW, Camilleri M. 2015 James W. Freston Single Topic Conference: A Renaissance in the Understanding and Management of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 May 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27237431 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.027]
4 Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014 [PMID: 27159638 DOI: 10.1038/nrdp.2016.14]
5 吴彬彬, 杨莉丽, 梁岩. 双歧杆菌与肠易激综合征的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 229-235
6 Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Ciemniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestestog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 71-83 [PMID: 25973666 DOI: 10.1111/apt.13236]
7 Rigsbee L, Agans R, Shankar V, Kenche H, Khamis HJ, Michail S, Paliy O. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1740-1751 [PMID: 22986438 DOI: 10.1038/ajg.2012.287]
8 Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1792-1801 [PMID: 21820992 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043]
9 Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, Weidler EM, Qin X, Coarfa C, Milosavljevic A, Petrosino JF, Highlander S, Gibbs R, Lynch SV, Shulman RJ, Versalovic J. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1782-1791 [PMID: 21741921 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.072]
10 Moussa L, Bézirard V, Salvador-Cartier C, Bacquié V, Houdeau E, Théodorou V. A new soy germ fermented ingredient displays estrogenic and protease inhibitor activities able to prevent irritable bowel syndrome-like symptoms in stressed female rats. *Clin Nutr* 2013; 32: 51-58 [PMID: 22727545 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.05.021]
11 Gao J. Correlation between anxiety-depression status and cytokines in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Exp Ther Med* 2013; 6: 93-96 [PMID: 23935726 DOI: 10.3892/etm.2013.1101]
12 Park JM, Choi MG, Cho YK, Lee IS, Kim JI, Kim SW, Chung IS. Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosed by Rome III Questionnaire in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 279-286 [PMID: 21860820 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.279]
13 Quigley EM. Do Patients with Functional Gastrointestinal Disorders have an Altered Gut Flora? *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 23-30 [PMID: 21180551 DOI: 10.1177/1756283X09335636]
14 Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA,

Ng SC, Quigley EM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam* 2012; 2012: 151085 [PMID: 22577594 DOI: 10.1155/2012/151085]
15 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-59, 512-59, [PMID: 19903265 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x]
16 Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, Johnson IT, Narbad A. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 134 [PMID: 21073731 DOI: 10.1186/1471-230X-10-134]
17 Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 45 [PMID: 23496803 DOI: 10.1186/1471-230X-13-45]
18 Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 19-36 [PMID: 23548007 DOI: 10.4321/S1130-01082013000100005]
19 Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5973-5980 [PMID: 24106397 DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.5973]
20 陈宏运, 崔红燕, 吴彬彬, 刘春花, 罗茜, 徐芳芳, 潘永龙, 杨莉丽, 梁岩. 植物发酵液对D-半乳糖致衰老模型小鼠的抗氧化活性研究. 现代食品科技 2015; 8: 7-17
21 赵金凤, 曲佳乐, 皮子凤, 崔玉东, 宋凤瑞, 刘志强. 植物酵素润肠通便保健功能研究. 食品与发酵科技 2012; 48: 54-56
22 Chung CS, Chang PF, Liao CH, Lee TH, Chen Y, Lee YC, Wu MS, Wang HP, Ni YH. Differences of microbiota in small bowel and faeces between irritable bowel syndrome patients and healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 410-419 [PMID: 26595305 DOI: 10.3109/00365521.2015.1116107]
23 Abbasian F, Saberbaghi T. Metagenomic study of human gastrointestinal tracts in health and diseases. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research* 2013; 2: 885-896 [DOI: 10.6051/j.issn.2224-3992.2013.02.371]
24 Gupta SS, Mohammed MH, Ghosh TS, Kanungo S, Nair GB, Mande SS. Metagenome of the gut of a malnourished child. *Gut Pathog* 2011; 3: 7 [PMID: 21599906 DOI: 10.1186/1757-4749-3-7]
25 张磊, 宋军. 肠易激综合征的研究新进展. 临床消化病杂志 2014; 26: 137-138
26 Thoetkiattikul H, Mhuantong W, Laothanachareon T, Tangphatsornruang S, Pattarajinda V, Eurwilaichitr L, Champreda V. Comparative analysis of microbial profiles in cow rumen fed with different dietary fiber by tagged 16S rRNA gene pyrosequencing. *Curr Microbiol* 2013; 67: 130-137 [PMID: 23471692 DOI: 10.1007/s00284-013-0336-3]
27 Singh KM, Jisha TK, Reddy B, Parmar N, Patel A, Patel AK, Joshi CG. Microbial profiles of liquid and solid fraction associated biomaterial in buffalo rumen fed green and dry roughage diets by tagged 16S rRNA gene pyrosequencing. *Mol Biol Rep* 2015; 42: 95-103 [PMID: 25249226 DOI: 10.1007/s11033-014-3746-9]
28 Zhou XY, Li M, Li X, Long X, Zuo XL, Hou XH, Cong YZ, Li YQ. Visceral hypersensitive rats share common dysbiosis features with irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5211-5227 [PMID: 27298564 DOI: 10.3748/wjg.v22.i22.5211]
29 Barshop K, Staller K. New Pathways, New Targets: Visceral Hypersensitivity Pathogenesis in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e146 [PMID: 26913769 DOI: 10.1038/ctg.2016.12]
30 Wang P, Du C, Chen FX, Li CQ, Yu YB, Han T, Akhtar S, Zuo XL, Tan XD, Li YQ. BDNF contributes to IBS-like colonic hypersensitivity via activating the enteroglia-nerve unit. *Sci Rep* 2016; 6: 20320 [PMID: 26837784 DOI: 10.1038/srep20320]

同行评价

本文通过高通量测序方法分析PFE对IBS患者肠道菌群的影响, 研究PFE对IBS的作用, 为IBS的临床诊断和治疗奠定基础, 论文具有较好的创新性和应用前景.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2988

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2988-2995
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

反流性食管炎临床常用药物的研究进展

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜 倩

背景资料
反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见疾病, 发病率较高, 且逐年呈上升趋势. 常规治疗虽然能短暂改善患者症状, 但长期预后较差, 不良反应相对较多, 且患者症状反复, 需要医生对治疗药物有深入理解.

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩, 北大医疗鲁中医院消化内科 山东省淄博市 255400

王洪艳, 副主任医师, 主要从事临床药理的研究.

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2014WS0020.

作者贡献分布: 本综述由王洪艳、倪永泽、毕英杰及杜倩完成; 孙士东审校.

通讯作者: 孙士东, 主任医师, 255400, 山东省淄博市临淄区太公路65号, 北大医疗鲁中医院消化内科.
13964326567@163.com
电话: 0533-7539286

收稿日期: 2016-05-14
修回日期: 2016-06-10
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Abstract
Reflux esophagitis (RE) is a common clinical disease with complex etiology and high incidence which is increasing year by year. Although conventional treatments can ease patients' symptoms, the long-term prognosis is unsatisfactory with many adverse reactions and recurrent symptoms. This article discusses the physiological functions, therapeutic effects and combined application of clinical drugs for reflux esophagitis, with an aim to provide guidance for the treatment of this disease.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Reflux esophagitis; Proton pump inhibitors; Drug; Combined application

Wang HY, Sun SD, Ni YZ, Bi YJ, Du Q. Clinical drugs for reflux esophagitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2988-2995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2988.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2988

Clinical drugs for reflux esophagitis

Hong-Yan Wang, Shi-Dong Sun, Yong-Ze Ni, Ying-Jie Bi, Qian Du

Hong-Yan Wang, Shi-Dong Sun, Yong-Ze Ni, Ying-Jie Bi, Qian Du, Department of Gastroenterology, Luzhong Hospital of Peking University Healthcare, Zibo 255400, Shandong Province, China

Supported by: Medical and Health Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2014WS0020.

Correspondence to: Shi-Dong Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Luzhong Hospital of Peking University Healthcare, 65 Taigong Road, Linzi District, Zibo 255400, Shangdong Province, China. 13964326567@163.com

Received: 2016-05-14
Revised: 2016-06-10
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

摘要
反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是临床常见疾病, 其病因复杂, 发病率较高, 且逐年呈上升趋势. 常规治疗虽然能短暂改善患者症状, 但长期预后较差, 不良反应相对较多, 且患者症状反复. 本文将以RE为起点, 分析常用治疗药物的药理作用、治疗效果及药物联合应用等, 为RE治疗方案提供参考和依据.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院

关键词: 反流性食管炎; 质子泵抑制剂; 药物; 联合应用

核心提示: 反流性食管炎(reflux esophageal, RE)是一个日益增长的威胁国人健康的常见疾病. 临床上治疗RE药物种类繁多, 要求临床医师对各类型药物有着深刻理解, 能够为患者制定个体化治疗方案, 且注意药物的不良反应对患者的影响. 作者对RE的常见治疗药物进行了较为详细的综述, 对广大消化内科及其他相关领域医务工作者提供了有益的参考.

王洪艳, 孙士东, 倪永泽, 毕英杰, 杜倩. 反流性食管炎临床常用药物的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2988-2995 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2988.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2988

0 引言

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)属于常见胃肠道疾病, 主要是由胃和/或十二指肠内容物反流进入食管等引起的机体食管黏膜发生炎症、糜烂、溃疡等. 患者发病后临床症状显著, 主要以反酸、反食、烧心、吞咽困难等为主, 胃镜镜下显示食管黏膜发生破损[1]. RE在临床上尚缺乏理想的治疗方法, 目前常规治疗多以药物为主, 如质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)、微生态制剂、中药制剂等. 但是, 临床治疗药物种类繁多, 长期疗效欠佳, 时有并发症出现, 再加上RE发生率不断上升, 患者的药物选择尚存在较大的争议[2]. 因此, 根据RE患者的症状、生活习惯、胃镜下表现等资料制定个体化治疗方案具有重要的意义[3]. 本文旨在总结RE的常见治疗药物及其药理机制等, 以期为临床药物选择提供些许指导, 现综述如下.

1 RE病因和发病机制

临床上根据胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)胃镜检查下食管是否存在明显的破坏分为两大类: 食管黏膜无明显病变, 又称之为非糜烂性胃食管反流病(nonerosive reflux disease, NERD)和食管明显糜烂、溃疡炎症者(reflux disease, RE). 临床上, 统称的“胃食管反流病”更多的指NERD. 传统医学研究[4]显示: NERD属于RE的轻型. 但是, GERD的发展过程则是一个从NERD到RE的过程, 逐渐演变为Barrett食管甚至食管癌[5,6].

RE发病因素相对较多, 常见有胃肠疾病家族史、怀孕、肥胖、吸烟史、年龄、生活习惯等[7]. RE属于典型的酸相关性疾病, 发病机制复杂, 主要与抗反流防御机制减弱和反流物对食道黏膜攻击作用有关, 涉及食管下段括约肌功能障碍、食管廓清能力降低、胃、十二指肠功能失常等, 对自身食管黏膜抵抗力产生影响, 导致食管黏膜出现损伤[8].

2 RE治疗药物

目前, 临床上对于RE更多的以药物治疗为主, 常见的药物包括PPI、微生态制剂、中药制剂等, 不同的药物临床效果不尽相同, 患者治疗时应该根据每一位患者情况实施针对性的药物治疗, 制定个体化治疗方案, 促进患者早期恢复.

2.1 PPI PPI是治疗酸相关性疾病的一线药物, 属苯并咪唑类衍生物, 口服后, 药物能够穿过胃的壁细胞膜, 聚集在强酸性分泌小管中, 逐渐转化为磺酰胺类化合物, 并且进入机体后能与体内的相关生物酶作用, 形成共价的二硫键, 导致机体酶丧失活性, 进一步抑制机体酸的活性. 目前, 临床上的PPI类型较多, 首面市的是奥美拉唑, 不久兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑等药物也相继问世, 均在RE治疗中发挥了重要的作用[9], 具体如下.

2.1.1 奥美拉唑: 奥美拉唑是第一代酸相关性疾病的治疗药物. 相关研究[10,11]显示: 奥美拉唑的血药浓度与药物使用剂量之间呈现非线性关系. 对于健康人而言, 空腹口服30 mg奥美拉唑胶囊颗粒, 血药峰值浓度为0.56 mg/L, 当用药剂量达到60 mg时, 血药峰值浓度升至1.67 mg/L. 奥美拉唑经多次应用后, 才会发挥最大抑酸作用, 该药物由于起效时间相对缓慢, 且RE治疗时更多的以按需治疗为主, 奥美拉唑的使用受到了一定的限制. 相关研究指南指出RE中初治和长期治疗的患者, PPI的疗效显著于单一服用促胃肠动力药物, 奥美拉唑能够作为RE患者的首选药物. 这也是其在10多年中一直处于一线药物原因[12]. 但是, 患者用药时应结合患者临床症状、生化检测指标等, 口服剂量在20-40 mg为宜, 且多数患者治疗4-6 wk内痊愈, 能有效地改善患者症状, 降低

研发前沿
本文对反流性食管炎的治疗药物进行了全面介绍, 并将微生物对RE治疗的积极作用进行了阐述, 但未来仍需大量的相关临床实验研究.

相关报道
人体胃肠道是一个巨大的细菌库, 健康人的胃肠道栖息着大约400-500种菌群, 他们共同生长, 相互依赖和制约, 在人体构成微生态平衡.如果这种平衡遭到破坏, 容易导致菌群失调, 从而引起相关疾病.目前已有大量的研究证实长期应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)治疗RE会引起肠道菌群紊乱, 引起小肠细菌过增长, 腹泻, 腹痛等不适. 而PPI标准治疗中联合微生态制剂可显著降低肠道菌群紊乱的发生率, 使患者不良反应发生率降低.

食管内酸度[12,13].

2.1.2 兰索拉唑: 兰索拉唑也是临床上使用较多的治疗药物, 结构上在吡啶环第4位导入氟3, 使得药物具备良好的亲脂性能, 能够迅速透过细胞膜而发挥药物作用. 同时, 较其他PPI, 兰索拉唑生物利用度提高到30%. Ashida等[14]进行的实验中, 对349例患者口服30 mg/d兰索拉唑和20 mg/d奥美拉唑疗效进行观察, 实验结果显示: 两组药物对食管黏膜病疗效相同, 但是在改善患者临床症状方面兰索拉唑显著优于奥美拉唑. 同时, 对于难治性RE, 每天口服30 mg兰索拉唑与每天口服40 mg奥美拉唑的临床疗效相仿.

2.1.3 泮托拉唑: 泮托拉唑于1995年在德国上市, 该药物和其他药物相比优势较多, 在弱酸环境下泮托拉唑比兰索拉唑和奥美拉唑更加稳定, 属于二烷氧基吡啶化合物, 药物的生物利用比更高, 药物经过肝脏进行代谢, 部分药物能与细胞色素P450相互作用, 并且药物对肝脏代谢的影响相对较小[15]. 国外学者研究[16,17]显示患者每天口服40 mg泮托拉唑治疗RE, 连续治疗4 wk, 镜下治愈率为81%, 8 wk治疗总有效率为90.0%. 国内学者研究显示[18]泮托拉唑对RE治疗8 wk的临床治愈率能够达到92.19%, 显著高于雷尼替丁治愈率68.75%(P<0.05). 国内陆新良等[19]进行的实验中报道了国产泮托拉唑与进口奥美拉唑治疗RE的临床治疗效果及药物安全性, 将入选的60例患者随机分为两组, 每组30例, 对照组服用20 mg进口奥美拉唑, 实验组服用40 mg国产泮托拉唑, 每天2次, 连续治疗8 wk, 结果显示: 两组患者均能取得理想的治疗效果, 均能有效的改善患者症状, 实验组治疗总有效率为90.1%, 显著高于对照组的86.7%(P>0.05); 由此看出: 国产泮托拉唑与奥美拉唑相比临床总有效率差异不具有统计学意义.

2.1.4 雷贝拉唑: 雷贝拉唑于1998年在日本上市, 该药物和奥美拉唑相比效果理想, 是一个临床效果更佳、药物不良反应发生率更低的酸抑制剂, 该药物在体外的抗酸活性是奥美拉唑的2-10倍[20,21]. 同时, 雷贝拉唑与其他PPI相比, 抑酸速度更快, 作用更强, 能有效的缓解酸相关症状. 用药后药物能够与H^+/K^+-ATP酶相互结合, 并且产生可逆反应, 2 h后药物作用开始降低, 而普通的奥美拉唑的抑酸效果至少需要持续4 d[22]. 国内学者进行了一次实验[23], 实验中对GERD患者每天分别服用20 mg雷贝拉唑和20 mg奥美拉唑, 两组患者均治疗8 wk, 结果显示: 两组临床治愈率分别为92.0%和94.0%, 差异不具有统计学意义(P>0.05). 但是, 雷贝拉唑的抑酸作用更快、更强, 能够在用药的24 h内发挥作用, 药物起效快, 能迅速改善患者临床症状, 促进机体早期恢复. 另有实验显示: GERD患者每天口服20 mg雷贝拉唑, 观察白天或夜间发生的反流事件, 结果显示: 患者使用雷贝拉唑后烧心等临床症状均有一定的缓解作用, 且药物在患者服用1 d时即发挥作用[24], 已经成为临床上控制GERD患者的重要治疗药物.

2.1.5 其他: PPI除上述药物之外, 还有埃索美拉唑、吡帕拉唑等[25], 该类药物吸收更快, 能更快速的改善患者症状, 且药物作用比奥美拉唑高60%以上, 能够持续的抑制胃酸分泌, 使得机体胃内pH<4, 是临床上迄今为止最强的PPI[26]. 在进行PPI试验性治疗时常可选用最为强效的埃索美拉唑, 对患者病情判断较为准确.患者临床上用药时应该根据患者的临床症状、病史、内镜下表现以及生化指标检查进行合理用药, 且患者用药时应密切观察其生命体征及药物不良反应[27], 对于出现异常情况的患者应该立即停止用药或调整治疗方案, 使得治疗更具针对性, 提高临床治愈率.

2.2 胃肠动力药 胃肠动力药物也是临床上治疗RE的药物之一, 并且药物在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、胃轻瘫(gastroparesis syndrome, GP)等疾病中均发挥重要的作用[28,29]. 诱发因素相对较多, 如: 胃肠动力紊乱、胃肠内分泌以及神经调节障碍、精神障碍等均会引起发病[30]. 促胃动力药物主要是针对上述诱因根据不同的药物机制和途径, 提高胃肠道张力, 协调器官之间的运动, 从而能够达到改善和减轻胃肠运动障碍的目的. 目前, 临床上常用的药物类型较多, 包括: 多巴胺受体拮抗剂、5-羟色胺4(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT4)受体激动剂、胃动素受体激动剂等, 药物在治疗RE患者中均发挥了重要的作用, 具体如下.

2.2.1 多巴胺受体拮抗剂: 多巴胺受体拮抗剂是临床上使用较多的一线胃肠动力药物, 能够有效的提高胃肠肌对乙酰胆碱的敏感性, 提高

胃、十二指肠的蠕动性, 从而促进胃排空. 并且用药后药物不会影响胃酸的正常分泌, 能够有效防止十二指肠液反流进入胃内[31]. 同时, 多巴胺受体拮抗剂在常规胃肠减压、补充水电解质治疗中均发挥重要的作用. 药物能够直接作用在化学受体触发区和大脑中枢的D2受体, 但是该药物不良反应发生率相对较高, 临床应用时受到一定的限制, 并且逐渐被新的促胃肠动力药物所取代[32].

多潘立酮(吗丁啉)是临床上常用的多巴胺受体拮抗剂之一, 他是一种选择性的作用在外周D2受体的促胃肠动力药物, 患者用药后能够增加食管下部的括约肌压力, 调节胃及十二指肠的蠕动, 能够促进胃排空[33]. 但是, 多潘立酮应用时存在一定的局限性, 应该根据患者实际情况选择用药.

2.2.2 5-HT4受体激动剂: 5-HT4受体激动剂是目前使用最多、应用最广泛的促胃肠动力药物, 患者用药后, 药物能够作用在中间神经元及肠肌间神经丛的5-HT4受体, 增加乙酰胆碱的释放, 从而诱导或加强患者生理运动[21]. 药物在全胃肠道均发挥协调、运作功能, 能够增加食道、胃以及小肠的运动功能, 促进消化系统排空. 西沙必利属于常用的5-HT4受体激动剂, 患者用药后能够有效的改善食道、胃、推进性运动, 并且能够对机体整个胃肠道-从食管到肛门括约肌均有显著的促动力作用[30]. 莫沙必利也是临床上使用较多的5-HT4受体激动剂, 药物能够加强并协调胃肠运动, 能够有效的防止食物滞留与反流. 他选择性的作用在上消化道, 对小肠和结肠不会产生明显的作用[34]. 替加色罗属于氨胍吲哚类化合物, 药物属于新一代5-HT4受体激动剂, 药物通过刺激内脏初级传入神经中的激动性或抑制性神经元而发挥上行性收缩、下行性松弛作用, 能够有效地促进结肠的转运, 保障机体胃肠道通畅. 我国学者进行的一次实验中[35]对84例RE患者资料进行分析, 将患者随机分为两组, 其中, 53例莫沙必利组口服5 mg莫沙必利, 每天4次, 31例奥美拉唑组口服20 mg奥美拉唑, 每天2次, 连续服用8 wk. 患者用药后呃逆、反酸、烧心等临床症状积分均明显减少, 两组患者治疗前、后差异不具有统计学意义(P<0.05), 两组间比较差异不具有统计学意义(P>0.05). McKinnell等[21]进行了一次实验, 实验中对131例RE患者分为两组, 观察组68例服用西沙比利联合法莫替丁治疗, 对照组仅采用法莫西丁治疗, 结果显示: 观察组总有效率为90.6%, 显著高于对照组的68.3%(P<0.05).

伊托必利是一种与现有药物机制不同的新型促胃肠动力药物, 临床上使用也越来越广泛[36]. 患者用药后, 药物以其独特的双重作用机制, 能够阻断多巴胺D2受体和抑制乙酰胆碱脂酶活性的协同作用, 不仅能够刺激乙酰胆碱释放, 还能够抑制药物降解, 从而发挥更强的促胃肠动力作用[37]. 该药物在RE患者中广为应用, 且效果理想[38].

2.2.3 胃动素受体激动剂: 胃动素受体激动剂从大的角度来说属于非肽类胃动力素受体激动剂, 患者用药后能够有效的增强胃窦动力. 用药后, 药物能够选择性的作用在胃、十二指肠, 而在结肠等器官中含量较少或不存在. 同时, 胃动素受体激动剂除了能够治疗RE外, 还能够有效的改善手术或糖尿病引起的胃轻瘫, 但是药物的临床治疗效果等尚需要进一步研究, 并且药物的不良反应也使得该药的临床运用受到限制.

2.3 微生态制剂 人体胃肠道是一个巨大的细菌库, 健康人的胃肠道栖息着大约400-500种菌群, 他们共同生长, 相互依赖和制约, 在人体构成微生态平衡. 如果这种平衡遭到破坏, 容易导致菌群失调, 从而引起相关疾病. 目前已有大量的研究证实长期应用PPI治疗RE会引起肠道菌群紊乱[34], 引起小肠细菌过增长, 腹泻, 腹痛等不适[39,40]. 而PPI标准治疗中联合微生态制剂可显著降低肠道菌群紊乱的发生率, 使患者不良反应发生率降低. 微生态制剂(microbioecological preparation)是近年来的热点药物, 根据微生态学原理, 利用宿主有益的正常微生物及代谢产物所制成, 能够调节机体生态, 保证微生态平衡, 提高宿主健康水平, 改善健康状态[41]. 目前, 胃肠道微生态制剂在临床上得到广泛应用, 常见的药物有: 益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)、合生元(snybiotics)等, 具体阐述如下.

2.3.1 益生菌: 益生菌是临床上使用较多的微生态制剂, 该药物和其他药物相比优势较多. 是指含活菌和/或包括菌体组分及代谢产物的生物制品, 药物在口腔或其他胃肠道黏膜表面吸收, 改善生物与酶的平衡, 并且能够刺激特异

创新盘点

本文对根据RE患者的症状、生活习惯、胃镜下表现等资料制定个体化治疗方案具有重要的意义, 旨在总结RE的常见治疗药物及其药理机制等, 以期为临床药物选择提供些许指导.

同行评价

RE是一个日益增长的威胁国人健康的常见疾病. 近年来针对此疾病药物治疗进展快但相关的综述性文章少有, 作者对RE的常见治疗药物进行了较为详细的综述, 对广大消化内科及其他相关领域医务工作者提供了有益的参考.

性或非特异性免疫[42]. 目前, 临床上常用的益生菌包括: 乳酸杆菌、肠球菌和双歧杆菌等. 其中, 乳酸杆菌已经成为成人和儿童中使用较多的益生菌微生物.

2.3.2 益生元: 益生元在临床上使用广泛, 药物从大的角度来说属于是一类非消化性物质[43]. 患者用药后, 药物能够作为底物被肠道正常菌群利用, 选择性的刺激肠内一种或几种已经存在的益生菌的生长和活性, 抑制有害细菌生长, 因此, 益生元对恢复肠道菌群生态平衡具有重要的作用. 该类物质通常是寡糖类, 如: 乳果糖、果寡糖、半乳糖等.

2.3.3 合生元: 合生元临床上又称之为合生素, 他是指益生菌和益生元的混合药物, 且药物中加入少许维生素和微量元素等, 既能够发挥益生菌的生理性细菌活性, 同时又能够选择性的增加该类菌的数量, 使得益生作用更加持久[44].

微生态制剂的作用机制相对比较复杂, 其机制尚不完全知晓, 可能的机制如下[45-48]: (1)酶作用. 患者使用微生态制剂时, 能够刺激机体内的肠黏膜乳糖酶的活性, 从而治疗渗透性腹泻, 并且通过产生相类似的酶来修饰毒素受体, 阻断或减少毒素与肠黏膜受体间的结合; (2)抗菌作用. 有益的生态菌群能够增强吞噬细胞的活性, 并且能刺激T淋巴细胞及B淋巴细胞的成熟, 提高机体的抗感染能力; (3)益生菌具备定殖性、排他性以及繁殖性, 药物能够在肠黏膜上皮细胞上形成一道生物学屏障, 提高上皮细胞的防御能力; (4)免疫作用. 微生态制剂能刺激宿主的免疫应答、增强体液免疫和细胞免疫, 从而提高机体的吞噬细胞活性及补体功能; (5)营养作用. 微生态制剂中的许多益生菌能够参与多种维生素代谢, 如: 维生素B等, 能够降低肠道pH值, 从而更加有利于铁、维生素D的吸收等.

2.4 药物的联合使用 RE的治疗除了单用PPI标准疗程8 wk外[49], 对于单一治疗疗效较差及难治性RE, 多采用联合治疗, 如PPI联合胃肠动力药物, 已在多个临床研究中证实效果优于单一疗法[50], 已经成为临床上常用的联合治疗方案. 但是与黏膜保护剂的联合应用研究较少, 仍需进一步的临床研究证实其临床疗效. 而RE除上述治疗方法外, 中药机制与西医药物的联合使用也得到广泛开展, 并取得阶段性进展, 属我国特有的治疗方式. 相关学者进行的实验中利用柴胡疏肝散治疗RE, 并取得理想的治疗效果. 临床研究中, 西药组早期能够在短时间内(一般2 wk作用)控制反流、反酸症状, 但是长时间应用的临床效果尚需进一步提高. 相反, 柴胡疏肝散早期对于反流、反酸等症状起效相对缓慢, 但长时间应用(4 wk)临床疗效得到增加, 且治疗效果相对稳定, 药物不良反应发生率相对较低[51]. 王彦等[52]进行的实验中采用中药联合西药治疗, 中药如半夏、黄连、黄芩、旋覆花、代赭石、竹茹、煅瓦楞、枳壳、木香、紫苏梗、甘草等, 实验结果显示: 中西医结合在RE患者中的临床有效率超过95.0%. 相关学者采用疏肝和胃颗粒联合西药治疗肝胃不和型食管反流病, 结果显示: 疏肝和胃颗粒联合西药能够减轻GERD胃镜下病变程度, 兴奋消化道平滑肌, 增加其张力, 从而抑制胃酸分泌, 促进组织再生, 加快黏膜组织的修复作用, 患者在用药过程中, 并未出现明显的药物不良反应, 药物安全性较高[53].

3 结论

RE是临床上发病率较高的消化系统疾病, 发病后临床症状显著, 给患者造成很大痛苦, 影响生活质量. 发病早期如果不采取积极有效的治疗将会诱发其他疾病, 严重者将可能演变为癌症. 药物治疗是RE最常用的治疗方法. 目前, 临床上针对RE的治疗药物种类较多, 疗效各有长处. 而药物的联合应用及制定患者个体化治疗方案已成为趋势, 这就要求临床医师对各类型药物的药理作用机制有着良好的理解, 结合患者症状、病史、生活习惯等选择合理的治疗方案, 且治疗时应注意药物的不良反应对患者的影响. 未来期望有更多的联合药物应用方面的研究, 为临床实践提供新的思路.

4 参考文献

1 Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Fonkalsrud L, Faulx AL, Khashab MA, Saltzman JR, Shaukat A, Wang A, Cash B, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1305-1310 [PMID: 25863867 DOI: 10.1016/j.gie.2015.02.021]

2 Wang Z, Shen L, Wang J, Shan B, Zhang L, Lu F, Guo X, Li X. Immunostimulatory effect of a composition isolated from white peony root

oral liquid in the treatment of radiation-induced esophagitis. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1010-1014 [PMID: 24137307]
3 Mizuno H, Matsuhashi N, Sakaguchi M, Inoue S, Nakada K, Higuchi K, Haruma K, Joh T. Recent effectiveness of proton pump inhibitors for severe reflux esophagitis: the first multicenter prospective study in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57: 233-238 [PMID: 26566310 DOI: 10.3164/jcbn.14-144]
4 Niaz SK, Quraishy MS, Taj MA, Abid S, Alam A, Nawaz AA, Ali Shah SH, Khan IM, Memon AR, Zuberi BF, Tayyab GN, Malik K, Mirza S, Abbas Z. Guidelines on gastroesophageal reflux disease. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 532-541 [PMID: 26028389]
5 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
6 Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016 Jun 3. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]
7 Sharma P, Katzka DA, Gupta N, Ajani J, Buttar N, Chak A, Corley D, El-Serag H, Falk GW, Fitzgerald R, Goldblum J, Gress F, Ilson DH, Inadomi JM, Kuipers EJ, Lynch JP, McKeon F, Metz D, Pasricha PJ, Pech O, Peek R, Peters JH, Repici A, Seewald S, Shaheen NJ, Souza RF, Spechler SJ, Vennalaganti P, Wang K. Quality indicators for the management of Barrett's esophagus, dysplasia, and esophageal adenocarcinoma: international consensus recommendations from the American Gastroenterological Association Symposium. *Gastroenterology* 2015; 149: 1599-1606 [PMID: 26296479 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.007]
8 Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 99-115 [PMID: 20520983]
9 Labenz J, Armstrong D, Leodolter A, Baldycheva I. Management of reflux esophagitis: does the choice of proton pump inhibitor matter? *Int J Clin Pract* 2015; 69: 796-801 [PMID: 25721889 DOI: 10.1111/ijcp.12623]
10 Szczesniak MM, Fuentealba SE, Zhang T, Cook IJ. Modulation of esophageal afferent pathways by 5-HT3 receptor inhibition. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 383-388, e293 [PMID: 23360084 DOI: 10.1111/nmo.12074]
11 Pirson F, Geubel A, Marot L. Late hypersensitivity to omeprazole and other proton pump inhibitors. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 301-303 [PMID: 23019809]
12 Orbelo DM, Enders FT, Romero Y, Francis DL, Achem SR, Dabade TS, Crowell MD, Geno DM, DeJesus RS, Namasivayam V, Adamson SC, Arora AS, Majka AJ, Alexander JA, Murray JA, Lohse M, Diehl NN, Fredericksen M, Jung KW, Houston MS, O'Neil AE, Katzka DA. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 146-162 [PMID: 24448652 DOI: 10.1007/s10620-013-3017-y]
13 Nagahama K, Nishio H, Yamato M, Takeuchi K. Orally administered L-arginine and glycine are highly effective against acid reflux esophagitis in rats. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR9-B15 [PMID: 22207112]
14 Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, Umegaki E, Iwakiri K. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240-251 [PMID: 26559637 DOI: 10.1111/apt.13461]
15 Yao DK, Chen H, Wang L, Li HW, Wang LX. Comparison of Intravenous plus Oral Pantoprazole Therapy and Oral Pantoprazole Alone for Preventing Gastrointestinal Bleeding in Acute Coronary Syndrome Patients with High Bleeding Risk. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 885-890 [PMID: 25837016 DOI: 10.1016/j.hlc.2015.02.020]
16 Mirzababaee M, Shafiei B, Seifollahi S, Motazdian M, Fatholahi L, Delavari S, Naghshine R, Baharfar N, Tabeie F, Javadi H, Assadi M, Asli IN. Management of gastrointestinal complaints in differentiated thyroid cancer patients treated with (131)I: comparison of the efficacy of pantoprazole, metoclopramide, and ondansetron - a randomized clinical trial. *Nuklearmedizin* 2014; 53: 186-189 [PMID: 24961816 DOI: 10.3413/Nukmed-0654-14-03]
17 Pawlik M, Pajdo R, Kwiecien S, Ptak-Belowska A, Sliwowski Z, Mazurkiewicz-Janik M, Konturek SJ, Pawlik WW, Brzozowski T. Nitric oxide (NO)-releasing aspirin exhibits a potent esophagoprotection in experimental model of acute reflux esophagitis. Role of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 75-86 [PMID: 21451212]
18 郑日男. 奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑对反流性食管炎患者症状缓解的比较研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2009; 18: 642-645
19 陆新良, 蔡建庭, 杜勤, 宋震亚, 钱可大. 泮托拉唑治疗反流性食管炎的疗效. 中国新药杂志 2003; 12: 295-297
20 Nagahara A, Suzuki T, Nagata N, Sugai N, Takeuchi Y, Sakurai K, Miyamoto M, Inoue K, Akiyama J, Mabe K, Konuma I, Kamada T, Haruma K. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1536-1547 [PMID: 24366288 DOI: 10.1007/s00535-013-0925-8]
21 McKinnell RM, Armstrong SR, Beattie DT, Fatheree PR, Long DD, Marquess DG, Shaw JP, Vickery RG. Discovery of TD-8954, a clinical stage 5-HT(4) receptor agonist with gastrointestinal prokinetic properties. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23: 4210-4215 [PMID: 23756062 DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.05.018]

22 Liu G, Wen J, Guo D, Wang Z, Hu X, Tang J, Liu Z, Zhou H, Zhang W. The effects of rabeprazole on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese healthy volunteers. *J Pharmacol Sci* 2016 Apr 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27245553 DOI: 10.1016/j.jphs.2016.04.016]

23 雷贝拉唑多中心临床协作组. 反流性食管炎患者的症状特征及雷贝拉唑治疗疗效的多中心评估. 中华消化杂志 2005; 25: 363-365

24 Sugimoto M, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Ban H, Otsuka T, Andoh A, Furuta T. Four-times-daily Dosing of Rabeprazole with Sitafloxacin, High-Dose Amoxicillin, or Both for Metronidazole-Resistant Infection with Helicobacter pylori in Japan. *Helicobacter* 2016 May 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27213463]

25 Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 78-87 [PMID: 27137875 DOI: 10.1111/apt.13649]

26 Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Muñoz JE, Grundling H, Persson T, Svedberg LE, Keeling N, Eklund S. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 48 [PMID: 27080034 DOI: 10.1186/s12876-016-0448-x]

27 Johnson DA, Le Moigne A, Li J, Pollack C, Nagy P. Analysis of Clinical Predictors of Resolution of Sleep Disturbance Related to Frequent Nighttime Heartburn and Acid Regurgitation Symptoms in Individuals Taking Esomeprazole 20 mg or Placebo. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 531-538 [PMID: 27074935]

28 Zia JK, Heitkemper MM. Upper Gastrointestinal Tract Motility Disorders in Women, Gastroparesis, and Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 239-251 [PMID: 27261896 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.003]

29 Sangnes DA, Søfteland E, Biermann M, Gilja OH, Thordarson H, Dimcevski G. [Gastroparesis - causes, diagnosis and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; 136: 822-826 [PMID: 27221182 DOI: 10.4045/tidsskr.15.0503]

30 Pasalar M, Nimrouzi M, Choopani R, Mosaddegh M, Kamalinejad M, Mohagheghzadeh A, Bagheri Lankarani K. Functional dyspepsia: A new approach from traditional Persian medicine. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6: 165-174 [PMID: 27222829]

31 Zhang CL, Geng CH, Yang ZW, Li YL, Tong LQ, Gao P, Gao YQ. Changes in patients' symptoms and gastric emptying after Helicobacter pylori treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4585-4593 [PMID: 27182168 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4585]

32 Hall W. Improving the safety of prescriptions of domperidone in primary care: implementing MHRA advice. *BMJ Qual Improv Rep* 2016; 5: u209711.w4039 [PMID: 27239307 DOI: 10.1136/bmjquality.u209711.w4039]

33 Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Namvijit S, Wantha O, Nanagara R. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology* (Oxford) 2016 May 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27179107]

34 Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68 [PMID: 26554916 DOI: 10.5056/jnm15116]

35 程红. 莫沙必利与奥美拉唑联合治疗反流性食管炎36例疗效观察. 临床消化病杂志 2009; 21: 185-186

36 Khan A, Iqbal Z, Khadra I, Ahmad L, Khan A, Khan MI, Ullah Z. Simultaneous determination of domperidone and Itopride in pharmaceuticals and human plasma using RP-HPLC/UV detection: Method development, validation and application of the method in in-vivo evaluation of fast dispersible tablets. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 121: 6-12 [PMID: 26773534 DOI: 10.1016/j.jpba.2015.12.036]

37 Choi MG, Rhee PL, Park H, Lee OY, Lee KJ, Choi SC, Seol SY, Chun HJ, Rew JS, Lee DH, Song GA, Jung HY, Jeong HY, Sung IK, Lee JS, Lee ST, Kim SK, Shin YW. Randomized, Controlled, Multicenter Trial: Comparing the Safety and Efficacy of DA-9701 and Itopride Hydrochloride in Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 414-422 [PMID: 26130637 DOI: 10.5056/jnm14117]

38 Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7371-7377 [PMID: 23326147 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371]

39 Kim KM, Kim BT, Lee DJ, Park SB, Joo NS, Kim YS, Kim KN. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 493-498 [PMID: 22416969 DOI: 10.3109/00365521.2012.668932]

40 Hegar B, Hutapea EI, Advani N, Vandenplas Y. A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole. *J Pediatr* (Rio J) 2013; 89: 381-387 [PMID: 23796359 DOI: 10.1016/j.jped.2012.12.005]

41 Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, Calderoni S, Grossi E, Morales MA, Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 183 [PMID: 27260271]

42 Patel B, Kumar P, Banerjee R, Basu M, Pal A, Samanta M, Das S. Lactobacillus acidophilus attenuates Aeromonas hydrophila induced cytotoxicity in catla thymus macrophages by modulating oxidative stress and inflammation. *Mol Immunol* 2016; 75: 69-83 [PMID: 27262084 DOI: 10.1016/j.molimm.2016.05.012]

43 Simonyte Sjödin K, Vidman L, Rydén P, West CE. Emerging evidence of the role of gut microbiota in the development of allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016 May 31. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27253486]
44 Madej JP, Bednarczyk M. Effect of in ovo-delivered prebiotics and synbiotics on the morphology and specific immune cell composition in the gut-associated lymphoid tissue. *Poult Sci* 2016; 95: 19-29 [PMID: 26527705 DOI: 10.3382/ps/pev291]
45 Akhter N, Wu B, Memon AM, Mohsin M. Probiotics and prebiotics associated with aquaculture: A review. *Fish Shellfish Immunol* 2015; 45: 733-741 [PMID: 26044743 DOI: 10.1016/j.fsi.2015.05.038]
46 Swanson HI. Drug Metabolism by the Host and Gut Microbiota: A Partnership or Rivalry? *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1499-1504 [PMID: 26261284 DOI: 10.1124/dmd.115.065714]
47 El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin Ther* 2015; 37: 954-967 [PMID: 25846319 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002]
48 Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 7885-7895 [PMID: 26306709 DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02404]
49 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 中华消化杂志 2014; 34: 649-661
50 谢子英, 赵亚刚. 奥美拉唑联合伊托必利治疗反流性食管炎的疗效分析. 临床军医杂志 2011; 39: 794-795
51 郭冬梅. 柴胡疏肝散治疗肝胃不和型胃食管反流病55例. 中国中医药现代远程教育 2012; 10: 18-19
52 王彦, 魏玮. 半夏泻心汤加减联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎的临床观察. 世界中西医结合杂志 2013; 8: 200-202
53 王学习, 路莉, 李少海, 千维娜, 王艳, 祁永福, 赵健雄. 疏肝和胃颗粒对反流性食管炎大鼠平滑肌细胞收缩和血浆胃泌素、胃动素等的影响. 中成药 2013; 35: 394-398

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.2996

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 2996-3001
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

血清胃泌素17在胃肠疾病诊断中的意义

穆亚娟, 冯义朝

背景资料
20世纪90年代初期, 日本学者三木一正倡导利用无创性血清胃蛋白酶原Ⅰ(pepsinogen Ⅰ, PG Ⅰ)、PG Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)-IgG进行胃癌人群筛查, 提高早期胃癌的检出率. 1990年, 芬兰学者Sipponen首创胃泌素17检测方法, 倡导四位一体全面评估胃黏膜功能状态.

穆亚娟, 冯义朝, 延安大学附属医院消化内科 陕西省延安市 716000

穆亚娟, 在读硕士, 主要从事早期胃癌的研究.

作者贡献分布: 本文综述由穆亚娟完成; 冯义朝审校.

通讯作者: 冯义朝, 主任医师, 716000, 陕西省延安市宝塔区北大街43号, 延安大学附属医院消化内科. fyc.2881001@163.com
电话: 0911-2881186

收稿日期: 2016-05-09
修回日期: 2016-06-08
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Significance of serum gastrin 17 in diagnosis of gastrointestinal diseases

Ya-Juan Mu, Yi-Chao Feng

Ya-Juan Mu, Yi-Chao Feng, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yi-Chao Feng, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, 43 North Srteet, Baota District, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. fyc.2881001@163.com

Received: 2016-05-09
Revised: 2016-06-08
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

Gastrin 17 (G17) is a polypeptide hormone secreted by gastrointestinal G cells, and it binds to cholecystokinin receptor (CCKR) to exert its biological function through signal transduction, stimulating the secretion of gastric acid and the growth of gastrointestinal mucosa. In recent years some studies suggest that G17 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis. Since serum G17 can provide some clues to the function of gastric mucosa and the presence of gastric cancer and precancerous disease, it is of great significance in the diagnosis of gastrointestinal diseases. However, serum G17 is affected not only by gastric factors such as the lesion, the degree of atrophy, and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, but also by extragastric and drug factors. In this article, we discuss the biological characteristics of G17, factors influencing serum G17 and the relationship between serum G17 and gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrin17; Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Atrophic gastritis; Influencing factors

Mu YJ, Feng YC. Significance of serum gastrin 17 in diagnosis of gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 2996-3001 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2996.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2996

摘要

血清胃泌素17(gastrin 17, G17)是由胃肠道G细胞分泌的多肽类激素, 其与胆囊收缩素受体(cholecystokinin receptor, CCKR)结合后通过一系列信号转导而发挥生物学效应, 主要参与刺激胃酸分泌及营养胃肠道黏膜, 近年来一些研究表明血清G17还有促进增殖和抑制凋亡的作用. 血清G17可以提示患者胃

同行评议者
郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

黏膜的功能状态, 用于胃癌及癌前疾病的筛查, 因此在胃肠疾病的诊断中具有重要意义. 但是血清G17不仅受病变部位、萎缩程度、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染等胃内因素的影响, 胃外因素和药物因素也是结果判定的重要影响因素. 本文就血清G17的生物特性、影响因素及其与胃肠疾病的关系几个方面作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃泌素17; 胃癌; 幽门螺杆菌; 萎缩性胃炎; 影响因素

核心提示: 胃泌素17(gastrin 17, G17)是胃黏膜“血清学活检”的内容之一, 他可以反映胃黏膜的功能状态, 在胃肠道肿瘤的发生发展中也具有重要作用. 但临床上影响血清G17的因素较多, 充分了解其影响因素有助于临床医师去伪存真, 正确解读胃黏膜“血清学活检”.

穆亚娟, 冯义朝. 血清胃泌素17在胃肠疾病诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 2996-3001 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/2996.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.2996

0 引言

近年来血清胃泌素17(gastrin 17, G17)、胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体等胃黏膜“血清学活检”指标凭借其低成本、简便易行、无创、可动态随访等特点, 在临床胃肠疾病的辅助诊断中受到广泛重视[1]. 目前, 血清G17常作为辅助因子与胃蛋白酶原、*H. pylori*抗体联合检测以提示胃黏膜的功能状态及胃癌的筛查, 但其自身的重要作用常常被忽视[2,3], 并且临床上影响血清G17结果的因素较多, 必须排除干扰因素, 才能对患者的胃功能做出客观正确的评价[4,5]. 但是关于此方面却少有文献详细阐述, 本文就血清G17的生物特性、影响因素及其与胃肠疾病的关系几个方面作一综述.

1 血清G17的生物特性

胃泌素是一种重要的胃肠道肽类激素, 于1905年由英国学者Edkins首先发现并命名. 胃泌素由位于胃窦及十二指肠近端黏膜的G细胞合成及分泌. 其合成经历了由胃泌素原、甘氨酸延伸型胃泌素到成熟胃泌素的阶段, 前两种胃泌素合成的中间产物是未酰胺化的胃泌素, 而成熟胃泌素是酰胺化的胃泌素, 人体中95%以上的活性胃泌素为α-酰胺胃泌素[6]. 酰胺化胃泌素包括G17、G34、G14、G6、G52、G71, 其中G17是胃窦中胃泌素的主要形式, 为进餐后血液中胃泌素的主要形式, G34是十二指肠中胃泌素的主要形式, 是介于两餐之间胃泌素的主要形式[7]. 胃泌素与胃泌素受体结合后通过一系列信号转导而发挥生物学效应. 胃泌素与胆囊收缩素具有相同的羧基末端五肽序列, 因此其受体与胆囊收缩素受体(cholecystokinin receptor, CCKR)完全相同, 故胃泌素受体也称CCKR. CCKR主要有CCK-A受体和CCK-B受体两种, 胃泌素主要通过与CCK-B受体结合发挥生物学效应[8]. 血清G17的生物活性主要有以下几点.

1.1 刺激胃酸分泌 血清G17在胃内发挥其泌酸作用的主要靶细胞是肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cell, ECL), 血清G17与ECL细胞膜上的CCK-B受体结合后, 使ECL细胞释放组胺, 再由组胺与邻近壁细胞膜上的H2受体结合, 从而刺激壁细胞分泌胃酸; 其次胃泌素也能与壁细胞膜上的CCK-B受体结合, 引起次要的胃酸分泌作用[9,10].

1.2 促进细胞增殖和抑制细胞凋亡 血清G17有营养胃肠道黏膜, 促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡的作用. 给予外源性胃泌素时大鼠消化道黏膜增厚, 而CCK-B受体基因敲除后, 大鼠的胃黏膜则变薄. 陶琴琴等[11]在对大鼠的研究中发现胃泌素与其特异性受体结合后, 引起胃黏膜增生, 尤其引起肠嗜铬样细胞过度增殖, 提示胃泌素对胃肠道的营养作用可能通过肠嗜铬样细胞介导发生.

血清G17不仅能促进正常胃肠道黏膜的生长, 而且对癌细胞生长及细胞恶性转化产生影响. Haigh等[12]研究发现在Barretts食管、食管腺癌等食管活检标本中高表达CCK-B受体, 且血清G17通过CCK-B受体刺激细胞增殖. 众多体内及体外实验[13-15]证实胃泌素可作为一种生长因子影响胃上皮细胞的增殖、分化, 胃癌细胞的浸润、转移. Konturek等[16]在对结直肠肿瘤患者的研究中发现肿瘤的组织和血浆样本中高表达胃泌素原和CCK-B受体. 众多研究[17-19]表明胃癌、结肠癌等肿瘤复合表达胃泌素和

研发前沿
由于地域不同、人群不同, 胃黏膜“血清学活检”确定的临床参考cut-off值往往存在一定差异, 而不同的cut-off值其诊断胃黏膜病变的敏感度、特异性存在较大差异, 因此各实验室应依据本地人群的资料建立各地区胃黏膜“血清学活检”指标的参考值.

相关报道
胃泌素的生物作用主要通过CCK受体介导, 有研究发现胃泌素mRNA在一些CCK受体阳性的小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌中有表达, 提示胃泌素可能作为这些肿瘤自分泌生长调节的指示指标. 因此对于过表达胃泌素受体的肿瘤, 可以给予胃泌素类似物作放射性标记, 从而用于肿瘤的诊断与治疗.

创新盘点
本文将影响血清胃泌素17的胃内因素、胃外因素及药物因素做一总结, 使广大临床医师分析检测结果时, 可以综合考虑, 全面评价, 充分理解其指标的临床意义.

胃泌素受体, 提出胃泌素的“自分泌环假说”与消化系肿瘤密切相关, 即消化系肿瘤细胞既能分泌胃泌素, 又能表达CCK-B受体, 胃泌素与细胞膜上的CCK-B受体结合, 促进消化道道肿瘤的发生发展.

1.3 其他 胃泌素能够促进胃肠道内胃蛋白酶、促胰液素、胰液、胆汁的分泌, 促进降钙素和胰岛素的释放, 也可以加强胃肠道运动和胆囊收缩[20].

2 血清G17的影响因素

2.1 血清G17与*H. pylori*感染 *H. pylori*在胃窦部生长引起的局部炎症影响了胃泌素的释放[21]. Farnbacher等[22]动物实验显示, 蒙古沙鼠感染野生型菌株B8后, 32 wk出现高胃泌素血症. 张忠等[23]的研究表明, *H. pylori*感染者血清G17水平高于未感染者, 差异具有统计学意义(P<0.01). 唐新华等[24]研究显示, 萎缩性胃炎中*H. pylori*阳性患者血清G17含量明显高于*H. pylori*阴性者, *H. pylori*根除后血清G17含量显著下降. 吴灵飞等[25]和徐小琴[26]的研究表明, 根除*H. pylori*后消化性溃疡尤其十二指肠溃疡患者胃泌素基因表达水平下降, 血清中G17也相应降低. 甄丽影等[27]研究表明在多灶萎缩性胃炎中, 随着萎缩程度的加重, *H. pylori*阳性率逐渐升高, 血清G17水平逐渐降低. 提示血清中G17不仅仅受*H. pylori*感染的影响, 其原因可能是*H. pylori*长期感染导致胃窦部G细胞数量减少, 从而引起G17降低的程度大于*H. pylori*释放的炎症介质使G17升高的程度[28]. 目前*H. pylori*感染引起高胃泌素血症的原因尚未完全明确, 可能是因为*H. pylori*感染释放尿素和产生氨使胃窦表面pH值升高, 破坏了胃酸对胃泌素的反馈作用, 从而使得胃窦G细胞释放胃泌素增加.也有可能是由于*H. pylori*产生空泡毒素[29]; *H. pylori*减少生长抑素释放; *H. pylori*刺激胃黏膜上皮细胞释放一系列细胞因子[30]等原因.

2.2 血清G17与性别、年龄 聂晓瑞等[31]的研究显示, 男性组与女性组血清G17水平差异有统计学意义(P<0.001), 女性组血清胃泌素水平明显高于男性组; 在不同年龄组中, 随年龄的增加, 血清G17水平逐渐升高, 但差异无统计学意义. 陈莫耶等[32]研究以60岁为界, 将研究对象划分为两个年龄组, 组间血清G17水平比较, 差异无统计学意义(P = 0.203); 而女性患者血清G17水平显著高于男性(P = 0.006). 张忠等[23]的研究显示男性组与女性组血清胃泌素水平差异无统计学意义; >60岁组与<40岁组、>40-50岁组和>50-60组相比, 血清胃泌素水平升高, 差异具有统计学意义, 分别为P<0.0l、P<0.01和P<0.05, 而后三者间差异均无显著性意义.

2.3 血清G17与病变部位 血清G17低值提示胃窦黏膜萎缩, 高值则提示胃体黏膜萎缩、胃窦炎症、糜烂、溃疡可能性大[33].

2.4 血清G17与质子泵抑制剂的应用 虽然行血清G17检查要求近2 mo未服用抑酸药, 但临床上患者在检验前服用抑酸药缓解上消化道症状的现象相当普遍. 尹作花等[34]的研究显示, 服用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)制剂组, 血清G17水平较对照组明显升高, 差异有统计学意义. Lundell等[35]的一项系统性回顾研究发现长期PPI治疗使患者血清G17水平升高至正常上限的1-3倍. Klotz等[36]研究显示, 奥美拉唑20 mg/d可使胃内pH值增高至4-6, 血清胃泌素可增加3-5倍甚至更高, 提示PPI所致的G17水平升高可能与其强大的抑酸作用相关. PPI通过抑制Na-K-ATP酶使胃酸分泌减少, 大大减弱了酸对胃窦部G细胞的抑制作用, 从而使G细胞分泌大量G17.

2.5 血清G17与肾衰及肾功能障碍 金鑫鑫等[37]和耿玉兰等[38]研究表明, 慢性肾功能不全患者的血清胃泌素水平高于健康对照人群. Urganci等[39]研究认为慢性肾功能不全时, 肾单位数量减少, 胃泌素排泄降低, 此为血清胃泌素升高的主要原因; 此外还由于肾小管病变对原尿中胃泌素的分解代谢作用减弱以及尿毒症的毒性内环境, 影响胃泌素的合成及分解机制, 使胃泌素合成增加, 分解减少, 而引起高胃泌素血症. 此外, 肾功能衰竭者胃酸分泌受抑制, 也可以通过负反馈机制使胃泌素分泌增加.

2.6 血清G17与糖尿病 柳亢宗等[40]对85例糖尿病患者和43例正常人进行了血清G17测定, 发现糖尿病患者血清G17水平高于正常人, 伴有植物神经病变者明显升高. Borg等[41]研究发现, 糖尿病伴有自主神经病变患者血清G17水平较无神经病变的明显升高(P = 0.007). 吴波等[42]研究发现单纯糖尿病组血清G17水平较正常对照组升高, 差异有统计学意义(P<0.05), 而糖尿病胃轻瘫组血清G17较正常对照组明显升高, P<0.01. 糖尿病患者血清G17升高, 可能是由

于: (1)生长抑素对胃泌素有强烈的抑制作用, 高血糖时, 生长抑素分泌减少, 其对胃泌素的抑制作用降低, 导致血中G17升高[43]; (2)高血糖可减少胃酸分泌, 胃内pH变化可导致胃泌素分泌增加; (3)糖尿病自主神经病变时, 胃酸分泌减少, 负反馈引起高胃泌素血症[40]; (4)糖尿病微血管病变常累及肾脏, 使胃泌素的降解及排泄减少, 从而产生高胃泌素血症[44]. 由于胃泌素对胃运动的净效应是使胃排空减慢, 因此糖尿病患者的高胃泌素血症, 可能导致胃排空障碍, 加重胃轻瘫症状.

2.7 血清G17与恶性贫血 由于自身抗体对壁细胞的破坏, 使胃酸分泌减少, 负反馈地引起G17水平升高, 恶性贫血常伴有胃酸缺乏及高胃泌素血症[5].

3 血清G17与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌

3.1 慢性萎缩性胃炎 在慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)中, 血清G17与胃黏膜萎缩部位及萎缩程度具有相关性. Cao等[45]在一项病例对照研究中发现胃窦萎缩组的血清G17比对照组低, 胃体萎缩组的血清G17比对照组高, 多灶性萎缩组的血清G17比对照组低, 但高于胃窦组.分析其原因可能为胃窦萎缩时, G细胞数量较少, G17合成降低; 胃体萎缩时, 泌酸细胞数量减少, 胃内处于低酸状态, 由胃泌素胃酸轴负反馈导致胃泌素升高. 范玉林等[46]研究将胃黏膜轻、中和重度萎缩组分别与正常对照组比较, 血清G17含量在胃黏膜轻度萎缩时显著增高, 中度萎缩时无显著差异, 重度萎缩时显著降低; 与正常对照组比较, G细胞数量在胃黏膜轻度萎缩时无显著差异. 而在胃黏膜中、重度萎缩时则显著降低.

3.2 消化性溃疡 陈莫耶等[32]研究发现在所有患者中, 与非萎缩性胃炎组相比, 胃溃疡组血清G17水平显著升高(P<0.05). 张忠等[23]通过对3906份血清样品的G17水平检测发现, 由正常者经浅表性胃炎至胃糜烂或溃疡, 血清G17水平进行性升高. 血清G17水平升高可能与胃黏膜存在炎症反应以及胃糜烂溃疡患者多伴有*H. pylori*感染相关.

3.3 胃癌 胃癌患者血清G17的水平与病变部位、临床分期、病理组织分型相关. 黄广建等[47]纳入164例胃癌患者, 分为胃窦癌组, 胃体癌组, 胃底、贲门癌组, 检测血清总胃泌素水平, 结果表明, 胃底、贲门癌的血清胃泌素水平远高于胃体癌、胃窦癌及正常对照组, 且随着胃癌临床分期越来越高; 胃体癌血清胃泌素水平组高于对照组, 胃窦癌组则低于对照组, 但两者差异无统计学意义. 胃底、贲门癌和胃体癌血清G17明显升高, 可能是由于癌组织大量破坏泌酸腺体和迷走神经末梢, 使胃酸分泌缺失, 血清胃泌素水平反馈性升高. Konturek等[48]测定72例胃癌组和77对照组的血清胃泌素, 结果发现, 胃癌组血清胃泌素高于对照组, 肠型胃癌组的高胃泌素血症患者明显多于弥散型、混合型胃癌组, 研究证实胃癌的发生发展中有胃泌素参与, 其对癌细胞的生长及恶性转化有一定的意义. 胃泌素与上消化道黏膜中的CCK-2受体具有高度亲和力, 结合后能够激活细胞增殖、抗凋亡、炎症反应等多种信号通路, 诱导酸分泌以及促进肿瘤发生[49]. Morton等[50]建立高胃泌素动物模型, 发现其胃黏膜细胞发生恶性转化. Takaishi等[51]在研究胃癌与*H. pylori*及胃泌素的关系时, 提出*H. pylori*感染是胃癌的启动因素, 而胃泌素是促进胃癌发展的重要因子.

应用要点

只有充分了解各因素及疾病对血清胃泌素17的影响, 才能排除干扰因素, 对患者的胃功能进行客观、正确的评价, 才能对胃黏膜"血清学活检"指标用于胃癌及癌前疾病筛查的敏感性和特异度进行正确的评价.

4 结论

血清G17不仅可以反映胃黏膜的功能状态, 其在胃肠道癌症的发生发展中亦起重要作用.在慢性胃炎、胃溃疡及胃癌中, 血清G17均有相应改变, 此为临床医师在胃肠疾病的诊断中提供了重要的血清学依据. 血清G17受*H. pylori*感染、性别、年龄、病变部位、PPI制剂、肾功能、糖尿病、恶性贫血等多种因素及疾病的影响, 临床医师在分析检测结果时, 应综合考虑, 全面评价, 充分理解其指标的临床意义.

5 参考文献

1 Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Rajpout Y, Hasandokht T. Screening of precancerous gastric lesions by serum pepsinogen, gastrin-17, anti-helicobacter pylori and anti- CagA antibodies in dyspeptic patients over 50 years old in Guilan Province, north of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7635-7638 [PMID: 25292040 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.18.7635]

2 Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, Ni H. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3599 [PMID: 27149493]

3 Sun L, Tu H, Liu J, Gong Y, Xu Q, Jing J, Dong N, Yuan Y. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population. *Scand J*

名词解释

胃黏膜“血清学活检”：利用血清标本检测胃黏膜细胞分泌的酶类、激素、黏液、胃酸、感染性反应因子及外源性抗原物质等以评价全胃黏膜的功能状态、感染情况及病变部位. 目前受到广泛关注且已实际应用的胃黏膜“血清学活检”指标主要包括PGⅠ、PGⅡ、胃泌素17、*H. pylori*-IgG.

Gastroenterol 2014; 49: 1164-1172 [PMID: 25157583 DOI: 10.3109/00365521.2014.950693]

4 Gong Y, Wang W, Li Y, Yuan Y. Serum Indicators Reflecting Gastric Function May Also Correlate with Other Extragastric Diseases. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 867495 [PMID: 26339238 DOI: 10.1155/2015/867495]

5 袁媛. 胃黏膜“血清学活检”临床应用现状与展望. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 221-125

6 杜鹃, 王秀琴. 胃泌素的生物活性及其信号传导通路. 解剖科学进展 2003; 9: 347-352

7 张宝林, 王嘉玺. 胃泌素及其受体的分子生物学研究进展. 国外医学分子生物学分册 2000; 22: 96-101

8 潘峻涛, 吴佩. 胃泌素在胃肠道肿瘤中的作用及其信号转导途径的研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2008; 13: 822-826

9 Chen D, Zhao CM, Dockray GJ, Varro A, Van Hoek A, Sinclair NF, Wang TC, Koh TJ. Glycine-extended gastrin synergizes with gastrin 17 to stimulate acid secretion in gastrin-deficient mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 756-765 [PMID: 10982770 DOI: 10.1053/gast.2000.16480]

10 Schubert ML. Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 479-485 [PMID: 26376477 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000213]

11 陶琴琴, 周丽雅, 邓凯, 李渊, 林三仁, 杨燕琳, 黄琛, 陈栋. 胃泌素对大鼠胃黏膜的影响. 中国微创外科杂志 2011; 11: 640-643

12 Haigh CR, Attwood SE, Thompson DG, Jankowski JA, Kirton CM, Pritchard DM, Varro A, Dimaline R. Gastrin induces proliferation in Barrett's metaplasia through activation of the CCK2 receptor. *Gastroenterology* 2003; 124: 615-625 [PMID: 12612900 DOI: 10.1053/gast.2003.50091]

13 Cui G, Takaishi S, Ai W, Betz KS, Florholmen J, Koh TJ, Houghton J, Pritchard DM, Wang TC. Gastrin-induced apoptosis contributes to carcinogenesis in the stomach. *Lab Invest* 2006; 86: 1037-1051 [PMID: 16894354 DOI: 10.1038/labinvest.3700462]

14 Subramaniam D, Ramalingam S, May R, Dieckgraefe BK, Berg DE, Pothoulakis C, Houchen CW, Wang TC, Anant S. Gastrin-mediated interleukin-8 and cyclooxygenase-2 gene expression: differential transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Gastroenterology* 2008; 134: 1070-1082 [PMID: 18395088 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.040]

15 唐卓斌, 刘为纹. 胃粘膜癌变过程中胃泌素、生长抑素蛋白表达及其意义. 中华消化杂志 2001; 21: 693-694

16 Konturek PC, Rembiasz K, Burnat G, Konturek SJ, Tusinela M, Bielanski W, Rehfeld J, Karcz D, Hahn E. Effects of cyclooxygenase-2 inhibition on serum and tumor gastrins and expression of apoptosis-related proteins in colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 779-787 [PMID: 16615003]

17 Soh UJ, Dores MR, Chen B, Trejo J. Signal transduction by protease-activated receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 191-203 [PMID: 20423334 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00705.x]

18 Fujimoto D, Hirono Y, Goi T, Katayama K, Yamaguchi A. Prognostic value of protease-activated receptor-1 (PAR-1) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) in gastric cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 847-854 [PMID: 18507028]

19 王云春, 郑侃侃, 谢文彪. 胃泌素及其受体与胃癌关系的研究进展. 国际外科学杂杂 2014; 41: 490-493

20 朱大年. 生理学(第七版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 175

21 赵艳, 谢渊, 汪苏, 陈娴, 周建奖. 幽门螺杆菌毒素相关蛋白A对胃泌素基因启动子的调控作用. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 502-506

22 Farnbacher M, Jahns T, Willrodt D, Daniel R, Haas R, Goesmann A, Kurtz S, Rieder G. Sequencing, annotation, and comparative genome analysis of the gerbil-adapted Helicobacter pylori strain B8. *BMC Genomics* 2010; 11: 335 [PMID: 20507619 DOI: 10.1186/1471-2164-11-335]

23 张忠, 孙丽萍, 宫月华, 张萌, 刘瑾, 王旭光, 袁媛. 胃黏膜癌变过程中血清胃泌素水平的变化及其影响因素的研究. 中国实用内科杂志 2006; 23: 1878-1880

24 唐新华, 张虹, 程玲, 于彭. 萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌感染与高胃泌素血症的关系. 中华消化内镜杂志 1997; 14: 309-310

25 吴灵飞, 王炳周, 冯家琳, 郑宗茂, 李国平, 张金池. 根除幽门螺杆菌对消化性溃疡合并胃炎及胃泌素的影响. 临床消化病杂志 2004; 16: 250-252

26 徐小琴. 根除幽门螺杆菌治疗对消化性溃疡患者血清胃泌素及胃泌素基因表达水平的影响研究. 河北医学 2013; 19: 339-341

27 甄丽影, 童玉梅, 赵堃, 李宝玲, 夏锐. 慢性多灶萎缩性胃炎患者胃酸分泌与Hp感染及血清胃泌素的关系. 现代生物学进展 2015; 15: 2736-2741

28 Magen E. Beneficial effect of sauna therapy on severe antihistamine-resistant chronic urticaria. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 182-183 [PMID: 24761711]

29 魏金文, 张尤历, 吴莺, 许静. CagA阳性幽门螺杆菌感染和血清胃泌素相关性探讨. 中华消化杂志 2004; 24: 245

30 Fukushima Y, Matsui T, Saitoh T, Ichinose M, Tateishi K, Shindo T, Fujishiro M, Sakoda H, Shojima N, Kushiyama A, Fukuda S, Anai M, Ono H, Oka M, Shimizu Y, Kurihara H, Nagai R, Ishikawa T, Asano T, Omata M. Unique roles of G protein-coupled histamine H2 and gastrin receptors in growth and differentiation of gastric mucosa. *Eur J Pharmacol* 2004; 502: 243-252 [PMID: 15476751 DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.09.013]

31 聂晓瑞, 周彤, 潘凯枫, 李文庆, 冯国双, 张阳, 张联, 游伟程. 血清胃泌素水平与幽门螺杆菌的关系. 中华预防医学杂志 2007; 14: 87-89

32 陈莫耶, 徐倩, 孙丽萍, 孙明军. 血清胃泌素17水平与胃癌及癌前疾病的相关性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 161-165

33 Nejadi-Kelarijani F, Roshandel G, Semnani S, Ahmadi A, Faghani B, Besharat S, Akhavan-Tabib A, Amiriani T. Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7433-7436 [PMID: 25227854 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.17.7433]

34 尹作花, 王立水, 张欣, 张旭华, 王玎, 董召刚, 王丽丽, 王顺, 杜鲁涛, 李娟, 刘慧, 王传新. 抑酸药对胃蛋白酶原和胃泌素17诊断胃癌的影响. 山东大学学报 2012; 50: 70-73

35 Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:

649-663 [PMID: 26177572 DOI: 10.1111/apt.13324]
36 Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 95: 2-8 [PMID: 15245569]
37 金鑫鑫, 袁柏思, 魏娟, 万海军, 李敏利, 郭美霞, 王彬, 张晓华. 慢性肾功能不全合并胃食管反流病患者血清尿素氮、血肌酐及24h pH值DeMeester评分与胃泌素的相关性. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 296-298
38 耿玉兰, 聂昭华. 肾脏疾病血清胃泌素含量及其与肾功能的关系. 河南医药信息 2000; 11: 8-9
39 Urganci N, Ozcelik G, Kalyoncu D, Geylani Gulec S, Akinci N. Serum gastrin levels and gastroduodenal lesions in children with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a single-center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 924-928 [PMID: 22569084 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543ee7]
40 柳亢宗, 陈红英. 糖尿病患者血清胃泌素异常及临床意义. 临床内科杂志 1995; 12: 42-43
41 Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
42 吴波, 杜强, 郑长春, 李倩. 胃泌素和生长抑素在糖尿病胃轻瘫中作用的的研究. 中国医科大学学报 2009; 38: 793-785
43 Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 270-279 [PMID: 17883973 DOI: 10.1007/s11894-007-0030-3]
44 吴会玲, 娄霞, 段立志, 尚国爱, 付晓燕. 糖尿病胃轻瘫患者血胃泌素、胃动素水平的观察. 临床荟萃 2014; 29: 800-801
45 Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis* 2007; 8: 15-22 [PMID: 17261130 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00271.x]
46 范玉林, 杨建民, 罗元辉, 郭德玉, 刘广元. 慢性萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌根除后胃黏膜G细胞数量和血清胃泌素含量的变化. 胃肠病学 2005; 10: 93-96
47 黄广建, 余枫, 王德昭. 胃癌患者血清胃泌素水平的变化及其作用. 上海医学 1999; 22: 36-37
48 Konturek SJ, Konturek PC, Bielanski W, Karczewska E, Zuchowicz M, Hartwich A, Rehfeld JF, Goetze JP, Hahn EG. Serum progastrin and its products, gastric acid secretion and serum pepsinogen I in gastric cancer. *Digestion* 2003; 68: 169-177 [PMID: 14671424 DOI: 10.1159/000075553]
49 Copps J, Murphy RF, Lovas S. The production and role of gastrin-17 and gastrin-17-gly in gastrointestinal cancers. *Protein Pept Lett* 2009; 16: 1504-1518 [PMID: 20001914 DOI: 10.2174/092986609789839269]
50 Morton M, Prendergast C, Barrett TD. Targeting gastrin for the treatment of gastric acid related disorders and pancreatic cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 201-205 [PMID: 21397342 DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.003]
51 Takaishi S, Tu S, Dubeykovskaya ZA, Whary MT, Muthupalani S, Rickman BH, Rogers AB, Lertkowit N, Varro A, Fox JG, Wang TC. Gastrin is an essential cofactor for helicobacter-associated gastric corpus carcinogenesis in C57BL/6 mice. *Am J Pathol* 2009; 175: 365-375 [PMID: 19556515 DOI: 10.2353/ajpath.2009.081165]

同行评价

本文介绍了慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌引起血清胃泌素17变化的理论依据, 并且详细分析了临床上影响血清胃泌素17结果的多种因素, 有助于临床医师对胃肠疾病做出正确的诊断及客观解读胃黏膜“血清学活检”.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3002

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3002-3008
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

PI3K信号通路在急性胰腺炎发病机制中的研究进展

刁花玉, 邵建国, 卞兆连, 陈 琳, 居林玲, 张 玉

背景资料
目前人们对急性胰腺炎发病机制的认识仍不够深入, 临床治疗方法因此得不到丰富, 本文介绍当前研究较热门的磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)在该病发病机制中所扮演的角色.

刁花玉, 邵建国, 卞兆连, 张玉, 南通大学附属南通第三医院消化内科 江苏省南通市 226006

陈琳, 居林玲, 南通大学附属南通第三医院检验科 江苏省南通市 226006

刁花玉, 在读硕士, 主要从事急性胰腺炎的研究.

作者贡献分布: 选题由邵建国与卞兆连完成; 资料查阅与撰写由刁花玉完成; 陈琳、居林玲及张玉修改.

通讯作者: 邵建国, 副教授, 主任医师, 博士生导师, 226006, 江苏省南通市青年中路99号, 南通大学附属南通第三医院消化内科. shaojianguo4144@163.com
电话: 0513-85116067

收稿日期: 2016-04-30
修回日期: 2016-05-29
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-07-08

Role of phosphoinositide-3 kinase signaling pathways in pathogenesis of acute pancreatitis

Hua-Yu Diao, Jian-Guo Shao, Zhao-Lian Bian, Lin Chen, Lin-Ling Ju, Yu Zhang

Hua-Yu Diao, Jian-Guo Shao, Zhao-Lian Bian, Yu Zhang, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China

Lin Chen, Lin-Ling Ju, Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jian-Guo Shao, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Nantong University, 99 Qingnian Middle Road, Nantong 226006, Jiangsu Province, China. shaojianguo4144@163.com

Received: 2016-04-30
Revised: 2016-05-29
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-07-08

Abstract

Acute pancreatitis (AP) as a common acute disease poses a great threat to people's health. According to statistics, about one-fifth of cases develop acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction, which result in high mortality. The early understanding of the pathogenesis of this disease is limited to an inflammatory response resulting in autodigestion, edema, hemorrhage and necrosis of pancreatic tissue after the abnormal activation of trypsin. In recent years, researchers have focused their research on the role of immune inflammatory response in the pathogenesis of AP. Here we discuss the relationship between the immune inflammation and PI3K signaling pathways in AP.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Pathogenesis; Immune inflammation; Phosphoinositide-3 kinase; Signaling pathways

Diao HY, Shao JG, Bian ZL, Chen L, Ju LL, Zhang Y. Role of phosphoinositide-3 kinase signaling pathways in pathogenesis of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3002-3008 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3002.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3002

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)作为临

同行评议者
孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

床上常见的急性病症之一, 对人们健康的危害性极大. 调查显示约1/5的病例会发展至急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍阶段, 伴随高死亡率. 早期学者们对该病发病机制的认识仅限于胰酶在胰腺内被异常激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应. 近年来, 随着医学界对该病重视程度的增高, 研究逐渐深入, 方向集中于其发病过程中的免疫炎症反应, 以下对其中研究比较热门的磷脂酰肌醇-3激酶信号通路与AP免疫炎症之间的关系作一阐述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 发病机制; 免疫炎症; 磷脂酰肌醇-3激酶; 信号通路

核心提示: 磷脂酰肌醇-3激酶(phospho inositide-3 kinase, PI3K)参与炎症反应, 在急性胰腺炎相关免疫炎症的发病机制方面, 磷酸化的PI3K产物的积累可能导致胰蛋白酶原的激活, 也有可能通过调节胞内cAMP浓度来影响该病的发生发展.

刁花玉, 邵建国, 卞兆连, 陈琳, 居林玲, 张玉. PI3K信号通路在急性胰腺炎发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3002-3008 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3002.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3002

0 引言

长期以来, 胰腺腺泡细胞中消化酶原的过早激活导致胰腺组织的自身病理性消化被认为是急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发生发展的关键初始事件[1,2], 近年来研究者们纷纷致力于探讨胞内酶原激活的生化机制, 包括病理钙信号的传导、早期核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的激活、自我吞噬、氧化应激等[3-7]. 胞内消化酶原激活会导致细胞坏死及局部炎症反应, 这一过程随着时间的推移会呈现出自我修复的现象[8]. 但是, 持续的炎症刺激将会促使胰腺自身甚至其他靶器官并发症的发生, 最终导致器官功能障碍, 使得该病死亡率居高不下. 近来实验及临床数据表明, AP的炎症反应在局部及系统性损伤的发病机制中起至关重要的作用, 并且是该疾病严重程度的决定性因素[9,10]. 由此, 一系列实验性抗炎症方法应运而生, 从敲除细胞因子受体相关基因[11], 到中和细胞因子、趋化因子、黏附分子或其他介质[12-14]; 从阻止中性粒细胞的招募[15], 到补体抑制[16]等, 都能明显降低AP的死亡率. 尽管大量的实验研究更新丰富了我们对AP免疫炎症方面发病机制的认知, 但是其结果并没有给临床治疗方法带来很大的帮助. 所以, 近来人们又将目光锁定于与该病免疫炎症机制方面有联系的一些信号通路, 其中, 我们选择当前比较热门的一条信号通路磷脂酰肌醇-3激酶(phospho inositide-3 kinase, PI3K)来对其结构和功能以及在炎症发展过程中的机制作进一步阐述.

研发前沿
目前急性胰腺炎免疫炎症方面的发病机制尚待进一步研究, PI3Ks作为其中之一, 其具体作用途径仍需深入了解.

1 PI3K的分类及其结构

PI3K/Akt通路广泛存在细胞中, 是参与细胞生长、增殖、分化调节的信号传导通路[17]. PI3K是一类参与细胞内信号转导的酶类, 他们本身具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶的活性, 也具有磷脂酰肌醇激酶的活性, 而后者被研究得更多. PI3K可分为3类, 其结构与功能各异. 其中研究最广泛的为Ⅰ类PI3K, 此类PI3K为异源二聚体, 由一个调节亚基和一个催化亚基组成. 调节亚基含有SH2和SH3结构域, 与含有相应结合位点的靶蛋白相作用. Ⅰ类PI3K又可进一步分为两个亚组: ⅠA和ⅠB. ⅠA亚组包含PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ, 分别由共同的调节亚基p85和p110α、p110β、p110δ 3种特定的催化亚基组成[18]. 其中, PI3Kα是激活胰岛素受体酪氨酸激酶的特定上游序列[19], PI3Kδ常作为酪氨酸激酶受体的下游序列, T细胞、B细胞受体, 自然杀伤性受体, Fc受体及Toll样受体被激活时, PI3Kδ会被特定招募到免疫细胞中发挥作用[20,21], 而PI3Kβ却更多的被G蛋白偶联受体激活[22]. IB组仅含有PI3Kγ, 他是由调节亚基p84/p87或p101和催化亚基p110γ组成. PI3Kγ通过直接绑定G蛋白βγ亚基激活信号, 也可被Ras蛋白激活[23]. 此外, 他们的组织分布也有很大不同, PI3Kα和PI3Kβ广泛分布于各组织中, PI3Kγ和PI3Kδ仅限于白细胞表达[24-27]. 当然, 也有报道称在心脏、内皮组织、乳腺及胰腺中发现PI3Kγ的表达[28,29]. 而PI3Kδ也被发现在神经元、黑色素瘤和乳腺癌细胞中表达[30]. 近几年, 对探讨Ⅱ类和Ⅲ类

相关报道
Xu等及Abliz等均详细的阐述了PI3K/Akt信号通路对胰腺炎的调节过程.

PI3K与癌症的关系进而研制抗癌药物的研究较为热门[31,32], 但其具体机制研究还不够成熟, 在这里就不展开叙述.

2 PI3Ks在胞内炎症反应和炎性疾病中发挥的作用研究

随着基因学手段的发展和PI3Ks各种亚型抑制药物的出现, PI3Ks参与炎症反应的过程被越来越多的研究者们研究. 敲除*PI3Kα*和*PI3Kβ*基因会使小鼠胚胎致死[33], 而*PI3Kδ*和*PI3Kγ*基因敲除小鼠是有生命活力的, 并且仅在先天和获得性免疫反应方面与野生小鼠有差异[34,35]. 研究[36]表明, PI3Kδ和PI3Kγ很多方面发挥协同作用, 例如: 内皮细胞中的PI3Kγ和PI3Kδ信号会共同参与调节中性粒细胞黏附到发炎血管壁的过程. 在炎症聚集部位, PI3Kγ和PI3Kδ共同调节活性氧产物, 这一过程初始是由PI3Kγ诱导激活, 随后由PI3Kδ介导放大. *PI3Kγ*基因敲除小鼠体内中性粒细胞和巨噬细胞迁移速度减慢, 这种反应通过fMLPs、C5a, 或白介素-8等G蛋白偶联受体起作用[37]. 而PI3Kδ在中性粒细胞定向运动方面表现出特定的调节作用[29]. 除了对中性粒细胞和巨噬细胞起作用外, PI3Ks还参与调节肥大细胞和嗜酸性粒细胞胞内的基本功能. PI3Kδ抑制剂能减弱被(Ig)E刺激的肥大细胞的脱颗粒作用及细胞因子的释放, 并且可以减轻被IgE和抗原注射诱导的模型鼠的被动皮肤过敏反应[38]. 同样的, PI3Kγ抑制剂可减轻腺苷诱导的肥大细胞脱颗粒并降低对被动系统性速发型过敏反应的抵抗性[39]. 此外, PI3Kγ也会参与嗜酸性粒细胞聚集过程及过敏原诱导的嗜酸粒细胞性气道炎症和气道重塑[40]. 而又有研究者提出, PI3Kγ和PI3Kδ对T细胞发育至关重要, 这一论点通过观察基因敲除小鼠的外周血T淋巴细胞数量减少及胸腺中$CD4^+CD8^+$双阳性细胞比率下降得以证实. 而进一步研究证实, PI3Kδ对$CD4^+$ T细胞的成熟和分化以及B细胞的成熟和激活起作用[22,27,24]. 与这些结果相一致, PI3Kγ和PI3Kδ抑制剂在对抗临床各种恶性血液病尤其是淋巴瘤的细胞增殖方面显现出一定的研究价值[41].

除了对细胞的作用, PI3K信号通路在许多自身免疫性和过敏性疾病中也会涉及, 他在炎症的发生和发展起着至关重要的作用. 例如: 敲除*PI3Kγ*基因或者使用其抑制剂会明显降低系统性红斑狼疮[42]的发生率及严重性; 类风湿性关节炎模型动物在使用同样的方法后发现体内肿瘤坏死因子α减少[43]; 与对细胞的作用一致, 抑制*PI3Kγ*基因可减轻由白蛋白诱导的哮喘模型动物肺内白细胞浸润, 气道高反应性及气道重塑[44]. 抑制骨关节炎模型动物体内PI3Kδ表达可减弱炎症的发展及骨和软骨的侵蚀程度[45]. 此外, 有研究[46]证实, 一种PI3Kγ和PI3Kδ的双重抑制剂-TG100-115, 运用到心肌梗死动物模型上可以缩小心肌梗死的范围以及维护心肌的功能.

3 PI3Ks在AP中发挥的作用研究

有关PI3Ks在胰腺腺泡细胞中的生理作用知之甚少. PI3Ks在AP的发病机制中发挥的作用首次在Singh等[47]的一项研究中被提及, 研究者在两种AP模型动物(一种通过雨蛙肽诱导, 一种通过胆胰管逆行注射)上分别使用PI3K两种亚型的抑制剂-渥曼青霉素和LY294002. 结果发现, 对雨蛙肽诱导的模型而言, 渥曼青霉素抑制早期胰蛋白酶原的激活, 这与细胞内组织蛋白酶的再分布及溶酶体水解酶与消化酶原的共区域化作用减弱有关. 此外, 胰腺水肿的程度, 胰腺内中性粒细胞的浸润, 腺泡细胞的坏死和高淀粉酶血症在这种模型上也明显减轻. 同样, 在胆胰管逆行注射钠牛磺胆酸盐的大鼠AP模型上, 渥曼青霉素同样可以降低胰蛋白酶和髓过氧化物酶活性, 腺泡坏死也得以减轻. 研究证实, 渥曼青霉素和LY294002对胰腺的保护作用并不会影响腺泡细胞的骨架构成. 此外, 研究者还进一步设计实验证实在胰蛋白酶原激活的过程中发挥主要作用的是Ⅲ类PI3K, Ⅰ类PI3K并未涉及, 因为在使用以上两种抑制剂后, Ⅲ类PI3K表达产物水平明显下降. 因此, 研究者提出AP发生时胰蛋白酶原的激活很可能是磷酸化的Ⅲ类PI3K产物的不断积累所引起.

随后的研究则更深一步的分析了PI3Kγ在急性胰腺炎的发病机制所扮演的角色. Gukovsky等[48]用*PI3Kγ*基因敲除小鼠和PI3K抑制剂研究PI3K对CCK处理过的胰腺腺泡细胞的作用, 结果表明不管是基因敲除还是使用PI3K抑制剂均能通过抑制胞内钙释放

和胞外钙流入大幅度减弱胰腺腺泡钙离子反应. 随后, 该研究小组又证实PI3Kγ通过抑制肌浆网的钙-ATP酶来调节腺泡细胞内的钙信号. 除此之外, PI3Kγ也会调节胰蛋白酶原激活, 这或许也是其调节钙信号作用的体现. 研究还发现, PI3Kγ可以促进NF-κB的激活, 这一结果与之前Singh等的研究结果并不相符. Lupia等[49]通过雨蛙肽和CDE饮食的方法制造小鼠AP模型, 结果发现, *PI3Kγ*基因敲除小鼠腺泡细胞坏死程度明显较未敲除小鼠减轻, 而对于雨蛙肽诱导的AP小鼠而言, 这一结果在诱导剂处理6 h后就会显现, 而此时中性粒细胞浸润并不明显. 在雨蛙肽处理13 h后, PI3Kγ敲除小鼠的腺泡细胞内中性粒细胞浸润也明显下降. 该研究团队还发现*PI3Kγ*基因敲除小鼠凋亡腺泡细胞数量增多, 这也进一步证明细胞凋亡在急性胰腺炎中是起保护作用的. 而对于CDE饮食诱导的AP小鼠而言, 敲除*PI3Kγ*基因除了会减轻腺泡细胞的坏死、中性粒细胞的浸润, 作为AP发展的靶器官, 肺损伤的程度也被发现较未基因敲除小鼠减轻, 死亡率也随之下降. 最近, Yang等[50]的研究也证实, PI3K-Akt信号通路可以通过雌激素介导来减轻雨蛙肽诱导的小鼠的肺损伤程度, 间接验证Lupia等的研究成果.

当然, PI3Kγ还被证实可通过制约PKA和各种磷酸二酯酶活力, 控制PKA介导的负反馈, 从而促进cAMP的降解, 调节胞内cAMP浓度[51,52]. 因此可以推测PI3Kγ极有可能通过对胞内cAMP浓度的调节来影响AP的发生发展.

4 结论

目前AP的发病机制还没有完全阐述清楚, 各种致病因素导致胰酶原过度激活、胰酶入血是其启动因素; 坏死物质激活免疫系统, 释放大量CK及炎性介质, 是AP病情失控的关键环节; 全身血循环障碍, 组织的缺血坏死, 诱发SIRS及MOF是AP导致死亡的主要原因. 另外, 细胞凋亡学说、胰腺腺泡内钙超载学说也在AP发病过程中受到重视. 然而其机制复杂多样, 使得临床治疗成为一个困扰临床医师的难题. 目前PI3K/Akt信号途径在AP中的研究, 可能由于模型动物和用药剂量的不同使实验结果出现差异. 但是研究PI3K/Akt信号途径在AP及其并发症中的作用, 有助于进一步了解炎性反应及细胞凋亡等生理、病理现象在其发病中的作用, 进而为临床治疗提供新的靶点.

创新盘点

不同于早期胰酶异常激活学说, 本文从免疫炎症的角度阐述PI3Ks在急性胰腺炎中所发挥的作用.

5 参考文献

1 Neuhöfer P, Liang S, Einwächter H, Schwerdtfeger C, Wartmann T, Treiber M, Zhang H, Schulz HU, Dlubatz K, Lesina M, Diakopoulos KN, Wörmann S, Halangk W, Witt H, Schmid RM, Algül H. Deletion of IκBα activates RelA to reduce acute pancreatitis in mice through up-regulation of Spi2A. *Gastroenterology* 2013; 144: 192-201 [PMID: 23041330 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.058]

2 Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 507-515 [PMID: 22885948 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283567f52]

3 Awla D, Zetterqvist AV, Abdulla A, Camello C, Berglund LM, Spégel P, Pozo MJ, Camello PJ, Regnér S, Gomez MF, Thorlacius H. NFATc3 regulates trypsinogen activation, neutrophil recruitment, and tissue damage in acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1352-1360.e1-e7 [PMID: 22841788 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.098]

4 Li G, Wu X, Yang L, He Y, Liu Y, Jin X, Yuan H. TLR4-mediated NF-κB signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis. *Int J Mol Med* 2016; 37: 99-107 [PMID: 26719855 DOI: 10.3892/ijmm.2015.2410]

5 Singh P, Garg PK. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Indian J Gastroenterol* 2016 May 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27206712 DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y]

6 Windisch O, Heidegger CP, Giraud R, Morel P, Bühler L. Thoracic epidural analgesia: a new approach for the treatment of acute pancreatitis? *Crit Care* 2016; 20: 116 [PMID: 27141977 DOI: 10.1186/s13054-016-1292-7]

7 Zhuang X, Shen J, Jia Z, Wu A, Xu T, Shi Y, Xu C. Anti-B7-H3 monoclonal antibody ameliorates the damage of acute experimental pancreatitis by attenuating the inflammatory response. *Int Immunopharmacol* 2016; 35: 1-6 [PMID: 27003113 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.013]

8 Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152 [PMID: 18191686 DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60107-5]

9 Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1199-1209.e4 [PMID: 23622129 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.007]

10 Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872 [PMID: 20556831]

11 Montero-Melendez T, Gobbetti T, Cooray SN,

应用要点

研究PI3Ks在急性胰腺炎及其并发症中的作用, 有助于进一步了解该病的炎症反应及细胞凋亡机制, 进而为临床治疗提供新的靶点.

Jonassen TE, Perretti M. Biased agonism as a novel strategy to harness the proresolving properties of melanocortin receptors without eliciting melanogenic effects. *J Immunol* 2015; 194: 3381-3388 [PMID: 25725103 DOI: 10.4049/jimmunol.1402645]

12 Yan C, Guan F, Shen Y, Tang H, Yuan D, Gao H, Feng X. Bigelovii A Protects against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Blocking NF-κB and CCAAT/Enhancer-Binding Protein δ Pathways. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 9201604 [PMID: 27194827 DOI: 10.1155/2016/9201604]

13 Jia Z, Nallasamy P, Liu D, Shah H, Li JZ, Chitrakar R, Si H, McCormick J, Zhu H, Zhen W, Li Y. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF-alpha-induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing IKBα/NF-κB signaling pathway. *J Nutr Biochem* 2015; 26: 293-302 [PMID: 25577468 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.11.008]

14 Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* 2015; 8: 77 [PMID: 26733801 DOI: 10.3389/fnmol.2015.00077]

15 Jädert C, Petersson J, Massena S, Ahl D, Grapensparr L, Holm L, Lundberg JO, Phillipson M. Decreased leukocyte recruitment by inorganic nitrate and nitrite in microvascular inflammation and NSAID-induced intestinal injury. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 683-692 [PMID: 22178413 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.018]

16 Olivar R, Luque A, Cárdenas-Brito S, Naranjo-Gómez M, Blom AM, Borràs FE, Rodriguez de Córdoba S, Zipfel PF, Aran JM. The Complement Inhibitor Factor H Generates an Anti-Inflammatory and Tolerogenic State in Monocyte-Derived Dendritic Cells. *J Immunol* 2016; 196: 4274-4290 [PMID: 27076676 DOI: 10.4049/jimmunol.1500455]

17 Li Z, Ma B, Lu M, Qiao X, Sun B, Zhang W, Xue D. Construction of network for protein kinases that play a role in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 607-613 [PMID: 23211373 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826dc2b2]

18 Yart A, Laffargue M, Mayeux P, Chretien S, Peres C, Tonks N, Roche S, Payrastre B, Chap H, Raynal P. A critical role for phosphoinositide 3-kinase upstream of Gab1 and SHP2 in the activation of ras and mitogen-activated protein kinases by epidermal growth factor. *J Biol Chem* 2001; 276: 8856-8864 [PMID: 11134009 DOI: 10.1074/jbc.M006966200]

19 Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME, Zunder ER, Goldenberg DD, Williams O, Loewith R, Stokoe D, Balla A, Toth B, Balla T, Weiss WA, Williams RL, Shokat KM. A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110alpha in insulin signaling. *Cell* 2006; 125: 733-747 [PMID: 16647110 DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.035]

20 Fruman DA. Phosphoinositide 3-kinase and its targets in B-cell and T-cell signaling. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 314-320 [PMID: 15134780 DOI: 10.1016/j.coi.2004.03.014]

21 Chen K, Iribarren P, Gong W, Wang JM. The essential role of phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) in regulating pro-inflammatory responses and the progression of cancer. *Cell Mol Immunol* 2005; 2: 241-252 [PMID: 16274621]

22 Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. Essential roles of PI(3)K-p110beta in cell growth, metabolism and tumorigenesis. *Nature* 2008; 454: 776-779 [PMID: 18594509 DOI: 10.1038/nature07091]

23 Germena G, Hirsch E. PI3Ks and small GTPases in neutrophil migration: two sides of the same coin. *Mol Immunol* 2013; 55: 83-86 [PMID: 23137593 DOI: 10.1016/j.molimm.2012.10.004]

24 Wymann MP, Sozzani S, Altruda F, Mantovani A, Hirsch E. Lipids on the move: phosphoinositide 3-kinases in leukocyte function. *Immunol Today* 2000; 21: 260-264 [PMID: 10939787]

25 Foster JG, Blunt MD, Carter E, Ward SG. Inhibition of PI3K signaling spurs new therapeutic opportunities in inflammatory/autoimmune diseases and hematological malignancies. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 1027-1054 [PMID: 23023033 DOI: 10.1124/pr.110.004051]

26 Fougerat A, Gayral S, Malet N, Briand-Mesange F, Breton-Douillon M, Laffargue M. Phosphoinositide 3-kinases and their role in inflammation: potential clinical targets in atherosclerosis? *Clin Sci* (Lond) 2009; 116: 791-804 [PMID: 19397491 DOI: 10.1042/cs20080549]

27 Ghigo A, Damilano F, Braccini L, Hirsch E. PI3K inhibition in inflammation: Toward tailored therapies for specific diseases. *Bioessays* 2010; 32: 185-196 [PMID: 20162662 DOI: 10.1002/bies.200900150]

28 Ghigo A, Li M. Phosphoinositide 3-kinase: friend and foe in cardiovascular disease. *Front Pharmacol* 2015; 6: 169 [PMID: 26321955 DOI: 10.3389/fphar.2015.00169]

29 Xie Y, Abel PW, Kirui JK, Deng C, Sharma P, Wolff DW, Toews ML, Tu Y. Identification of upregulated phosphoinositide 3-kinase γ as a target to suppress breast cancer cell migration and invasion. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1454-1462 [PMID: 23500535 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.03.001]

30 Brazzatti JA, Klingler-Hoffmann M, Haylock-Jacobs S, Harata-Lee Y, Niu M, Higgins MD, Kochetkova M, Hoffmann P, McColl SR. Differential roles for the p101 and p84 regulatory subunits of PI3Kγ in tumor growth and metastasis. *Oncogene* 2012; 31: 2350-2361 [PMID: 21996737 DOI: 10.1038/onc.2011.414]

31 Falasca M, Maffucci T. Regulation and cellular functions of class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem J* 2012; 443: 587-601 [PMID: 22507127 DOI: 10.1042/bj20120008]

32 Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 329-341 [PMID: 20379207 DOI: 10.1038/nrm2882]

33 Bi L, Okabe I, Bernard DJ, Nussbaum RL. Early embryonic lethality in mice deficient in the p110beta catalytic subunit of PI 3-kinase. *Mamm Genome* 2002; 13: 169-172 [PMID: 11919689 DOI: 10.1007/s00335-001-2123-x]

34 Okkenhaug K, Bilancio A, Farjot G, Priddle H, Sancho S, Peskett E, Pearce W, Meek SE, Salpekar A, Waterfield MD, Smith AJ, Vanhaesebroeck B. Impaired B and T cell antigen receptor signaling in p110delta PI 3-kinase mutant mice. *Science* 2002; 297: 1031-1034 [PMID: 12130661 DOI: 10.1126/science.1073560]

35 Bi L, Okabe I, Bernard DJ, Wynshaw-Boris A, Nussbaum RL. Proliferative defect and embryonic lethality in mice homozygous for a deletion in the p110alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 10963-10968 [PMID: 10196176]

36 Puri KD, Doggett TA, Douangpanya J, Hou Y, Tino WT, Wilson T, Graf T, Clayton E, Turner M, Hayflick JS, Diacovo TG. Mechanisms and implications of phosphoinositide 3-kinase delta in promoting neutrophil trafficking into inflamed tissue. *Blood* 2004; 103: 3448-3456 [PMID: 14751923 DOI: 10.1182/blood-2003-05-1667]

37 Wang C, Jin R, Nanda A, Yan J, Li G. Platelet PI3Kγ Contributes to Carotid Intima-Media Thickening under Severely Reduced Flow Conditions. *PLoS One* 2015; 10: e0129265 [PMID: 26053836 DOI: 10.1371/journal.pone.0129265]

38 Ali K, Camps M, Pearce WP, Ji H, Rückle T, Kuehn N, Pasquali C, Chabert C, Rommel C, Vanhaesebroeck B. Isoform-specific functions of phosphoinositide 3-kinases: p110 delta but not p110 gamma promotes optimal allergic responses in vivo. *J Immunol* 2008; 180: 2538-2544 [PMID: 18250464]

39 Endo D, Gon Y, Nunomura S, Yamashita K, Hashimoto S, Ra C. PI3Kgamma differentially regulates FcepsilonRI-mediated degranulation and migration of mast cells by and toward antigen. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149 Suppl 1: 66-72 [PMID: 19494508 DOI: 10.1159/000211375]

40 Takeda M, Ito W, Tanabe M, Ueki S, Kato H, Kihara J, Tanigai T, Chiba T, Yamaguchi K, Kayaba H, Imai Y, Okuyama K, Ohno I, Sasaki T, Chihara J. Allergic airway hyperresponsiveness, inflammation, and remodeling do not develop in phosphoinositide 3-kinase gamma-deficient mice. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 805-812 [PMID: 19232703 DOI: 10.1016/j.jaci.2008.11.047]

41 Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008-1018 [PMID: 24450858 DOI: 10.1056/NEJMoa1314583]

42 Suárez-Fueyo A, Rojas JM, Cariaga AE, García E, Steiner BH, Barber DF, Puri KD, Carrera AC. Inhibition of PI3Kδ reduces kidney infiltration by macrophages and ameliorates systemic lupus in the mouse. *J Immunol* 2014; 193: 544-554 [PMID: 24935930 DOI: 10.4049/jimmunol.1400350]

43 Hayer S, Pundt N, Peters MA, Wunrau C, Kühnel I, Neugebauer K, Strietholt S, Zwerina J, Korb A, Penninger J, Joosten LA, Gay S, Rückle T, Schett G, Pap T. PI3Kgamma regulates cartilage damage in chronic inflammatory arthritis. *FASEB J* 2009; 23: 4288-4298 [PMID: 19734303 DOI: 10.1096/fj.09-135160]

44 Thomas M, Edwards MJ, Sawicka E, Duggan N, Hirsch E, Wymann MP, Owen C, Trifilieff A, Walker C, Westwick J, Finan P. Essential role of phosphoinositide 3-kinase gamma in eosinophil chemotaxis within acute pulmonary inflammation. *Immunology* 2009; 126: 413-422 [PMID: 18754810 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02908.x]

45 Randis TM, Puri KD, Zhou H, Diacovo TG. Role of PI3Kdelta and PI3Kgamma in inflammatory arthritis and tissue localization of neutrophils. *Eur J Immunol* 2008; 38: 1215-1224 [PMID: 18412166 DOI: 10.1002/eji.200838266]

46 Doukas J, Wrasidlo W, Noronha G, Dneprovskaia E, Fine R, Weis S, Hood J, Demaria A, Soll R, Cheresh D. Phosphoinositide 3-kinase gamma/delta inhibition limits infarct size after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 19866-19871 [PMID: 17172449 DOI: 10.1073/pnas.0606956103]

47 Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1387-1395 [PMID: 11696584 DOI: 10.1172/jci12874]

48 Gukovsky I, Cheng JH, Nam KJ, Lee OT, Lugea A, Fischer L, Penninger JM, Pandol SJ, Gukovskaya AS. Phosphatidylinositide 3-kinase gamma regulates key pathologic responses to cholecystokinin in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 554-566 [PMID: 14762792]

49 Lupia E, Pigozzi L, Goffi A, Hirsch E, Montrucchio G. Role of phosphoinositide 3-kinase in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15190-15199 [PMID: 25386068 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15190]

50 Yang SJ, Chen HM, Hsieh CH, Hsu JT, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Akt pathway is required for oestrogen-mediated attenuation of lung injury in a rodent model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Injury* 2011; 42: 638-642 [PMID: 20709317 DOI: 10.1016/j.injury.2010.07.242]

51 Baragli A, Ghè C, Arnoletti E, Granata R, Ghigo E, Muccioli G. Acylated and unacylated ghrelin attenuate isoproterenol-induced lipolysis in isolated rat visceral adipocytes through activation of phosphoinositide 3-kinase γ and phosphodiesterase 3B. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811: 386-396 [PMID: 21435395 DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.03.001]

名词解释

G蛋白偶联受体: 是一肽类膜蛋白受体的统称. 这类受体的共同点是其立体结构中都有七个跨膜α螺旋, 且其肽链的C端和连接第5和第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白(鸟苷酸结合蛋白)的结合位点.

同行评价
本文综述了PI3K的分类及结构、其信号通路在胞内炎症反应中的作用以及在急性胰腺炎发生机制中的作用, 综述条理清晰, 有一定的参考价值.

52 Frister A, Schmidt C, Schneble N, Brodhun M, Gonnert FA, Bauer M, Hirsch E, Müller JP, Wetzker R, Bauer R. Phosphoinositide 3-kinase γ affects LPS-induced disturbance of blood-brain barrier via lipid kinase-independent control of cAMP in microglial cells. *Neuromolecular Med* 2014; 16: 704-713 [PMID: 25033932 DOI: 10.1007/s12017-014-8320-z]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3009

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3009-3017
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肠易激综合征的治疗进展

邓振华, 常 江

邓振华, 常江, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650000

邓振华, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由常江进行课题设计并负责审校; 邓振华负责查找文献并写文章.

通讯作者: 常江, 主任医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科. cjcjchangjiang@sina.com

收稿日期: 2016-05-12
修回日期: 2016-06-09
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-07-08

Progress in treatment of irritable bowel syndrome

Zhen-Hua Deng, Jiang Chang

Zhen-Hua Deng, Jiang Chang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jiang Chang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. cjcjchangjiang@sina.com

Received: 2016-05-12
Revised: 2016-06-09
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-07-08

Abstract

Irritable bowel syndrome is a common functional bowel disorder whose incidence has a tendency to increase year by year. At present, the pathogenesis of irritable bowel syndrome is not completely clear, and treatments are mainly symptomatic. In recent years, with the better understanding of its pathogenesis, some new drugs and treatments have been developed, such as methods of improving intestinal micro-ecology (antibiotics, fecal transplantation), mesalazine, and new drugs of improving intestinal secretion, motiligy and sensitivity, plant drugs, some of which have been applied clinically. This article will make a review of the current progress in treatment of irritable bowel syndrome.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Treatment; Progress

Deng ZH, Chang J. Progress in treatment of irritable bowel syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3009-3017 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3009.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3009

摘要

肠易激综合征作为一种常见的功能紊乱性肠病, 发病率有逐年增高的趋势, 其发病机制不完全清楚, 目前治疗以改善症状为主. 近年来, 随着对其发病机制的深入研究, 一些新的药物和治疗方法被研发, 如改善肠道微生态(抗生素、粪便移植)、美沙拉嗪、新型的改善肠道分泌、动力和敏感性药物、植物药, 有些已正式应用于临床, 有些具有良好的应用前景, 本文对其作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)长期和反复发作的特征严重困扰患者, 影响患者生活质量. 在生活节奏快、压力大的当今社会, IBS的发病率有明显增高趋势, 所以对IBS治疗的研究意义重大. 本文通过搜集国内外最新资料, 对IBS的治疗研究进展作一综述, 以期在临床治疗上提供参考.

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科; 潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

研发前沿

IBS的病因和发病机制复杂多样, 目前并不明确, 所以对于IBS的治疗尚无最为优化的治疗方案, 尤其是难治性IBS. 此文参考了大量的国内外相关文献, 力求找到更为安全有效的治疗药物和方法. 文中针对近年来关注的IBS的发病机制, 介绍了以往常应用于其他肠道疾病的粪便移植、美沙拉嗪在IBS中的应用, 在改善大便性状和腹痛方面还提到了正在进行试验但有较好前景的新药.

关键词: 肠易激综合征; 治疗; 进展

核心提示: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)主要表现为腹痛、腹部不适、大便形状改变, 既往临床上的治疗主要是解痉止痛、通便、止泻、促进胃肠动力, 但多因素与IBS相关, 其中包括炎症、肠道菌群失调, 所以抗炎以及调节肠道菌群的治疗也不容忽视.

邓振华, 常江. 肠易激综合征的治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3009-3017 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3009.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3009

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能紊乱性肠病, 以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为主要特征, 患病率达10%-20%[1]. IBS主要分为3种类型: 腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M), 其病因及发病机制尚不完全明确, 认为与结肠动力异常、内脏敏感性增高、脑肠轴功能异常、炎症、免疫、饮食、肠道菌群失调等因素相关[2]. 目前的治疗仍是以对症治疗为主, 近年来一些新的药物和治疗方法在改善IBS症状方面显示出了良好效果.

1 改善肠道微生态

肠道微生态系统主要由肠道菌群构成, 肠道菌群种类繁多, 主要分为: 生理菌群、条件致病菌、致病菌. 肠道微生态系统维持在动态平衡状态对于人体健康起着非常重要的作用. 正常情况下, 肠道菌群保持一定的数量、比例, 一旦菌群失衡, 可能影响肠内、外多种疾病的发生、发展. 研究[3-5]表明, IBS患者与健康人群在肠道细菌分布、数量、比例、菌种性质上有明显的差异, 主要表现为结肠有害菌的增加、有益菌的减少和小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), 说明肠道菌群失衡与IBS相关. 肠道菌群失衡导致肠道屏障功能完整性的丧失, 激活黏膜免疫反应, 肥大细胞、T淋巴细胞等炎症细胞浸润, 引起炎症介质释放, 使肠道功能的紊乱, 从而引起IBS临床症状[6].

1.1 益生菌 益生菌可改善肠道黏膜通透性, 减少毒素的吸收, 还可刺激肠黏膜产生抗炎因子, 改善肠道局部及系统免疫功能[7]. 通过摄入外源性益生菌补充肠道有益菌, 可阻止病原菌的入侵、定植和生长. 研究[8,9]表明, 益生菌可缓解IBS患者腹痛、腹胀、腹部不适症状, 能改变大便性状, 对经过益生菌或安慰剂治疗的IBS患者的粪便进行菌群分析, 发现益生菌组患者有益菌菌种和数量增加更多. 一项Meta分析结果显示益生菌能改善IBS患者的症状, 但具体是哪个菌种或菌株在治疗各型IBS中起主要作用, 目前仍不清楚, 有待进一步研究[10,11].

1.2 抗生素 既往通过氢气/甲烷气呼气试验以及希腊研究者对IBS患者小肠培养标本的检测均证实SIBO与IBS相关, 根除过度生长的小肠细菌能改善IBS症状. SIBO包含厌氧菌和需氧菌, 理想的抗生素应具有抗菌谱广、肠道局部药物浓度高、不良反应少、耐药性好的特点[12]. 最早提出的抗生素是新霉素, 实验证实新霉素能有效改善IBS患者临床症状, 并且使氢气呼气试验阳性转为阴性[13]. 但因其较多的不良反应以及耐药性使其在IBS治疗中的应用受到限制. 利福昔明因具有治疗IBS理想抗生素的特性而备受关注. 利福昔明是利福霉素衍生物, 口服时不经肠道吸收, 肠道局部药物浓度高, 杀灭肠道致病菌的作用强, 并且不良反应少、耐药性好. 崔立红等[14]研究表明, 经利福昔明治疗后SIBO阴转率达70.73%, IBS的症状积分较治疗前改善, SIBO阴转者的症状积分低于未阴转者. Pimentel等[15]进行的临床试验显示利福昔明治疗组全身症状、腹胀、腹痛及大便性状有效率明显高于安慰剂组, 并能持续至停药后10 wk, 而两组不良反应的发生率并无明显差别. 然而, 许多研究发现仅少数IBS患者存在SIBO, 认为只有少数患者能通过利福昔明的治疗症状得以改善, 但临床医生却认为利福昔明对无SIBO的IBS患者治疗仍然有效, 可能与抗生素能减少结肠总细菌量有关[16]. 利福昔明最常见的不良反应是头痛、上呼吸道感染、腹泻和腹痛, 严重的罕见. Schoenfeld等[17]对利福昔明的一些Ⅱb和Ⅲ期临床试验中不良反应事件进行汇总分析, 发现接受利福昔明和接受安慰剂治疗的患者药物相关性不良反应差异无统计学意义, 可见其安全性和耐受性良好. 利福昔明已获美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration,

FDA)批准用于治疗IBS-D.

1.3 粪便移植 粪便移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将经过处理的健康人的粪便液灌入患者的肠道, 重建肠道菌群, 改善肠道微生态, 从而达到治疗疾病的目的. 有人认为粪便移植比益生菌更能使患者获益, 因为粪菌是人类的终极细菌[18]. FMT用于治疗肠道疾病的历史悠久, 我国可追溯到东晋时期, 西方国家最早的报道是1958年美国一名医生用粪便灌肠治疗伪膜性肠炎, 并取得了较好的疗效. 近年来, FMT在肠道疾病的应用成为研究的热点. 澳大利亚的一项研究[19]使用肠镜行FMT治疗IBS和慢性便秘患者, 结果显示, FMT的治愈率可达36%. 而美国的研究人员报道的一项FMI治疗13例难治性IBS患者的研究, 结果症状改善者占70%, 改善的症状包括腹痛、腹胀及排便频率等[20]. 目前FMT主要用于艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的治疗, 并被推荐为复发性CDI最有效的治疗方法[21].

2 美沙拉嗪

美沙拉嗪能抑制环氧合酶和前列腺素的合成, 对肠道炎症具有抑制作用[22]. Dorofeyev等[23]进行的一项随机对照试验, 结果显示, 经美沙拉嗪治疗4 wk的IBS患者腹痛、腹胀、大便性状明显改善, 组织学检查示肠黏膜白细胞和巨噬细胞浸润减少. 一项Meta分析显示美沙拉嗪治疗IBS有良好的疗效, 可改善患者腹痛、大便性状异常, 且有良好的安全性[24]. 而Barbara等[25]以及英国的一个研究团队[26]在针对美沙拉嗪对IBS-D疗效的研究中并未显示出IBS患者从美沙拉嗪的治疗中获益. 美沙拉嗪可能对IBS某些亚型有效, 其疗效尚需进一步的各亚型IBS的临床研究证实.

3 促分泌剂

3.1 鸟苷酸环化酶-C受体激动剂 利那洛肽是一种最新的鸟苷酸环化酶C(guanylyl cyclase C, GC-C)受体激动剂, 他通过与肠道上皮细胞GC-C结合使细胞内环磷酸鸟苷(cGMP)浓度升高, 激活依赖cGMP的蛋白激酶Ⅱ(PKG-Ⅱ), 使囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)活化, 活化的CFTR刺激氯离子和碳酸氢根离子分泌入肠腔, 抑制钠离子的吸收, 水分被动进入肠腔, 肠液分泌增加, 加快胃肠道移行, 并可降低痛觉神经的灵敏度[27]. Rao等[28]在一项Ⅲ期临床试验中证实, 经过12 wk治疗, 口服利那洛肽290 μg/d的IBS-C患者腹痛、腹部不适明显改善, 完全自主排便增加. 在接着进行的四周随机交叉试验中, 一直服用利那洛肽的患者症状持续改善, 转而服用安慰剂的患者症状也未较用药前的基线水平加重. 一项荟萃分析[29]证实, 与安慰剂相比, 利那洛肽可改善肠道功能, 减轻IBS-C患者的腹痛和整体症状. 腹泻是利那洛肽最常见的不良反应, 但一般较轻. 2012年FDA批准利那洛肽290 μg用于治疗IBS-C, 欧洲药品管理局批准利那洛肽290 μg剂量用于治疗中重度IBS-C.

3.2 氯离子通道激活剂 鲁比前列酮是一种前列腺素E1衍生物, 可选择性激活胃肠道管腔侧表皮细胞膜上的2型氯离子通道(chloride channel 2, ClC-2), 刺激氯离子分泌, 伴钠、水的被动分泌, 肠液分泌增加, 从而软化粪便[30,31]. 肠液分泌增加致肠道膨胀, 可提高胃肠动力, 鲁比前列酮还可作用于胃肠道上的PGE受体加强胃结肠平滑肌的收缩[32,33]. 一些高质量的随机对照试验评估了鲁比前列酮的有效性和耐受性. 在一项纳入192例成人IBS-C患者(女性92%)的Ⅱ期试验中, 鲁比前列酮在改善自发性排便频率、粪便硬度、排便费力、便秘、腹胀和腹痛方面优于安慰剂[34]. 两项Ⅲ期临床研究中, 共纳入1171例IBS-C患者(女性91.6%), 予鲁比前列酮或安慰剂口服, 结果治疗组症状缓解率明显高于对照组[35]. 因为在相关的研究中成年女性患者占绝大多数, 所以FDA批准用于治疗成年女性的IBS-C. 鲁比前列酮常见的不良反应是恶心、腹泻[36]. Sherid等[37]报道了1例鲁比前列酮相关的缺血性结肠炎, 其发生机制尚不明确, 认为可能与肠液快速分泌入肠腔致局部灌注不足、肠腔压力增加、刺激前列腺素受体致血管收缩有关.

4 阿片受体激动剂

分布在胃肠道的阿片受体分为μ、δ、κ三型, 在调节胃肠动力、分泌以及内脏感觉中发挥着重要作用[38]. 艾沙度林(eluxadoline)是一种具混合阿片受体活性、作用于局部的治疗药

创新盘点

本文应用大量国内外研究数据和结果说明, 而且介绍了粪便移植这一近年来备受关注的治疗方式在IBS中的应用.

应用要点
本文重视引用文献的新颖和权威性, 综合分析不同文章的治疗措施, 选择可信度高以及更优的治疗, 并对其不良反应和安全性进行陈述, 有一定的临床价值. 文章中还综述了一些前沿东西, 可对以后的研究提供参考.

物, 可激活μ受体, 拮抗δ受体[39]. 一项艾沙度林Ⅱ期临床试验中[40], 807例IBS-D患者被随机分为5组, 分别口服5 mg、25 mg、100 mg、200 mg艾沙度林或安慰剂, 2次/d, 服用12 wk. 结果显示, 口服25 mg和200 mg艾沙度林在改善腹痛和粪便硬度方面较安慰剂效果更好; 口服100 mg和200 mg艾沙度林的患者在肠蠕动频率及整体症状、生活质量方面改进更大. 两项相同设计的临床Ⅲ期随机双盲对照试验[41], 2427例IBS-D患者被随机给予艾沙度林75 mg/100 mg、*bid*或安慰剂口服, 结果艾沙度林组患者腹痛及粪便硬度改善效果更好. 艾沙度林最常见的不良反应有恶心、便秘, 最严重的不良反应是Oddi括约肌痉挛, 可导致胰腺炎. 艾沙度林不能用于有胆管阻塞或Oddi括约肌功能障碍、胰腺炎、严重肝损伤、既往有严重便秘病史、机械性胃肠梗阻的患者以及酒精成瘾、每天饮用3种以上酒精饮料的患者[42]. 2015-05 FDA批准艾沙度林为IBS-D患者提供缓解治疗.

阿西马朵林是一种外周选择性的κ受体激动剂, 有良好的耐受性. 一项临床试验纳入596例各亚型IBS患者, 随机给予阿西马朵林0.15 mg、0.50 mg、1.00 mg或安慰剂口服, 2次/d, 共12 wk, 结果0.50 mg阿西马朵林在改善腹痛或腹部不适、排便急迫感和排便频率方面疗效更好[43]. 然而, 在该试验中, 这些显著的改善仅见于IBS-D患者.

5 氯化物分泌抑制剂–Crofelemer

Crofelemer是南非巴豆树茎皮乳胶中提取出的化合物, FDA批准的第一例口服植物药. 该药主要作用于胃肠道, 是CFTR和钙激活的氯离子通道(calcium activated chloride channel, CaCC)的部分拮抗剂, 可同时抑制CFTR和CaCC, 通过抑制Cl离子向肠道的分泌以减少水分向肠腔的分泌量, 从而缓解患者腹泻[44]. 研究发现[45], Crofelemer对各种病理因素相关的腹泻型疾病包括IBS-D均有效. 最常见的不良反应有上呼吸道感染、支气管炎、咳嗽、胃肠胀气和胆红素升高[46]. 在一项临床Ⅱa期研究中[47], 242例IBS-D患者分别口服125 mg、250 mg、500 mg Crofelemer或安慰剂, 2次/d, 共12 wk, 结果显示口服500 mg Crofelemer的女性患者腹痛得以改善, 但所有剂量都未能明显改善大便性状、排便频率和急迫性.

6 胰高血糖素样肽

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)由肠道L细胞分泌, 主要作用是促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、延缓胃排空、减少摄食, 目前临床上主要用于2型糖尿病的治疗. 动物和人体试验证实, GLP-1还有抑制肠蠕动和解痉、减少内脏超敏性的作用[48,49]. 研究者进行的一项临床试验纳入了166例腹痛急性发作的IBS患者, 随机予100 μg或300 μg的GLP-1类似物ROSE-010或安慰剂单次皮下注射, 结果ROSE-010组的缓解率是安慰剂组的2倍, ROSE-010能有效治疗IBS的急性腹痛发作[50].

7 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂

胆汁酸可刺激肠道蠕动和分泌[51]. 正常人排入肠道的胆汁酸95%以上通过回肠末端的重吸收而进入肝肠循环[52]. Elobixibat是一种回肠胆汁酸转运蛋白(intestinal bile acid transporter, IBAT)抑制剂, 使进入结肠肠腔内的胆汁酸量增加, 刺激结肠的蠕动和分泌, 从而达到排便频率增加、大便软化的效果. Chey等[53]进行的一项评估Elobixibat对慢性特发性便秘疗效的Ⅱb期试验中, Elobixibat以剂量依赖方式明显改善了自然排便频率、粪便硬度和腹胀, 在8 wk试验期内疗效维持. 最常见的不良反应是腹痛、腹泻, 无严重不良事件发生. 鉴于Elobixibat的作用原理, 可能治疗IBS-C同样具有效果, 但目前未见报道.

8 5–羟色胺受体调节剂

人体中的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)大约90%-95%是由肠嗜铬细胞以及肠道神经元亚群产生, 通过与其受体作用, 调节胃肠道运动、感觉、分泌和吸收[54]. 胃肠道中以5-HT3受体和5-HT4受体最为重要.

8.1 5-HT3受体拮抗剂 昂丹司琼在临床上广泛用于恶心、呕吐的治疗. 曾在一些试验中, 昂丹司琼对IBS治疗显效[55,56]. 近期有研究[57]表明, 昂丹司琼能有效改善IBS-D患者腹胀、大便性状、排便频率和排便急迫感, 但不能改善腹痛症状.

阿洛司琼可减缓肠道传输、增强肠道液体重吸收和减轻IBS相关的内脏疼痛感[58].

Cremonini等[59]进行的一临床试验中, 口服不同剂量阿洛司琼(0.5 mg, *qd*, 1.0 mg, *qd*, 1.0 mg, *bid*)12 wk的IBS-D患者临床症状、生活质量改善效果较口服安慰剂者更好, 对治疗的满意度更高. 阿洛司琼最常见的不良反应是便秘, 但有发生缺血性结肠炎严重不良反应的风险. 有报道[60]称, 阿洛司琼发生便秘与剂量相关, 而缺血性结肠炎的发生无剂量相关性. 该试验中阿洛司琼主要的不良反应仍是便秘, 且呈剂量依赖, 有两例接受阿洛司琼0.5 mg *qd*的患者分别发生了肠梗阻和缺血性结肠炎, 另有一例发生粪块嵌塞, 但不良反应在停药后不久即缓解[59]. 阿洛司琼目前仅用于常规治疗失败的严重IBS-D女性患者.

雷莫司琼比阿洛司琼不良反应小. Matsueda等[61,62]同年报道了两项研究. 一项研究[61]中, 将418例IBS-D患者随机分为4组, 一组口服安慰剂, 另三组分别口服雷莫司琼1 μg、5 μg、10 μg, 最后口服雷莫司琼5 μg和10 μg组总体症状缓解率明显较安慰剂组高, 与安慰剂组的应答率差异在男性和女性中是相似的. 另一项研究招募539例IBS-D患者, 随机口服安慰剂或5 μg盐酸雷莫司琼, 1次/d, 共12 wk, 结果分析, 盐酸雷莫司琼更能有效缓解IBS-D男性患者的腹痛、腹部不适以及改善排便习惯[62]. 在日本的另一项多中心、随机双盲、安慰剂对照试验中[63], 将招募的296例IBS-D男性患者随机分配到安慰剂组(n = 149)或者口服雷莫司琼5 μg组(n = 147), 1次/d, 维持12 wk. 结果显示, 雷莫司琼能有效改善IBS-D男性患者的大便性状、IBS总体症状以及生活质量.

8.2 5-HT4受体激动剂 5-HT4受体激动剂可以引起神经递质的释放如乙酰胆碱, 并且能增强肠液分泌和结肠动力.

替加色罗是5-HT4受体部分激动剂, 选择性地作用于胃肠道5-HT4受体. 多项研究结果显示替加色罗能显著改善肠易激综合征患者的临床症状[64-67], 曾被FDA批准用于IBS-C女性患者的治疗. 后因替加色罗有诱发严重心血管事件的风险而停止应用于临床, 但FDA认为可能有一部分人使用替加色罗获得的利益大于风险, 所以又在限制性条件下被重新使用.

伦扎必利是5-HT4受体完全激动剂, 同时也有5-HT3受体拮抗作用. 研究显示其可改善胃肠运动和增加结肠传输速度, 在治疗IBS-C方面较有前景[68,69]. 一项在IBS-C患者中进行的研究也显示其在改善排便频率、粪便硬度以及缓解女性患者腹痛、腹部不适方面有一定的疗效[70]. Lembo等[71]在IBS-C女性患者中进行的研究显示伦扎必利可改善排便频率、粪便硬度和腹胀症状, 但其并不明显优于安慰剂, 并且伦扎必利治疗组有缺血性肠炎的发生. 而在对1992-2013关于伦扎必利治疗IBS疗效的安慰剂对照试验进行Meta分析显示, 其疗效并不优于安慰剂, 只可能增加患者的成本负担[72].

名词解释

小肠细菌过度生长: 又称小肠污染综合征或盲袢综合征, 是远端肠道内的细菌移位至小肠, 引起小肠内厌氧菌过度生长而造成吸收不良.

9 解痉剂

解痉剂是一类松弛胃肠道平滑肌从而达到缓解腹痛等症状的药物, 目前主要应用于临床的解痉剂主要包括抗胆碱药物、选择性钙通道阻滞剂以及外周阿片受体激动剂. 研究表明, 解痉剂能短期内缓解IBS患者腹痛症状, 安全性和有效性均良好, 目前已广泛应用于IBS的治疗.

薄荷油作为一种植物药, 通过对钙离子通道的阻滞作用而松弛胃肠道平滑肌. Cappello等[73]行了一项用薄荷油治疗IBS患者的双盲、对照试验, 治疗4 wk后, 患者总体症状评分较基线期减低50%以上的比例, 治疗组明显高于安慰剂组. 最新的一项研究显示[74], 薄荷油治疗6 wk后的IBS患者腹痛明显改善, 但试验结束后2 wk疼痛评分再次增加, 提示薄荷油改善IBS患者的腹痛症状可能只是暂时的. 一项Meta分析显示[75], 薄荷油短期治疗IBS是安全有效的, 他改善IBS总体症状、腹痛的效果优于安慰剂.

10 结论

肠易激综合征有着较高的发病率, 严重困扰着患者. 近年来, 一些新的药物和治疗方法在临床试验中可显著改善IBS患者的临床症状, 有些已获批准用于临床, 有些也显示出良好的应用前景但风险、效益和长期的安全性仍待进一步评估. 然而仍然没有能完全有效地治疗各型IBS的药物和方法. 随着对IBS病理机制的深入研究, 相信将来会有更好的药物和方法、更优化的治疗方案用于临床从而使患者获益.

11 参考文献

1 Peyton L, Greene J. Irritable bowel syndrome:

同行评价

本文立题有意义, 文字简洁, 参考较多且近期的文献, 对IBS治疗进展作了较全面综述, 有一定的深度和创新, 具有一定的临床指导价值.

current and emerging treatment options. *P T* 2014; 39: 567-578 [PMID: 25136255]

2 Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2456-2469 [PMID: 24627583 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456]

3 胡乐义, 王巧民, 姜彬言, 王海浪, 宋继中, 叶飞. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义. 安徽医科大学学报 2012; 47: 86-89

4 Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1321-1329 [PMID: 22262197 DOI: 10.1007/S10620-012-2033-7]

5 Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 392-397 [PMID: 19693670 DOI: 10.1007/S10620-009-0934-x]

6 Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2012; 6: 305-315 [PMID: 22844557 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.305]

7 周洁, 朱俊萍, 诸欣平. 益生菌对肠道疾病的作用机制及应用进展. 中国新药杂志 2015; 24: 1484-1487

8 Yoon JS, Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Chung WS, Seo JG. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 52-59 [PMID: 23829297 DOI: 10.1111/jgh.12322]

9 Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 51-62 [PMID: 24815298 DOI: 10.1111/apt.12787]

10 Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Are probiotics effective in management of irritable bowel syndrome? *Arch Med Sci* 2012; 8: 403-405 [PMID: 22851991 DOI: 10.5114/aoms.2012.29396]

11 Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325-332 [PMID: 19091823 DOI: 10.1136/gut.2008.167270]

12 Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2011; 7: 455-493 [PMID: 22298980]

13 Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-419 [PMID: 12591062]

14 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 贺星, 弓三东. 小肠细菌过度生长与肠易激综合征的关系. 解放军医学院学报 2015; 36: 979-982

15 Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22-32 [PMID: 21208106 DOI: 10.1056/NEJMoa1004409]

16 Drossman DA. Rifaximin for treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2011; 7: 180-181 [PMID: 21528045]

17 Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161-1168 [PMID: 24697851 DOI: 10.1111/apt.12735]

18 Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2014; 10: 230-237 [PMID: 24976806]

19 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000027]

20 Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Follow-up study of fecal microbiota transplantation(FMT) for the treatment of refractory irritable bowel syndrome(IBS). Presented at: American College of Gastroenterology Annual Meeting, 2013

21 Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 337 [PMID: 23852569 DOI: 10.1007/S11894-013-0337-1]

22 Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8807-8820 [PMID: 25083055 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8807]

23 Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopical and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 141-153 [PMID: 21753896 DOI: 10.21471/CEG.S18381]

24 李鹏, 沈淼, 楼国春, 陈有为, 吴伟权. 美沙拉嗪治疗肠易激综合征的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4911-4918

25 Barbara G, Cremon C, Annese V, Basilisco G, Bazzoli F, Bellini M, Benedetti A, Benini L, Bossa F, Buldrini P, Cicala M, Cuomo R, Germanà B, Molteni P, Neri M, Rodi M, Saggioro A, Scribano ML, Vecchi M, Zoli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016; 65: 82-90 [PMID: 25533646 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308188]

26 Lam C, Tan W, Leighton M, Hastings M, Lingaya M, Falcone Y, Zhou X, Xu L, Whorwell P, Walls AF, Zaitoun A, Montgomery A, Spiller R. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2016; 65: 91-99 [PMID: 25765462 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309122]

27 Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 371-384 [PMID: 24433216 DOI: 10.1111/apt.12604]

28 Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, Shi K, MacDougall JE, Shao JZ, Eng P, Fox SM, Schneier HA, Kurtz CB, Johnston JM. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724; quiz p.1725 [PMID: 22986440]

29 Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1084-1092.e3; quiz e68 [PMID: 23644388 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.032]

30 Shailubhai K, Comiskey S, Foss JA, Feng R, Barrow L, Comer GM, Jacob GS. Plecanatide, an oral guanylate cyclase C agonist acting locally in the gastrointestinal tract, is safe and well-tolerated in single doses. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2580-2586 [PMID: 23625291 DOI: 10.1007/S10620-013-2684-Z]

31 Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS, Miner PB, Ueno R. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2639-2645 [PMID: 21769655 DOI: 10.1007/S10620-011-1801-0]

32 Saad RJ. Peripherally acting therapies for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 163-182 [PMID: 21333906 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.008]

33 Chan WW, Mashimo H. Lubiprostone Increases Small Intestinal Smooth Muscle Contractions Through a Prostaglandin E Receptor 1 (EP1)-mediated Pathway. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 312-318 [PMID: 23875097 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.312]

34 Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685-696 [PMID: 18248656 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03629.x]

35 Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, Ueno R. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-341 [PMID: 19006537 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03881.x]

36 Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 587-599 [PMID: 22251419 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04983.x]

37 Sherid M, Sifuentes H, Samo S, Deepak P, Sridhar S. Lubiprostone induced ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 299-303 [PMID: 23345954 DOI: 10.3748/wjg.v19.i2.299]

38 Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8867-8885 [PMID: 25083060 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8867]

39 Wade PR, Palmer JM, McKenney S, Kenigs V, Chevalier K, Moore BA, Mabus JR, Saunders PR, Wallace NH, Schneider CR, Kimball ES, Breslin HJ, He W, Hornby PJ. Modulation of gastrointestinal function by MuDelta, a mixed μ opioid receptor agonist/ μ opioid receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1111-1125 [PMID: 22671931 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02068.x]

40 Dove LS, Lembo A, Randall CW, Fogel R, Andrae D, Davenport JM, McIntyre G, Almenoff JS, Covington PS. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology* 2013; 145: 329-38.e1 [PMID: 23583433 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.006]

41 Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, Davenport JM, McIntyre G, Lopez R, Turner L, Covington PS. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242-253 [PMID: 26789872 DOI: 10.1056/NEJMoa1505180]

42 Gohil K. Pharmaceutical Approval Update. *P T* 2015; 40: 493-532 [PMID: 26236136]

43 Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J, Wang J, Irish W, Urso D. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 239-249 [PMID: 18466359 DOI: 10.1111/j1365-2036.2008.03730.x]

44 范鸣. 抗腹泻药Crofelemer. 药学进展 2011; 35: 138-139

45 Cottreau J, Tucker A, Crutchley R, Garey KW. Crofelemer for the treatment of secretory diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 17-23 [PMID: 22149578 DOI: 10.1586/egh.11.87]

46 敬志刚, 陈永法, 叶正良, 章顺楠, 董海鸥. FDA批准的第一例口服植物药Fulyzaq情况及启示. 现代药物与临床 2013; 28: 421-423

47 Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluation of crofelemer in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Digestion* 2008; 78: 180-186 [PMID: 19092244 DOI: 10.1159/000185719]

48 Hellström PM. GLP-1 playing the role of a gut regulatory compound. *Acta Physiol* (Oxf) 2011; 201: 151-156 [PMID: 20518750 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02150.x]

49 Yang Y, Cui X, Chen Y, Wang Y, Li X, Lin L, Zhang H. Exendin-4, an analogue of glucagon-like peptide-1, attenuates hyperalgesia through serotonergic pathways in rats with neonatal colonic sensitivity. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65: 349-357 [PMID: 24930506]

50 Hellström PM, Hein J, Bytzer P, Björnssön E, Kristensen J, Schambye H. Clinical trial: the glucagon-like peptide-1 analogue ROSE-010 for management of acute pain in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Aliment Pharmacol*

Ther 2009; 29: 198-206 [PMID: 18945254 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03870.x]
51 Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 645-664 [PMID: 20334475 DOI: 10.3109/00365521003702734]
52 Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull* 2009; 92: 79-93 [PMID: 19900947 DOI: 10.1093/bmb/ldp032]
53 Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1803-1812 [PMID: 21606974 DOI: 10.1038/ajg.2011.162]
54 Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 383-391 [PMID: 19765366 DOI: 10.1007/s11894-009-0058-7]
55 Steadman CJ, Talley NJ, Phillips SF, Zinsmeister AR. Selective 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 732-738 [PMID: 1434911 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)60797-6]
56 Goldberg PA, Kamm MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JR, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT3 antagonism (ondansetron). *Digestion* 1996; 57: 478-483 [PMID: 8913711 DOI: 10.1159/000201377]
57 Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-1625 [PMID: 24334242 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989]
58 Olden KW. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 69-100 [PMID: 22754282 DOI: 10.2147/CEG.S29023]
59 Cremonini F, Nicandro JP, Atkinson V, Shringarpure R, Chuang E, Lembo A. Randomised clinical trial: alosetron improves quality of life and reduces restriction of daily activities in women with severe diarrhoea-predominant IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 437-448 [PMID: 22779693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05208.x]
60 Chang L, Tong K, Ameen V. Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 866-875 [PMID: 20197759 DOI: 10.1038/ajg.2010.25]
61 Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion* 2008; 77: 225-235 [PMID: 18667823 DOI: 10.1159/000150632]
62 Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1202-1211 [PMID: 18618371 DOI: 10.1080/00365520802240255]
63 Fukudo S, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Matsueda K. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 953-959.e4 [PMID: 24315882 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.024]
64 Novick J, Miner P, Krause R, Glebas K, Bliesath H, Ligozio G, Rüegg P, Lefkowitz M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1877-1888 [PMID: 12390096 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01372.x]
65 Müller-Lissner S, Holtmann G, Rueegg P, Weidinger G, Löffler H. Tegaserod is effective in the initial and retreatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 11-20 [PMID: 15644040 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02294.x]
66 Chey WD, Paré P, Viegas A, Ligozio G, Shetzline MA. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1217-1225 [PMID: 18477346 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01808.x]
67 Kim YS, Choi SC, Park JM, Choi CH, Lee DH, Son HJ, Sung IK, Jeong JJ, Lee JS, Shim KN, Lee KJ, Hong SJ, Choi MG. The effect of tegaserod on symptoms and quality of life in korean women with irritable bowel syndrome with constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 61-70 [PMID: 20535328 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1061]
68 Camilleri M, McKinzie S, Fox J, Foxx-Orenstein A, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of renzapride on transit in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 895-904 [PMID: 15476153 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00391-X]
69 Tack J, Middleton SJ, Horne MC, Piessevaux H, Bloor JS, Meyers NL, Palmer RM. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1655-1665 [PMID: 16696817 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02940.x]
70 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837 [PMID: 18284648 DOI: 10.1111/j.1362036.2008.03649.x]
71 Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 979-990 [PMID: 20163375 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04265.x]
72 Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy

and tolerability of renzapride in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials including 2528 patients. *Arch Med Sci* 2014; 10: 10-18 [PMID: 24701208 DOI: 10.S114/aoms.2014.40729]

73 Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 530-536 [PMID: 17420159 DOI: 10.1016/j.dld.2007.02.006]

74 Alam MS, Roy PK, Miah AR, Mollick SH, Khan MR, Mahmud MC, Khatun S. Efficacy of Peppermint oil in diarrhea predominant IBS - a double blind randomized placebo - controlled study. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 27-30 [PMID: 23416804]

75 Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 505-512 [PMID: 24100754 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a88357]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3018

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3018-3025
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肝螺杆菌与肠病进展

池肇春

背景资料
在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)研究基础上发现肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*), 并从细菌学、基因学、发病机制及致病性等多方面进行了研究, 但不系统和全面, 有待今后加强和积极开发.

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春独立完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 青岛市市北区同乐三路三号3-1-201, 青岛市市立医院消化内科.
c.z.chow@163.com
电话: 0532-88786091

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-06-05
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Helicobacter hepaticus and bowel disease progression

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 3-1-201 Tongle Three Road, Shibei District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-06-05
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

There are six main kinds of *Helicobacter* (*H.*) associated with human infection, namely, *H. pylori*, *H. bizzozeronii*, *H. cinaedi*, *H. canis*, *H. canadensis*, and *H. feils*. In recent years, there have been a number of research and clinical reports of *H. hepaticus* and *H. Bilis*. In this paper, we review the bacteriology of *Helicobacter hepaticus* and its association with the pathogenesis of enteropathy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter hepaticus*; Bacteriology; Enteritis; Pathogenesis; Inflammatory bowel disease

Chi ZC. *Helicobacter hepaticus* and bowel disease progression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3018-3025 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3018.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3018

摘要

与人类感染有关的螺杆菌主要有6种, 即幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、毕氏螺杆菌(*H. bizzozeronii*)、同性恋螺杆菌(*H. cinaedi*)、犬螺杆菌(*H. canis*)、加拿大螺杆菌(*H. Canadensis*)、猫胃螺杆菌(*H. felis*). 新近几年又不断有肝螺杆菌、胆汁螺杆菌的研究与临床报道, 本文就肝螺杆菌细菌学、与肠病相关的发病机制和研究现状作一述评.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝螺杆菌; 细菌学; 肠炎; 发病机制; 炎症性肠病

核心提示: 肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*)是继幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)之后又一个新发现的螺杆

同行评议者
庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科; 柏愚, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 第二军医大学长海医院消化内科

菌类型, 他的基因结构、发病机制和治疗与*H. pylori*有许多相似之处, *H. hepaticus*定植在肠道或肝胆管系统, 至今尚未发现在胃定植. *H. hepaticus*与肠炎、炎症性肠病、肠肿瘤、肝炎、肝细胞癌、胆囊炎、胆结石、胆系肿瘤、胰腺炎、胰腺癌等相关, 但缺乏系统研究, 流行病学尚为空白, 应列为今后研究与工作的重点.

池肇春. 肝螺杆菌与肠病进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3018-3025 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3018.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3018

0 引言

自1983年Marshall和Warven首次从胃黏膜分离出幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)以来, 至今先后发现了30余种可使人和动物致病的螺杆菌. 常见的主要有*H. pylori*、毕氏螺杆菌(*H. bizzozeronii*)、犬螺杆菌(*H. canis*)、加拿大螺杆菌(*H. canadensis*)、同性恋螺杆菌(*H. cinaedi*)、芬纳尔螺杆菌(*H. fenelliae*)、幼禽螺杆菌(*H. pullorum*)、温哈门螺杆菌(*H. winghamensis*)、猫胃螺杆菌(*H. felis*)等. 其中与人类感染有关的主要有6种, 即*H. pylori*、*H. heilmanni*、*H. cinaedi*、*H. bizzozeronii*、*H. canis*、*H. Canadensis*、*H. felis*. 其余类型螺杆菌的主要宿主有雪貂、狗、猪、猫、大田鼠、小鼠、燕鸥等动物. 肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *H. hepaticus*)是一种新型螺杆菌, 是可引起肝脏疾病的5种螺杆菌之一. 他对某些动物肝脏, 如小鼠肝脏可引起慢性肝炎, 并能导致肝癌、乳腺癌、盲肠炎、结肠炎、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等多种疾病发生[1-10]. 本文就*H. hepaticus*细菌学、*H. hepaticus*与肠病相关的发病机制、研究现状作一综述.

1 *H. hepaticus*细菌学

Fox与Wang首次从肝炎及肝肿瘤的A/J Cr小鼠的肝组织和肠黏膜中将螺杆菌培养成功[11]. 此种*H. hepaticus*是否与小鼠中分离的H.系同一种属, 尚无定论.

*H. hepaticus*定植于下消化道包括盲肠、结肠以及肝胆管系统. 该病菌的自然宿主为鼠类. 为革兰染色阴性杆菌, 镜下观察见细菌弯曲呈螺旋状, 可有1-3个螺旋不等, 大小不一, 长1.55 μm, 宽0.2-0.3 μm, 电镜下可见其表面光滑, 典型的特征是菌体两端各有一根带鞘的鞭毛, 使细菌具有运动功能. *H. hepaticus*与*H. pylori*相似也能产生尿素酶、过氧化物酶、氢化酶, 可将氮化物还原成硝酸盐能产生硫化氢(H_2S)、水解吲哚乙酸. *H. hepaticus*培养要求高营养, 因此 , 多定植于含7%羊血、万古霉素10 g/L、两性霉素B 2 g/L、多黏菌素B 2.5 g/L的哥伦比亚培养基中, 在微需氧(即850 mL/L N_2、100 mL/L CO_2、50 mL/L O_2)、高湿度、37 ℃条件下培养3-7 d, 细菌菌落1-2 mm, 呈针尖样透明, 无明显溶血[12].

鼠的模型于1992年发现*H. hepaticus*引起A/JCr小鼠发生肝癌, 在易感小鼠*H. hepaticus*感染尚可引起慢性胃肠炎, 进而导致肿瘤发生. *H. hepaticus*株ATCC51449的全基因组测序已经完成. *H. pylori*与*H. hepaticus*在基因上有所异同. 分析发现*H. pylori*与*H. hepaticus*密切相关, *H. hepaticus*有和*H. pylori*一样的尿素酶、鞭毛蛋白和黏附素同源基因, 而编码趋化蛋白及细胞致死肿胀毒素的特性则与空肠弯曲菌类似, 此外, *H. hepaticus*含有一个与霍乱弧菌相似的致病岛HHGI1(*H. hepaticus* genomic island), 包含3种蛋白, 与Ⅳ型分泌系统的结构组分有同源性. 这个岛还包含与霍乱弧菌hcp同源的基因, 可以编码与霍乱弧菌溶血素共同调控的分泌性蛋白, 还包含一个基因簇(HH244-HH251)与霍乱弧菌和鼠疫杆菌的有明显同源性. *H. hepaticus*缺乏*H. pylori*的主要毒力因子*VacA*(空泡毒素基因)和*CagA*(细胞毒相关基因), 而且缺乏SabA、BabA、AlpA 3个重要的黏连蛋白, 与*H. pylori*相比*H. hepaticus*基因组含有一些空肠弯曲菌的毒力因子, 如细胞致死肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT)和Pebl黏连因子, 其他基因包括16S rRNA、18 kDa免疫源性蛋白和尿素酶结构亚单位. *H. hepaticus*脂多糖和鞭毛蛋白刺激免疫系统作用很弱, 炎症前反应主要是被他的脂蛋白 , 特别是被肽聚糖(peptidoglycan)引起[13].

在*H. hepaticus*也看到有关多药细菌AcrAB-TolC外排泵TolC、HefA. AcrA是AcrAB-TolC外排系统的膜融合蛋白, 其主要功能是连接AcrB和TolC形成三连体复合物, TolC是ArcAB-TolC外排系统的外膜通道蛋白, 在外

研发前沿

面对当前在*H. hepaticus*方面的基础研究和临床现状, 应该拓宽对*H. hepaticus*的认识, 开展*H. hepaticus*的流行病学调查, 把*H. hepaticus*对人的致病性和危害性作为重点研究课题, 为*H. hepaticus*引起的相关疾病的防治提供依据.

相关报道 直至目前为止主要是*H. hepaticus*基础研究的报道占多数, 应当在熟悉基础医学基础上, 加强*H. hepaticus*的临床研究, 并期待有所创新和突破.

排过程中AcrB捕获细菌内有害物质, 当底物与其结合时, TolC才与AcrAB结合, 并打开其内在通道, 将有害物质泵出细菌外. 有研究者在*H. pylori*标准菌株中发现存在3种编码AcrAB-TolC外排泵的同源基因, 命名为*hefABC*、*hefDEF*和*hefGHI*, 其中*hefA*、*hefD*、*hefC*编码外膜通道蛋白TolC; *hefB*、*hefE*、*hefH*编码膜融合蛋白AcrA; *hefC*、*hefF*、*hefI*编码内膜主动转运蛋白AcrB. 使用外排泵抑制剂可逆转细菌耐药[13-15].

2 *H. hepaticus*与肠病

2.1 *H. hepaticus*致病性与发病机制 *H. hepaticus*与肠病的相关性的研究大多是在动物模型中进行, 临床研究报道较少. 现已证实*H. hepaticus*可引起胃炎、小肠炎、盲肠炎、结肠炎、IBD和胃肠道肿瘤. 有关*H. hepaticus*的致病机制报告最多的是与宿主因素、氧化损害、癌基因激活、Cyclin表达异常等机制有关. 机体感染*H. hepaticus*后是否致病主要取决于宿主的免疫状态, 即宿主免疫应答是主要的发病机制[16]. *H. hepaticus*感染产生一系列的免疫应答和细胞因子改变, 引起复杂的病理生理变化[17-20]. *H. hepaticus*感染肠道, 随着病变加重, 8-羟基脱氧鸟苷(8-OXO-dG)明显增加, 这是氧化损伤的一个敏感标志物. 用免疫组织化学和蛋白印迹方法检测*H. hepaticus*感染A/J Cr小鼠肠在不同阶段的病变变化, 发现表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)在早期(6 mo)即增高. 分别为对照组的8倍和9倍, 在肿瘤组织中EGF明显增加, 而Cyclin D1和CDK4在所有感染肠组织中明显增加, 18 mo时两者的表达分别为8倍和50倍, 在肠道肿瘤中最高. 以上变化提示生长因子、细胞周期蛋白、转录因子的共同作用在*H. hepaticus*相关肠道肿瘤的发病机制中具有重要作用[21,22].

*H. hepaticus*感染致肠黏膜内Th1占优势的宿主免疫应答, Th1细胞分泌白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子造成肠上皮细胞的损伤. Th1应答释放的细胞因子可引起Fas抗原的表达, 诱导上皮细胞的凋亡. 调节T细胞(Treg)和树突状细胞在免疫应答中发挥重要的调节作用. *H. hepaticus*与Ⅱ类MHC分子结合, 刺激肠上皮细胞凋亡[16].

Th17细胞是近几年发现的一类$CD4^+$ T细胞亚群, 其主要功能是分泌IL-17等促炎细胞因子, 诱导中性粒细胞向炎症局部迁移, 在IBD免疫调节中诱发炎症反应、增强细胞渗透性、促进其他前炎性细胞因子及趋化因子的产生. 近来研究发现, 维甲酸相关孤核受体中家族的RORγt和RORα是调节Th17细胞分化的重要转录因子, 并可调节IL-17的产量[17-20].

资料指出, *H. hepaticus*产生的细胞致死肿胀毒素(cytolethal distending toxin, CDT)亚单位包括CdtA、CdtB和CdtC. 通过激活其亚基累及慢性炎症反应. CdtB直接进入肠细胞, 引起核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)核易位和显示炎症前反应, 主要表达Th17和编码抗菌基因产生, 最终可导致癌发生. 组氨酸残基在CdtB265催化部位在调节基因表达上发挥作用. CdtB也引起炎症相关基因表达, 与抗菌活性相关[23-25].

NikR是一个带螺旋DNA结合蛋白, 通过Nik ABDE(膜内镍转输系统)和HH0418(膜外镍转输系统)蛋白, 调节尿素酶活性和氢化酶活性. NikR突变尿素酶活性增高5-6倍, 氢化酶活性增加2倍[26]. T-bet是属于T-box家族的新型转录因子, 选择性表达Th1细胞, 作为Th1特异的转录因子, 能诱导IFN-γ的产生, 在Th1细胞的分化中起着决定性的作用. T-bet是IFN-γ基因强有力的转录激活剂, 又能诱导并保持IL-12Rβ2的表达, 且能将分化中的效应性Th2和完全的Th2逆转为Th1, 伴随产生大量的IFN-γ, 并抑制IL-4、IL-5、IL-13等Th2型细胞因子的产生. T-bet 在T细胞活化过程中能被IFN-γ诱导而上调, 通过STAT1依赖途径, TGF-β通过抑制T-bet而抑制Th1分化. 有关T-bet与Th1/Th2相关疾病的研究日益受到关注. 新近研究发现, T-bet蛋白在维持免疫系统与肠内细菌平衡上起到重要作用, T-bet蛋白丢失会导致IBD发生或使结肠炎恶化[27].

CD11c(+)单核细胞/巨噬细胞通过IL-23的产生促进慢性*H. hepaticus*肠炎发生[27]. CD11c/CD18属于β2整合素家族, 主要分布于髓样细胞表面的一种跨膜蛋白. 他既是纤维蛋白原、脂多糖和ic3b的受体, 又可介导髓样细胞与其他细胞底物的黏附, CD11a与ICAM-1(CD54)、

ICAM-2(CD102)、ICAM-3结合, 介导细胞黏附. CD11a还参与机体的免疫炎症反应及细胞的分化增殖. CD11b/CD18主要分布于吞噬细胞和自然杀伤细胞上, 其α亚基单位-CD11b的表达受多种趋化因子的调节, 可与多种配体相互作用, 在细胞间黏附和炎症反应中发挥生物学作用. IBD时, 宿主细菌相互作用破坏伴有肠道免疫细胞的持续. 功能研究提出, 单核细胞和巨噬细胞产生IL-23, 驱动慢性肠炎发生起到关键作用[28]. 一个值得注意的问题, 研究发现, 作为Th1特异的转录因子, 能诱导IFN-γ的产生, IFN-γ引起MHC表达, 可保护小鼠不发生结肠炎. 如果小鼠缺乏MHCⅡ分子的诱导表达则可引起结肠炎. 小鼠的实验证实, 持续感染*H. hepaticus*和使用IL-10受体阻滞剂(抗IL-10受体阻滞抗体, 抗IL-10Mrna)引起MHC分子缺乏诱导. IFN-γ在肠道可行使一个关键的抗炎症功能, 其能保护对抗结肠炎[29].

有许多细胞因子参与IBD的发病机制, IL是最早发现和最广泛的细胞因子之一, 其中与IL-23、IL-21、IL-33相互间关系较多. IL-23导致Th17细胞增殖和/或生存, 还通过Th17依赖性途径引起肠道炎症. 新近一个报告提出IL-21抵抗IBD, 但IL-21产生过多可引起免疫炎症发生. Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)D299G和T399I多态性伴有发生IBD的风险增加[30-36]. 在盲肠IL-17A对疾病有保护作用[37].

髓样细胞分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)是含TLR结构域的接头蛋白, 是TLR信号通路的下游信号因子, 在TLR信号通路中有关键性作用. 经过一系列的激活反应最终引起I-κB的激活导致NF-κB的激活和转位、炎症细胞因子的合成与释放, 从而诱发机体本身的炎症反应过程. 在UC和CD患者肠上皮细胞中*TRL4*基因表达显著增强[38-40].

研究[29]指出, *H. hepaticus*持续感染时, $CD4^+$ T细胞产生IFN-γ, 引起肠上皮细胞组织相容抗原Ⅱ(MHCⅡ)表达上调, IFN-γ在肠抗炎症功能上行使一个关键作用, 对结肠炎起到保护作用. 这可解释在IBD患者用抗-干扰素治疗引起IBD缓解失败的原因.

在*H. hepaticus*感染核基因重组激活基因2(recombination activating gene, *Rag2*)缺乏的小鼠, NO和TNF-α可触发结肠炎发生. Rag2(-/-)鼠感染*H. hepaticus*引起巨噬细胞和中性粒细胞在结肠积聚和在感染部位诱发组织的诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达上调和NO产生增加, 致使炎症的严重性增加. iNOS抑制剂可防止NO产生, 从而消除病理改变和抑制癌的发生. IL-10可下调iNOS和TNF-α表达. 抗炎症的$CD4^+$细胞也可下调iNOS和降低癌的形成[41].

*H. hepaticus*含有一个相当71 kb的HHGI1基因岛. B6.129-1L-10 tm1Cgn小鼠有一个同基因突变体*HhPAID1*, 接种13 wk后在HhPAID1感染的鼠其盲肠和结肠的炎症前细胞因子IFN-γ, TNF-α和IL-17的水平比感染*H. hepaticus*的鼠高(P<0.05). 结果证实了HHGI1导致疾病的致病性[42].

2.2 *H. hepaticus*与坏死性小肠结肠炎 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是早熟婴儿的一个灾难性疾病, 细菌定植异常在疾病的开始就发挥重要作用. *H. hepaticus*感染增加NEC发生率从39%增加至71%, TLR4受体水平显著增加, CXCL1、IL-1β、IL-12和IL-23炎症前细胞因子表达和自噬活性改变导致炎症发生[43].

因此, 如能降低炎症前细菌量对降低NEC发生率可能有益. T6SS为细菌Ⅳ型分泌系统, 是一个原始的收缩性分子机器, 其负责将一系列毒性效应物分子转移到细菌和真核猎物细胞中去的一种细胞器. VgrG1-3为*H. hepaticus* Ⅳ型分泌系统的3种VgrG蛋白. 固有或先天免疫细胞可诱导致正常T细胞成为致结肠炎(colitogenic)CD4(+)T细胞. *H. hepaticus*感染时T6SS成分表达导致炎症前反应增加, 然并不发挥很大作用. 在T细胞转化的C57BL/6小鼠致结肠炎潜力显著降低. 结论认为Ⅳ型分泌成分VgrG增加细菌致结肠炎潜力, 可能调节和特别是加剧慢性*H. hepaticus*感染的炎症前作用[44].

2.3 *H. hepaticus*与IBD IBD是一种慢性复发性肠的炎症性疾病, 他的病原学仍不明了, 但IBD是由免疫驱动和多种因子包括遗传、环境和细菌组成发挥作用所引起. 重组酶激活基因-2-缺陷[Rag2(-/-)]小鼠感染*H. hepaticus*已经开发出作为动物模型来模拟人的自然发生的炎症反应和相关的慢性炎症反应的特征. IBD的*H. hepaticus*小鼠模型显示血清多肽和中间代谢有重要的改变, 代谢组学分析显示*H. hepaticus*

■应用要点

本文简单的介绍了*H. hepaticus*的细菌学, 概括了当今在发病机制上的观点、认识和新启发, 简单的介绍了临床研究现状和诊断, 以此了解*H. hepaticus*方面的当前知识.

感染戏剧性改变许多代谢途径, 包括色氨酸代谢、甘油磷脂代谢、同型半胱氨酸-蛋氨酸循环、柠檬酸循环、脂肪酸代谢和嘌呤代谢, 大多出现代谢下调. 多肽组学包括纤维蛋白原、补体C4、巨球α2具有多种生物功能与IBD进展潜在重要意义. 敏感的质谱分析可提供一个从新的角度来探讨生化标记, 为IBD提供发病机制方面的见解[45]. 雌激素信号在细菌引起炎症性肠病上起到决定性作用[46]. T细胞诱导和调控IBD的慢性炎症[47].

保持免疫的体内稳定对疾病的发生具有重要作用. 在试管内虽然IL-10促进调节CD11c$^+$树突状细胞和巨噬细胞的表型, 但在体内IL-10信号在CD11c$^+$细胞对维持肠耐受仍是难以确定.用CD11c特异性缺失IL-10受体α的小鼠, 与结肠相比, 小肠显示自发性隐窝增生, 上皮内淋巴细胞和固有层T细胞数量增加, 伴有T细胞驱动IFN-γ和IL-17A增加, 而新生的小鼠T细胞启动不受影响, 口服卵蛋白也耐受完整. 在固有层T细胞功能增强, 局部分裂T 细胞数增加, T细胞吸引趋化因子的表达和减少T细胞凋亡. 肠缺乏IL-10Ra(IL-10受体亚单位)显示CD11c$^+$的活性增加, 伴有IL-6和TNF-α产生增加. 随着*H. hepaticus*定植后, T细胞浸润而发生严重的大肠炎特征, 另外有IL-17A、IL-12p4水平增加. 上述这些发现证明IL-10信号在CD11c$^+$细胞控制小肠免疫体内稳定上起到关键作用, 并可保护对抗*H. hepaticus*引起结肠炎[17].

3 诊断

由于*H. hepaticus*只是参与了肠病的发生, 如引起炎症或肿瘤, 因此, 在临床上可根据临床症状、体征和特殊检查所见进行诊断. 有关*H. hepaticus*的诊断目前已经开展有针对*H. hepaticus*特异性基因系列或蛋白的多种检测方法, 包括ELISA、PCR、Southern斑点杂交法、荧光定量PCR、脉冲式凝胶电泳(PFGE)、半巢式PCR结合限制性片断长度多态性(RFLP)等. Livingston等[48]最早用*H. hepaticus*外膜蛋白制备抗原, ELISA法检测, 特异性超过90%. Shames等[49]用培养法和PCR法检测小鼠粪便中的*H. hepaticus*也获得成功. Saunders等[50]采用PFGE分析来自不同国家和地区的*H. hepaticus*基因组差异, 结果表明, 不同国家的*H. hepaticus* PFGF电泳模式明显不同, 而同一国家不同地区的*H. hepaticus* PFGF电泳模式也有不同, 提示*H. hepaticus*菌株之间存在变异. 新近提出用回音壁模式微盘光学传感器检测*H. hepaticus*, 据报告是检测*H. hepaticus*敏感性高的标准技术[51].

4 今后研究方向

有关*H. hepaticus*的结构、生物学性状、致病性已基本确定, 当前的研究主要在小鼠模型中进行, 临床研究报道较少. 今后应着重加强*H. hepaticus*与人致病性进行全面和系统的研究, 发病机制方面作深入的探索. 在治疗方面是否*H. pylori*完全相同也需要临床大系列临床病例对照研究加以论证.

5 结论

自1992年*H. hepaticus*培养分离成功以来, 已整整经历了24年, 但至今对发病机制尚未进行全面总结, 有关人的临床研究也较薄弱, 至今*H. hepaticus*对人的致病性和发病机制尚不完全明了. 随着基础医学的发展, 基因与分子学进展, 尤其是信号通路研究和认识的不断深入, 针对该信号通路的某些环节进行干预, 以减弱其介导的炎症反应将成为今后*H. hepaticus*基础和临床研究热点. 鉴于在防治上研究也不多, 因此也应重点攻克, 为防治铺平道路, 给广大患者带来受益.

6 参考文献

1 Rao VP, Poutahidis T, Ge Z, Nambiar PR, Boussahmain C, Wang YY, Horwitz BH, Fox JG, Erdman SE. Innate immune inflammatory response against enteric bacteria Helicobacter hepaticus induces mammary adenocarcinoma in mice. *Cancer Res* 2006; 66: 7395-7400 [PMID: 16885333 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0558]

2 Glage S, Dorsch M, Hedrich HJ, Bleich A. Rederivation of Helicobacter hepaticus-infected Mongolian gerbils by Caesarean section and cross-fostering to rats and mice. *Lab Anim* 2007; 41: 103-110 [PMID: 17234056 DOI: 10.1258/002367707779399437]

3 Yang J, Ji S, Zhang Y, Wang J. Helicobacter hepaticus infection in primary hepatocellular carcinoma tissue. *Singapore Med J* 2013; 54: 451-457 [PMID: 24005452 DOI: 10.11622/smedj.2013153]

4 Tomczak MF, Erdman SE, Davidson A, Wang YY, Nambiar PR, Rogers AB, Rickman B, Luchetti D, Fox JG, Horwitz BH. Inhibition of Helicobacter hepaticus-induced colitis by IL-10 requires the p50/p105 subunit of NF-kappa B. *J Immunol* 2006; 177: 7332-7339 [PMID: 17082652 DOI: 10.4049/

名词解释

VgrG1: 为*H. hepaticus*Ⅳ型分泌系统的分泌成分, 有增加致结肠炎细菌作用; T6SS: 细菌的Ⅳ型分泌系统, 是一个原始的收缩性分子机器, 负责将一系列毒性效应物分子转位到细菌和真核猎物细胞中去的一种细胞器.

jimmunol.177.10.7332]
5 Nagamine CM, Rogers AB, Fox JG, Schauer DB. Helicobacter hepaticus promotes azoxymethane-initiated colon tumorigenesis in BALB/c-IL10-deficient mice. *Int J Cancer* 2008; 122: 832-838 [PMID: 17957786 DOI: 10.1002/ijc.23175]
6 Takayama S, Takahashi H, Matsuo Y, Okada Y, Takeyama H. Effect of Helicobacter bilis infection on human bile duct cancer cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1905-1910 [PMID: 19731027 DOI: 10.1007/s10620-009-0946-6]
7 Zhou D, Wang JD, Weng MZ, Zhang Y, Wang XF, Gong W, Quan ZW. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 447-454 [PMID: 23470268]
8 Tee W, Street AC, Spelman D, Munckhof W, Mijch A. Helicobacter cinaedi bacteraemia: varied clinical manifestations in three homosexual males. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 199-203 [PMID: 8792493 DOI: 10.3109/00365549609049078]
9 Rimbara E, Mori S, Matsui M, Suzuki S, Wachino J, Kawamura Y, Shen Z, Fox JG, Shibayama K. Molecular epidemiologic analysis and antimicrobial resistance of Helicobacter cinaedi isolated from seven hospitals in Japan. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2553-2560 [PMID: 22593597 DOI: 10.1128/JCM.06810-11]
10 Schott T, Kondadi PK, Hänninen ML, Rossi M. Microevolution of a zoonotic Helicobacter population colonizing the stomach of a human host before and after failed treatment. *Genome Biol Evol* 2012; 4: 1310-1315 [PMID: 23196968 DOI: 10.1093/gbe/evs107]
11 Fox JG, Wang TC. Dietary factors modulate Helicobacter-associated gastric cancer in rodent models. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 162-181 [PMID: 24301796 DOI: 10.1177/0192623313512564]
12 池肇春. 螺杆菌感染与慢性肝病研究现状与进展. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 944-947
13 Falsafi T, Mahboubi M. Helicobacter hepaticus, a new pathogenic species of the Helicobacter genus: Similarities and differences with H. pylori. *Iran J Microbiol* 2013; 5: 185-194 [PMID: 24475322]
14 Müller RT, Pos KM. The assembly and disassembly of the AcrAB-TolC three-component multidrug efflux pump. *Biol Chem* 2015; 396: 1083-1089 [PMID: 26061621 DOI: 10.1515/hsz-2015-0150]
15 Parker A, Gottesman S. Small RNA Regulation of TolC, the Outer Membrane Component of Bacterial Multidrug Transporters. *J Bacteriol* 2016; 198: 1101-1113 [PMID: 26811318 DOI: 10.1128/JB.00971-15]
16 池肇春, 亓玉琴, 董全江, 史君利. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊断与治疗. 北京: 军事医学科学出版社, 2008: 37-44
17 Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, Blumenschein WM, McClanahan T, Brombacher F, Hurst SD, Kastelein RA, Cua DJ. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204: 161-170 [PMID: 17200411 DOI: 10.1084/jem.20061738]
18 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260 [PMID: 17569825 DOI: 10.1126/science.1145697]
19 Brucklacher-Waldert V, Ferreira C, Innocentin S, Kamdar S, Withers DR, Kullberg MC, Veldhoen M. Tbet or Continued RORγt Expression Is Not Required for Th17-Associated Immunopathology. *J Immunol* 2016; 196: 4893-4904 [PMID: 27183623]
20 Girard-Madoux MJ, Ober-Blöbaum JL, Costes LM, Kel JM, Lindenbergh-Kortleve DJ, Brouwers-Haspels I, Heikema AP, Samsom JN, Clausen BE. IL-10 control of CD11c+ myeloid cells is essential to maintain immune homeostasis in the small and large intestine. *Oncotarget* 2016 Mar 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27027442]
21 Morrison PJ, Bending D, Fouser LA, Wright JF, Stockinger B, Cooke A, Kullberg MC. Th17-cell plasticity in Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 1143-1156 [PMID: 23462910]
22 Yang I, Eibach D, Kops F, Brenneke B, Woltemate S, Schulze J, Bleich A, Gruber AD, Muthupalani S, Fox JG, Josenhans C, Suerbaum S. Intestinal microbiota composition of interleukin-10 deficient C57BL/6J mice and susceptibility to Helicobacter hepaticus-induced colitis. *PLoS One* 2013; 8: e70783 [PMID: 23951007 DOI: 10.1371/journal.pone.0070783]
23 Péré-Védrenne C, Cardinaud B, Varon C, Mocan I, Buissonnière A, Izotte J, Mégraud F, Ménard A. The Cytolethal Distending Toxin Subunit CdtB of Helicobacter Induces a Th17-related and Antimicrobial Signature in Intestinal and Hepatic Cells In Vitro. *J Infect Dis* 2016; 213: 1979-1989 [PMID: 26908757 DOI: 10.1093/infdis/jiw042]
24 Liyanage NP, Dassanayake RP, Kuszynski CA, Duhamel GE. Contribution of Helicobacter hepaticus cytolethal distending toxin subunits to human epithelial cell cycle arrest and apoptotic death in vitro. *Helicobacter* 2013; 18: 433-443 [PMID: 23895367 DOI: 10.1111/hel.12084]
25 Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Gastric and enterohepatic non-Helicobacter pylori Helicobacters. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 66-72 [PMID: 24011248 DOI: 10.1111/hel.12072]
26 Benoit SL, Seshadri S, Lamichhane-Khadka R, Maier RJ. Helicobacter hepaticus NikR controls urease and hydrogenase activities via the NikABDE and HH0418 putative nickel import proteins. *Microbiology* 2013; 159: 136-146 [PMID: 23139401 DOI: 10.1099/mic.0.062976-0]
27 Zimmermann J, Kühl AA, Weber M, Grün JR, Löffler J, Haftmann C, Riedel R, Maschmeyer P, Lehmann K, Westendorf K, Mashreghi MF, Löhning M, Mack M, Radbruch A, Chang HD. T-bet expression by Th cells promotes type 1 inflammation but is dispensable for colitis. *Mucosal Immunol* 2016 Feb 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26883725 DOI: 10.1038/mi.2016.5]
28 Arnold IC, Mathisen S, Schulthess J, Danne C, Hegazy AN, Powrie F. CD11c(+) monocyte/macrophages promote chronic Helicobacter hepaticus-induced intestinal inflammation through the production of IL-23. *Mucosal Immunol*

同行评价

同行专家评议认为，本文详细阐述了*H. hepaticus*的概念和细菌有关生物学特性，阐明了该菌与各种肠病的相关性，该文能较好地反映我国或国际胃肠病学在该领域的基础研究情况，有一定的科学性、创新性和可读性.

2016; 9: 352-363 [PMID: 26242598]
29 Thelemann C, Eren RO, Coutaz M, Brasseit J, Bouzourene H, Rosa M, Duval A, Lavanchy C, Mack V, Mueller C, Reith W, Acha-Orbea H. Interferon-γ induces expression of MHC class II on intestinal epithelial cells and protects mice from colitis. *PLoS One* 2014; 9: e86844 [PMID: 24489792 DOI: 10.1371/journal.pone.0086844]
30 Medina-Contreras O, Harusato A, Nishio H, Flannigan KL, Ngo V, Leoni G, Neumann PA, Geem D, Lili LN, Ramadas RA, Chassaing B, Gewirtz AT, Kohlmeier JE, Parkos CA, Towne JE, Nusrat A, Denning TL. Cutting Edge: IL-36 Receptor Promotes Resolution of Intestinal Damage. *J Immunol* 2016; 196: 34-38 [PMID: 26590314 DOI: 10.4049/jimmunol.1501312]
31 池肇春, 邹全明, 高峰玉, 解祥军, 陈宏辉, 陈明. 实用临床胃肠病学(第2版). 北京: 军事医学科学出版社, 2015: 995-998
32 Glas J, Seiderer J, Nagy M, Fries C, Beigel F, Weidinger M, Pfennig S, Klein W, Epplen JT, Lohse P, Folwaczny M, Göke B, Ochsenkühn T, Diegelmann J, Müller-Myhsok B, Roeske D, Brand S. Evidence for STAT4 as a common autoimmune gene: rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset. *PLoS One* 2010; 5: e10373 [PMID: 20454450 DOI: 10.1371/journal.pone.0010373]
33 Hradsky O, Dusatkova P, Lenicek M, Bronsky J, Nevoral J, Vitek L, Lukas M, Zeniskova I, Cinek O. The CTLA4 variants may interact with the IL23R- and NOD2-conferred risk in development of Crohn's disease. *BMC Med Genet* 2010; 11: 91 [PMID: 20537165 DOI: 10.1186/1471-2350-11-91]
34 Pallone F, Fina D, Caruso R, Monteleone G. Role of IL-21 in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 537-541 [PMID: 20594126 DOI: 10.1586/eci.10.44]
35 Shen X, Shi R, Zhang H, Li K, Zhao Y, Zhang R. The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion* 2010; 81: 69-77 [PMID: 20093834 DOI: 10.1159/000260417]
36 Varghese GP, Uporova L, Halfvarson J, Sirsjö A, Fransén K. Polymorphism in the NLRP3 inflammasome-associated EIF2AK2 gene and inflammatory bowel disease. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4579-4584 [PMID: 25607115]
37 Morrison PJ, Ballantyne SJ, Macdonald SJ, Moore JW, Jenkins D, Wright JF, Fouser LA, Kullberg MC. Differential Requirements for IL-17A and IL-22 in Cecal versus Colonic Inflammation Induced by Helicobacter hepaticus. *Am J Pathol* 2015; 185: 3290-3303 [PMID: 26458765 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.08.015]
38 Hoffman SM, Wang H, Pope MR, Fleming SD. Helicobacter infection alters MyD88 and Trif signalling in response to intestinal ischaemia-reperfusion. *Exp Physiol* 2011; 96: 104-113 [PMID: 21056969]
39 Nagpal K, Plantinga TS, Wong J, Monks BG, Gay NJ, Netea MG, Fitzgerald KA, Golenbock DT. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced TLR2/TLR4 signaling. *J Biol Chem* 2009; 284: 25742-25748 [PMID: 19509286 DOI: 10.1074/jbc.M109.014886]
40 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640 [PMID: 17499605 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8]
41 Erdman SE, Rao VP, Poutahidis T, Rogers AB, Taylor CL, Jackson EA, Ge Z, Lee CW, Schauer DB, Wogan GN, Tannenbaum SR, Fox JG. Nitric oxide and TNF-alpha trigger colonic inflammation and carcinogenesis in Helicobacter hepaticus-infected, Rag2-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1027-1032 [PMID: 19164562 DOI: 10.1073/pnas.0812347106]
42 Ge Z, Sterzenbach T, Whary MT, Rickman BH, Rogers AB, Shen Z, Taylor NS, Schauer DB, Josenhans C, Suerbaum S, Fox JG. Helicobacter hepaticus HHGI1 is a pathogenicity island associated with typhlocolitis in B6.129-IL10 tm1Cgn mice. *Microbes Infect* 2008; 10: 726-733 [PMID: 18538610 DOI: 10.1016/j.micinf.2008.03.011]
43 Dvorak K, Coursodon-Boyiddle CF, Snarrenberg CL, Kananurak A, Underwood MA, Dvorak B. Helicobacter hepaticus increases intestinal injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G585-G592 [PMID: 23989006 DOI: 10.1152/ajpgi.00483.2012]
44 Bartonickova L, Sterzenbach T, Nell S, Kops F, Schulze J, Venzke A, Brenneke B, Bader S, Gruber AD, Suerbaum S, Josenhans C. Hcp and VgrG1 are secreted components of the Helicobacter hepaticus type VI secretion system and VgrG1 increases the bacterial colitogenic potential. *Cell Microbiol* 2013; 15: 992-1011 [PMID: 23278999 DOI: 10.1111/cmi.12094]
45 Lu K, Knutson CG, Wishnok JS, Fox JG, Tannenbaum SR. Serum metabolomics in a Helicobacter hepaticus mouse model of inflammatory bowel disease reveal important changes in the microbiome, serum peptides, and intermediary metabolism. *J Proteome Res* 2012; 11: 4916-4926 [PMID: 22957933 DOI: 10.1021/pr300429x]
46 Cook LC, Hillhouse AE, Myles MH, Lubahn DB, Bryda EC, Davis JW, Franklin CL. The role of estrogen signaling in a mouse model of inflammatory bowel disease: a Helicobacter hepaticus model. *PLoS One* 2014; 9: e94209 [PMID: 24709804 DOI: 10.1371/journal.pone.0094209]
47 Song-Zhao GX, Maloy KJ. Experimental mouse models of T cell-dependent inflammatory bowel disease. *Methods Mol Biol* 2014; 1193: 199-211 [PMID: 25151008 DOI: 10.1007/978-1-4939-1212-4_18]
48 Livingston RS, Riley LK, Steffen EK, Besch-Williford CL, Hook RR, Franklin CL. Serodiagnosis of Helicobacter hepaticus infection in mice by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1236-1238 [PMID: 9114413]
49 Shames B, Fox JG, Dewhirst F, Yan L, Shen Z, Taylor NS. Identification of widespread Helicobacter hepaticus infection in feces in commercial mouse colonies by culture and PCR

assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2968-2972 [PMID: 8576355]
50 Saunders KE, McGovern KJ, Fox JG. Use of pulsed-field gel electrophoresis to determine genomic diversity in strains of Helicobacter hepaticus from geographically distant locations. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2859-2863 [PMID: 9350747]
51 Anderson ME, O'Brien EC, Grayek EN, Hermansen JK, Hunt HK. The Detection of Helicobacter hepaticus Using Whispering-Gallery Mode Microcavity Optical Sensors. *Biosensors* (Basel) 2015; 5: 562-576 [PMID: 26262647 DOI: 10.3390/bios5030562]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3026

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3026-3031
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

慢性乙型肝炎病毒感染初治人群肾功能异常率及其高危因素回顾

余晓阳, 赵守松

背景资料
2015年我国最新慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)防治指南首次关注肾脏疾患及其高危风险的CHB患者, 应用NAs治疗乙型肝炎病毒相关肾小球肾炎, 推荐使用强效、低耐药的药物. 对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的CHB患者, 应尽可能避免应用阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)或替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF). 对于存在肾损害风险的CHB患者, 推荐使用ETV或LdT治疗.

余晓阳, 赵守松, 蚌埠医学院第一附属医院感染性疾病科 安徽省蚌埠市 233000

余晓阳, 主要从事病毒性肝炎的基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由余晓阳与赵守松设计; 研究过程及数据分析由余晓阳与赵守松共同实施完成; 本论文写作余晓阳完成.

通讯作者: 赵守松, 教授, 233000, 安徽省蚌埠市长淮路287号, 蚌埠医学院第一附属医院感染性疾病科.
857776630@139.com

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-07-08

Renal dysfunction in initially treated patients with chronic hepatitis B: Rate and risk factors

Xiao-Yang Yu, Shou-Song Zhao

Xiao-Yang Yu, Shou-Song Zhao, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

Correspondence to: Shou-Song Zhao, Professor, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, 287 Changhuai Raod, Bengbu 233000, Anhui Province, China. 857776630@139.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the rate of and risk factors for renal dysfunction in initially treated patients with chronic hepatitis B.

METHODS: Patients with chronic hepatitis B treated at our hospital from November 2013 to October 2015 were divided into a chronic hepatitis B group, a compensated liver cirrhosis group, and a decompensated liver cirrhosis group. The simplified Modification of Diet in Renal Disease Study Equation was used to estimate the glomerular filtration rate (e-GFR) to calculate the rate of renal dysfunction [e-GFR < 90 mL/(min•1.73 m^2)]. The risk factors for renal dysfunction were analyzed by univariate and multivariate binary logistic regression analyses.

RESULTS: This study collected a total of 358 cases, of which 15.9% had renal dysfunction. The rate of renal dysfunction was 9.5% for the chronic hepatitis B group, 7.9% for the compensated liver cirrhosis group, and 25.2% for the decompensated group (χ^2 = 16.726, P = 0.000). Multivariate binary logistic regression analysis showed that age, sex, disease progression, and kidney stones were independent risk factors for renal dysfunction.

CONCLUSION: Disease progression is an independent risk factor for abnormal renal function in initially treated patients with chronic hepatitis B. Clinicians should make the best decision based on the specific condition of the patient.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染病科; 何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis cirrhosis; Glomerular filtration rate; Renal dysfunction

Yu XY, Zhao SS. Renal dysfunction in initially treated patients with chronic hepatitis B: Rate and risk factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3026-3031 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3026.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3026

摘要

目的: 回顾及分析慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)初治人群肾功能异常率及高危因素.

方法: 收集2013-11/2015-10在蚌埠医学院第一附属医院住院治疗的CHB初治患者. 将其分为CHB组、肝硬化代偿期组、肝硬化失代偿期三组, 应用简化肾脏病饮食调整工作组方程估算患者的肾小球滤过率值(e-GFR)值, 计算该人群中肾功能异常率[e-GFR<90 mL/(min•1.73 m^2)], 同时对其高危因素行单因素和多因素二分类Logistic回归分析.

结果: 本研究共收集358例病例, 样本总体肾功能异常率: 15.9%, 其中CHB组: 9.5%, 肝硬化代偿期: 7.9%, 肝硬化失代偿期组: 25.2%($\chi^2 = 16.726$, $P = 0.000$). 多因素二分类Logistic回归分析提示年龄、性别、疾病进展、肾结石是肾功能异常的独立危险因素.

结论: 疾病进展是该特殊人群特有的肾功能异常独立危险因素, 临床医生应根据患者具体情况, 做出最佳的临床决策.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢乙型肝炎患者; 肝硬化; 肾小球滤过率; 肾功能异常

核心提示: 本文通过对该特殊人群肾功能异常的横断面研究及高危因素的分析, 帮助临床医生应根据患者具体情况, 做出最佳的临床决策.

余晓阳, 赵守松. 慢性乙型肝炎病毒感染初治人群肾功能异常率及其高危因素回顾. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3026-3031 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3026.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3026

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)感染是一个世界性公共健康问题. 全世界范围内, 估计有2.4亿乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染人群, 尤其在低收入及中等收入国家[1]. 我国最新的流行病调查结果显示[2], 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中CHB患者约2000万例. 一项有关台湾全省范围内CHB初治患者慢性肾脏病13年累计发生率的队列研究表明[3], CHB组慢性肾脏病发病率明显高于非CHB组(6.2% *vs* 2.7%, $P<0.001$). HBV可能通过免疫复合物沉积进一步引起肾脏病变. 有学者[4]认为早期识别慢性肾功能不全患者肾功能恶化的危险因素并及时阻止其发展为终末期肾病, 对延缓肾功能恶化有重要意义. 国内有学者[5]进行有关阿德福韦酯(ADV)(10 mg/d)和替比夫定(600 mg/d)单药治疗CHB 52 wk后对患者肾功能影响的比较, 结果显示52 wk后ADV组肌酐值较基线水平升高, LDT组肌酐值呈逐渐下降, 同时ADV组肾小球滤过率值(e-GFR)≥90 mL/(min•1.73 m^2)患者比例由基线的82.61%降至52 wk的78.26%, 而L-DT组e-GFR≥90 mL/(min•1.73 m^2)患者比例由基线的76.36%升至52 wk的94.55%. 因此本研究对CHB、肝硬化代偿期和肝硬化失代偿初治患者的肾功能情况做一横断面研究, 旨在了解CHB病毒感染初治人群肾功能异常[e-GFR<90 mL/(min•1.73 m^2)]情况, 并分析其肾功能异常的高危因素.

研发前沿
随着对肾脏疾患及其高危风险的CHB患者的重视以及CHB治疗推荐疗程的延长, 如何及早的发现该特殊人群的肾功能异常及如何选择抗病毒药物成为临床医生面临新的临床决策问题, 同时也成为了新的临床研究热点.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2013-11/2015-10在蚌埠医学院第一附属医院住院治疗的CHB感染者. 本研究的纳入标准为: (1)根据2015版《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准确诊符合CHB、HBV相关性肝硬化代偿期和HBV相关性肝硬化失代偿期诊断标准; (2)此次入院前未经行抗病毒治疗. 排除标准为: (1)年龄<18岁; (2)慢性肝炎携带者; (3)合并丙型肝炎、戊型肝炎及其他嗜肝病毒感染者; (4)合并慢性肾炎、肾病综合征及其他原发性肾脏疾病者; (5)排除其他原因引起的肝炎或肝硬化疾病(自身免疫性肝炎、脂肪肝、酒精性肝病、血吸虫性肝病等疾病).

相关报道
该特殊人群(CHB患者及CHB肝硬化患者)的肾功能异常情况及高危因素逐渐成为研究热点, 有报道发现CHB组慢性肾脏病发病率明显高于非CHB组, 同时对于CHB肝炎肝硬化患者Child-Pugh分级是该人群的独立高危因素.

表 1 患者一般情况及并发症情况

项目	慢乙型肝炎	肝硬化代偿期	肝硬化失代偿期	总体	统计值	P值
年龄(岁)	41.15 ± 14.78	49.71 ± 10.17	53.03 ± 12.48	47.07 ± 14.54	F = 32.090	0.000
男性[n(%)]	126/169(74.6)	32/38(84.2)	110/151(72.8)	268/358(74.9)	χ^2 = 2.009	0.035
ALT(μmol/L)	169(10, 3887)	37(10, 983)	56(7, 1451)	65(7, 3887)	χ^2 = 35.682	0.000
血肌酐(μmol/L)	65.21 ± 15.44	65.45 ± 9.65	74.66 ± 43.04	69.22 ± 30.36	F = 4.266	0.015
HBV DNA (Log10 copies/mL)	5.38(0.00, 9.30)	5.15(0.00, 7.34)	5.35(0.00, 8.58)	5.35(0.00, 9.30)	χ^2 = 6.998	0.030
e抗体阳性[n(%)]	83/169(49.1)	4/38(10.5)	49/151(32.5)	36/358(38.0)	χ^2 = 23.009	0.000
并发症[n(%)]						
高血压病	14/169(8.3)	2/38(5.3)	12/151(7.9)	28/358(7.8)	χ^2 = 0.398	0.819
糖尿病	9/169(5.3)	4/38(10.5)	13/151(8.6)	26/358(7.3)	χ^2 = 1.949	0.377
肾囊肿	7/169(4.1)	4/38(10.5)	12/151(7.9)	23/358(6.4)	χ^2 = 3.110	0.211
肾结石	5/169(3.0)	1/38(2.6)	3/151(2.0)	9/358(2.5)	χ^2 = 0.310	0.857
蛋白尿	18/169(10.7)	3/38(7.9)	28/151(18.5)	49/358(13.7)	χ^2 = 5.412	0.067

ALT: 丙氨酸转氨酶.

1.2 方法

1.2.1 患者的人口学资料及病史收集指标: 本研究的人口学指标包括患者的姓名、性别、年龄、住院号. 主要病史包括既往是否有高血压、糖尿病、肾结石、肾囊肿、高尿酸血症等已知引起慢性肾功能异常的高危因素的相关性疾病病史. 入院时是否存在肝性脑病及并对其分级, 是否存在腹水并对其分级.

1.2.2 实验室检查相关指标: 收集患者此次入院时的谷丙转氨酶、总胆红素、血白蛋白、凝血酶原时间、乙型肝炎血清学指标(定性)、HBV DNA(定量、单位: copies/mL)、尿蛋白(定性). 根据Child-Pugh分级标准评分对肝硬化患者进行分级: 5-6分为A级, 7-9分为B级, 10分及其以上者为C级.

1.2.3 患者肾功能评价指标: 收集患者此次入院时的血肌酐值, 并使用简化肾脏病饮食调整工作组(the modification of diet in renal disease study, MDRD)方程估算患者的肾小球滤过率值(e-GFR). 将e-GFR<90 mL/(min•1.73 m^2)定义为肾功能异常.

统计学处理 使用SPSS22.0软件进行统计分析. 正态及近似正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间均数比较采用独立样本t检验, 非正态分布的计量资料以中位数(极小值, 极大值)表示, 采用秩和检验; 计数资料以例(%)表示, 采用χ^2检验. 对肾功能受损可能危险因素的分析采用多因素二分类Logistic回归分析(Forward: LR). P<0.05(双侧)为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况和并发症情况 本次研究收集358例临床资料, 分为CHB组、肝硬化代偿期组、肝硬化失代偿期组三组. 其中CHB组169例, 肝硬化代偿期组38例(Child-Pugh A级31例, Child-Pugh B级6例, Child-Pugh C级1例), 肝硬化失代偿期组151例(Child-Pugh A级21例, Child-Pugh B级58例, Child-Pugh C级72例). 患者一般情况及并发症情况如表1.

2.2 患者肾功能异常发生情况 本研究共纳入358例临床资料, 肾功能异常[e-GFR<90 mL/(min•1.73 m^2)]发生率为15.9%, 其中CHB组为9.5%, 肝硬化代偿期组为7.9%, 肝硬化失代偿期组为25.2%(χ^2 = 16.726, P = 0.000)(表2), 差异有统计学意义. Child-Pugh A级、Child-Pugh B级、Child-Pugh C级肝硬化患者肾功能异常发生率分别为: 15.38%, 17.19%, 30.14%(χ^2 = 5.047, P = 0.087)(表3), 差异没有统计学意义.

2.3 肾功能异常危险因素回归分析结果 将本研究的358例患者的年龄、性别、HBV DNA、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性、诊断(疾病进展)、高血压、糖尿病、肾囊肿、肾结石、蛋白尿行单因素Logistic回归分析, 结果提示: 年龄、性别、诊断、高血压、肾结石可能是其肾功能不全的危险因素, 将因素Logistic回归分析, 结果提示: 年龄、性别、

表 2　不同疾病进展患者e-GFR情况、肾功能异常情况

分组	e-GFR [mL/(min•1.73 m^2)]	肾功能异常 *n*1/*n*(%)
慢乙型肝炎组	125.39 ± 31.91	16/169(9.5)
肝硬化代偿期	118.59 ± 22.86	3/38(7.9)
肝硬化失代偿期	111.23 ± 38.44	38/151(25.2)
总体	118.70 ± 34.62	57/358(15.9)
统计值	F = 6.890	χ^2 = 16.726
*P*值	0.010	0.000

e-GFR: 肾小球滤过率值.

表 3　不同Child-Pugh分级肝硬化患者e-GFR情况、肾功能异常情况

Child-Pugh分级	e-GFR [mL/(min•1.73 m^2)]	肾功能异常 %(*n*1/*n*)
A级	115.33 ± 26.25	15.38(8/52)
B级	113.31 ± 35.36	17.19(11/64)
C级	110.32 ± 42.14	30.14(22/73)
总体	112.71 ± 35.92	21.69(41/189)
统计值	F = 0.307	χ^2 = 5.047
*P*值	0.736	0.080

e-GFR: 肾小球滤过率值.

创新盘点

本文通过该特殊人群(CHB患者及CHB肝硬化患者)的肾功能异常横断面研究及其高危因素的分析, 以期引起临床医生的重视.

诊断(疾病进展)、高血压、肾结石行多因素Logistic回归分析(向前: LR), 结果提示年龄、性别、诊断(疾病进展)、肾结石是其肾功能异常独立危险因素(表4).

3 讨论

有研究表明, 我国普通人群e-GFR<60 mL/(min•1.73 m^2)为1.73%, 蛋白尿发生率为9.4%, 慢性肾脏病发病率约为10.8%, 估计我国约有1.1950亿慢性肾脏病患者[6]. 对于特殊人群患者(CHB感染者)早期肾功能异常或受伤情况越来越受到临床医生的重视. 同时抗病毒药物的肾毒性[ADV和替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)]和肾保护性(替比夫定)也得到国内外临床试验的证实[5,7]. 同时美国肝病研究协会最新CHB诊疗指南[8]指出, 在使用核苷酸(类)药物进行抗病毒治疗之前, 都需要评估患者的肌酐水平及肌酐清除率. 我国2015版慢性乙型肝炎防治指南[9]指出, 对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的CHB患者, 应尽可能避免应用ADV或TDF. 对于存在肾损害风险的CHB患者, 推荐使用LDF或ETV治疗. 故本研究通过该特殊人群肾功能的横断面研究发现该人群肾功能异常情况并分析其肾功能异常高危因素.

本研究表明, CHB病毒肝炎感染者的年龄是患者e-GFR的影响因素(OR = 1.064, P = 0.000), 患者的e-GFR随年龄的增大而逐渐降低, 与国内学者[10-12]研究结论一致. 有学者[13]认为随着年龄的增加, 肾脏入球小动脉血管张力轻微增加、肾小球硬化比例显著增加, 进一步引起患者e-GFR的下降. 也有学者[14]认为健康人群其GFR以每年大约1 mL/(min•1.73 m^2)的速度下降致生理性肾功能减退.

本研究发现, CHB病毒肝炎感染者的性别(男性)亦是患者e-GFR的影响因素(OR = 2.292, P = 0.013), 这与其他研究结果类似[12]. 国外有学者[15]认为人体内的脂肪有利于较高的代谢储备和尿毒症毒素吸收, 从而可为晚期慢性肾脏病及透析患者提供能量. 而在体质量指数相同的情况下, 女性脂肪百分比要比男性高[16]. 故女性患者的e-GFR水平较男性高. 有学者认为[17]雌激素可能对肾脏存在一定的保护作用, 也有学者认为[18]雌激素没有肾脏保护作, 而是雄激素可能加重了肾脏的损害.

本研究证实, 肝硬化失代偿组患者肾功能异常发生率要明显高于CHB组患和肝硬化代偿期组, 差异有统计学意义(χ^2 = 16.726, P = 0.000). 同时多因素Logistic回归分析结果提示疾病进展(OR = 0.666, P = 0.027)是该特殊人群肾功能异常的独立危险因素. 有学者研究已表明[11,19], 患者疾病状态、Child-Pugh分级是患者肾功能早期损伤的独立危险因素. 随着疾病的进展可出现肝肾综合征, 患者的e-GFR明显下降. 其机制可能为随着患者肝脏疾病进展为肝硬化及随之出现的门脉高压, 其可导致全身血流动力学改变, 引起肾脏功能损伤, 早期主要表现为GFR下降, 而肾功能损伤往往又会加重门静脉高压, 可导致肝肾综合征发生[20]. 这是一种功能性改变, 及时给予处理可使肾功能损害逆转.

有研究[21]发现, 在慢性肾脏疾病患者中, 患者的年龄、高血压、贫血、高尿酸血症作为早期肾损害的危险因素. 2015年美国肝病协会发布的CHB诊疗指南[8]指出, 肾脏危险因素包括: 肝硬化失代偿、治疗前肌酐清除率<60 mL, 控制不佳的高血压、蛋白尿、未控制的糖尿病、活动性肾小球肾炎、服用肾毒性药

应用要点
早期识别慢性肾功能不全患者肾功能恶化的危险因素并及时阻止其发展为终末期肾病, 对延缓肾功能恶化有重要意义, 同时有助于临床医生做出最佳的临床决策.

表 4 肾功能异常独立危险因素

因素	单因素				多因素			
	OR值	95%置信区间		P值	OR值	95%置信区间		P值
		下限	上限			下限	上限	
年龄	1.070	1.045	1.096	0.000	1.064		1.092	0.000
性别	2.363	1.303	4.282	0.005	2.292		4.418	0.013
诊断	0.544	0.394	0.752	0.000	0.666	0.465	0.955	0.027
HBeAg阳性	0.786	0.433	1.429	0.430				
HBV DNA	0.939	0.848	1.038	0.221				
蛋白尿	0.934	0.457	2.343	0.934				
高血压	2.783	1.189	6.512	0.018				
糖尿病	1.282	0.643	3.553	0.633				
肾结石	7.139	1.856	27.468	0.004	10.198	2.483	41.881	0.001
肾囊肿	2.494	0.976	6.369	0.056				

HBeAg: 乙型肝炎e抗原.

物、器官移植. 本研究中只发现肾结石是其肾功能异常的独立危险因素, 而高血压、糖尿病、肾囊肿、蛋白尿等危险因素无统计学意义, 不是其独立危险因素, 这可能是由于本研究局限性有关.

本研究的研究对象主要为符合抗病毒指针的CHB和肝硬化目标人群, 尚未纳入病毒携带者人群, 同时未能够将正常人群纳入到研究对象中, 得出的肾功能异常率具有一定的局限性. 此外, 本研究中肝硬化失代偿肾功能异常率与CHB组相比有统计学差异($\chi^2 = 14.010$, $P = 0.000$), 其余两两比较结果显示差异没有统计学意义以及不同Child-Pugh等级肝硬化患者的肾功能异常率之间的差异没有统计学意义($\chi^2 = 5.047$, $P = 0.080$), 可能与本研究中肝硬化代偿期组样本量($n = 38$)不足有关. 同时本研究纳入危险因素的常见并发症发病率较低, 同时也未能够将其他可能的危险因素进行分析, 如体质量指数、吸烟、代谢综合征等因素进行分析. 先前研究[7]已表明, 患者体质量指数可能对患者e-GFR的产生负影响. 同时其他研究[22,23]表明吸烟、代谢综合征可能也是肾功能异常的危险因素. 因此本研究的危险因素分析结果不全面. 故后续研究仍需设计更完整资料收集及扩大样本量, 尽可能收集所有可能对患者e-GFR的产生影响的因素并采用最佳的计算e-GFR公式[19], 探讨该特殊人群肾功能异常情况和危险因素分析.

总之, 本研究表明肝硬化失代偿组患者肾功能异常率明显高于CHB组和肝硬化代偿期患者肾功能. 本研究发现患者e-GFR的高危因素包括年龄、性别、疾病进展、肾结石. 因此对于有基础肾脏疾病或存在肾脏危险因素的CHB患者需按期复查肾功能计算其e-GFR,以期早期发现肾功能受损, 选用适当的抗病毒药物[9], 防止病情进一步进展为终末期肾脏病, 以便改善患者生活质量.

4 参考文献

1 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva Switzerland: World Health Organization, May 12, 2015 [PMID: 26225396]
2 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 113-128
3 Chen YC, Su YC, Li CY, Hung SK. 13-year nationwide cohort study of chronic kidney disease risk among treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Taiwan. *BMC Nephrol* 2015; 16: 110 [PMID: 26199000 DOI: 10.1186/s12882-015-0106-5]
4 Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 677-689 [PMID: 19935815 DOI: 10.1038/nrneph.2009.173]
5 李小溪, 钟春秀, 杨淑玲, 樊蓉, 彭劼, 郭亚兵, 孙剑, 侯金林. 阿德福韦酯和替比夫定单药治疗慢性乙型肝炎对肾脏功能影响的比较. 南方医科大学学报 2012; 32: 826-829
6 Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, Chen M, He Q, Liao Y, Yu X, Chen N, Zhang JE, Hu Z, Liu F, Hong D, Ma L, Liu H, Zhou X, Chen J, Pan L, Chen W, Wang W, Li X, Wang H. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379: 815-822 [PMID: 22386035 DOI: 10.1016/

S0140-6736(12)60033-6]
7 Lee M, Oh S, Lee HJ, Yeum TS, Lee JH, Yu SJ, Kim HY, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Telbivudine protects renal function in patients with chronic hepatitis B infection in conjunction with adefovir-based combination therapy. *J Viral Hepat* 2014; 21: 873-881 [PMID: 24351112 DOI: 10.1111/jvh.12217]
8 Martin P, Lau DT, Nguyen MH, Janssen HL, Dieterich DT, Peters MG, Jacobson IM. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2015 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2071-2087.e16 [PMID: 26188135 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.007]
9 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
10 韩雪, 李菲, 宋立文, 刘建勇, 宓余强. 慢性乙型肝炎患者肾功能早期损害的横断面研究. 天津医药 2015; 43: 375-378
11 李海, 韩涛, 李岩, 陈林艳, 王毓麟, 向晓辉, 杨绍广, 朱理珉. 慢性乙型肝炎病毒感染患者肾功能早期损伤指标变化及其影响因素. 中国血液净化 2015; 14: 644-648
12 易富, 李娅, 蔡敏琪, 梁凯, 何宇佳, 何厚罗, 焦俊, 杨东英, 钱林波. HBV感染者肾损害的统计分析. 西南国防医药 2013; 23: 1343-1344
13 Esposito C, Plati A, Mazzullo T, Fasoli G, De Mauri A, Grosjean F, Mangione F, Castoldi F, Serpieri N, Cornacchia F, Dal Canton A. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007; 20: 617-625 [PMID: 17918149]
14 Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culleton BF. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69: 2155-2161 [PMID: 16531986 DOI: 10.1038/sj.ki.5000270]
15 Huang JC, Lin HY, Lim LM, Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Hung CC, Chen HC. Body mass index, mortality, and gender difference in advanced chronic kidney disease. *PLoS One* 2015; 10: e0126668 [PMID: 25942584 DOI: 10.1371/journal.pone.0126668]
16 Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes* (Lond) 2008; 32: 959-966 [PMID: 18283284 DOI: 10.1038/ijo.2008.11]
17 Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1430-1437 [PMID: 9641172 DOI: 10.1093/ndt/13.6.1430]
18 Lemos CC, Mandarim-de-Lacerda CA, Dorigo D, Coimbra TM, Bregman R. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005; 18: 368-373 [PMID: 16245239]
19 刘颖, 樊蓉, 陈简, 郑志丹, 廖宝林, 梁携儿, 尹军花, 周秋根, 孙剑. 慢性乙型肝炎病毒感染相关肝硬化患者的肾功能及危险因素分析. 南方医科大学学报 2014; 34: 472-476
20 Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827 [PMID: 14654322 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14903-3]
21 Chen N, Pan XX, Gu Y, Mao PJ, Ni ZH, Ding XQ, Zhang JH, Wang NS, Yuan WJ, Zhang JY. Analysis of early kidney damage in hospitalized patients with chronic kidney disease: a multicenter study. *Ren Fail* 2012; 34: 329-333 [PMID: 22250704 DOI: 10.3109/0886022X.2011.647303]
22 张函. 慢性肾脏病患者吸烟状态及其与肾脏功能和病理变化的关系研究. 上海: 复旦大学, 2012
23 李永强. 社区人群代谢综合征与慢性肾脏病相关性研究. 广州: 南方医科大学, 2014

同行评价

本文针对该特殊人群的肾功能异常情况的调查及高危因素的分析有助于引起临床医师的重视, 有一定临床实践指导意义.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3032

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3032-3035
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因及护理

李学霞, 李艳萍

背景资料
乙型肝炎患者合并顽固性低钾血症在临床中比较常见, 会加重患者的病情, 甚至危及患者生命. 因此, 临床中加强对乙型肝炎合并顽固性低钾血症的原因分析, 对其临床护理具有较好的指导作用.

李学霞, 李艳萍, 宁夏回族自治区吴忠市盐池县人民医院急诊科 宁夏回族自治区盐池县 751500

李学霞, 副主任护师, 主要从事急诊护理方面的研究.

作者贡献分布: 此文主要由李学霞与李艳萍共同完成.

通讯作者: 李学霞, 副主任护师, 751500, 宁夏回族自治区吴忠市盐池县永青路, 宁夏回族自治区吴忠市盐池县人民医院急诊科. qinzhili22@126.com
电话: 0953-6012549

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-06-02
在线出版日期: 2016-07-08

Development of hypokalemia in patients with chronic hepatitis B: Causes and nursing care

Xue-Xia Li, Yan-Ping Li

Xue-Xia Li, Yan-Ping Li, Department of Emergency Medicine, Yanchi County People's Hospital, Yanchi 751500, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Xia Li, Associate Chief Nurse, Department of Emergency Medicine, Yanchi County People's Hospital, Yongqing Road, Yanchi 751500, Ningxia Hui Autonomous Region, China. qinzhili22@126.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-06-02
Published online: 2016-07-08

同行评议者
田银娣, 主管护师, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

Abstract

AIM: To investigate the causes of hypokalemia in patients with chronic hepatitis B and summarize the methods of care.

METHODS: Clinical data for 60 chronic hepatitis B patients with hypokalemia treated from January 2012 to December 2013 at Yanchi County People's Hospital were analyzed retrospectively. The methods of care were discussed.

RESULTS: Main causes of hypokalemia in patients with chronic hepatitis B were drug-induced pseudo-aldosteronism (70.0%) and excessive chronic loss (30.0%). Potassium content was 3.1 mmol/L ± 0.5 mmol/L before nursing care and 4.3 mmol/L ± 1.1 mmol/L after nursing, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before nursing care, patients' chronic hepatitis B and hypokalemia-related knowledge scores were 63.6 points ± 4.8 points and 55.3 points ± 7.4 points, respectively; after nursing care, these scores were significantly elevated to 84.6 points ± 5.1 points and 80.4 points ± 5.5 points, respectively ($P < 0.05$). Nursing care also significantly improved SAS and SDS scores (55.3 points ± 6.3 points *vs* 23.3 points ± 2.7 points, 54.8 min ± 6.5 min *vs* 24.3 points ± 2.3 points, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Hypokalemia in chronic hepatitis B occurs mainly due to drug-induced pseudo-aldosteronism and chronic loss. Nursing care and treatment should be strengthened to reduce the occurrence of hypokalemia in chronic hepatitis B.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Refractory hypokalemia; Causes; Nursing strategy

Li XX, Li YP. Development of hypokalemia in patients

with chronic hepatitis B: Causes and nursing care. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3032-3035 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3032.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3032

摘要

目的: 探讨病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因, 并总结其护理方法.

方法: 采取回顾性方法对宁夏吴忠市盐池县人民医院内科2012-01/2013-12的60例病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症患者的临床资料进行分析, 并分析其护理方法.

结果: 60例病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症发病原因主要体现在药物导致假性醛固酮增多症、慢性丢失过多两个方面, 比例分别为70.0%、30.0%. 护理前血钾含量为3.1 mmol/L±0.5 mmol/L, 护理后血钾含量为4.3 mmol/L±1.1 mmol/L, 差异有统计学意义(P<0.05). 护理前患者对病毒性乙型慢性肝炎、低钾血症的健康知识评分分别为63.6分±4.8分、55.3分±7.4分; 护理后患者对病毒性乙型慢性肝炎、低钾血症的健康知识评分分别为84.6分±5.1分、80.4分±5.5分; 差异有统计学意义(P<0.05). 护理前患者SAS、SDS评分分别为55.3分±6.3分、54.8分±6.5分; 护理后患者SAS、SDS评分分别为23.3分±2.7分、24.3分±2.3分; 护理前与护理后SAS、SDS评分比较, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的发生是由于原发疾病和药物引起以及慢性丢失多过等情况所引起的, 临床中应加强对原发疾病的观察, 并积极治疗, 操作针对性的护理控制措施, 从而降低该病的发生.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 病毒性乙型慢性肝炎; 低钾血症; 原因; 护理对策

核心提示: 乙型肝炎合并顽固性低钾血症的发生是由于原发疾病和药物引起以及慢性丢失多过等情况所引起的, 加强对原发疾病的观察, 并积极治疗, 操作针对性的护理控制措施, 从而降低该病的发生.

李学霞, 李艳萍. 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因及护理. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3032-3035 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3032.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3032

0 引言

病毒性乙型慢性肝炎是临床中常见的疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 严重的影响患者的生活质量[1]. 资料显示, 不少乙型肝炎患者合并低钾血症, 很容易引起房室传导阻滞和室上性心动过速, 甚至出现心搏骤停[2]. 因此, 加强对病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因分析, 并制定针对性的护理措施在临床中具有重要的意义[3]. 本次研究采取回顾性方法对60例病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症患者的临床资料进行分析, 并总结其护理方法, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取宁夏吴忠市盐池县人民医院内科2012-01/2013-12的60例病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症患者为研究对象, 男性38例, 女性22例, 患者年龄55-82岁, 平均年龄69.3岁±4.2岁. 血钾水平为2.03-2.55 mmol/L, 平均2.26 mmol/L±0.03 mmol/L.

1.2 方法 采取回顾性方法对病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症患者的发病原因进行分析, 收集其临床资料, 包括基础信息和临床治疗信息以及护理与其他与之有关的信息, 并通过发病的相关原因进行总结出符合患者的临床护理方法. 其中, 血钾的测定采取酶动力学法进行测定其血清钾的含量, 并做好相应的记录. 同时, 观察护理前、后患者健康知识掌握情况、不良情绪进行评估, 健康知识包括毒性乙型慢性肝炎、低钾血症方面的知识情况, 分值为0-100分, 分值越高则表示掌握越好. 不良情绪主要包括焦虑与抑郁两个方面, 采取SAS、SDS量表进行评估, 分值越高则表示抑郁与焦虑程度越高.

统计学处理 本次研究的数据资料均采取SPSS19.0统计学软件进行数据分析与处理, 计数资料采取百分比(%)进行表示, 计量数据以t检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的发病原因 主要体现在药物导致假性醛固酮增多症、

研发前沿
本文研究重点探讨了乙型肝炎合并顽固性低钾血症的发病原因, 并全面的总结乙型肝炎合并顽固性低钾血症的临床护理方法, 提高临床治疗效果, 降低乙型肝炎合并顽固性低钾血症的发生.

相关报道
临床中对于乙型肝炎合并顽固性低钾血症疾病的报道也有研究, 但是, 对于其发病的原因报道并不多见, 而护理方法有相关报道, 均认为针对性的护理在该病中具有重要的意义.

创新盘点
本研究重点探讨乙型肝炎合并顽固性低钾血症疾病的发病原因, 并总结临床护理方法, 更好的为临床医师提供参考.

慢性丢失过多两个方面, 比例分别为70.0%、30.0%.

2.2 护理前后血钾变化 护理前血钾含量为3.1 mmol/L±0.5 mmol/L, 护理后血钾含量为4.3 mmol/L±1.1 mmol/L, 差异有统计学意义(t = 4.091, P<0.05).

2.3 护理前后健康知识掌握情况观察 护理前患者对毒性乙型慢性肝炎、低钾血症的健康知识评分分别为63.6分±4.8分、55.3分±7.4分; 护理后患者对毒性乙型慢性肝炎、低钾血症的健康知识评分分别为84.6分±5.1分、80.4分±5.5分; 差异有统计学意义(t = 5.094, 6.127, P<0.05).

2.4 护理前后不良情绪变化观察 护理前患者SAS、SDS评分分别为55.3分±6.3分、54.8分±6.5分; 护理后患者SAS、SDS评分分别为23.3分±2.7分、24.3分±2.3分; 护理前与护理后SAS、SDS评分比较, 差异有统计学意义(t = 7.374, 7.281, P<0.05).

3 讨论

3.1 原因分析 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的原因主要体现在药物导致假性醛固酮增多症、慢性丢失过多两个方面, 严重的威胁患者的身体健康[4]. 随着新型药物的不断应用, 类固醇样的药物作用, 很容易使得肾素-血管紧张素-醛固酮轴抑制, 导致钠大量潴留与钾丧失, 体质量增加. 同时, 长期静脉滴注或者口服药物导致电解质紊乱, 很容易引起低钾血症[5]. 病毒性乙型慢性感染肝炎患者在临床治疗的过程中经常给予复方草酸苷治疗, 且本身该药物具有类固醇样的作用, 引起假性醛固酮增多症的发生. 一般的情况下, 病毒性乙型慢性感染肝炎患者的病情比较严重, 尤其对于肝功能损害比较严重的患者来说, 其水电解质的调节功能很容易出现衰退, 一旦病情加重会导致低钾血症发生, 若不及时的进行控制很容易引起顽固性低钾血症. 另外, 部分的患者在医护人员不在的时候自行服用药物, 依据主观想法进行用药, 尤其一些利尿剂的使用导致钾流失相对比较严重, 加之多数病毒性乙型慢性感炎患者的食欲减弱, 容易出现恶心与呕吐等临床症状, 使得钾补充较困难, 引起低钾血症的发生率增加. 本组研究中, 14例患者因为药物导致假性醛固酮增多症, 从而引起顽固性低钾血症. 因此, 应引起足够的注意, 加强定期的监测. 乙型肝炎患者长期的遵医行为降低, 经常会凭借主观判断进行添加利尿剂从而导致钾丢失比较多, 从而导致低钾血症的发生[6]. 另外, 原发性醛固酮增多症, 很容易导致醛固酮的含量增加, 其自主分泌从而不瘦肾素血管紧张素系统的调节, 最终避免钠负荷的抑制[7]. 资料显示, 醛固酮产生会导致心血管损伤, 血浆肾素受到抑制, 导致钾的丢失, 引起低钾血症发生[8].

3.2 护理方法 临床中应依据发病原因进行制定针对性的护理, 主要从以下几个方面实施: (1)基础护理[9]: 护理人员应加强患者病情的基本观察与处理, 每天应观察尿量, 做到见尿补钾、同时, 补充钾时应注意血容量和肾血流灌注, 定期的监测其肾功能、护理人员应加强患者生命体征和肌力以及心电图的变化, 若有异常应及时给予处理. 同时, 加强患者预防感染的护理, 定时的对卧床患者进行翻身, 且加强对患者褥疮和坠床以及肢体麻痹等方面的预防, 从而有效的降低感染的发生, 缓解患者的病情状况; (2)原发疾病治疗与护理[10]: 临床护理的过程中, 应加强原发疾病的治疗, 尤其对病毒性乙型慢性肝炎的治疗方法进行分析, 待明确原因之后应及时的停止复方甘草酸苷的使用, 结合患者的病情状况进行选择药物治疗. 其中, 选择药物治疗的过程中应避免产生低钾血症的药物选用. 同时, 并严格地按照医嘱进行补充钾. 补钾治疗的过程中, 应接受醛固酮受体拮抗剂的治疗, 需要及时复查血浆醛固酮含量, 更好的指导患者临床治疗; (3)氯化钾治疗护理[11,12]: 首先, 合理的选择深静脉, 快速静脉补充钾. 然后, 选择10.0%氯化钾+0.9%氯化钠30.0 mL, 并持续24 h静脉泵入钾, 0.75 g/h, 治疗中依据血钾的监测状况进行调整. 最后, 补充钾治疗的过程中, 密切的观察血钾变化, 定期的复查. 复查中一定要避开泵入钾的血管, 不可以从原来的血管进行抽血, 从而避免假性高钾血症. 治疗中护理人员应加强心电监测, 方式血钾过高而导致心律失常; (4)心理护理[13]: 护理人员应加强患者心理处理, 详细的观察患者心理变化, 并且针对患者的不同心理状况进行采取护理, 加强对患者的关心与同情, 在不影响整体护理中应尽可能的满足患者的护理需求. 生活中应加强帮助, 并消除患者的思想顾虑, 使其积极地配合治疗, 提高抗病

应用要点
本文研究在临床实际中的应用价值高, 且对以后预防乙型肝炎患者并发顽固性低钾血症具有较好的指导意义.

信心[14,15]. 护理人员应叮嘱患者适当的补充钾和口服氯化钾注射液, 合理的指导. 与此同时, 护理人员应积极的鼓励患者多食含钾的食物, 例如橘子和香蕉以及青菜等. 还应加强患者饮水量的控制, 避免尿量增加而导致钾流失.

总之, 低钾血症在临床中属于常见的电解质紊乱, 尤其在乙型肝炎患者中比较常见, 严重的影响患者的身体健康. 病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症的发病原因也比较多, 主要体现在药物导致假性醛固酮增多症、慢性丢失过多两个方面. 临床中可以依据发病原因进行指导针对性的护理方案, 从而避免病毒性乙型慢性肝炎并发低钾血症发生.

4 参考文献

1 李朝凤, 鲁桂兰, 沙莉, 范春红, 汤涌, 丁滢. 乙肝患者并发顽固性低钾血症的原因分析及护理. 中华现代护理杂志 2014; 20: 187-188

2 Maruyama M, Ai T, Chua SK, Park HW, Lee YS, Shen MJ, Chang PC, Lin SF, Chen PS. Hypokalemia promotes late phase 3 early afterdepolarization and recurrent ventricular fibrillation during isoproterenol infusion in Langendorff perfused rabbit ventricles. *Heart Rhythm* 2014; 11: 697-706 [PMID: 24378768 DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.12.032]

3 石永瑛, 陈梅. 乙肝患者并发顽固性低钾血症的原因分析及护理方案分析. 医学信息 2014; 11: 140-141

4 刘月. 乙肝患者并发顽固性低钾血症的原因研究及护理. 医学信息 2014; 11: 165

5 杜素萍. 顽固性低血钾的观察和护理. 大家健康(中旬版) 2014; 8: 195

6 Naljayan M, Kumar S, Steinman T, Reisin E. Hypomagnesemia and hypokalemia: a successful oral therapeutic approach after 16 years of potassium and magnesium intravenous replacement therapy. *Clin Kidney J* 2014; 7: 214-216 [PMID: 25852875 DOI: 10.1093/ckj/sfu014]

7 Xu R, Liu X, Yang J. A semi-physiologically based pharmacokinetic pharmacodynamic model for glycyrrhizin-induced pseudoaldosteronism and prediction of the dose limit causing hypokalemia in a virtual elderly population. *PLoS One* 2014; 9: e114049 [PMID: 25463381 DOI: 10.1371/journal.pone.0114049]

8 Mancano MA. Vigabatrin-Induced Encephalopathy; Fidaxomicin Hypersensitivity Reactions; Vemurafenib-Induced DRESS; Severe Alkalosis and Hypokalemia With Stanozolol Misuse; Isotretinoin-Associated Lip Abscess; Eltrombopag-Associated Hyperpigmentation. *Hosp Pharm* 2014; 49: 420-424 [PMID: 24958951 DOI: 10.1310/hpj4905-420]

9 尤国美, 徐宇芳, 梁冠冕, 王玉卿. 肝癌患者肝动脉栓塞化疗术后低钾血症的原因分析与护理. 护士进修杂志 2015; 30: 256-258

10 李艳春. 肝硬化腹水合并低钾血症应用微量泵补钾的观察与护理. 内蒙古中医药 2015; 34: 169-170

11 Akylbekova EL, Payne JP, Newton-Cheh C, May WL, Fox ER, Wilson JG, Sarpong DF, Taylor HA, Maher JF. Gene-environment interaction between SCN5A-1103Y and hypokalemia influences QT interval prolongation in African Americans: the Jackson Heart Study. *Am Heart J* 2014; 167: 116-122.e1 [PMID: 24332150 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.009]

12 Constable PD, Hiew MW, Tinkler S, Townsend J. Efficacy of oral potassium chloride administration in treating lactating dairy cows with experimentally induced hypokalemia, hypochloremia, and alkalemia. *J Dairy Sci* 2014; 97: 1413-1426 [PMID: 24377802 DOI: 10.3168/jds.2013-6982]

13 蒋秀美, 濮益琴, 陈大红, 李建勇, 吴汉新, 陆化, 钱思轩. 10%氯化钾微泵静脉注射治疗恶性血液病化疗后低钾血症患者的观察及护理. 中国实用护理杂志 2008; 24: 47

14 李利容, 夏伟, 胡丹, 杨荆艳. 1例肾移植术后顽固性低钾血症病人的护理. 护理研究 2009; 23: 2066

15 陈海松, 封秀琴. 严重低钾血症致顽固性心室颤动1例的急救与护理. 护理与康复 2015; 14: 84-85

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文重点探讨了乙型肝炎合并顽固性低钾血症的发病原因, 并全面的总结乙型肝炎合并顽固性低钾血症的临床护理方法, 可读性强, 文章内容全面, 且对同行具有较好的指导性作用, 应用价值高.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3036

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3036-3039
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用

周艳兰

背景资料
肝癌在临床治疗中，是常见的恶性肿瘤，有较高的死亡率，隐匿性较高，且预后质量差，为此给患者的心理上和身体上带来较大的伤害，患者产生的负性情绪，对患者的生活和治疗，以及肝癌的发展会产生不利的影响，为此在患者治疗的过程中，需要对患者实施有效的护理，改善患者的负性情绪，同时提高患者的睡眠质量.

周艳兰, 武汉市中心医院消化科 湖北省武汉市 430014

周艳兰, 主管护师, 主要从事消化系统相关方面的研究.

作者贡献分布: 本文由周艳兰独立完成.

通讯作者: 周艳兰, 主管护师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 武汉市中心医院消化科. zhouyanlanfad@sina.com
电话: 027-82811080

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-05-26
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-07-08

Perioperative comprehensive nursing improves negative mood and sleep quality in patients with liver cancer

Yan-Lan Zhou

Yan-Lan Zhou, Department of Digestive Medicine, Wuhan Central Hospital, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Lan Zhou, Nurse-in-charge, Department of Digestive Medicine, Wuhan Central Hospital, 26 Shengli Street, Jiang'an District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. zhouyanlanfad@sina.com

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-05-26
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To evaluate whether perioperative comprehensive nursing improves negative mood and sleep quality in patients with liver cancer.

METHODS: From December 2012 to February 2015, 120 liver cancer patients treated at our hospital were included and equally divided into a control group and an observation group. The control group received routine nursing, and the observation group received comprehensive nursing. Improvement of negative mood and sleep quality was compared between the two groups.

RESULTS: The degrees of anxiety and depression were improved after nursing in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The quality of sleep was improved after nursing in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was more significant in the observation group than in the control group (7.23 ± 1.25 *vs* 10.37 ± 3.56, $P < 0.05$).

CONCLUSION: For patients with liver cancer, perioperative comprehensive care can significantly improve patients' negative mood and sleep quality.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer; Comprehensive nursing care; Negative emotion; Quality of sleep

Zhou YL. Perioperative comprehensive nursing improves negative mood and sleep quality in patients with liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3036-3039 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3036.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3036

同行评议者
叶海丹, 副主任护师, 中山大学附属第一医院移植一区

摘要

目的: 针对围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用进行研究.

方法: 选择2012-12/2015-02在武汉市中心医院确诊并治疗的肝癌患者120例, 作为本次研究的对象, 将其平均分为对照组和观察组. 对照组实施常规护理, 观察组实施综合护理, 针对两组患者的负性情绪改善情况、睡眠质量改善情况进行观察比较.

结果: 在本次研究中, 观察组和对照组患者的护理前后焦虑、抑郁程度比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且护理后观察组与对照组患者的焦虑、抑郁程度比较, 差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组与对照组护理前后的睡眠质量比较, 有显著差异(P<0.05). 采用PSQI量表对睡眠质量评价, 分数越高, 睡眠质量越差, 护理后观察组与对照组患者的睡眠质量改善情况比较(7.23分±1.25分 *vs* 10.37分±3.56分), 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 针对肝癌患者, 在围手术期对其实施综合护理, 可以显著的改善患者的负性情绪, 并改善患者的睡眠质量, 为患者的手术治疗提供帮助.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 综合护理; 负性情绪; 睡眠质量

核心提示: 肝癌当前已经成为严重威胁人类生命安全的恶性肿瘤之一, 是临床常见疾病之一, 患者在治疗中多采取手术治疗, 围术期患者的护理工作至关重要, 很多患者存在不良情绪, 睡眠不佳, 有研究指出综合护理能够改善患者心理状态, 有助于患者的康复.

周艳兰. 围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3036-3039
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3036.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3036

0 引言

肝癌在临床治疗中, 是常见的恶性肿瘤, 有较高的死亡率, 隐匿性较高, 且预后质量差, 为此给患者的心理上和身体上带来较大的伤害[1]. 患者产生的负性情绪, 对患者的生活和治疗, 以及肝癌的发展会产生不利的影响, 为此在患者治疗的过程中, 需要对患者实施有效的护理, 改善患者的负性情绪, 同时提高患者的睡眠质量[2]. 综合护理, 以患者为中心, 根据患者的实际情况, 对其实施综合性护理, 可以改善患者的心理状态和睡眠[3]. 为此本文针对围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用, 进行分析研究, 具体的研究结果如下.

研发前沿
肝癌患者当前一旦发现, 就已经处于晚期, 很多患者需要采取手术治疗, 术后患者护理至关重要, 当前有关肝癌围术期护理研究较多, 多认为在护理中需要加强饮食干预、液体护理、综合护理等, 均有一定效果, 有助于患者的康复.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-12/2015-02在武汉市中心医院确诊并治疗的肝癌患者120例, 作为本次研究的对象, 将其平均分为对照组和观察组. 对照组男性36例, 女性24例, 年龄20-75岁, 平均年龄为54.3岁±2.3岁. 观察组患者男性35例, 女性25例, 年龄19-74岁, 平均年龄为54.5岁±2.5岁. 本次研究中的所有患者无严重的心肺功能障碍、精神病史、认知障碍等. 患者的手术类型为左肝肿瘤切除、右肝肿瘤切除、中肝叶肿瘤切除、尾状叶肿瘤切除. 本次研究中的所有患者自愿参与本次研究, 均签订了知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组: 常规护理. 针对本组的肝癌患者, 在围手术期对其实施常规的护理, 对患者是常规的健康教育, 有术前注意事项、各项检查, 心理辅导等. 观察组: 综合护理. 针对本组的肝癌患者在常规护理的基础上实施综合护理.

1.2.2 整合护理的内容有: 心理护理、疼痛护理、行为护理、家庭支持护理、健康教育等: (1)心理护理. 肝癌患者因为其病情, 会产生一定的心理问题, 抑郁、焦虑、悲观等, 为此影响着患者的生活质量. 所以对围手术期肝癌患者实施心理护理, 根据患者自身的特点和心理状态, 对其实施针对性的护理辅导, 加强护患之间的信任, 消除患者不良的心理和情绪, 帮助患者调整好心态, 积极地配合治疗; (2)疼痛护理. 肝癌患者的主要临床症状为疼痛, 疼痛也是影响患者生活质量和睡眠的主要因素, 所以针对患者的疼痛等级, 采用不同的疼痛护理方法, 进行疼痛护理. 例如分散注意力法, 加强与患者的沟通, 给与患者精神上的鼓励和安慰, 为患者播放舒缓的音乐等, 必要时可以按

相关报道
临床有关肝癌患者围术期的护理研究虽然有不少, 但多为概括性叙述, 也有研究从饮食护理、液体护理等角度进行分析, 实用性不强, 此次研究虽然也从护理角度分析, 重点探讨综合护理对患者不良情绪以及睡眠质量的影响.

创新盘点
本文主要分析肝癌围术期护理中综合护理的应用价值，将肝癌分为综合护理组和对照组，并实施不同的护理模式，探讨不同护理模式肝癌患者负性情绪改善情况，并分析肝癌患者睡眠质量变化，对肝癌围术期护理的护理有一定的指导价值.

表 1 观察组和对照组患者负性情绪改善情况比较

分组	SAS评分		SDS评分	
	护理前	护理后	护理前	护理后
观察组	68.35 ± 12.46	36.45 ± 5.67[bd]	70.12 ± 10.38	35.64 ± 8.74[bd]
对照组	69.16 ± 13.22	59.46 ± 10.37[b]	71.29 ± 11.12	59.67 ± 10.34[b]

[b]*P*<0.01 *vs* 护理前; [d]*P*<0.01 *vs* 对照组. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

照医嘱给予患者一定的止痛药; (3)行为护理. 针对患者的病情以及行为, 对其实施一对一的针对性行为护理, 教会患者放松的技巧, 让患者在安静的环境中, 学会放放松肌肉, 消除自身的紧张以及焦虑, 行为护理的方式让患者按照手部、上肢、肩膀、头部、颈部、胸部、腹部、臀部、下肢、双脚的顺序, 依次的进行放松, 达到全身的放松, 提高患者的生活和睡眠质量; (4)家庭支持护理. 护理人员要做好患者家庭人员的工作, 让其关心、体谅患者, 给予患者精神和心理上的安慰和鼓励, 在生活上, 给予患者细心的照顾, 要多与患者沟通交流, 了解患者的心理想法, 为患者创造一个温馨、和谐的家庭环境, 让患者感受到家庭的温暖, 进而积极地配合治疗, 并消除不良的心理和情绪; (5)健康教育. 对患者进行健康知识教育, 让患者知道围手术期的注意事项、手术的重要性、手术过程、术后可能产生的并发症等, 并为患者介绍成功的案例, 增强患者的自信心, 消除不良情绪, 积极地配合治疗.

1.2.3 观察指标: 针对两组患者的负性情绪改善情况、睡眠质量改善情况进行观察比较. 其中焦虑评分采用SAS量表, 抑郁采用SDS量表[4], 50分为正常, 51-59分为轻度抑郁、焦虑; 60-69分为中度; >70分为重度. 睡眠质量评价采用PSQI量表[5], 范围为0-21分, 分数越高, 睡眠质量越差, <7分为睡眠质量尚可; >7分为睡眠质量差.

统计学处理 针对本次研究中涉及的数据, 采用SPSS15.0进行处理分析, 计量资料使用*t*检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

应用要点
本文从围术期肝癌患者不良心理情况角度进行分析，着重探讨护理模式对肝癌患者不良情绪和生活质量的改善作用，并与常规护理模式相对比，能够为围术期肝癌患者护理提供一定指导价值.

2 结果

2.1 负性情绪改善情况比较 在本次研究中, 观察组和对照组患者的护理前后焦虑、抑郁程度比较, 有显著的改善(*P*<0.05), 差异具有统计学意义. 且护理后观察组与对照组患者的焦虑、抑郁程度比较, 有显著的改善(*P*<0.05), 差异具有统计学意义(表1).

2.2 睡眠质量改善情况比较 观察组与对照组护理前后的睡眠质量比较有显著差异(*P*<0.05), 差异具有统计学意义. 护理后观察组与对照组患者的睡眠质量改善情况比较(7.23分±1.25分 *vs* 10.37分±3.56分), 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

在临床治疗中, 肝癌是常见的恶性肿瘤, 近几年随着人们生活质量的提升, 对饮食、生活习惯的不加控制以及外界环境因素等的影响, 造成肝癌的发病率不断的升高, 严重地影响着人们的生命安全[6]. 肝癌有较高的隐匿性, 发现后已经发展到中晚期, 此时实施手术治疗无法根治, 但是可以将患者的症状改善, 延长患者的生存时间[7].

肝癌患者因为自己的病情, 以及预后差而产生各种各样的心理问题, 产生一些不良的情绪, 例如焦虑、抑郁等, 为此影响着患者的生活质量和睡眠质量, 也影响着患者的治疗[8]. 所以在肝癌患者围手术期, 对其实施有效的护理, 可以有效地改善患者的临床症状, 缓解或者是消除患者的不良情绪, 提高患者的睡眠质量[9].

本文针对围手术期综合护理改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量的作用进行了分析研究, 结果实施综合护理的患者, 其焦虑、抑郁等负性情绪护理后与护理前比较, 有显著的改善, 且与常规护理组患者护理后的负性情绪改善情况比较, 也有显著的差异(*P*<0.05); 综合护理组患者实施护理后其睡眠治疗得到显著的提升, 与护理前比较, 有显著的差异(*P*<0.05); 且综合护理后的患者的睡眠质量与常规护理组护理后的睡眠质量改善情况比较, 有显著的差异(*P*<0.05). 所以通过本次研究可以得出, 综合护理在改善肝癌患者围手术期的负性情绪

表 2　观察组和对照组患者睡眠质量改善情况比较 (n = 60)

分组	护理前	护理后
观察组	12.34 ± 2.12	7.23 ± 1.25[bd]
对照组	12.51 ± 2.34	10.37 ± 3.56[b]

[b]P<0.01 *vs* 护理前; [d]P<0.01 *vs* 对照组.

及睡眠质量中起着积极的作用, 可以有效地缓解和改善患者的不良情绪, 提高患者的睡眠质量, 为患者的治疗提供帮助.

综合护理, 是从患者自身出发, 以患者为中心的一种护理模式, 与患者建立良好的护患关系, 加强与患者的沟通交流, 给予患者精神上和心理上的鼓励、安慰, 提高患者治疗的自信心, 让患者积极地配合治疗[10-12]. 综合护理, 对患者实施心理护理、疼痛护理、行为护理、家庭支持护理、健康教育等, 让患者掌握更多关于手术、疾病相关的知识, 并为患者营造一个良好的治疗环境, 并得到家人的支持和鼓励, 帮助患者消除负性情绪, 改善患者的生活质量和睡眠质量[13-16]. 护理人员通过综合护理, 为患者提供有效的帮助和支持, 并让患者的家人和朋友参与其中, 增强患者的心理承受能力, 消除不良心理和负性情绪, 提高患者的睡眠质量, 帮助患者顺利地度过围手术期. 所以综合本次研究的结果得出, 围手术期实施综合护理, 在改善肝癌患者负性情绪及睡眠质量中起着积极的推动作用, 可以消除和改善患者的负性情绪及睡眠质量, 提高患者的生活质量, 所以可以将综合护理在临床上进行推广应用.

4　参考文献

1 黄丽朋. 综合护理对肝癌患者生存质量的影响. 中国医药指南 2013; 11: 726-727
2 蒋雪娜, 吴文桃. 肝癌介入治疗中综合护理干预的临床应用. 医学理论与实践 2015; 28: 516-517
3 谢可平, 谢士彪, 宋于生. 综合护理干预在肝癌介入治疗中的应用. 中国实用护理杂志 2012; 28: 76-77
4 郭武华, 张吉翔. 肝癌综合治疗的现状. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2199-2203
5 孙亚超, 孟园, 牛小霞. 综合护理干预对原发性肝癌经皮射频消融术后患者生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2012; 18: 27-29
6 李建华. 综合护理改善52例肝癌患者生存质量的研究. 中国中医急症 2012; 21: 1713-1714
7 李丽雯, 刘佳丽. 心理干预对我国肝癌患者焦虑和抑郁症状影响的Meta分析. 循证医学 2012; 12: 369-373
8 彭冰华. 综合护理干预在肝癌患者中的应用效果观察. 医学理论与实践 2015; 28: 2082-2083
9 肖烨. 护理干预对肝癌患者生活质量的影响. 中国医疗前沿(上半月) 2010; 5: 82, 63
10 苏颖颖, 于惠玲. 综合护理干预对肝癌介入治疗患者生活质量的影响. 中华现代护理杂志 2015; 21: 62-64
11 张怡安, 朱畴文. 晚期复杂性肝癌的临床处理. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1250-1254
12 钱艳, 吴蓉荣. 护理干预对原发性肝癌患者负性情绪反应的影响. 海军医学杂志 2010; 31: 77-78
13 葛德湘, 庞永慧, 藤春兰. 综合心理护理干预对肝癌综合治疗患者负性情绪的影响. 中国实用护理杂志 2011; 27: 49-50
14 王志红, 倪春燕, 常艳琴, 李燕, 杨远. 综合护理干预对肝癌患者围术期焦虑、抑郁及睡眠的影响. 解放军护理杂志 2014; 31: 73-76
15 曾良宵, 熊北斗, 吴德芳. 经皮穿刺肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的综合护理评价. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 71-72
16 邹毓琴, 唐成武, 鲍鹰. 肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的综合护理干预. 中国现代医生 2014; 52: 105-106

编辑: 于明茜　电编: 都珍珍

名词解释

综合护理: 是指以护理程序为核心, 将程序系统化, 保证各个环节协调一致, 确保整体护理服务的一种护理模式, 融合力责任值护理及小组护理的优点.

同行评价

本文观点明确, 文章思想具有实用性, 对肝癌围术期康复护理有重要指导价值和现实意义, 文章内容具有可读性, 方法明确, 结果可信, 具有实用性, 研究结果明确, 具有临床使用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3040

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3040-3044
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

新生儿母乳性黄疸的护理方法及临床效果

毛婉芬, 吴海波, 郑聪霞

背景资料
母乳性黄疸是新生儿时期最常见的临床症状, 我国的新生儿黄疸发病率较高, 大约有60%左右. 大部分黄疸预后较好, 但有少数患儿可出现严重高胆红素血症, 最终损害中枢神经系统, 引起智力低下等, 预后不良, 对社会和家庭造成极大危害. 引起新生儿黄疸的致病因素也有很多, 但是随着对母乳性黄疸的认识, 母乳性黄疸的发病率成为新生儿高胆红素血症的重要原因且逐年上升.

毛婉芬, 吴海波, 郑聪霞, 丽水市妇幼保健院分娩室 浙江省丽水市 323000

毛婉芬, 护师, 主要从事产儿科护理的研究.

作者贡献分布: 毛婉芬、吴海波及郑聪霞对此文所作贡献均等; 此课题由毛婉芬设计; 研究过程与论文写作由毛婉芬、吴海波及郑聪霞操作完成; 数据分析由毛婉芬完成.

通讯作者: 郑聪霞, 主任护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院分娩室. lsfbhlb@126.com
电话: 0578-2106913

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-06
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Breast milk jaundice in newborns: Nursing method and clinical effects

Wan-Fen Mao, Hai-Bo Wu, Cong-Xia Zheng

Wan-Fen Mao, Hai-Bo Wu, Cong-Xia Zheng, Department of Anesthesiology, Lishui Maternal and Child Health Care Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Cong-Xia Zheng, Chief Nurse, Department of Anesthesiology, Lishui Maternal and Child Health Care Hospital, 7 Shouerfu Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lsfbhlb@126.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-06
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of comprehensive nursing intervention in breast milk jaundice.

METHODS: A total of 308 newborns with breast milk jaundice treated at our hospital from January 2013 to October 2015 were included and randomly divided into an observation group and a control group (n = 154 each). Both groups received routine nursing care, and the observation group additionally received comprehensive nursing intervention. Serum bilirubin level, daily milk consumption, crying time, sleep time, meconium emptying time, jaundice subsiding time and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS: After treatment for 5 days, cure was achieved in 118 cases and response achieved in 28 cases in the observation group; the corresponding figures in the control group were 66 and 67. The total response rate was significantly higher in the observation group than in the control group (94.81% *vs* 86.36%, $P < 0.05$). Total bilirubin levels showed no significant differences before and 1 d after treatment between the two groups ($P > 0.05$); however, they were significantly lower on days 3 and 5 after treatment in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Time to jaundice fading and time to meconium emptying were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: High quality comprehensive nursing care can significantly improve clinical symptoms, reduce serum bilirubin, shorten the time of jaundice subsiding and meconium emptying, and thereby improve prognosis in newborns with breast milk jaundice.

同行评议者
宋江美, 副主任护师, 新疆医科大学第一附属医院感染病中心; 张咏梅, 教授, 遵义医学院附属医院临床护理教研室

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Newborn; Breast milk jaundice; Nursing

Mao WF, Wu HB, Zheng CX. Breast milk jaundice in newborns: Nursing method and clinical effects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3040-3044 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3040.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3040

摘要

目的: 探讨针对性综合护理干预对母乳性黄疸的影响.

方法: 选择丽水市妇幼保健院2013-01/2015-10收治的308例母乳性黄疸的新生儿为研究对象, 随机分为观察组及对照组各154例, 两组新生儿均予以新生儿的常规护理, 观察组在此基础上实施针对性综合护理干预. 观察两组新生儿血清胆红素水平的变化、每日摄奶量、哭闹时间、 睡眠时间、胎便排空时间、黄疸消退时间及护理满意度.

结果: 两组患儿治疗5 d后, 观察组治愈118例, 有效28例, 总有效率为94.81%; 对照组治愈66例, 有效67例, 总有效率为86.36%, 两组患儿总有效率比较有显著差异(χ^2 = 6.445, P<0.05); 两组患儿在治疗前及治疗后1天总胆红素水平比较无明显差异(P>0.05), 治疗3、5 d时观察组总胆红素水平较对照组明显降低(P<0.05). 观察组患儿的黄疸消退时间明显低于对照组(P<0.05), 胎便初排时间明显低于对照组(P<0.05), 组间比较差异均有统计学意义.

结论: 优质综合护理在母乳性黄疸中发挥重要的作用, 可以明显改善临床症状, 显著降低机体的血清胆红素浓度水平, 缩短黄疸消退时间以及胎便的初排时间, 对于改善预后有重要的意义.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 新生儿; 母乳性黄疸; 护理

核心提示: 本文对母乳性黄疸进行优质综合护理, 结果提示优质综合护理可以改善临床症状, 降低血清胆红素浓度水平, 缩短黄疸消退时间以及胎便的初排时间, 对于母乳性黄疸的改善有重要的帮助.

毛婉芬, 吴海波, 郑聪霞. 新生儿母乳性黄疸的护理方法及临床效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3040-3044 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3040.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3040

0 引言

母乳性黄疸是新生儿时期最常见的临床症状[1], 我国的新生儿黄疸发病率较高, 大约有60%左右. 大部分黄疸预后较好, 但有少数患儿可出现严重高胆红素血症, 最终损害中枢神经系统, 引起智力低下等, 预后不良[2], 对社会和家庭造成极大危害. 引起新生儿黄疸的致病因素也有很多[3], 但是随着对母乳性黄疸的认识, 母乳性黄疸的发病率成为新生儿高胆红素血症的重要原因[4-6]且逐年上升. 母乳性黄疸指新生儿以纯母乳喂养下出现的黄疸, 生长发育良好, 增高的血清胆红素以间接胆红素为主, 肝功能正常. 以前有报道称母乳性黄疸占母乳喂养的0.5%-2.0%, 近年来有报道30.0%之高. 因此对新生儿及早采取积极护理措施对于改善母乳性黄疸的预后极为重要. 对丽水市妇幼保健院2013-01/2015-10收治的308例母乳性黄疸的新生儿进行针对性综合护理干预, 取得了满意的效果. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-10丽水市妇幼保健院收治的母乳性黄疸的新生儿308例, 其中男性168例, 女性140例; 足月儿202例, 早产儿96例; 顺产220例, 剖宫产88例, 胎龄37-42 wk, 平均38.6 wk±3.2 wk; 出生体质量2.3-4.8 kg, 平均3.2 kg±1.3 kg; 血清胆红素值为223.6-496.3 μmol/L, 黄疸出现时间为出生后2-10 d, 平均4.5 d±1.8 d. 黄疸出现日龄≤1 d者7例, 2-3 d者90例, 4-7 d者198例, >7 d者13例. 将308例患儿随机分为观察组及对照组各154 例, 两组患儿从胎儿胎龄、出生体质量、性别、出生方式、黄疸出现时间及血清总胆红素水平等方面比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 应用JH20-IB经皮黄疸仪(南京理工大学科技咨询开发公司生产)测量其血清胆红素值. 纳入标准: (1)所有患儿均符合母乳性黄疸的

研发前沿
本研究针对丽水市妇幼保健院纯母乳喂养下高胆红素血症的新生儿进行针对性综合护理干预, 有效增加了患儿的胃肠蠕动, 缩短首次排胎便时间及排黄便时间, 提高了治愈率, 降低了高胆红素血症发病率, 为促进患儿健康及家庭和谐做出贡献.

相关报道
有相关研究指出其新生儿母乳喂养后非结合胆红素升高, 临床上出现黄疸的表现. 肠道内很多细菌生长, 分为正常菌群和致病菌, 正常情况下这些菌群保持着平衡状态, 这些正常菌群可以将结合胆红素还原成粪胆原, 最终随粪便排出. 但是在新生儿的肠道中无细菌, 缺乏正常的菌群, 上述过程无法进行.

应用要点
新生儿黄疸是一个从量变到质变的过程, 需要进行早期的护理干预, 以免造成不良的后果, 尤其对早产儿应予以适当的处理. 对新生儿进行抚触刺激皮肤, 可以使迷走神经兴奋性增强, 进而刺激胰岛素及胃泌素分泌增加, 促进食物的消化和吸收, 同时可以使新生儿食欲增加从而增加进奶频率, 频繁地吸吮可间接增加肠蠕动, 刺激胃肠道蠕动增加, 从而促进胎便排出, 减少肠道胆红素重吸收的机会.

诊断标准[7]; (2)所有患儿均纯母乳喂养; (3)所有患儿均无神经精神障碍. 排除标准: (1)出生体质量<2.0 kg、胎粪排出延迟等患儿; (2)年龄超过35岁、高血压、糖尿病的产妇; (3)溶血、缺氧 、感染因素、肝婴综合征、先天性胆道闭锁及新生儿头颅血肿及等因素引起的胆红素升高; (4)家族遗传病导致的胆红素升高.

1.2 方法

1.2.1 *护理*: 对照组患儿采用常规护理及光疗护理方法, 主要包括生活及疾病的监测等护理. 每天记录新生儿体质量, 记录哺乳和大小便次数, 每日观察新生儿皮肤颜色, 每天测量胆红素1次, 测量所有研究对象的血胆红素值. 观察组在此基础上针对疾病相关因素予以针对性的优质护理, 主要包括了以下几个方面. (1)环境护理: 病房应保证室内的空气流通, 坚持每天通风, 保持室内安静、舒适, 光线柔和, 空气清新, 严格控制探视时间和次数. 新生儿要注意保暖, 室温保持在22 ℃-24 ℃, 湿度55%-65%. 每天消毒空气1 h; (2)正确的母乳喂养: 进行母乳性黄疸的哺乳的宣教, 讲解母乳喂养的优点及其过程中的注意事项, 指导产妇每日采取合理的饮食方式. 采用顾平等[8]设计的新生儿哺乳辅助器补充配方奶的方法, 每日哺乳次数在生后2 wk以内达到10-12次, 来降低纯母乳喂养下的新生儿黄疸. 记录产妇每次哺乳的时间及哺乳次数, 为保证患儿的需奶量, 对于分泌量不足者应缩短喂奶时间, 同时缩短患儿的排便时间, 减少肠道内细菌的吸收; (3)抚触和按摩护理: 每天对患儿进行抚触, 用润肤油润滑双手, 以合适的力度, 按顺序进行按摩, 即头面部、 胸腹部、四肢及背部的顺序, 头面部及背部用指揉法, 四肢用挤捏法, 在抚触的过程中, 要动作轻柔, 密切观察患儿在按摩过程中是否出现不适的反应.

1.2.2 *疗效判定*: 治愈: 治疗5 d患儿血清胆红素水平恢复正常, 黄疸完全消退, 无其他伴随临床症状; 有效: 治疗5 d患儿血清胆红素较前有所改善, 但未恢复至正常水平, 黄疸及伴随临床症状明显改善; 无效: 治疗5 d患儿血清胆红素较前无改善或加重, 黄疸及其他伴随临床症状无改善或加重. 有效率 = (治愈+有效)/总数×100%.

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 计数资料用百分率(%)表示, 采用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 *治疗效果的比较* 两组患儿治疗5 d后, 观察组治愈118例, 有效28例, 总有效率为94.81%; 对照组治愈66例, 有效67例, 总有效率为86.36%, 两组患儿总有效率比较有显著差异($\chi^2 = 6.445$, $P<0.05$)(表1).

2.2 *胆红素水平比较* 两组患儿治疗前、治疗后1 d总胆红素水平比较无明显差异($P>0.05$), 治疗3、5 d时观察组总胆红素水平较对照组明显降低($P<0.05$)(表2).

2.3 *胎便排空时间及黄疸消退时间的比较* 观察组患儿的胎便初排时间及黄疸消退时间明显低于对照组(2.3 d±1.8 d *vs* 5.9 d±2.1 d, $t = 8.518$, $P<0.05$; 5.2 d±1.2 d *vs* 8.4 d±2.5 d, $t = 5.136$, $P<0.05$).

3 讨论

新生儿具有胆红素生成较多、肝功能发育不完善、转运胆红素的能力不足、肠道内细菌少等特点, 因此新生儿黄疸是发生在新生儿时期的一种常见疾病, 有研究表面, 有约2/3的足月新生儿可能会出现黄疸[9]. 胆红素代谢异常可出现皮肤黏膜及巩膜黄疸为特征的临床症状, 可影响新生儿的生长发育.

引起新生儿黄疸的原因有很多, 近年来由于母乳喂养的提倡, 母乳性黄疸的发生率也在逐年上升, 主要是指母乳喂养下的特发性黄疸, 多见于健康足月儿[10-12], 有相关研究指出其新生儿母乳喂养后非结合胆红素升高, 临床上出现黄疸的表现.肠道内很多细菌生长, 分为正常菌群和致病菌, 正常情况下这些菌群保持着平衡状态[13], 这些正常菌群可以将结合胆红素还原成粪胆原, 最终随粪便排出. 但是在新生儿的肠道中无细菌, 缺乏正常的菌群, 上述过程无法进行. 新生儿胎粪中含有胆红素约80-100 mg, 相当于每日产生量的5倍, 在肠道正常菌群建立延迟或肠蠕动减弱的情况下, 肠道结合胆红素排泄减少, 导致母乳性黄疸发生[14,15]; 小肠内的β-葡萄糖醛酸苷酶(β-glucuronidase, β-GD)主要来自母乳, 而新生儿的β-GD量多且

表 1　两组患儿疗效比较 (n = 154)

分组	治愈[n(%)]	有效[n(%)]	无效[n(%)]	有效率(%)
观察组	118(76.62)	28(18.18)	8(5.19)	94.81[a]
对照组	66(38.96)	67(43.51)	21(13.64)	86.36

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 2　两组患儿治疗前后胆红素水平的比较 (n = 154, mean ± SD, μmol/L)

分组	治疗前5 d	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后5 d
观察组	336.7 ± 114.3	201.2 ± 90.6	58.3 ± 11.8	18.6 ± 4.2
对照组	339.5 ± 121.0	210.3 ± 100.2	83.7 ± 15.5	25.7 ± 7.2
t值	3.652	1.508	5.724	8.033
P值	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

名词解释

胎便: 婴儿在母体内就已经形成的粪便. 怀孕20 wk以上, 在胎儿肠道中便存在有胎便, 胎便是新生儿最早的肠道分泌产物, 形态黏稠, 其中85%-95%为混合着肠壁上皮细胞、胎毛、胎脂、胆汁黏液及所吞咽羊水中的部分固体成分. 他的颜色为墨绿色, 愈靠近预产期, 胎便量就愈多.

活性高, 他能将肠道内的结合胆红素还原成未结合胆红素, 未结合胆红素由于脂溶性的特性而很容易被小肠重吸收, 进入血液循环致肠肝循环增加, 也是导致母乳性黄疸的形成原因.

本研究中, 观察组新生儿采取综合预防性护理干预措施, 观察组患儿的总有效率明显高于对照组, 观察组患儿治疗3、5 d时总胆红素水平、黄疸消退时间、胎便初排时间均明显低于对照组. 可见, 对新生儿实施预防性护理干预措施, 可有效促进胃肠蠕动, 促进血清胆红素排出, 有助于降低高胆红素血症发病率. 新生儿黄疸是一个从量变到质变的过程, 需要进行早期的护理干预, 以免造成不良的后果, 尤其对早产儿应予以适当的处理. 对新生儿进行抚触刺激皮肤, 可以使迷走神经兴奋性增强, 进而刺激胰岛素及胃泌素分泌增加, 促进食物的消化和吸收, 同时可以使新生儿食欲增加从而增加进奶频率, 频繁地吸吮可间接增加肠蠕动, 刺激胃肠道蠕动增加, 从而促进胎便排出, 减少肠道胆红素重吸收的机会.

总之, 对新生儿实施综合性的针对性护理, 可以有效增加胃肠蠕动, 缩短首次排胎便时间及排黄便时间, 有助于提高治愈率, 降低高胆红素血症发病率. 近年来, 新生儿黄疸越来越受到关注, 这就要求护理人员承担起责任, 提升整体的护理水平, 为促进患儿健康及家庭和谐做出贡献.

4　参考文献

1 Besser I, Perry ZH, Mesner O, Zmora E, Toker A. Yield of recommended blood tests for neonates requiring phototherapy for hyperbilirubinemia. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 220-224 [PMID: 20803881]

2 付小云, 戴礼忠. 不同光疗时间治疗新生儿高胆红素血症的疗效比较. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 2892-2893

3 Najib KS, Saki F, Hemmati F, Inaloo S. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of iran (fars province). *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: 260-263 [PMID: 23984010 DOI: 10.5812/ircmj.3337]

4 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第4版). 北京: 人民卫生出版社, 2011: 74

5 黄美华, 刘赛红, 黄广文. 新生儿黄疸643例病因分析及护理. 实用预防医学 2008; 15: 824-825

6 Mantagou L, Fouzas S, Skylogianni E, Giannakopoulos I, Karatza A, Varvarigou A. Trends of transcutaneous bilirubin in neonates who develop significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2012; 130: e898-e904 [PMID: 22966022 DOI: 10.1542/peds.2012-0732]

7 李翠英, 鲍灵芝, 王建亮, 马宁, 马桂香. 母乳性黄疸的诊断与治疗. 宁夏医学杂志 2005; 27: 712

8 顾平, 王海琦, 刘嘉茵. 降低母乳性黄疸的护理措施. 南京医科大学学报(自然科学版) 2003; 23: 91-92

9 吴改林, 贾玉双, 杨祖钦, 阮淑琴, 陈赢赢. 新生儿黄疸合并肾上腺出血的临床观察与护理. 护士进修杂志 2011; 26: 2056-2057

10 Zanardo V, Golin R, Amato M, Trevisanuto D, Favaro F, Faggian D, Plebani M. Cytokines in human colostrum and neonatal jaundice. *Pediatr Res* 2007; 62: 191-194 [PMID: 17597660 DOI: 10.1203/PDR.0b013e31809871c9]

11 Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 2005; 116: 385-391 [PMID: 16061593 DOI: 10.1542/peds.2004-1807]

12 Mladenović M, Radlović N, Ristić D, Leković Z, Radlović P, Pavlović M, Gajić M, Puskarević M, Davidović I, Djurdjević J. [Arias icterus--prolonged unconjugated hyperbilirubinemia caused by breast milk]. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135

同行评价

本研究观察新生儿采取综合预防性护理干预措施, 可有效促进胃肠蠕动, 促进血清胆红素排出, 有助于降低高胆红素血症发病率, 具有临床指导意义.

11-12: 655-658 [PMID: 18368906]
13 Sato H, Uchida T, Toyota K, Nakamura T, Tamiya G, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Aoki K, Hayasaka K. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J Hum Genet* 2015; 60: 35-40 [PMID: 25391605 DOI: 10.1038/jhg.2014.98]
14 Seagraves K, Brulte A, McNeely K, Pritham U. Supporting breastfeeding to reduce newborn readmissions for hyperbilirubinemia. *Nurs Womens Health* 2013; 17: 498-507 [PMID: 24589050 DOI: 10.1111/1751-486X.12078]
15 Wells C, Ahmed A, Musser A. Strategies for neonatal hyperbilirubinemia: a literature review. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2013; 38: 377-382; quiz 383-384 [PMID: 24145492 DOI: 10.1097/NMC.0b013e3182a1fb7a]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3045

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3045-3050
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

硫酸镁不同给药方式在重症急性胰腺炎中的应用疗效

刘勇帆, 刘苏华, 曾先涛

刘勇帆, 刘苏华, 曾先涛, 江西省吉安市中心人民医院普外科 江西省吉安市 343000

刘勇帆, 副主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科的研究.

作者贡献分布: 刘勇帆与刘苏华对此文所作贡献均等; 课题的设计与研究过程由刘勇帆完成; 负责数据的采集与分析由刘苏华与曾先涛完成; 论文写作由刘勇帆、刘苏华及曾先涛共同完成.

通讯作者: 刘勇帆, 副主任医师, 343000, 江西省吉安市吉州区井冈山大道106号, 江西省吉安市中心人民医院普外科.
lyfsh268@163.com
电话: 0796-8259315

收稿日期: 2016-05-26
修回日期: 2016-06-10
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Efficacy of different routes of administration of magnesium sulfate in treatment of severe acute pancreatitis

Yong-Fan Liu, Su-Hua Liu, Xian-Tao Zeng

Yong-Fan Liu, Su-Hua Liu, Xian-Tao Zeng, Department of General Surgery, Central People's Hospital of Ji'an City, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yong-Fan Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Central People's Hospital of Ji'an City, 106 Jinggangshan Avenue, Jizhou District, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China. lyfsh268@163.com

Received: 2016-05-26
Revised: 2016-06-10
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To evaluate the clinical effects of different routes of administration of magnesium sulfate in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS: Fifty-six patients diagnosed with SAP were randomly divided into an oral magnesium sulfate treatment group and a venous magnesium sulfate treatment group. Blood tests, liver and kidney function, electrolytes, blood and urine amylase, and glucose were monitored. C-reaction protein (CRP), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE-Ⅱ) score and abdominal pressure were determined. Blood gas analysis and abdominal ultrasound or CT were performed. Time to first defecation and time to relief of abdominal pain and distension were recorded. The rates of requiring blood filtration and operation, serious complications, and total duration of hospitalization were also recorded.

RESULTS: After defecation, blood and urine amylase and abdominal pressure significantly declined, and CRP gradually decreased in both groups ($P < 0.05$). Compared with the venous magnesium sulfate treatment group, blood and urine amylase, CRP, abdominal pressure, and APACHE-Ⅱ score were significantly lower in the oral magnesium sulfate treatment group ($P < 0.05$). Time to first defecation, time to relief of abdominal distention and abdominal pain, rate of the need for blood filtration and surgical treatment, rate of complications, and total duration of hospitalization were significantly lower in the oral treatment group than in the venous treatment group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Compared with intravenous

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病死率高达22.7%, 其病情复杂, 临床转归多样, 不仅表现为胰腺的炎症和坏死, 还涉及全身多脏器的功能损害, 且胰外脏器损害严重度、临床重要性及对预后影响远大于胰腺病变本身. 胰外重要脏器功能衰竭是导致患者死亡的主要原因. 细胞因子和炎症反应失衡理论在其发病机制中的重要地位现已得到公认, 因此治疗的研究已不再单纯局限于寻找胰酶抑制剂, 更多的研究集中在消除使急性胰腺炎加重的因素上.

同行评议者
徐进, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

研发前沿
本领域中的研究热点、重点是促进肠道蠕动，增加肠道黏膜的抵抗力，减少肠道菌群移位；如何控制炎症级联反应；控制肠道，胆道炎症及防治并发症等，减少腹腔间室综合征对各脏器的影响；营养治疗；以及SAP术后并发症手术微创治疗等. 亟待研究的问题：如何有效综合治理，提高救治率.

infusion of magnesium sulfate, oral magnesium sulfate can effectively reduce intra-abdominal pressure, the inflammatory response, and the rate of serious complications in SAP, thus improving the cure rate.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Magnesium sulfate; Different routes of administration; Severe acute pancreatitis; C-reactive protein; Abdominal pressure

Liu YF, Liu SH, Zeng XT. Efficacy of different routes of administration of magnesium sulfate in treatment of severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3045-3050 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3045.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3045

摘要

目的: 观察硫酸镁不同给药方式在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)中应用的疗效观察.

方法: 将56例诊断明确的SAP患者进行随机配对后分为口服硫酸镁治疗组和静脉滴注硫酸镁治疗组. 动态监测血常规、肝肾功能、电解质、血尿淀粉酶、血糖; C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 腹腔压力水平, 血气分析以及复查腹部B超或计算机断层扫描等, 并进行动态急性生理与慢性健康评分-Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHE-Ⅱ); 记录患者排便首次时间、腹痛腹胀明显缓解时间、及两组患者中需要进行血液滤过及转手术等治疗的发生率、严重并发症的发生率、总住院时间等.

结果: 两组患者在排便后血尿淀粉酶、腹腔压力值均明显降低, CRP值渐降低, 差异均有显著性(P<0.05). 比较硫酸镁口服治疗组较静滴硫酸镁组血尿淀粉酶、腹腔压力、CRP值、动态APACHE-Ⅱ评分各时点降低更快, 差异均有显著性(P<0.05). 比较其排便时间及腹痛腹胀缓解时间、需要进行血液滤过及转手术治疗的发生率、严重并发症的发生率、总住院时间等较对照组明显降低, 差异具有显著性.

结论: 硫酸镁口服较静脉滴注硫酸镁在SAP的应用可以有效降低腹腔压力、减轻炎症应急反应, 阻断炎症级联反应, 降低严重并发症的发生几率, 应该早期足量并长期应用, 提高治愈率.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 硫酸镁; 不同给药方式; 重症急性胰腺炎; C反应蛋白; 腹腔压力

核心提示: 口服硫酸镁在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的应用可以有效降低腹腔压力、减轻炎症应急反应, 从各个环节阻断胰腺炎的病理生理反应, 我们认为应该早期足量、后期适量并长期应用硫酸镁, 从而更有效治疗胰腺炎, 提高治愈率. 应该重视排便在胰腺炎患者治疗中的意义以及口服硫酸镁在SAP中的重要作用.

刘勇帆, 刘苏华, 曾先涛. 硫酸镁不同给药方式在重症急性胰腺炎中的应用疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3045-3050 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3045.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3045

相关报道
殷涛等认为SAP伴有持续的器官功能障碍(48 h以上), 虽然仅占AP患者的10%左右, 但起病急骤、病情进展迅速、死亡率高、临床救治难度大, 降低此类患者的死亡率是提高胰腺炎早期救治成功率的重点和难点. Imamura等研究表明急性胰腺炎的严重程度与C-反应蛋白和腹腔内压力存在相关性, 有较高的敏感性和特异性.

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病情凶险, 病死率高, 一直是治疗及研究的重点内容. 近年来, 其治疗方法已经有很大进展, 从主张早期积极手术治疗转为保守治疗, 治疗效果明显得到改善[1]. 近十多年以来, 我们应用硫酸镁辅助治疗急性胰腺炎积累了不少经验, 发现口服硫酸镁较静脉滴注硫酸镁在治疗胰腺炎中作用确切, 效果更好. 本临床对照研究通过观察硫酸镁不同给药方式在重症胰腺炎患者中的应用, 动态记录患者血尿淀粉酶、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)值、腹腔压力值及急性生理与慢性健康评分-Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHE-Ⅱ)等的变化、愈后情况, 对患者总体治疗效果进行评估, 为其在治疗SAP的应用提供充分的临床依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选择吉安市中心人民医院2012-12/2016-02住院的SAP病例. 所有病例据症状、体征、血和尿淀粉酶及B超或计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查确诊, 均符合中华医学会胰腺病学分会颁布的

表 1 两组入院患者临床资料对比

项目	硫酸镁口服治疗组	硫酸镁静滴治疗组	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	52.15 ± 14.23	54.50 ± 11.56	−0.702	0.485
性别			0.290	0.990
男	14	16		
女	14	12		
发病时间(h)	35.6 ± 13.8	32.6 ± 14.2	0.830	0.410
入院血淀粉酶(U/L)	1023.01 ± 206.15	1102.00 ± 126.15	−1.790	0.079
入院CRP值(μg/L)	56.3 ± 15.6	59.4 ± 18.5	−0.702	0.486
入院APACHE-Ⅱ评分均值	18.4 ± 2.8	17.9 ± 2.3	0.756	0.453
腹腔压力值(mmHg)	15.31 ± 3.12	15.45 ± 2.96	−0.178	0.859
致病原因			0.512	0.916
暴饮暴食	4	3		
胆结石	18	19		
酒精性	3	2		
高脂血症及其他原因	3	4		

CRP: C反应蛋白; APACHE-Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分-Ⅱ.

《急性胰腺炎诊断和治疗指南》[2]的SAP诊断标准. 发病至入院时间为6-48 h; 发病诱因: 胆道疾病、酗酒、暴饮暴食及高脂血症等其他不明原因. 一共有56例SAP患者, 男30例, 女26例, 年龄22-75岁, 两组在性别、年龄、病因构成及发病后入院时间等方面差异均无显著性(P>0.05)(表1), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 按患者入院先后顺序, 随机分入口服硫酸镁治疗组(n = 28), 静脉滴注硫酸镁治疗组(n = 28), 口服硫酸镁治疗组予以25%硫酸镁40 mL口服或胃管注入, 3次/d. 并且根据患者病情及腹痛情况首次硫酸镁应用可以加大到50-100 mL, 或者中途追加剂量40-60 mL/次, 追加1-2次. 至患者大便后可降至20-30 mL每次, 每日1-2次, 以每日排便5-6次为标准动态调整剂量. 静脉滴注硫酸镁组按照治疗指南应用, 25%硫酸镁10-20 mL予以加入5%葡糖糖或者生理盐水静滴治疗. 其余治疗两组常规予以禁食, 胃肠减压, 生长抑素抑酶、应用抗生素和奥美拉唑抑酸, 维持水电解质平衡和全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)治疗.

1.2.2 监测指标: 动态监测血常规、肝肾功能、电解质、血尿淀粉酶、血糖; CRP水平, 腹腔压力水平, 血气分析以及复查腹部B超或CT等, 并进行动态APACHE-Ⅱ评分; 记录患者排便首次时间、腹痛腹胀明显缓解时间、及两组患者中需要进行血液滤过及转手术等治疗的发生率、严重并发症的发生率、总住院时间.

统计学处理 所有统计学数据均应用SPSS19.5统计软件包进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 差异比较用两独立样本t检验, 并发症发生率比较用卡方检验. 检验水准α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者在排便前后腹腔压力、血淀粉酶、CRP值、APACHE-Ⅱ评分比较 从表2中统计得出, 两组患者排便后腹腔压力明显降低, 排便后血淀粉酶基本渐正常; 但口服组好于静脉滴注硫酸镁治疗组; 患者血尿淀粉酶、CRP值、腹腔压力、APACHE-Ⅱ评分同期明显要好于静脉滴注硫酸镁组.

2.2 两组患者首次排便时间、腹痛腹胀开始缓解时间、转手术及其他治疗、住院时间、严重并发症发生率比较 从表3中统计得出, 口服硫酸镁治疗组患者排便时间明显要早于静脉滴注硫酸镁治疗组, 排便后腹痛腹胀及明显缓解, 口服硫酸镁治疗组患者转手术及其他治疗、住院时间、严重并发症发生率明显好于静滴硫酸镁治疗组, 差异有统计学意义.

3 讨论

急性胰腺炎是消化道常见疾病, 国际胰腺病学会(International Association of Pancreatology, IAP)及美国胰腺病学会(Amercian Pancreatic

创新盘点

在各类文献中, 多见芒硝外敷, 各种中草药汤剂的应用来辅助治疗胰腺炎, 其主要原理是恢复肠道功能, 解痉止痛; 同时加用常规抑制胰酶分泌等治疗; 以及术后各种并发症的处理等等. 而硫酸镁应用多以静滴解痉为主, 在临床中口服硫酸镁除了可以解痉止痛, 并且可以降低腹腔压力, 减少肠道菌群移位等. 尽早、足量, 长期应用是本文章的观点, 以免腹腔压力长期升高造成各脏器不可逆损伤. 硫酸镁对比其他药物效果更好, 更有效, 并且容易获取, 这需要进一步研究.

应用要点

促进肠道蠕动, 消除腹胀, 减轻肠道淤积, 增加肠道黏膜的抵抗力, 减少肠道菌群移位, 保证胆汁, 胰液引流通畅, 控制肠道, 胆道炎症及防治并发症等, 已成为治疗SAP的一个重要措施. 改硫酸镁静滴为口服, 早期足量应用, 尽早排便, 尽早降低腹腔压力, 改善APACHE-Ⅱ评分, 减少并发症的发生.

表 2　两组患者在排便前后腹腔压力、血淀粉酶、CRP值、APACHE-Ⅱ评分比 (mean ± SD)

指标	口服硫酸镁治疗组	静脉滴注硫酸镁治疗组	*t*值	*P*值
腹腔平均压力(mmHg)				
排便前[1]	17.26 ± 4.22	20.90 ± 2.30	−4.148	<0.001
排便后12 h	12.14 ± 2.23	13.34 ± 1.81	−2.288	0.026
排便后2 d	8.81 ± 1.85	6.73 ± 1.54	4.733	<0.001
排便后1 wk	6.53 ± 1.85	6.34 ± 1.21	0.471	0.640
CRP平均值(μg/L)				
排便前[1]	65.20 ± 12.60	84.30 ± 21.50	−4.198	<0.001
排便后12 h	78.40 ± 14.60	92.30 ± 12.60	−3.948	<0.001
排便后2 d	75.30 ± 10.60	80.50 ± 17.40	−1.076	0.290
排便后1 wk	45.30 ± 8.40	65.30 ± 13.40	−5.325	<0.001
血淀粉酶平均值(U/L)				
排便前[1]	923.01 ± 216.15	1212.00 ± 130.20	−6.273	<0.001
排便后12 h	369.23 ± 125.12	446.34 ± 162.20	−2.062	0.044
排便后2 d	150.10 ± 60.91	254.13 ± 141.32	−3.703	<0.001
排便后1 wk	65.30 ± 10.61	75.30 ± 6.60	−4.386	<0.001
APACHE-Ⅱ评分				
排便前[1]	22.30 ± 2.50	25.50 ± 3.40	−4.153	<0.001
排便后12 h	16.30 ± 1.80	23.20 ± 1.40	−9.824	<0.001
排便后2 d	15.30 ± 1.20	18.20 ± 2.10	−6.567	<0.001
排便后1 wk	12.20 ± 0.90	12.30 ± 1.50	−0.313	0.755

[1]由于患者排便时间有早晚, 选择离排便前最近一次数据进入统计分析. CRP: C反应蛋白; APACHE-Ⅱ: 急性生理与慢性健康评分-Ⅱ.

表 3　术后指标及并发症发生率比较

项目	硫酸镁口服治疗组	静脉滴注硫酸镁治疗组	*t*/χ^2值	*P*值
首次排便时间(h)	34.50 ± 7.56	68.23 ± 15.26	−10.84	<0.001
腹痛腹胀缓解时间(h)	36.60 ± 8.52	70.35 ± 14.86	−10.79	<0.001
转手术及其他治疗(*n*)	2	8	4.32	0.037
严重并发症发生率(%)	10.2	25.4	7.89	0.004
住院时间(d)	15.60 ± 4.24	25.35 ± 4.17	−8.98	<0.001

Association, APA)根据胰腺炎的严重程度分级, 及多脏器功能衰竭的发生与否及持续时间将急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)分为轻症急性胰腺炎, 中度AP(moderately acute pancreatitis, MASP)和SAP[3]. 其中SAP伴有持续的器官功能障碍(48 h以上), 虽然仅占AP患者的10%左右, 但起病急骤、病情进展迅速、死亡率高、临床救治难度大, 降低此类患者的死亡率是提高胰腺炎早期救治成功率的重点和难点[4]. SAP病死率高达22.7%[5], 其病情复杂, 临床转归多样, 不仅表现为胰腺的炎症和坏死, 还涉及全身多脏器的功能损害, 且胰外脏器损害严重度、临床重要性及对预后影响远大于胰腺病变本身. 胰外重要脏器功能衰竭是导致患者死亡的主要原因[6]. 细胞因子和炎症反应失衡理论在其发病机制中的重要地位现已得到公认[7], 因此治疗的研究已不再单纯局限于寻找胰酶抑制剂, 更多的研究集中在消除使急性胰腺炎加重的因素上[8].

促进肠道蠕动, 消除腹胀, 减轻肠道淤积, 增加肠道黏膜的抵抗力, 减少肠道菌群移位, 保证胆汁, 胰液引流通畅, 控制肠道, 胆道炎症及防治并发症等, 已成为治疗SAP的一个重要措施[9]. 临床研究报道中多用中成药及芒硝外敷来辅助治疗, 协助通便. 在临床治疗中, 我们尝试采用多种促进肠道功能恢复的方式, 比如

芒硝腹部外敷, 大黄口服及部分中药汤剂口服等, 发现效果没有口服硫酸镁明显. 硫酸镁作为临床常用的一个重要药物, 在临床中被广泛应用. 静滴硫酸镁主要作用是解痉利胆; 口服硫酸镁在临床应用中主要是导泄[10], 临床中多应用于肠道清洁准备, 如结肠镜检前的肠道准备. 在胰腺炎治疗指南中, 建议镇痛解痉治疗, 并主要推荐山莨菪碱、阿托品、或者吗啡来镇痛解痉, 但同时存在引起Oddis括约肌张力增高的风险[11]. 在急性胰腺炎临床治疗中, 多以应用静脉滴注硫酸镁解痉止痛为主, 很少推荐口服硫酸镁来辅助治疗急性胰腺炎. 我们在多年临床探索应用中, 发现硫酸镁口服效果更好, 其不仅可以达到解痉止痛的目的, 还协助通便, 降低腹腔压力, 促进肠道功能的恢复. 临床治疗中, 我们极少使用杜冷丁及吗啡等镇痛药物来辅助治疗急性胰腺炎. 我们口服25%-33%硫酸镁溶液作为一种辅助性手段来治疗胰腺炎已有十多年经验, 并作为一种常规治疗手段, 纳入江西省吉安市中心人民医院急性胰腺炎治疗临床路径.

本临床对照研究通过观察硫酸镁不同给药方式在重症胰腺炎中的应用对腹腔压力、血淀粉酶、CRP值、APACHE-Ⅱ评分等的影响, 来评估不同给药方式治疗效果. 通过本组对照研究发现, 口服硫酸镁治疗组患者排便时间明显要早于静脉滴注硫酸镁治疗组, 排便后腹痛腹胀缓解时间明显早于静脉滴注硫酸镁治疗组; 患者血尿淀粉酶、CRP值、腹腔压力、APACHE-Ⅱ评分同期明显要好于静脉滴注硫酸镁组. 其严重并发症发生率, 转手术及其他治疗率明显降低, 差异具有统计学意义.

在这组对照研究中发现, 排便对患者腹腔压力有明显的影响, 对照两组患者资料, 发现排便后腹腔压力下降明显; 血尿淀粉酶在排便后下降明显; 而排便晚的患者和不排便的患者并发症多, 症状难以缓解, 脏器功能障碍发生率明显升高, 可能与长时间腹腔压力高及毒素吸收对各脏器造成不可逆损害有关. 患者排便后腹痛腹胀症状明显好转, 各项指标渐恢复正常, 说明患者排便与否可以看作疾病转归的一个重要信号, 是一个转折点; 如何让患者尽早排便, 尽早恢复肠道功能, 避免炎症级联反应, 是以后我们研究的重点方向.

研究表明急性胰腺炎的严重程度与CRP和腹腔内压力存在相关性, 有较高的敏感性和特异性[12]. 正常情况下血清中只有微量CRP存在. 在组织损伤或炎症时, 单核-巨噬细胞释放白介素(interleukin, IL)-6、IL-8和肿瘤坏死因子, 刺激肝脏细胞合成急性时相蛋白, 其中CRP升高最为显著[13]. 据报道在急性胰腺炎时CRP明显增高, 其水平高低反映炎症坏死程度[14]. 在该临床对照中, 患者CRP下降速度相对血尿淀粉酶下降缓慢, 部分患者在治疗中复查还会升高. 而血尿淀粉酶的测量值相当明显及灵敏, 基本上排便后患者血尿淀粉酶下降明显, 在排便两天后即恢复正常. 这提示我们, 患者虽然症状明显好转, 但由于胰腺炎症反应是一个长期病理过程, 需要进一步巩固治疗, 避免病情的复发. 说明胰腺炎症是一个缓慢恢复的长期过程, 需要我们更进一步规范合理的综合治疗. CRP的下降缓慢说明胰腺炎的恢复是一个渐进过程, 如果没有一个系统治疗, 病情很有可能反复并加重.

硫酸镁的应用, 可以阻断炎性因子级联反应, 阻断疾病过程. 其进入严重期及需要手术及血滤治疗的患者明显减少. 我们推测其机制是: 口服硫酸镁主要在于扩张Oddis括约肌, 扩张胆管和胰管, 利于胆汁和胰液的排出, 降低胰管压力, 同时因其增加胃肠动力, 排出积粪及细菌内毒素, 降低腹腔压力, 使腹腔间隔综合征的发生率明显下降, 并减少肠道细菌移位, 缓解患者的腹胀和腹痛症状, 使肠管水肿减轻. 而静脉滴注硫酸镁仅有扩展平滑肌来达到解痉作用外, 无排便及减低腹腔压力的作用. 其具体药理机制需以后进一步探讨.

我们使用硫酸镁的经验是初期应用要足量, 并且长期使用, 初期排便时患者达到解清水样粪便多次, 并维持1-2 d; 后期要保证患者每日排便4-6次. 考虑患者后期长期大量排便会引起电解质紊乱的可能, 我们以患者每日排便4-6次为标准来调整硫酸镁的用量及次数, 及时复查电解质. 由于解痉止痛药的应用可使肠蠕动减慢, 同时存在引起Oddis括约肌张力增高的风险, 不利于患者病情恢复[15,16]. 我们直接应用硫酸镁口服来起到解痉利胆作用, 极少应用解痉药.

由于口服硫酸镁在重症胰腺炎的应用可以有效降低腹腔压力、减轻炎症应急反应, 从各个环节阻断胰腺炎的病理生理反应, 因此我

名词解释

APACHE-Ⅱ评分系统: 英文全称为Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, 中文译为急性生理与慢性健康评分. 即急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分, 理论最高值71分. 分值越高, 病死率越高, 是一种较好的疾病严重度分类系统.

同行评价

硫酸镁作为常用的治疗胰腺炎的药物有一定的实用性, 本文有一定的研究价值.

们认为应该早期足量、后期适量并长期应用硫酸镁, 从而更有效治疗胰腺炎, 提高治愈率.

应该重视排便在胰腺炎患者治疗中的意义以及口服硫酸镁在重症胰腺炎中的重要作用.

4 参考文献

1 Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg* 2013; 257: 737-750 [PMID: 22968079 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d25d]

2 中华医学会外科学分会胰腺外科学. 急性胰腺炎诊治指南. 中华普通外科杂志 2015; 20: 69-72

3 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

4 殷涛, 王春友. 重症急性胰腺炎多学科综合治疗的重点和难点. 中华普通外科杂志 2015; 20: 1-3

5 Chiang DT, Anozie A, Fleming WR, Kiroff GK. Comparative study on acute pancreatitis management. *ANZ J Surg* 2004; 74: 218-221 [PMID: 15043731 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2004.02958.x]

6 Sporek M, Kolber W, Pedziwiatr M, Kuźniewski M, Walocha J, Kuśnierz-Cabala B. [Prediction of severe acute pancreatitis--selected prognostic scales and laboratory markers useful in the early stage of the disease]. *Przegl Lek* 2015; 72: 263-267 [PMID: 26817330]

7 Rybak K, Sporek M, Gala-Błądzińska A, Mazur-Laskowska M, Dumnicka P, Walocha J, Drożdż R, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Kuśnierz-Cabala B. [Urinalysis in patients at the early stage of acute pancreatitis]. *Przegl Lek* 2016; 73: 88-92 [PMID: 27197429]

8 Jaipuria J, Bhandari V, Chawla AS, Singh M. Intra-abdominal pressure: Time ripe to revise management guidelines of acute pancreatitis? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 186-198 [PMID: 26909242 DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.186]

9 Gaut MM, Ortiz J. [Management of abdominal compartment syndrome after transurethral resection of the prostate]. *Rev Bras Anestesiol* 2015; 65: 519-521 [PMID: 26655712 DOI: 10.1016/j.bjan.2013.12.001]

10 黄珊剑, 洛婷, 翟发林. 硫酸镁的临床应用及注意事项. 当代医学 2014; 7: 10-12

11 陈孝平, 汪建平. 外科学(第八版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 486-487

12 Zhang C, Wang Y, Fu W, Zhang W, Wang T, Qin H. A Meta-analysis on the Effect of Ulinastatin on Serum Levels of C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Tumor Necrosis Factor Alpha in Asian Patients with Acute Pancreatitis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 118-124 [PMID: 26780230 DOI: 10.1089/gtmb.2015.0192]

13 Yubero S, Ramudo L, Manso MA, De Dios I. Mechanisms of dexamethasone-mediated chemokine down-regulation in mild and severe acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 1205-1211 [PMID: 19818401 DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.10.001]

14 Koçak E, Köklü S, Başar O, Yilmaz FM, Ciftçi A, Kaya C, Cesur S, Demirci S, Akbal E, Taş A. Evaluation of serum TWEAK concentration in patients with acute pancreatitis. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 192-196 [PMID: 22356682 DOI: 10.3109/00365513.2011.629678]

15 Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, Li X. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013; 13: 201-206 [PMID: 23719588 DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.003]

16 Esin RG, Sitnova MA, Esin OR. [The principles of pharmacotherapy of poststroke shoulder pain]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2015; 115: 41-45 [PMID: 26356159 DOI: 10.17116/jnevro20151155141-45]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3051

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3051-3055
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性

尚妍妍, 徐 峰

尚妍妍, 徐峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

尚妍妍, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本课题由尚妍妍与徐峰设计; 研究过程、统计分析及论文写作由尚妍妍完成; 徐峰审阅.

通讯作者: 徐峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. xufengmd@sina.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-05-24
修回日期: 2016-06-08
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

Anxiety and depression in patients with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and correlation with severity of gastrointestinal symptoms

Yan-Yan Shang, Feng Xu

Yan-Yan Shang, Feng Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Feng Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xufengmd@sina.com

Received: 2016-05-24
Revised: 2016-06-08
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of anxiety or depression in patients with functional gastrointestinal disorders (FGIDs), as well as the correlation between scores of anxiety and depression and severity of FGIDs.

METHODS: Two hundred and ten patients who were diagnosed with FGIDs according to Rome III criteria were randomly selected in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, and 200 healthy persons were also selected randomly as controls. All the people were screened using the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS). Gastrointestinal symptom rating scale (GSRS) was used to evaluate the patients whose SAS score was ≥ 50 or SDS score ≥ 53.

RESULTS: Of the 210 FGIDs patients included, 78 suffered from functional dyspepsia (FD), 79 from irritable bowel syndrome (IBS) and 53 from functional constipation (FC). The rate of anxiety or depression FGIDs was significantly higher in patients with FGIDs than in the control group ($P < 0.05$), but showed no significant different among different disease groups ($P > 0.05$). There was a positive correlation between symptom intensity and depression or anxiety in the study group ($r = 0.63$, $r = 0.45$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Anxiety, depression and other mental factors are directly related to the occurrence of FGIDs. We can predict the

背景资料
功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)发病率高, 病因复杂且严重影响人们生活质量. FGIDs病因复杂多样, 近年来研究多倾向于精神心理因素, 与健康人相比, FGIDs患者焦虑、抑郁评分更高, 经历的应激事件也更多、更严重.

同行评议者
沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

研发前沿
随着医学模式的转变, 精神心理因素在FGIDs疾病中越来越突出, 目前已成为消化专业中研究最活跃的领域之一.

severity of digestive symptoms through the investigation of psychological factors and improve the therapeutic effect by combining anti-anxiety medication and psychological intervention treatment.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional gastrointestinal disorders; Anxiety; Depression; Rating Scale for Gastrointestinal Symptoms

Shang YY, Xu F. Anxiety and depression in patients with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and correlation with severity of gastrointestinal symptoms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3051-3055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3051.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3051

摘要

目的: 探讨功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)患者伴焦虑、抑郁状态的发生率及焦虑、抑郁评分高低与胃肠道症状严重程度的相关性.

方法: 随机选取就诊于郑州大学第一附属医院经罗马Ⅲ标准确诊的FGIDs患者210例, 另随机选取至郑州大学第一附属医院体检科体检的健康者200例作为对照组, 通过Zung式焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、Zung式抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对研究组及对照组进行筛查, 并对研究组SAS≥50、SDS≥53的患者进行胃肠道症状分级评分量表(Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)测评, 对相关数据进行分析.

结果: 210例FGIDs患者, 包括78例功能性消化不良, 79例肠易激综合征, 53例功能性便秘, 3种疾病伴焦虑、抑郁检出率明显高于对照组(均$P<0.05$), 但3种疾病组间比较差异无统计学意义($P>0.05$). 研究组中相关性分析表明消化道症状严重程度与焦虑、抑郁评分呈正相关($r=0.63$, $r=0.45$, 均$P<0.01$).

结论: 焦虑、抑郁等精神心理因素与FGIDs的发生存在直接关系, 通过心理因素调查能预测患者消化道症状的严重程度, 应联合抗焦虑抑郁药物和心理干预提高治疗效果.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 功能性胃肠病; 焦虑; 抑郁; 胃肠道症状分级评分量表

核心提示: 本文通过对功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)患者伴焦虑、抑郁状态进行探讨, 结果显示, 焦虑、抑郁等精神心理因素与FGIDs的发生存在直接关系并在一定程度上反映患者消化道症状的严重程度.

尚妍妍, 徐峰. 功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3051-3055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3051.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3051

0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是指存在消化道症状, 但无法用器质性病变或生化异常来解释的消化道疾病, 其对患者的心身健康影响较大, 症状迁延难愈, 主要包括功能性消化不良(functional dyspepsia FD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、功能性便秘(functional constipation, FC)等. 流行病学调查显示, 随着现代社会竞争压力的增加及生活方式的改变, FGIDs患病率逐年增加, 各类FGIDs已占消化专科门诊就诊患者的40%-60%[1]. 一项包括亚洲9个国家和地区(中国、中国香港、中国台湾、印度尼西亚、韩国、马来西亚、新加坡、泰国以及越南)的多中心研究显示[2], 以罗马Ⅲ标准诊断的1115例未经检查的消化不良患者, 经胃镜检查后43%诊断为FD. 尽管有较高的发病率, 但该病的病因和发病机制尚不完全清楚, 目前认为与遗传易感性、胃肠道动力异常、心理-社会因素、内脏敏感性增高、肠道感染与炎症反应、肠道菌群紊乱、脑肠轴交互作用等多种因素的共同作用有关[3-5]. 随着医学模式由简单的生物模式向生物-心理-社会医学模式的转变, FGIDs与精神心理因素之间的关系越来越受到医学界关注, 目前已成为消化专业中研究最活跃的领域之一. 为进一步提高消化内科医师认识及诊治FGIDs, 本研究针对郑州大学第一附属医院确诊为FGIDs患者进行焦虑、抑郁筛查并

表 1 研究组中3种疾病与对照组焦虑、抑郁筛查结果

对比组	n	SAS评分		SDS评分	
		≥ 50分	<50分	≥53分	<53分
FD组	78	29[a]	49	31[a]	47
IBS组	79	31[a]	48	29[a]	50
FC组	53	18[a]	35	20[a]	33
对照组	200	41	159	45	155

[a]P<0.05 *vs* 对照组. FD: 功能性消化不良; IBS: 肠易激综合征; FC: 功能性便秘; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

创新盘点
在我国应用GSRS的研究较少, 本研究使用GSRS评价消化道症状严重程度, 研究其与焦虑、抑郁评分的相关性, 为GSRS在临床应用提供理论支持.

分析其与消化道症状相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究随机选取2014-09/2015-09至郑州大学第一附属医院消化科门诊就诊的经罗马Ⅲ标准[6]诊断为FGIDs的患者(年龄>18周岁, 能够独立完成问卷筛查, 无语言功能障碍及听力障碍)共计210例(其中FD 78例, 男35例, 女43例; 平均年龄36.1岁±8.9岁; IBS共79例, 男38例, 女41例; 平均年龄35.7岁±7.7岁; FC 53例, 男26例, 女27例; 平均年龄39.9岁±10.1岁)作为研究组. 另随机选取至郑州大学第一附属医院体检科体检的近期无任何消化道症状的健康者(经胃镜、腹部彩超和血、尿、粪常规及血液生化等检查且结果无异常, 年龄>18周岁, 能够独立完成问卷筛查, 无语言功能障碍及听力障碍)共计200例, 男98例, 女102例, 平均年龄37.9岁±9.9岁为对照组. 研究组与对照组年龄、性别比较差异无统计学意义(P>0.05), 数据具有可比性.

1.2 方法 通过Zung式焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)[7]、Zung式抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)[8]对研究组及对照组进行评分, 焦虑评定的临界值为T = 50分, 分值越高焦虑倾向越明显; 抑郁评定的临界值为T = 53分, 分值越高, 抑郁倾向越明显. 通过胃肠道症状分级评分量表(Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)[9]对研究组筛检出的阳性者(SAS标准值T≥50分、SDS标准值T≥53分)进行测评, 用于评估过去1 wk的胃肠道症状, 采用4级分级法, 评分越高, 症状越严重, 目前GSRS已被译成多种语言, 且均显示出良好的内在一致性和信效度[10].

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 比较采用t检验; 计数资料比较采用χ^2检验. 采用Spearman秩和检验进行相关性分析, 计算秩次Pearson相关系数r. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 焦虑、抑郁筛查结果 对本研究中数据进行收集处理, 结果显示研究组中FD伴焦虑、抑郁状态检出率为37.2%、39.7%, IBS伴焦虑、抑郁状态检出率为39.2%、36.7%, FC伴焦虑、抑郁状态检出率为34.0%、37.3%, 明显高于对照组中伴焦虑、抑郁状态检出率20.5%、22.5%, 差异有统计学意义(均P<0.05), 但研究组中3种疾病组间比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 SAS、SDS评分与GSRS评分相关性分析 采用Spearman秩相关分析研究组中SAS评分与GSRS评分及SDS评分与GSRS评分, 绘制散点图初步判断两变量间存在线性关系, 将SAS评分、SDS评分与GSRS评分分别转化秩次后计算秩次的Pearson相关系数, 结果表明研究组中SAS分数与GSRS分数呈正相关(r = 0.63, P<0.01), SDS分数与GSRS分数呈正相关(r = 0.45, P<0.01).

3 讨论

FGIDs是一类具有消化道症状, 经检查未发现器质性疾病或不能用生化异常解释的一类消化系统疾病, 因其发病率高, 病因复杂, 严重影响人们生活质量, FGIDs成为近年来消化内科领域研究的一个热点. FGIDs病因复杂多样, 近年来研究[11-14]多倾向于精神心理因素, 与健康人相比, FGIDs患者焦虑、抑郁评分更高, 经历

应用要点
通过心理因素调查能预测患者消化道症状的严重程度, 治疗上应联合抗焦虑抑郁药物和心理干预提高效果.

的应激事件也更多、更严重. 有国外学者进行动物和人体研究显示[15], 应激和负性情绪反应可引起中枢神经系统神经递质释放的变化, 导致胃肠道内脏感觉和运动功能的变化, 这些证据均提示了精神心理因素与FGIDs的相关性, 但精神心理因素通过何种机制影响胃肠功能尚不明确. 另一方面, 国内外多项临床试验及Mete分析结果均显示[16], 抗焦虑和抗抑郁药物对部分FGIDs有明显疗效; 2015年中国FD专家共识[17]也提出抗焦虑抑郁药物适用于伴有明显焦虑抑郁状态且对常规药物治疗无效的FD患者, 这也是FGIDs中精神心理因素病因的一项理论支持.

本研究结果显示, 其中FD伴焦虑、抑郁状态检出率为37.2%、39.7%, IBS伴焦虑、抑郁状态检出率为39.2%、36.7%, FC伴焦虑、抑郁状态检出率为34.0%、37.3%, 对照组中伴焦虑、抑郁状态检出率为20.5%、22.5%, 3种疾病伴焦虑、抑郁状态检出率明显高于对照组, 差异具有统计学意义(均$P<0.05$), 研究结果表明FGIDs与精神心理存在密切关系, 与国内外大多数研究结果一致. 但研究中3种疾病间差异无统计学意义($P>0.05$), 这可能收集病例年限较短、样本量小及功能性胃肠疾病之间在症状上存在相互重叠相关. 在相关性分析中, 主要应用GSRS评估消化道症状严重程度(国外许多研究证实该量表能有效评价消化道症状严重程度), 结果显示, SAS及SDS评分与GSRS评分呈正相关性($r = 0.63$, $r = 0.45$, 均$P<0.01$), 表明在FGIDs中, 有多部位症状的患者焦虑、抑郁程度更高.

总之, 我们认识到焦虑、抑郁等精神心理因素与FGIDs的发生存在直接关系, 通过心理因素调查能在一定程度上反映患者消化道症状的严重程度. 临床医师诊治FGIDs患者时, 应兼顾患者的精神心理因素对疾病的影响, 加强FGIDs患者的综合治疗, 除了治疗患者的各种躯体症状外, 还应注意患者心理、精神状况的调节, 必要时联合抗焦虑、抑郁药物协助治疗.

4 参考文献

1 中国医师协会消化医师分会, 中华医学会消化病学分会动力学组. 中国17省市消化不良症状临床诊治现况调查. 中国实用内科杂志 2010; 30: 989-991
2 Kwan AC, Bao T, Chakkaphak S, Chang FY, Ke M, Law NM, Leelakusolvong S, Luo JY, Manan C, Park HJ, Piyaniran W, Qureshi A, Long T, Xu GM, Xu L, Yuen H. Validation of Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders by factor analysis of symptoms in Asian patient sample. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 796-802 [PMID: 12795751 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03081.x]
3 Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 549-557 [PMID: 21934617 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834b7ca8]
4 Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 83-87 [PMID: 21443717 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06639.x]
5 Di Stefano M, Miceli E, Tana P, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani E, Corazza GR. Fasting and postprandial gastric sensorimotor activity in functional dyspepsia: postprandial distress vs. epigastric pain syndrome. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1631-1639 [PMID: 25199472 DOI: 10.1038/ajg.2014.231]
6 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
7 王长虹, 丛中. 临床心理治疗学(第1版). 北京: 人民军医出版社, 2001: 575-578
8 Fischer P, Simanyi M, Danielczyk W. Depression in dementia of the Alzheimer type and in multi-infarct dementia. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1484-1487 [PMID: 2221160]
9 Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 129-134 [PMID: 3123181]
10 曹月红, 谢地, 宋莹. 功能性胃肠病相关评定量表研究进展. 长春中医药大学学报 2015; 31: 210-213
11 Fang YJ, Liou JM, Chen CC, Lee JY, Hsu YC, Chen MJ, Tseng PH, Chen CC, Chang CY, Yang TH, Chang WH, Wu JY, Wang HP, Luo JC, Lin JT, Shun CT, Wu MS. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015; 64: 1517-1528 [PMID: 25406127 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308114]
12 Li Y, Nie Y, Sha W, Su H. The link between psychosocial factors and functional dyspepsia: an epidemiological study. *Chin Med J* (Engl) 2002; 115: 1082-1084 [PMID: 12173597]
13 Bouchoucha M, Hejnar M, Devroede G, Babba T, Bon C, Benamouzig R. Anxiety and depression as markers of multiplicity of sites of functional gastrointestinal disorders: a gender issue? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 422-430 [PMID: 23270854 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.10.011]
14 上海黛力新临床协作组. 氟哌噻吨美利曲辛联合多潘立酮治疗伴有焦虑抑郁状态的功能性消化不良患者的疗效研究. 中华消化杂志 2013; 33: 441-445
15 叶佳媚, 陈道荣. 精神心理因素与功能性胃肠病的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 475-477
16 Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, Lacy BE, DiBaise JK, Prather CM, Abraham BP, El-Serag HB, Moayyedi P, Herrick LM, Szarka LA, Camilleri M,

Hamilton FA, Schleck CD, Tilkes KE, Zinsmeister AR. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340-349.e2 [PMID: 25921377 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.020]

17 中华医学会消化病学分会胃肠动力组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 中国功能性消化不良专家共识意见(2015, 上海). 中华消化内科杂志 2016; 36: 217-229

同行评价

本文设计相对合理, 具有一定的临床应用和指导价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3056

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3056-3059
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

珍珠固肠散保留灌肠治疗湿热内蕴型左半结肠溃疡性结肠炎临床疗效

李 芳, 黄 甫, 贾晓东, 尚红霞, 赵梅梅, 张美娟, 刘喜燕, 郭 军, 鱼 涛

背景资料
溃疡性结肠炎目前发病机制尚不十分清楚，治疗上存在很大难度，尚属于世界难题，而中医药本着辨证论治的原则，临证施治，对症下药，治疗上往往取得较好疗效.

李芳, 黄甫, 贾晓东, 尚红霞, 赵梅梅, 张美娟, 刘喜燕, 郭军, 鱼涛, 陕西省中医医院脾胃病科 陕西省西安市 710003

李芳, 主治医师, 主要从事脾胃病中医药治疗方面的研究.

作者贡献分布: 李芳负责课题设计、研究过程、试剂提供、病例采集、数据分析、论文写作; 黄甫负责试剂提供、研究过程、数据分析; 贾晓东、尚红霞、赵梅梅、张美娟、郭军及刘喜燕负责病例采集、试剂提供; 鱼涛负责课题设计、研究过程、试剂提供、指导研究.

通讯作者: 鱼涛, 主任医师, 710003, 陕西省西安市西华门2号, 陕西省中医医院脾胃病科. fanger118@163.com

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-06
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-07-08

Therapeutic effects of retention enema with Zhenzhu Guchang powder in active dampness-heat type ulcerative colitis

Fang Li, Fu Huang, Xiao-Dong Jia, Hong-Xia Shang, Mei-Mei Zhao, Mei-Juan Zhang, Xi-Yan Liu, Jun Guo, Tao Yu

Fang Li, Fu Huang, Xiao-Dong Jia, Hong-Xia Shang, Mei-Mei Zhao, Mei-Juan Zhang, Xi-Yan Liu, Jun Guo, Tao Yu, Department of Spleen and Stomach Disease, Shaanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Tao Yu, Chief Physician, Department of Spleen and Stomach Disease, Shaanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, 2 Xihuamen, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China. fanger118@163.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-06
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-07-08

同行评议者
袁红霞, 研究员, 天津中医药大学

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effects of retention enema with Zhenzhu Guchang powder in active dampness-heat type ulcerative colitis.

METHODS: Forty patients with active dampness-heat type ulcerative colitis were enrolled in this randomized double-blind study. They were divided into two groups. One group was treated with Zhenzhu Guchang powder by retention enema and another group was treated with oral mesalazine. The drugs were administrated once daily for 45 d.

RESULTS: The remission rates for the Zhenzhu Guchang powder group and oral mesalazine group were 80% and 55%, respectively, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The symptom relief rate, the Chinese syndrome relief rate and the clinical remission rate were also significantly higher in the Zhenzhu Guchang powder group (52.5%, 85.0%, and 75.0%, respectively) than in the oral mesalazine group (40.0%, 60.0%, and 50.0%, respectively) ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Retention enema with Zhenzhu Guchang powder in treating ulcerative colitis can effectively improve symptoms, Chinese syndromes, and clinical remission rate.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Zhenzhu Guchang powder; Enema;

Ulcerative colitis

Li F, Huang F, Jia XD, Shang HX, Zhao MM, Zhang MJ, Liu XY, Guo J, Yu T. Therapeutic effects of retention enema with Zhenzhu Guchang powder in active dampness-heat type ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3056-3059 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3056.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3056

摘要

目的: 观察珍珠固肠散保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及优势.

方法: 40例轻、中度初发或复发型左半结肠溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证患者随机分为治疗组和对照组各20例. 治疗组给予中药珍珠固肠散保留灌肠, 疗程为45 d; 对照组给予口服美沙拉嗪肠溶片, 疗程45 d. 疗程结束后对主要临床症状、中医症候和生活质量的改善进行评估.

结果: 治疗组总体疗效评价其显效率为80%, 临床症状缓解率、中医症候疗效、诱导缓解率分别为52.5%, 85.0%, 75.0%. 对照组总体疗效评价其显效率为55%, 临床症状缓解率、中医症候疗效、诱导缓解率分别为40.0%, 60.0%, 50.0%. 治疗组均优于对照组(P<0.05).

结论: 珍珠固肠散保留灌肠散在改善溃疡性结肠炎患者临床症状、中医症候、提高缓解率等方面具有良好疗效, 安全性良好.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 珍珠固肠散; 保留灌肠; 溃疡性结肠炎

核心提示: 中医药在治疗溃疡性结肠炎有较好的疗效, 中药成方在治疗上简便易操作, 可行性强, 安全性好, 对于左半结肠溃疡性结肠炎的患者有较好疗效.

李芳, 黄甫, 贾晓东, 尚红霞, 赵梅梅, 张美娟, 刘喜燕, 郭军, 鱼涛. 珍珠固肠散保留灌肠治疗湿热内蕴型左半结肠溃疡性结肠炎临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3056-3059 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3056.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3056

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是非特异性炎症性肠病的一种, 目前该病的病因尚不清楚, 可能与免疫反应有关. 主要侵犯直肠和结肠的黏膜层以及黏膜下层, 临床典型表现为腹泻、黏液脓血便和腹痛等[1]. 目前是消化界的世界难题, 西药目前以5-氨基水杨酸制剂为主以及激素、免疫抑制剂, 临床有一定的疗效, 但复发率高. 中医药治疗UC具有独特的优势和特色[2]. 本研究采用随机、单盲、对照研究方法, 观察了陕西省中医医院脾胃病科协定方珍珠固肠散保留灌肠治疗湿热内蕴型左半结肠UC的临床疗效, 具体详述如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-07/2015-06陕西省中医医院住院患者符合纳入标准者40例. 随机分为治疗组和对照组, 每组各20例. 分析在性别、年龄、临床分型、病情分度等方面, 两组差异无统计学意义(P>0.05). 诊断标准: 西医: 参照2012年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》为诊断标准[3]. 中医: 参照2009年《溃疡性结肠炎中医诊治共识》为诊断标准[1]. 辨证为湿热内蕴证, 主症必须具备, 次症具备2条或以上. 主症: 症状: 腹泻、腹痛及脓血便. 舌象: 舌红苔黄腻. 次症: 症状: (1)里急后重; (2)肛门灼热; (3)小便短赤、身热; (4)口干、口苦或口臭. 脉象: 脉滑数、或脉濡缓. 纳入标准: (1)符合上述西医及中医诊断标准; (2)分型: 初发型或复发型; (3)分度: 轻度或中度; (4)分期: 活动期; (5)纳入年龄18-65岁. 排除标准: (1)分型: 急性爆发型及慢性持续型; (2)分度: 重度; (3)急性感染性肠炎、阿米巴肠病、肠道血吸虫病、肠结核、真菌性肠炎、抗生素相关性肠炎、放射性肠炎、缺血性肠炎, 大肠癌等; (4)合并肠梗阻、肠穿孔、大出血等严重并发症; (5)合并心脑、肝肾、肺、血液等严重疾病者; (6)有精神疾患者; (7)对该药物过敏者; (8)妊娠或哺乳期妇女. 美沙拉嗪肠溶片(0.25 g/片, 黑龙江天宏药业有限公司).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 治疗组: 给予珍珠固肠散(白头翁10 g、黄柏10 g、白及20 g、乌梅10 g、诃子10 g等)研极细粉, 15 g/剂, 1剂/d, 煎煮至100 mL, 保留灌肠, 1次/d, 尽量将灌肠液保留6 h以上, 15 d为一疗程, 每连续灌肠10 d后停药5 d, 连续3个疗程, 共45 d. 对照组: 采用美沙拉嗪肠溶片1 g/次,

研发前沿
目前中医药确有一定的疗效, 但缺乏大样本、多中心的进一步研究, 以及实验研究的基础支持, 实为中医药治疗溃疡性结肠炎亟待解决的问题.

相关报道
有研究者分析了近5年中药灌肠治疗UC结果提示灌肠治疗具有较高的治愈好转率, 无明显不良反应, 体现了中医药治疗的优势和特色. 白头翁汤可通过增加对miR-19a的表达而起到减轻炎症、缓解病情的作用.

创新盘点

目前临床单药研究治疗溃疡性结肠炎的较多, 而通过辨证论治直接灌肠治疗的临床较少, 值得进一步探讨.

表 1 治疗前两组资料比较 (n = 20)

项目	治疗组	对照组
性别		
男	12	11
女	8	9
年龄(岁)	(47.0 ± 12.7)	(46.0 ± 11.5)
病程(年)	(6.27 ± 5.20)	(5.34 ± 4.80)
临床分型		
初发	5	4
复发	15	16
病情分度		
轻度	11	10
中度	9	10

口服, 4次/d. 病情缓解后, 维持治疗1 wk, 之后改为每次0.5 g, 口服, 3次/d. 两组疗程均为45 d, 治疗前后观察相关内容评分.

1.2.2 主要症状评分标准: 参考《溃疡性结肠炎中医诊治共识》[1]. 腹泻、脓血便、腹痛分别根据症状轻重, 记: 0分; 3分(轻度); 6分(中度); 9分(重度). 分述如下: 腹泻: 无症状; <4次/d; 4-6次/d; >6次/d. 脓血便: 无症状; 少量脓血; 脓血便为主; 全部脓血便或鲜血便. 腹痛: 无症状; 隐痛、偶发; 腹痛, 可忍受, 每日间断发作; 腹部剧痛, 难以忍受, 持续发作.

1.2.3 中医证候积分及疗效评定: 参考《中药新药临床研究指导原则》[4], 尼莫地平法: 疗效指数 = (治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%. 临床痊愈: 疗效指数>95%; 显效: 70%<疗效指数≤95%; 有效: 30%<疗效指数≤70%; 无效: 疗效指数<30%.

1.2.4 诱导缓解率: 参照Sutherland疾病活动性指标评价标准[3]. Sutherland DAI(进入缓解期病例数/总病例数)≤2分为症状缓解.

1.2.5 耐受性评价: 记录治疗期间出现的不良反应, 包括: 种类、发生时间、频率、严重程度、处理措施、结果与试验治疗或其他伴随证的关系.

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件对数据进行分析处理, 用mean±SD表示计量资料, 采用t检验分析符合正态分布者, 采用秩和检验分析不符合正态分布者. 采用χ^2检验分析计数资料. P<0.05提示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料及主要症状评分比较 两组治疗前一般资料比较(表1)(P>0.05). 疗程结束后, 两组主要症状评分均较治疗前明显下降(P<0.05), 其中腹泻和脓血便评分治疗组下降明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.2 中医证候评分标准及诱导缓解率比较 两组临床表现缓解情况及治疗后中医证候疗效比较如表3. 治疗45 d后, 总有效率治疗组均优于对照组(P<0.05). 治疗45 d后, 诱导缓解率治疗组优于对照组(P<0.05). 疗程结束后总体疗效评价比较如表4(P<0.05).

2.3 两组患者不良反应评价 两组患者不良反应的发生率分别为10%(2/20)和10%(2/20), 无显著差异性. 治疗组2例患者出现明显腹胀症状; 对照组2例患者出现排便不畅症状. 两组患者治疗前后分别检查血常规、尿常规、肝功能、肾功能及心电图均未见明显异常.

3 讨论

UC属于中医“久痢”、“休息痢”、“肠澼”等病范畴, 病位在大肠, 涉及脾、肝、肾、肺等多脏腑, 以湿热蕴结肠腑、气滞血瘀为病机, 脾失健运为基础, 饮食不调为诱因. 随着饮食结构、生活习惯的改变, 国内UC发病率逐年上升, 治疗存在较大难度. 目前采用中医中药的方法治疗UC取得较好的疗效. 如李军等[5]应用复方黄柏液保留灌肠取得较好临床疗效, 能明显改善局部血液循环及促进肉芽组织生长、表面上皮修复、加速伤口愈合的作用. 杨爱学等[6]应用中医药治疗UC, 并进行临床疗效的Meta分析, 结果显示随机效应模型与固定效应模型之间无差异, 中医治疗组稳定率有明显优势, 显示在治疗UC疾病中中医治疗方案的临床疗效优于西医治疗方案. 付学源等[7]分析了近5年中药灌肠治疗UC结果提示灌肠治疗具有较高的治愈好转率, 临床疗效确切, 无明显不良反应, 充分体现了中医药治疗的优势和特色. 朱磊等[8]采用Meta分析法进行定量合成, 客观地评价中药与氨基水杨酸制剂对照研究, 结果显示中药组临床疗效明显优于西药对照组, 同时具有安全性高, 不良反应少, 价格相对低廉的优势. 近几年对于中药治疗UC也有大量研究, 如周志鹏等[9]认为白头翁汤可通过增加对miR-19a的表达而起到减轻炎症、缓解病情的作用. 时松等[10]通过对恶唑酮诱导UC小鼠实验研究发

表 2　两组治疗前后主要症状评分比较 (n = 20, 分, mean ± SD)

症状	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹泻	3.40 ± 2.01	2.10 ± 2.85[ad]	3.50 ± 2.47	2.40 ± 2.67[a]
脓血便	4.95 ± 2.43	2.58 ± 2.66[ad]	4.83 ± 2.46	2.40 ± 2.33[a]
腹痛	6.00 ± 3.37	3.21 ± 2.50[a]	5.80 ± 3.24	3.58 ± 2.97[a]

[a]P<0.05 *vs* 本组治疗前; [d]P<0.01 *vs* 对照组.

表 3　两组临床表现缓解情况及治疗后中医证候疗效诱导缓解率比较 (n = 20)

项目	治疗组	对照组
症状		
存在	8	10
缓解[n(%)]	12(60.0)[a]	10(50.0)
体征		
存在	11	14
缓解[n(%)]	9(45.0)[a]	6(30.0)
总缓解率(%)	52.50	40.00
中医证候疗效[n(%)]		
临床痊愈	3(15.0)[a]	1(5.0)
显效	7(35.0)[a]	3(15.0)
有效	7(35.0)[a]	8(40.0)
无效	3(15.0)	8(40.0)
总有效率	17(85.0)	12(60.0)
诱导缓解率[n(%)]	15(75.0)[a]	10(50.0)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

现白及多糖可通过促进结肠黏膜损伤修复和抑制相关免疫反应, 抑制小鼠结肠炎的发展, 对UC具有显著疗效. 闫曙光等[11]通过基础实验研究证明乌梅丸加减是治疗UC的有效方剂. 目前大量的临床及实验研究显示中医中药治疗确有优势, 本研究从临床症状、中医症候、诱导缓解率等方面显示中药珍珠固肠散保留灌肠治疗UC有较好的临床疗效, 值得推广. 不足之处, 因疗程较短, 随访时间短, 短时间内患者复查肠镜的依从性差, 应进一步加强随访工作, 完善肠镜及病理指标监测. 另外患者生活质量得到明显改善, 应进一步完善这方面的研究工作.

表 4　疗程结束后总体疗效评价 [n = 20, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	9(45.0)[a]	7(35.0)[a]	2(10.0)	16(80.0)
对照组	4(20.0)	7(35.0)	8(40.0)	11(55.0)

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

同行评价

本文研究对象为中药成方的保留灌肠治疗溃疡性结肠炎, 临床应用操作简单易行, 有一定的临床推广意义.

4　参考文献

1 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895
2 王新月. 溃疡性结肠炎中西医治疗优势与对策. 中国中西医结合杂志 2008; 28: 779-780
3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
4 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002; 129-133
5 李军, 姜红英, 王建. 复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察. 辽宁中医杂志 2011; 38: 108-110
6 杨爱学, 江巍. 中医药治疗溃疡性结肠炎临床疗效的Meta分析. 中医杂志 2006; 47: 283-284
7 付学源, 王真权. 近5年来中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展. 现代中医药 2012; 32: 85-89
8 朱磊, 沈洪. 中医药治疗溃疡性结肠炎临床疗效荟萃分析. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1297-1298
9 周志鹏, 刘凤斌, 罗琦, 孙嫣, 丁飞跃, 陈斌. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道miR-19a表达的影响. 南方医科大学学报 2012; 32: 1597-1599
10 时松, 黄振, 罗熠, 陈江宁, 张峻峰. 白茯多糖对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用. 中国药科大学学报 2012; 43: 535-540
11 闫曙光, 惠毅, 周永学, 李京涛. 乌梅丸加减治疗溃疡性结肠炎的疗效评价与Meta分析. 中国中医基础医学杂志 2013; 19: 296-298

编辑: 于明茜　电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3060

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3060-3063
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

阿司匹林导致消化系统不良反应的临床诊断

张 敏, 薛万林

背景资料
阿司匹林属于是一种非选择性环氧化酶抑制剂, 药物在感冒、发热、头痛及关节疼痛等疾病中发挥了重要作用, 如何选择合适药物剂量, 降低消化道不良反应发生率具有重要的意义.

张敏, 华中科技大学医院药剂科 湖北省武汉市 430074

薛万林, 华中科技大学医院消化科 湖北省武汉市 430074

张敏, 主管药师, 主要从事临床药学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由张敏完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由张敏与薛万林完成; 本文写作由张敏完成.

通讯作者: 张敏, 主管药师, 430074, 湖北省武汉市洪山区珞瑜路1037号, 华中科技大学医院药剂科.
zhangming995313@sina.com
电话: 027-87544452

收稿日期: 2016-05-11
修回日期: 2016-05-31
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-07-08

Dose-dependent incidence of digestive system adverse reactions of aspirin

Min Zhang, Wan-Lin Xue

Min Zhang, Department of Pharmacy, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, Hubei Province, China

Wan-Lin Xue, Department of Digestive Medicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, Hubei Province, China

Correspondence to: Min Zhang, Competent Pharmacist, Department of Pharmacy, Huazhong University of Science and Technology, 1037 Luoyu Road, Hongshan District, Wuhan 430074, Hubei Province, China. zhangming995313@sina.com

Received: 2016-05-11
Revised: 2016-05-31
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the dose-dependent incidence of aspirin.

METHODS: From January 2014 to May 2016, 150 patients treated with aspirin were included. According to the aspirin dose, these patients were divided into three groups: 50 mg, 150 mg and 300 mg groups, with 50 patients in each group. A questionnaire was administered to collect the information regarding reasons for using aspirin and digestive system adverse events.

RESULTS: The reasons for using aspirin were diverse, with the top three reasons being digestive diseases (23.3%), blood diseases (21.3%) and respiratory diseases (20.0%). The incidence of digestive system adverse events was 6.0% in the 50 mg group, significantly lower than those in the 150 mg (16.0%) and 300 mg (26.0%) groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The use of aspirin results in a high rate of digestive system adverse reactions, and the dose of aspirin should be adjusted according to patient's condition to reduce the incidence of adverse drug reactions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Aspirin; Digestive system; Adverse reactions; Incidence; Dose

Zhang M, Xue WL. Dose-dependent incidence of digestive system adverse reactions of aspirin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3060-3063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3060.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3060

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

摘要

目的: 研究阿司匹林导致消化系统不良反应的发生情况, 为临床提供依据.

方法: 选取2014-01/2016-05华中科技大学医院诊治的住院患者150例, 根据阿司匹林药物剂量不同分为3组, 即: 50 mg组、150 mg组及300 mg组, 每组50例. 采用医院自拟问卷调查表记录患者的使用阿司匹林的原因、治疗过程中消化系统不良反应发生情况.

结果: 150例阿司匹林服用患者疾病类型相对较多, 排在前3位的分别为: 消化系统疾病、血液系统疾病及呼吸系统疾病, 分别占: 23.3%、21.3%及20.0%; 50 mg组消化系统不良反应发生率为6.0%, 显著低于150 mg组的16.0%及300 mg组的26.0%(P<0.05).

结论: 阿司匹林临床上使用较多, 导致消化系统不良反应发生率较高, 应根据患者需要调整药物剂量, 降低药物不良反应发生率.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阿司匹林; 消化系统; 不良反应; 发生情况; 药物剂量

核心提示: 阿司匹林在临床应用相对较多, 能改善患者症状, 降低心脑血管疾病发生率. 但是, 药物引起的消化不利落反应发生率也比较高, 应根据患者临床表现、疾病类型等选择合适的药物剂量, 提高临床治愈率, 具有显著的优越性, 临床应用价值高.

张敏, 薛万林. 阿司匹林导致消化系统不良反应的临床诊断. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3060-3063 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3060.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3060

0 引言

阿司匹林又称为乙酰水杨酸, 属于是一种非选择性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂, 也是临床上使用较多的解毒镇痛药物, 该药物在感冒、发热、头痛及关节疼痛等疾病中使用较多. 目前, 临床上对于阿司匹林使用剂量尚存在较大的争议[1]. 相关研究[2,3]显示: 小剂量阿司匹林能抑制血小板中COX-1, 减少血栓素水平, 能在心脑血管疾病预防中发挥重要作用. 而大剂量阿司匹林在抗炎、抗风湿疾病中发挥重要作用[4]. 随着我国医疗技术的飞速发展, 导致阿司匹林使用率呈现上升趋势, 导致药物引起的消化系统不良反应发生率较高, 严重者甚至威胁其生命[5]. 为了探讨阿司匹林导致消化系统不良反应的发生情况. 选取2014-01/2016-05华中科技大学医院诊治的住院患者报道如下.

研发前沿
口服阿司匹林导致的消化道不良反应一直是临床中关注的重点, 药物引起的不良反应发生率较高, 原因也相对较多, 如何正确服用阿司匹林是临床治疗过程中需要考虑的问题.

1 材料和方法

1.1 材料 2014-01/2016-05华中科技大学医院诊治的住院患者150例, 根据阿司匹林药物剂量不同分为3组, 即: 50 mg组、150 mg组及300 mg组. 50 mg组50例, 男29例, 女21例, 年龄41-80岁, 平均63.6岁±2.8岁. 150 mg组50例, 男30例, 女20例, 年龄40-81岁, 平均62.9岁±2.6岁. 300 mg组50例, 男28例, 女22例, 年龄42-83岁, 平均64.0岁±3.0岁. 入选患者均符合阿司匹林治疗, 根据患者疾病类型、临床表现等确定药物使用剂量. 本试验均在患者及家属知情同意下进行, 且试验通过本院伦理委员会批准同意, 3组患者临床资料差异无统计学意义.

1.2 方法 采用医院自拟问卷调查表记录患者的使用阿司匹林的原因、治疗过程中消化系统不良反应发生情况. 根据患者临床表现、疾病类型等选择相应的药物剂量, 即: 50 mg、150 mg及300 mg. 所有患者参与研究后加强患者其宣传教育, 告知患者阿司匹林临床治疗效果, 药物使用时引起的消化系统不良反应发生率情况及对不良反应发生后相应的应对措施, 避免患者由于消化道不良反应对治疗产生影响[6,7].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 150例阿司匹林服用患者疾病类型及构成比 150例阿司匹林服用患者疾病类型相对较多, 排在前3位的分别为: 消化系统疾病、血液系统疾病及呼吸系统疾病, 分别占: 23.3%、21.3%及20.0%(表1).

2.2 不同剂量阿司匹林服用患者消化系统不良

相关报道
相关研究显示: 阿司匹林在临床应用较多, 如: 感冒、心脑血管疾病预防等, 能降低疾病发生率, 且患者合理选择药物剂量, 加强生命体征监测, 能降低不良反应发生率.

创新盘点
本文研究对阿司匹林临床应用、消化不良反应等进行分析, 认为根据患者实际情况选择不同的药物剂量、加强药物宣传教育能降低不良反应发生率.

表 1　150例阿司匹林服用患者疾病类型及构成比

疾病类型	*n*	构成比(%)
消化系统疾病	35	23.3
血液系统疾病	32	21.3
呼吸系统疾病	30	20.0
过敏反应	28	18.7
泌尿系统疾病	19	12.7
中枢神经系统疾病	4	2.7
其他	2	1.3
合计	150	100.0

表 2　不同剂量阿司匹林服用患者消化系统不良反应发生率比较 [*n* = 50, *n*(%)]

药物剂量	恶心呕吐	镇痛	上腹部不适	黑便	发生率
50 mg组	1(2.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)	3(6.0)[ac]
150 mg组	3(6.0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	8(16.0)[c]
300 mg组	5(10.0)	3(6.0)	3(6.0)	2(4.0)	13(26.0)

[a]*P*<0.05 *vs* 150 mg组; [c]*P*<0.05 *vs* 300 mg组.

反应发生率比较 50 mg组消化系统不良反应发生率为6.0%, 显著低于150 mg组的16.0%及300 mg组的26.0%(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

阿司匹林是临床上使用较多的一线药物, 最早用于解热、镇痛等临床表现中, 能发挥镇痛、抗炎等功效. 对于小剂量阿司匹林在感冒等疾病中能发挥解热、镇痛作用[8]; 大剂量阿司匹林则可以用于风湿等疾病中, 并且药物对心脑血管疾病、癌症疼痛等均具有一定的缓解作用[9]. 本研究中, 150例阿司匹林服用患者疾病类型相对较多, 排在前3位的分别为: 消化系统疾病、血液系统疾病及呼吸系统疾病, 分别占: 23.3%、21.3%及20.0%, 由此看出: 阿司匹林适用范围相对较广, 服用是针对的临床表现也比较多, 在临床上发挥了重要的作用[10].

但是, 随着阿司匹林适用范围的不断拓展, 药物引起的消化系统不良反应也相对较多[11]. 本研究中, 50 mg组消化系统不良反应发生率为6.0%, 显著低于150 mg组的16.0%及300 mg组的26.0%(*P*<0.05). 阿司匹林引起消化系统不良反应中因素是多方面的, 口服阿司匹林能直接刺激胃黏膜, 抑制环氧化酶1, 降低黏膜前列腺素生产, 进一步刺激胃肠道黏膜, 破坏了黏膜屏障, 从而产生直接损伤. 同时, 阿司匹林的使用能抑制血小板环氧化酶合成, 降低血栓素A2的产生, 大大降低了机体内血小板的聚集能力, 增加了消化系统不良反应发生率[12]. 同时, 部分患者服用阿司匹林时不遵循医嘱, 擅自加减药物剂量, 增加了不良反应发生率[13]. 为了降低阿司匹林引起的药物不良反应, 应该采取积极有效的措施应对: (1)口服阿司匹林时应该注意药物服用时间, 尽可能上午、饱腹服用, 避免空腹服用; (2)严格遵循医嘱, 避免私自停药; (3)对于手术患者应该在术前1 wk停药, 且患者口服阿司匹林时要注意药物剂量的控制; (4)避免小孩或肝肾功能不全、肾病者服用阿司匹林; (5)阿司匹林服用时应该避免与其他药物联合使用[14,15].

总之, 阿司匹林临床上使用较多, 导致消化系统不良反应发生率较高, 应根据患者需要调整药物剂量, 降低药物不良反应发生率.

应用要点
本文研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对合理使用阿司匹林具有临床指导作用, 能降低药物引起的消化道不良反应发生率, 临床应用前景也比较广泛.

4 参考文献

1 杨成, 钱捷, 唐迅, 高培, 胡永华. 阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作疗效和不良反应的Meta分析. 中华流行病学杂志 2015; 36: 1430-1435

2 Lim WY, Chuah KL, Eng P, Leong SS, Lim E, Lim TK, Ng A, Poh WT, Tee A, Teh M, Salim A, Seow A. Aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77: 246-251 [PMID: 22480996 DOI: 10.1016/j.lungcan.2012.03.005]

3 赵海霞. 高龄心脑血管病患者口服阿斯匹林疗效与安全性研究. 中华老年心脑血管病杂志 2014; 3: 271-273
4 仲伟芹, 杨斯童, 刘婷, 孔俭. 高龄患者长期服用阿司匹林的安全性. 中国老年心脑血管病杂志 2015; 15: 945-947
5 赵婷, 赵鸿昆, 李朝阳, 李林春, 梁承武. 阿司匹林致不良反应136例病例分析. 吉林医药学院学报 2014; 35: 84-87
6 薛蓬. 2型糖尿病伴胃动力液体排空功能障碍患者胃戴膜组织胃泌素、生长激素和神经降压素的临床观察. 中华糖尿病杂志 2013; 17: 248
7 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板聚集抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012更新版). 中华内科杂志 2013; 52: 264-270
8 冯雪, 张志广, 李熳. 双联抗血小板聚集药物对PCI患者上消化道出血的影响. 天津医药 2014; 42: 251-253
9 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
10 Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S-47S [PMID: 22315257 DOI: 10.1378/chest.1412S3]
11 Sanuki T, Fujita T, Kutsumi H, Hayakumo T, Yoshida S, Inokuchi H, Murakami M, Matsubara Y, Kuwayama H, Kawai T, Miyaji H, Fujisawa T, Terao S, Yamazaki Y, Azuma T. Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective randomized active-controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1186-1197 [PMID: 22526273 DOI: 10.1007/s00535-012-0588-x]
12 孙蓉蓉, 何燕青, 李睿, 李可萌. 康复新液联合泮托拉唑三联疗法治疗老年人消化性溃疡的临床疗效. 中国现代药物应用 2012; 6: 96-97
13 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天津). 中国中西医结合杂志 2012; 32: 733
14 尤佳, 范猛, 姜文学. 持续阿司匹林抗凝对髋膝关节置换出血量的影响. 中国组织工程研究 2015; 19: 4149-4152
15 唐德涛, 向雅倩, 张学福. 低分子肝素联合阿司匹林预防大隐静脉曲张术后深静脉血栓形成的临床观察. 微循环学杂志 2012; 22: 89

名词解释

药物不良反应: 在药理学中, 指某种药物导致的躯体及心理不良反应、毒性反应、变态反应等非治疗所需的反应. 可以是预期的不良反应, 也可以是无法预期的过敏性或特异性反应. 在物质使用中, 包括用药所致的不愉快的心理及躯体反应.

同行评价

本文研究对基层医院滥用药物有很好的警示作用.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3064

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3064-3067
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制的评估价值

陈 凯, 徐海燕, 何银辉

陈凯, 徐海燕, 何银辉, 丽水市中心医院内分泌与代谢病科 浙江省丽水市 323000

陈凯, 副主任医师, 从事糖尿病急慢性并发症、甲状腺疾病的研究.

基金项目: 2011年浙江省中医药防治重大疾病攻关计划基金资助项目, No. 2011ZGG004.

作者贡献分布: 课题的设计与论文写作由陈凯完成; 陈凯、何银辉及徐海燕参与研究过程, 试剂的提供和数据分析.

通讯作者: 徐海燕, 主任医师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 丽水市中心医院内分泌与代谢病科. lsxhy1226@163.com
电话: 0578-2285224

收稿日期: 2016-05-17
修回日期: 2016-06-03
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-08

背景资料
国内外大量的研究表明, 2型糖尿病患者恶性肿瘤的发病率明显高于正常人群, 其中胰腺癌可能是糖尿病的并发症之一. 糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)作为临床上常用的肿瘤相关性抗原, 不仅高表达于胰腺癌、结直肠癌、原发性肝癌、卵巢癌、肺癌细胞. 此外还常见表达于许多良性疾病, 如胰腺炎、肝炎、肝硬化、胆囊炎、胆结石等.

同行评议者
宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

Relationship between serum CA199 levels and blood glucose control in patients with type 2 diabetes

Kai Chen, Hai-Yan Xu, Yin-Hui He

Kai Chen, Hai-Yan Xu, Yin-Hui He, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Supported by: 2011 Key Research Program of Zhejiang Province for Major Disease Prevention and Control using Traditional Chinese Medicine, No. 2011ZGG004.

Correspondence to: Hai-Yan Xu, Chief Physician, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lsxhy1226@163.com

Received: 2016-05-17
Revised: 2016-06-03
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To analyze the relationship between serum carbohydrate antigen 199 (CA199) levels and blood glucose control in patients with type 2 diabetes.

METHODS: Seventy-seven hospitalized patients with type 2 diabetes were included, and serum CA199 levels were detected. According to glycosylated hemoglobin, fasting blood-glucose and 2 h postprandial blood glucose levels, all patients were divided into low vs high HbA1c group, normal *vs* high fasting blood glucose group, and normal *vs* high postprandial blood glucose group, respectively. CA199 levels were compared among different groups. The correlations of CA199 with glycosylated hemoglobin, fasting blood sugar, 2 h postprandial blood glucose, age, disease course, body mass index (BMI), total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were analyzed by multivariate logistic regression analysis.

RESULTS: In the high HbA1c group, CA199 level was 15.77 U/mL (10.15-26.34 U/mL), significantly higher than that in the low HbA1c group (10.23 U/mL; 6.34-15.34 U/mL; $Z = 3.455$, $P < 0.05$). In the high fasting glucose group, serum CA199 level was 14.34 U/mL (9.35-26.38 U/mL), significantly higher than that in the normal fasting glucose group

(13.17 U/mL; 9.38-24.58 U/mL; Z = 2.348, P < 0.05). Serum CA199 in the high postprandial serum glucose and postprandial blood glucose normal group had no statistical difference (Z = 0.183, P > 0.183). Spearman correlation analysis showed that CA199, glycosylated hemoglobin (r = 0.234, P = 0.001) and fasting plasma glucose (r = 0.245, P < 0.001) were positively correlated (r = 0.534, P = 0.534), while 2 h postprandial blood glucose, insulin resistance and islet B cell function had no relevance.

CONCLUSION: In patients with type 2 diabetes, serum levels of CA199 are positively related with glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose, but have no significant correlation with 2 h postprandial blood sugar.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes; Carbohydrate antigen 199; Blood sugar

Chen K, Xu HY, He YH. Relationship between serum CA199 levels and blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3064-3067 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3064.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3064

摘要

目的: 分析2型糖尿病患者血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平与血糖控制的相关性.

方法: 测定77例住院2型糖尿病患者血清CA199水平, 分别根据糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖水平将糖尿病患者分为低糖化组、高糖化组、空腹血糖达标组、高空腹血糖组、餐后血糖达标组及餐后高血糖组. 比较各组CA199水平; 分别计算糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h时血糖、年龄、病程、体质量指数、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇, 低密度脂蛋白胆固醇与CA199的相关性并进行多元Logistic回归分析, 比较各变量与CA199的相关程度.

结果: 高HbA1c患者的CA199水平为15.77 U/mL(10.15-26.34 U/mL)显著高于低HbA1c的10.23 U/mL(6.34-15.34 U/mL)(Z = -3.455, P<0.05), 高空腹血糖组血清CA199水平14.34 U/mL(9.35-26.38 U/mL)也高于正常空腹血糖组的13.17 U/mL(9.38-24.58 U/mL)(Z = -2.348, P<0.05). 高餐后血糖组血清和正常餐后血糖组血清CA199水平比较无统计学差异(Z = -0.183, P>0.05). Spearman相关分析显示, CA199与糖化血红蛋白(r = 0.234, P = 0.001)、空腹血糖(r = 0.245, P<0.001)呈正相关(r = 0.534, P = 0.001), 与餐后2 h血糖、胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能无相关性.

结论: 2型糖尿病患者血清CA199水平与糖化血红蛋白及空腹血糖成正相关, 与餐后2小时血糖无明显相关性.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2型糖尿病; 糖链抗原199; 血糖

核心提示: 2糖尿病患者血糖上升可激发肿瘤相关的糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)的表达, CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制具有较高的临床评估价值.

陈凯, 徐海燕, 何银辉. CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制的评估价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3064-3067 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3064.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3064

0 引言

国内外大量的研究表明, 2型糖尿病患者恶性肿瘤的发病率明显高于正常人群[1,2], 其中胰腺癌可能是糖尿病的并发症之一. 糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)作为临床上常用的肿瘤相关性抗原, 不仅高表达于胰腺癌、结直肠癌、原发性肝癌、卵巢癌、肺癌细胞[3]. 此外还常见表达于许多良性疾病, 如胰腺炎、肝炎、肝硬化、胆囊炎、胆结石等[4]. 近年来, 一些研究表明随着年龄的增长, CA199血清水平在2型糖尿病患者体内明显升高, 这表明高血糖水平在血清CA199水平升高方面发挥重要作用[5,6]. 而肿瘤标志物与血糖之间的具体关系还不清楚. 本研究旨在探讨2型糖尿病患者的血清CA199水平和血糖控制之间是否有相关性, 从而对2型糖尿病患者的血清CA199水平对于血糖评估的价值作出分析.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/12丽水市中心医院内分

研发前沿
肿瘤标志物与血糖之间的具体关系还不清楚. 本研究旨在探讨2型糖尿病患者的血清CA199水平和血糖控制之间是否有相关性, 从而对2型糖尿病患者的血清CA199水平对于血糖评估的价值作出分析.

相关报道
近年来, 一些研究表明随着年龄的增长, CA199血清水平在2型糖尿病患者体内明显升高, 这表明高血糖水平在血清CA199水平升高方面发挥重要作用.

创新盘点
通过测定77例住院2型糖尿病患者血清CA199水平, 分别根据糖化血红蛋白、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖水平将糖尿病患者分为低糖化组、高糖化组、FPG达标组、高FPG组、餐后血糖达标组及餐后高血糖组. 比较各组CA199水平.

应用要点
CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制具有较高的临床评估价值.

表 1 CA199与临床各项指标的相关性分析

指标	CA199	
	*r*值	*P*值
年龄	0.145	0.134
病程(年)	0.134	0.081
BMI	0.067	0.434
HbA1c	0.234	0.001
FBG	0.245	<0.001
PBG	0.067	0.565
HOMA-IR	0.129	0.034
HOMA-islet	0.034	0.235
TC	0.036	0.343
TG	0.024	0.824
LDL	0.055	0.625
HDL	0.008	0.935

BMI: 体质量指数; HbA1c: 血红蛋白A1c; FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后血糖; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; HOMA-islet: 胰岛素功能指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白.

泌科收治的2型糖尿病患者77例, 其中男性47例, 女性30例. 诊断标准: 糖化血红蛋白HbA1c≥6.5%, 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7.0 mmol/L, 口服糖耐量试验时2小时血糖≥11.1 mmol/L或在伴有典型的高血糖或高血糖危象症状的患者, 随机血糖≥11.1 mmol/L. 排除: 急慢性胰腺炎、慢性乙型肝炎、肝硬化或肿瘤及其他代谢性疾病患者. 根据糖化血红蛋白、FPG、餐后2 h血糖水平将糖尿病患分为低糖化组(<7.5%)、高糖化组(>7.5%); FPG达标组(<7.0 mmol/L)、高FPG组(≥7.0 mmol/L); 餐后血糖达标组(<10.0 mmol/L)、高餐后血糖组(≥10.0 mmol/L). 血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)检测试剂盒由日本日立公司提供; GPO-PAP法测定血脂试剂盒由南京建成生物工程研究所提供.

1.2 方法 患者与入院后次晨空腹行肘静脉穿刺取血3 mL, 置于含0.109 mol/L枸橼酸钠的抗凝管中, 颠倒混匀, 3000 r/min离心10 min, 收集上清液置于-20 ℃冰箱保存. 通过使用高压液相法测定血清HbA1c水平; 通过过氧化物酶法测定葡萄糖; 通过化学发光法测定CA199; 通过GPO-PAP法测定血脂; 并且分别比较不同HbA1c、FPG、餐后2 h血糖对血清CA199水平影响及血清CA199与各项指标相关性分析.

统计学处理 采用IBM SPSSl9.0软件分析结果. 如果数据符合正态分布或近似正态分布, 采用mean±SD表示, 使用*t*检验进行两组之间的比较. 如果从数据不符合正态分布, 用中位数(四分位间距)表示, 使用Mann-Whitney *U*检验进行两组之间的比较. 使用斯皮尔曼相关分析CA199水平与其他因素之间的相关性. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同HbA1c、FPG、餐后2 h血糖对血清CA199水平影响的比较 高HbA1c患者的CA199水平为15.77 U/mL(10.15-26.34 U/mL)高于低HbA1c患者10.23 U/mL(6.34-15.34 U/mL), 有统计学差异(Z = -3.455, P<0.05), 高FPG组血清CA199水平14.34 U/mL(9.35-26.38 U/mL)高于正常FPG组13.17 U/mL(9.38-24.58 U/mL), 有统计学差异(Z = -2.348, P<0.05). 高餐后血糖组血清CA199水平12.30 U/mL(7.48-22.50 U/mL), 而正常餐后血糖组血清CA199水平11.23 U/mL(6.23-22.11 U/mL), 两组比较无统计学差异(Z = -0.183, P>0.05).

2.2 血清CA199与各项指标相关性分析 Spearman相关分析显示, CA199与糖化血红蛋白(r = 0.234, P = 0.001)、FPG(r = 0.245, P<0.001)呈正相关(r = 0.534, P = 0.001), 与餐后2 h血糖、胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能无相关性(表1).

3 讨论

流行病学调查发现2型糖尿病患者患各种恶性肿瘤的风险高于正常人. Yu等[6]通过随访109581例早期糖尿病患者随访10年, 发现糖尿病患者胰腺癌、胆管癌、肝癌、肾癌及子宫内膜癌的发病率远高于非糖尿病人群. 因此2型糖尿病患者人群中恶性肿瘤筛查应该引起重视[7,8].

CA199作为人类结肠癌细胞系相关抗原, 具有较高的临床消化系肿瘤的诊断价值. 血清CA199水平显著增加是辅助诊断胰腺癌的重要指标之一[9,10]. 糖尿病主要表现为胰腺内分泌功能障碍, 胰岛素抵抗增加和胰岛B细胞功能障碍[11,12]. 本研究通过测定77例2型糖尿病患者血清CA199水平、血清糖化血红蛋白、FPG、餐后2 h血糖的分组研究, 重点分析2型糖尿病患者血清CA199水平的特征及其相关影响因素.

本研究发现, 高血清糖化血红蛋白组的CA199水平高于低血清糖化血红蛋白组, 高FPG组血清CA199水平高于正常FPG组, 有统计学差异(P<0.05). 血清CA199水平在高餐后血糖组及餐后血糖达标组中无明显差异性(P>0.05). 相关性分析结果表明血清CA199与糖化血红蛋白、FPG呈正相关. 此外有研究证实糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗昏迷患者体内CA199水平上升, 当血糖控制良好后, CA199水平显著下降[13]. 因此, 2型糖尿病患者血清CA199升高并不意味着肿瘤的发生, 但是和血糖状态高度相关. 同时若血糖控制良好, CA199水平没有下降或反而增加, >57.14 U /mL时则应考虑筛查恶性肿瘤[14,15].

血糖影响CA199机制目前还不清楚, 可能性包括缺乏胰岛素会导致胰腺外分泌功能缺陷和释放CA199管细胞; 或糖尿病患者血糖上升可激发肿瘤相关的CA199的表达. 具体机制仍需后续研究证实. 总之, 2型糖尿病患者血清CA199水平与糖化血红蛋白及FPG成正相关, 与餐后2 h血糖无明显相关性; CA199水平在2型糖尿病患者人群中对于血糖控制具有较高的临床评估价值.

4 参考文献

1 俞利红, 朱麒钱, 官莉莉, 尤巧英. 2型糖尿病患者血清CA199水平的相关因素研究. 中国全科医学 2011; 14: 1107-1108, 1114
2 张美纹. 2型糖尿病患者血清CA199水平与血糖控制水平的观察. 心脑血管病防治 2011; 11: 205-207
3 杨黎娟, 邹立军. 2型糖尿病患者CA199水平与血糖的关系. 实用医学杂志 2011; 40: 2805-2806
4 Renehan A, Smith U, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010; 375: 2201-2202 [PMID: 20609959 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60706-4]
5 Buysschaert M, Sadikot S. Diabetes and cancer: a 2013 synopsis. *Diabetes Metab Syndr* 2013; 7: 247-250 [PMID: 24290094]
6 Yu H, Li R, Zhang L, Chen H, Bao Y, Jia W. Serum CA19-9 level associated with metabolic control and pancreatic beta cell function in diabetic patients. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 745189 [PMID: 22778715]
7 Gul K, Nas S, Ozdemir D, Gumus M, Ersoy R, Cakir B. CA 19-9 level in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the metabolic control and microvascular complications. *Am J Med Sci* 2011; 341: 28-32 [PMID: 21139492 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181f0e2a0]
8 Murai J, Soga S, Saito H, Otsuki M, Kitada T, Saisho Y, Nakamura H, Kasayama S, Koga M. Study on the mechanism causing elevation of serum CA19-9 levels in diabetic patients. *Endocr J* 2013; 60: 885-891 [PMID: 23708182 DOI: 10.1507/endocrj.EJ12-0364]
9 Ben Q, Cai Q, Li Z, Yuan Y, Ning X, Deng S, Wang K. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 248-254 [PMID: 20709528 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.010]
10 Varlotto J, Medford-Davis LN, Recht A, Flickinger J, Schaefer E, Shelkey J, Lazar M, Campbell D, Nikolov M, Decamp MM. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 75: 381-390 [PMID: 21864933 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.07.019]
11 Zhang D, Hou W, Liu F, Yin J, Lu W, Li M, Zheng T, Lu F, Bao Y, Jia W. Metformin reduces serum CA199 levels in type 2 diabetes Chinese patients with time-effect and gender difference. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 72-79 [PMID: 25548963 DOI: 10.1089/dia.2014.0176]
12 宣丽萍, 于媚, 杨晓瑜, 黄勇明, 鲁扬. 2型糖尿病患者血清CA199、CEA与血糖水平的相关性研究. 现代实用医学 2011; 18: 1384-1385
13 杨曦, 刘红. 老年2型糖尿病患者血糖和胰岛素抵抗对CA199水平的影响. 中国医药导报 2014; 35: 49-51, 65
14 赖菲菲, 吴伟琼, 王吓勇. 血清CA199水平与2型糖尿病患者的HBA1C水平的相关性研究. 广州医药 2015; 46: 27-29
15 卢冰, 方玲娜, 钟绍. 2型糖尿病患者血清CA199水平与血糖控制水平的相关性. 蚌埠医学院学报 2012; 37: 1479-1481

同行评价

本研究就2型糖尿病患者血清CA199水平与糖代谢相关指标的关系进行分析, 具有一定的临床应用意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3068

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3068-3071
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

CRP及AHSG在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化

杨怡田, 周苗苗

背景资料
随着我国老龄化社会进程的加剧、人们生活水平的提高和生活方式的改变, 糖尿病的发病率在我国呈逐年上升趋势, 带来了越来越多的青光眼合并糖尿病患者, 其中闭角型青光眼合并2型糖尿病患者占首位. 急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者的早期防治十分关键. 但是, 缺乏有效的血清学指标用以早期诊断及早期干预.

杨怡田, 周苗苗, 皖西卫生职业学院 安徽省六安市 237005

杨怡田, 主治医师, 主要从事青光眼合并2型糖尿病的研究.

作者贡献分布: 该课题主要由杨怡田设计; 研究过程及数据分析由杨怡田与周苗苗共同操作完成; 本论文写作由杨怡田完成.

通讯作者: 杨怡田, 主治医师, 237005, 安徽省六安市皋城东路9号, 皖西卫生职业学院. yyt201507@sina.com

收稿日期: 2016-04-08
修回日期: 2016-05-21
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-07-08

Changes of serum C-reactive protein and fetuin-A levels in patients with acute angle-closure glaucoma and type 2 diabetes mellitus

Yi-Tian Yang, Miao-Miao Zhou

Yi-Tian Yang, Miao-Miao Zhou, West Anhui Health Vocational College, Liu'an 237005, Anhui Province, China

Correspondence to: Yi-Tian Yang, Attending Physician, West Anhui Health Vocational College, 9 Gaocheng East Road, Liu'an 237005, Anhui Province, China. yyt201507@sina.com

Received: 2016-04-08
Revised: 2016-05-21
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the changes of serum C-reactive protein (CRP) and fetuin-A (AHSG) levels in patients with acute angle-closure glaucoma and type 2 diabetes mellitus.

METHODS: Serum levels of CRP and AHSG were determined by ELISA and nephelometry in 37 patients with acute angle-closure glaucoma and type 2 diabetes mellitus (group A) and 21 patients with acute angle-closure glaucoma only (group B). At the same time, 15 healthy controls were enrolled.

RESULTS: Serum levels of CRP and AHSG in groups A and B were significantly higher than those in group C ($P < 0.05$). Serum levels of CRP and AHSG in group A were significantly higher than those in group B (9.51 mg/L ± 3.21 mg/L *vs* 5.93 mg/L ± 0.87 mg/L; 376.33 μg/mL ± 9.17 μg/mL *vs* 315.59 μg/mL ± 10.75 μg/mL, $P < 0.05$).

CONCLUSION: CRP and AHSG may be involved in the development and pathogenesis of acute angle-closure glaucoma with type 2 diabetes mellitus.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: C-reactive protein; Fetuin-A; Acute angle-closure glaucoma with type 2 diabetes mellitus; Acute episode

Yang YT, Zhou MM. Changes of serum C-reactive protein and fetuin-A levels in patients with acute angle-closure glaucoma and type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3068-3071 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3068.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3068

同行评议者
宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所; 鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心, 南通大学附属医院外科综合实验室

摘要

目的: 探讨急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及胎球蛋白A(fetuin-A/AHSG)浓度的变化.

方法: 选取2014-02/2016-02 37例45眼原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者作为研究对象(A组), 同期选取21例25眼无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者作为对照组(B组)和空腹糖耐量正常/无糖尿病家族史/双眼眼底检查正常的健康体检者15例为正常对照组. 分别采用采用酶联免疫吸附、散射比浊法检测血清中CRP及AHSG浓度.

结果: A组(原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者)、B组(无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者)及C组(同期空腹糖耐量正常, 无糖尿病家族史, 双眼眼底检查正常的健康体检者)三组间血清中CRP及AHSG浓度比较均有统计学意义(P<0.05). A组与B组CRP(9.51 mg/L±3.21 mg/L *vs* 5.93 mg/L±0.87 mg/L)及AHSG浓度(376.33 μg/mL±9.17 μg/mL *vs* 315.59 μg/mL±10.75 μg/mL)比较均有统计学意义(P<0.05). A组、B组高于C组, 同时, A组高于B组.

结论: 本研究首次提示CRP及AHSG与急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期发生、发展有关, 可作为评估急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期病情严重程度的标志物.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: C-反应蛋白; 胎球蛋白A; 急性闭角型青光眼合并2型糖尿病; 急性发作期

核心提示: 原发闭角型青光眼中并发2型糖尿病具有高发病率. C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及胎球蛋白A(fetuin-A/AHSG)与糖尿病血管及视网膜等病变密切相关. 但是, 其在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化尚无研究.

杨怡田, 周苗苗. CRP及AHSG在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3068-3071 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3068.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3068

0 引言

原发闭角型青光眼中并发2型糖尿病具有高发病率. 研究[1-7]表明, C-反应蛋白(creactive protein, CRP)和胎球蛋白A(fetuin-A/AHSG)与糖尿病血管及视网膜等病变具密切相关. 但是, 其在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化尚无研究. 因此本研究通过检测2014-02/2016-02的37例急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中CRP及AHSG水平的变化, 并分析其与急性发作的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 根据1995年全国青光眼学组制定的诊断标准和1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的糖尿病诊断标准, 选取2014-02/2016-02 37例45眼原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者作为研究对象(A组), 其中男21例27眼, 女16例18眼; 年龄51-74岁, 平均65.3岁±5.16岁. 同时选取21例25眼无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者作为对照组(B组), 其中男8例11眼, 女13例14眼; 年龄49-77岁, 平均61.9岁±3.71岁. 另选择同期空腹糖耐量正常, 无糖尿病家族史, 双眼眼底检查正常的健康体检者15例为正常对照组(C组), 男8例, 女7例, 平均年龄40-65岁, 平均59.5岁±6.23岁. 本研究经医学伦理委员会的批准, 同时取得了入选者的知情同意.

1.2 方法 所有受试者采集清晨空腹静脉血, 取3 mL分离血清后置-80 ℃冰箱保存, 另取3 mL分离血清后即行检测血清CRP水平. AHSG采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测, CRP检测采用散射比浊法, 操作过程皆严格按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析. 正态分布的数据以mean±SD表示, 正态分布的数据多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较用SNK q检验; P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

三组受试者年龄、性别等基础资料无显著差

研发前沿
原发闭角型青光眼中并发2型糖尿病具有高发病率. C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及胎球蛋白A(fetuin-A/AHSG)与糖尿病血管及视网膜等病变具密切相关. 但是, 其在急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中的变化尚无研究.

创新盘点
本文提示CRP及AHSG可作为评估急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期病情严重程度的标志物, 其可能通过促炎性效应参与急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期的发生、发展.

名词解释
原发性闭角型青光眼：又名闭角型青光眼，是由于周边虹膜堵塞小梁网，或与小梁网发生永久性黏连，房水外流受阻，引起眼压升高的一类青光眼．患者具有房水狭窄，周边虹膜易于与小梁网接触的解剖特征．

表 1　3组患者的基本资料及血清中CRP和AHSG浓度

项目	A组(n = 37)	B组(n = 21)	C组(n = 15)
年龄(岁)	65.30 ± 5.16	61.90 ± 3.71	59.50 ± 6.23
性别(男/女)	21/16	8/13	8/7
患眼数	45	25	15
CRP(mg/L)	9.51 ± 3.21[ac]	5.93 ± 0.87[a]	3.67 ± 1.49
AHSG(μg/mL)	376.33 ± 9.17[ac]	315.59 ± 10.75[a]	237.83 ± 3.45

[a]P<0.05 *vs* C组; [c]P<0.05 *vs* B组. CRP: C反应蛋白; AHSG: 胎球蛋白A.

异具有可比性(P>0.05)(表1). A组(原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者)、B组(无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者)及C组(同期空腹糖耐量正常, 无糖尿病家族史, 双眼眼底检查正常的健康体检者)三组间血清中CRP及AHSG浓度比较均有统计学意义(P<0.05). A组与B组CRP及AHSG浓度比较均有统计学意义(P<0.05). A组、B组高于C组, 同时, A组高于B组(表1).

3 讨论

急性闭角型青光眼因在急性发作时, 眼压骤然升高, 短时间内即[4,8,9]可致盲, 其致盲率高成为视觉危害最大的青光眼类型. 同时, 随着我国老龄化社会进程的加剧、人们生活水平的提高和生活方式的改变, 糖尿病的发病率在我国呈逐年上升趋势, 带来了越来越多的青光眼合并糖尿病患者, 其中闭角型青光眼合并2型糖尿病患者占[10]首位. 急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者的早期防治十分关键. 研究[1-3]表明, CRP和AHSG在糖尿病血管及视网膜等病变发生发展过程中中起重要作用, 因此, 本研究首次通过检测急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期血清中CRP及AHSG水平的变化, 来分析其与急性发作的关系, 为急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者的早期防治提供理论依据. CRP是一种炎性反应因子, 主要由肝脏分泌, 当创伤、感染和炎症反应[11]时升高, 常作为检测炎症反应状态的指标. AHSG亦主要是由肝脏合成并分泌的一种多功能血浆糖蛋白, 参与机体多种生物学功能[12-16]: 其能增加机体胰岛素抵抗, 同时其又具有调节机体钙化, 抑制肿瘤生长和血管生成, 以及抗炎症等功能. 本研究结果显示, 血清中CRP及AHSG浓度相较于正常对照组, 在无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者及原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者中皆有明显升高. 同时, 血清中CRP及AHSG浓度相较于无并发全身疾病的原发性急性闭角型青光眼急性发作期患者, 在原发急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期患者中明显升高.

高眼压是急性闭角型青光眼损害视功能的直接因素, 随着高眼压持续时间的延长, 眼组织尤其是视网膜和视神经发生一系列病理改变, 导致视网膜和视神经发生组织病理结构炎症及血管损害. 因此, 本研究首次提示CRP及AHSG与急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者 急性发作期发生、发展有关, 可作为评估急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期病情严重程度的标志物, 其可能通过促炎性效应参与急性闭角型青光眼合并2型糖尿病患者急性发作期的发生、发展, 但其具体的生理、病理机制尚待进一步研究.

4 参考文献

1 Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2762-2767 [PMID: 18633113 DOI: 10.2337/db08-0538]
2 Vörös K, Cseh K, Kalabay L. [The role of fetuin-A in cardiovascular diseases]. *Orv Hetil* 2014; 155: 16-23 [PMID: 24379092 DOI: 10.1556/OH.2014.29793]
3 Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6: 27-34 [PMID: 20034371 DOI: 10.2174/157339910790442628]
4 Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1277-1282 [PMID: 11673287 DOI: 10.1136/bjo.85.11.1277]
5 马静, 刘辰庚. 2型糖尿病血浆纤维蛋白原、血小

板参数及高敏CRP与微血管病变的关系. 四川医学 2012; 33: 530-532
6 武圣洁, 李双农. Hcy、CRP与2型糖尿病视网膜病变的相关性分析. 中国中医眼科杂志 2014; 24: 48-51
7 陆灿雄, 卢锐锋, 张雪莲. 2型糖尿病患者血清胎球蛋白A水平与大血管并发症的关系. 检验医学与临床 2012; 9: 262-263
8 高殿文, 聂庆珠, 潘璐, 李迅. 539例住院青光眼患者的调查及致盲率分析. 中国公共卫生 2002; 18: 1348-1349
9 吕金华, 吕兰青, 王善钊, 吕玉兰. 738例急性闭角型青光眼误诊分析. 中国全科医生杂志 2000; 3: 317
10 付世新, 李洁申, 师景顺. 2型糖尿病并发青光眼临床分析. 中国现代医生 2008; 46: 15-16
11 蒋兴亮, 周京国, 唐中. 血清急性时相蛋白变化与2型糖尿病视网膜病变的关系. 中国误诊学杂志 2005; 5: 1002
12 Goustin AS, Abou-Samra AB. The "thrifty" gene encoding Ahsg/Fetuin-A meets the insulin receptor: Insights into the mechanism of insulin resistance. *Cell Signal* 2011; 23: 980-990 [PMID: 21087662 DOI: 10.1016/j.cellsig.2010.11.003]
13 Aksoy H, Aksoy Y, Ozturk N, Aydin HR, Yildirim AK, Akçay F. Fetuin-A gene polymorphism in patients with calcium oxalate stone disease. *Urology* 2010; 75: 928-932 [PMID: 19931899 DOI: 10.1016/j.urology.2009.08.058]
14 Hendig D, Schulz V, Arndt M, Szliska C, Kleesiek K, Götting C. Role of serum fetuin-A, a major inhibitor of systemic calcification, in pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chem* 2006; 52: 227-234 [PMID: 16384891 DOI: 10.1373/clinchem.2005.059253]
15 Zhou ZW, Ju HX, Sun MZ, Fu QP, Chen HM, Ji HB, Ji F, Jiang DM. Serum fetuin-A levels are independently correlated with vascular endothelial growth factor and C-reactive protein concentrations in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy. *Clin Chim Acta* 2016; 455: 113-117 [PMID: 26851648 DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.003]
16 Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 1248-1252 [PMID: 18702951 DOI: 10.1016/j.metabol.2008.04.019]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

同行评价

本文对急性闭角型青光眼合并2型糖尿病急性发作期患者血清中CRP及AHSG水平进行检测分析, 并探讨二者作为急性闭角型青光眼合并2型糖尿病早期生物标志物的可能性, 对于急性闭角型青光眼合并2型糖尿病早期诊断有一定应用价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i19.3072

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): 3072-3076
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

分级诊疗模式影响2型糖尿病患者血糖控制水平的临床疗效

杨晓园, 李会敏, 李 静, 毋中明

背景资料
目前, 大医院挂号难、看病难的问题与分诊诊疗体系尚不完整有关, 李克强总理在十二届全国人大二次会议政府工作报告中提出, 健全分级诊疗体系, 以期合理配置医疗资源, 形成有序的就医格局.

杨晓园, 李会敏, 李静, 毋中明, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所 卫生部激素与发育重点实验室 天津市代谢性疾病重点实验室 天津市 300070

杨晓园, 在读硕士, 主要从事糖尿病慢性并发症的研究.

作者贡献分布: 杨晓园、李会敏及李静负责课题的实施、数据分析; 毋中明负责课题的设计.

通讯作者: 毋中明, 教授, 博士, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所; 卫生部激素与发育重点实验室; 天津市代谢性疾病重点实验室. wuzhongmingtj@sina.com
电话: 022-23343729

收稿日期: 2016-05-11
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-07-08

Influence of hierarchical diagnosis and treatment pattern on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus

Xiao-Yuan Yang, Hui-Min Li, Jing Li, Zhong-Ming Wu

Xiao-Yuan Yang, Hui-Min Li, Jing Li, Zhong-Ming Wu, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health); Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases; Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Correspondence to: Zhong-Ming Wu, Professor, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health); Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases; Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. wuzhongmingtj@sina.com

同行评议者
崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科

Received: 2016-05-11
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-07-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of hierarchical diagnosis and treatment pattern on well-controlled glycemic level in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: A total of 253 T2DM patients aged between 18 and 70 years with glycated hemoglobin A1c (HbA1c) < 7.0% were randomly divided into a hierarchical diagnosis and treatment group (HDT group, n = 123) and a control group (n = 130). The HDT group received conventional hypoglycemic treatment in their nearest primary health care institutions, while the control group accepted treatment for 12 wk in Tianjin Medical University Metabolic Diseases Hospital which was a tertiary hospital. The primary end point was glycemic level, which was measured by comparing fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 h PPG) and HbA1c at the baseline and the end of treatment. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) were assessed as secondary end points.

RESULTS: HDL-C and LDL-C of two groups showed no statistical significance at the end

of the study. FPG, 2 h PPG, HbA1c, BMI, WC, SBP, DBP and TG of the control group were 6.65 mmol/L ± 0.79 mmol/L, 10.74 mmol/L ± 1.14 mmol/L, 6.27% ± 0.47%, 25.57 kg/m^2 ± 2.39 kg/m^2, 85.50 cm ± 5.14 cm, 136.32 mmHg ± 10.92 mmHg, 82.55 mmHg ± 10.04 mmHg and 1.79 mmol/L ± 0.43 mmol/L, respectively. They were all decreased after a 3 mo follow-up period. However, these parameters in the HDT group were elevated slightly to 6.76 mmol/L ± 0.88 mmol/L, 10.77 mmol/L ± 1.04 mmol/L, 6.40% ± 0.43%, 25.78 kg/m^2 ± 2.47 kg/m^2, 85.60 cm ± 5.40 cm, 137.01 mmHg ± 11.22 mmHg, 83.21 mmHg ± 9.90 mmHg, and 1.81 mmol/L ± 0.43 mmol/L, respectively. The proportions of patients with well-controlled glycemic level (HbA1c < 7.0%) were 98.46% and 95.93%, respectively. There were no significant difference between the two groups and between baseline and the end of treatment.

CONCLUSION: Hierarchical diagnosis and treatment pattern can be applied to T2DM patients with well-controlled glycemic level who receive treatment at tertiary hospitals, in order to achieve efficient use of medical resources and ordered medical treatment.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hierarchical diagnosis and treatment pattern; Type 2 diabetes mellitus; Glycemic level

Yang XY, Li HM, Li J, Wu ZM. Influence of hierarchical diagnosis and treatment pattern on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(19): 3072-3076 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3072.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3072

摘要

目的: 观察分级诊疗模式对血糖水平控制良好的2型糖尿病患者的影响.

方法: 将253例糖化血红蛋白A1c(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)<7.0%的18-70岁2型糖尿病患者随机分为分级诊疗组(HDT组, 123例)和对照组(130例). 分级诊疗组于居住地就近选择基层医疗卫生机构接受常规降糖诊疗, 对照组于天津医科大学代谢病医院门诊接受常规降糖诊疗, 共12 wk. 治疗前后观察研究对象的运动情况, 测定并比较两组体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP), 抽取静脉血检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2 h PPG)、HbA1c、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglycerides, TG)水平.

结果: 治疗前后两组HDL-C和LDL-C无明显变化. 12 wk后对照组运动情况有所改善, FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI、WC、SBP、DBP、TG均有所降低, 分别为6.65 mmol/L±0.79 mmol/L、10.74 mmol/L±1.14 mmol/L、6.27%±0.47%、25.57 kg/m^2±2.39 kg/m^2、85.50 cm±5.14 cm、136.32 mmHg±10.92 mmHg、82.55 mmHg±10.04 mmHg、1.79 mmol/L±0.43 mmol/L. 而HDT组略有升高, 分别为6.76 mmol/L±0.88 mmol/L、10.77 mmol/L±1.04 mmol/L、6.40%±0.43%、25.78 kg/m^2±2.47 kg/m^2、85.60 cm±5.40 cm、137.01 mmHg±11.22 mmHg、83.21 mmHg±9.90 mmHg、1.81 mmol/L±0.43 mmol/L. 血糖控制达标(HbA1c<7.0%)率分别为98.46%和95.93%, 但两组间差异无统计学意义, 并且与治疗前比较差异亦无统计学意义. 12 wk后对照组FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI、WC、SBP、DBP、TG均有所降低, 而分级诊疗组略有升高, 血糖控制达标(HbA1c<7.0%)率分别为98.46%和95.93%, 但两组间差异无统计学意义, 并且与治疗前比较差异亦无统计学意义.

结论: 分级诊疗模式可以应用于在三级医院就诊的血糖水平控制良好的2型糖尿病患者, 以实现医疗资源的高效利用和有序就医格局.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 分级诊疗模式; 2型糖尿病; 血糖水平

核心提示: 通过本研究可以表明, 若将我国三级医院糖化血红蛋白<7.0%的糖尿病患者通过分级诊疗模式转移至基层医疗卫生机构, 实现双向转诊, 将会大幅度分散大医院就诊压力, 各级别医院各司其职, 实现医疗资源的高效利用和有序就医格局.

杨晓园, 李会敏, 李静, 毋中明. 分级诊疗模式影响2型

相关报道
近年来, 一些地区和医疗机构在推进分级诊疗工作中取得很好成效.

创新盘点
本文通过对血糖水平控制良好的2型糖尿病患者进行分级诊疗, 取得良好的治疗效果, 并为分级诊疗模式的推进提供了临床指导.

糖尿病患者血糖控制水平的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(19): 3072-3076 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i19/3072.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i19.3072

0 引言

随着人均期望寿命不断提高、老龄化加剧以及慢性病的快速发展, 我国的卫生系统迫切需要对医疗服务系统进行改革, 建立医疗服务体系之间的内部联系, 其中实施分级诊疗是提高医疗服务系统效率的重要手段[1,2]. 分级诊疗, 是指按照疾病的轻、重、缓、急以及治疗的难易程度进行分级, 不同级别的医疗机构承担不同疾病的治疗, 各有所长, 逐步实现从全科到专业化的医疗过程[3,4]. 国家卫生计生委下发的《2015年卫生计生工作要点的通知》, 明确要求大力推进分级诊疗, 尤其糖尿病等慢性病的防治和管理, 应成为推动建立新型分级诊疗模式的突破口[5,6]. 2014-03/2015-12, 我们观察了分级诊疗模式对血糖水平控制良好的2型糖尿病患者的影响, 以期推动分级诊疗模式的完善和发展. 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为于天津医科大学代谢病医院门诊就诊的符合纳入标准的2型糖尿病患者共253例, 其中男119例、女134例, 病程1-30年. 253例患者随机分为分级诊疗组(HDT组, 123例)和对照组(130例), 两组均签署知情同意书. 两组基线资料差异无统计学意义(表1). 纳入标准: 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)<7.0%的18-70岁2型糖尿病患者. 排除标准: 使用胰岛素者; 近1 mo内有糖尿病酮症酸中毒、严重感染及外伤、重大手术者; 合并严重慢性糖尿病并发症者(如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等); 肝肾功能异常者; 存在精神系统疾病者; 参加其他临床研究项目者.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组均通过个体化方案采用口服药物降糖, 同时给予饮食、运动和心理等糖尿病教育. HDT组于居住地就近选择基层医疗卫生机构接受常规降糖诊疗, 对照组继续于天津医科大学代谢病医院门诊接受常规降糖诊疗, 每2 wk复诊1次, 期间督促患者低油低盐控制饮食、加强体育锻炼并监测血糖控制水平, 嘱咐患者按时吃药, 两组均治疗12 wk. 期间若出现低血糖等不良反应, 及时对症处理.

表 1 治疗前两组基线资料比较

指标	HDT组(n = 123)	对照组(n = 130)
年龄(岁)	50.73 ± 14.38	50.81 ± 14.35
病程(年)	5(2-9)	5(2-9)
吸烟[n(%)]	37(30.08)	36(27.69)
饮酒[n(%)]	35(28.46)	25(19.23)

HDT: 分级诊疗组.

1.2.2 指标观察: 分别于治疗前后观察研究对象的运动情况, 测定并比较两组体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP), 抽取静脉血检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2 h PPG)、HbA1c、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglycerides, TG)水平. 其中, 基线资料中吸烟的评定标准为迄今为止至少吸过100支香烟; 喝酒的评定标准为每周酒精摄取量至少30 g, 并持续12 mo以上; 运动的评定标准为每周至少3 d进行30 min以上中度到重度的活动[7].

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用两独立样本t检验、两独立样本的非参数检验或卡方检验, 组内比较采用配对t检验、两配对样本的非参数检验或配对卡方检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

由表2可知, 治疗前后两组HDL-C和LDL-C无明显变化, 对照组运动情况有所改善, FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI、WC、SBP、DBP、TG均有所降低, 分别为6.65 mmol/L±0.79 mmol/L、10.74 mmol/L±1.14 mmol/L、6.27%±0.47%、25.57 kg/m^2±2.39 kg/m^2、85.50 cm±5.14 cm、136.32 mmHg±10.92 mmHg、82.55 mmHg±10.04 mmHg、1.79 mmol/L±0.43 mmol/L. 而HDT组运动意识减弱, 各项指标略均有升高, 分别为6.76 mmol/L±0.88 mmol/L、10.77

表 2 治疗前后两组各指标比较

指标	HDT组(n = 123)		对照组(n = 130)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG(mmol/L)	6.75 ± 0.90	6.76 ± 0.88	6.67 ± 0.78	6.65 ± 0.79
2 h PPG(mmol/L)	10.75 ± 1.05	10.77 ± 1.04	10.77 ± 1.13	10.74 ± 1.14
HbA1c(%)	6.37 ± 0.38	6.40 ± 0.43	6.30 ± 0.43	6.27 ± 0.47
HbA1c<7.0%[n(%)]	123(100.00)	118(95.93)	130(100.00)	128(98.46)
运动[n(%)]	66(53.66)	60(48.78)	66(50.77)	72(55.38)
BMI(kg/m^2)	25.67 ± 2.49	25.78 ± 2.47	25.68 ± 2.38	25.57 ± 2.39
WC(cm)	85.49 ± 5.27	85.60 ± 5.40	85.61 ± 5.26	85.50 ± 5.14
SBP(mmHg)	136.84 ± 11.35	137.01 ± 11.22	136.65 ± 11.19	136.32 ± 10.92
DBP(mmHg)	83.00 ± 9.89	83.21 ± 9.90	82.69 ± 10.22	82.55 ± 10.04
HDL-C(mmol/L)	1.22 ± 0.21	1.22 ± 0.23	1.22 ± 0.21	1.22 ± 0.21
LDL-C(mmol/L)	2.99 ± 0.43	2.99 ± 0.43	2.97 ± 0.40	2.97 ± 0.41
TG(mmol/L)	1.80 ± 0.43	1.81 ± 0.43	1.81 ± 0.43	1.79 ± 0.43

FPG: 空腹血糖; 2 h PPG: 餐后2 h血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; BMI: 体质量指数; WC: 腰围; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TG: 甘油三酯; HDT: 分级诊疗组.

应用要点

分级诊疗模式在血糖水平控制良好的2型糖尿病患者中具有良好的应用效果, 可以以此推进分级诊疗工作并实现医疗资源的高效利用和有序就医格局.

mmol/L±1.04 mmol/L、6.40%±0.43%、25.78 kg/m^2±2.47 kg/m^2、85.60 cm±5.40 cm、137.01 mmHg±11.22 mmHg、83.21 mmHg±9.90 mmHg、1.81 mmol/L±0.43 mmol/L. 血糖控制达标(HbA1c<7.0%)率分别为98.46%和95.93%, 但以上指标两组间差异无统计学意义, 并且与治疗前比较差异亦无统计学意义.

3 讨论

目前, 大医院挂号难、看病难的问题依然严峻, 究其原因, 仍与分诊诊疗体系尚不完整有关, 导致大医院爆满, 小医院冷清[8]. 李克强总理在十二届全国人大二次会议政府工作报告中提出, 健全分级诊疗体系, 以期合理配置医疗资源, 形成有序的就医格局. 近年来, 一些地区和医疗机构以糖尿病的优化管理为切入点, 在推进分级诊疗工作中取得了很好成效[9,10]. 袁加俊等[6]以社区糖尿病优化管理为突破口, 探讨实现和完善分级诊疗体系的有效模式, 该研究在临床管理和卫生经济学方面取得了良好效果.

据报道[11]2010年中国糖尿病的患病率是11.6%, 这意味着中国成年人中已有1.139亿糖尿病患者, 甚至逐年攀升. 而HbA1c是血糖控制的金标准, 中国2型糖尿病防治指南声明2型糖尿病患者HbA1c控制标准为<7.0%[12]. 1998-2006年中国糖尿病调查显示41.1%的2型糖尿病患者HbA1c<7.0%[13]. Ji等[14]对门诊2型糖尿病患者的多中心横断面调查显示, 口服降糖药组、口服降糖药联合胰岛素组以及口服降糖药联合GLP-1受体拮抗剂组HbA1c控制达标率分别为34.63%、26.21%和36.12%. 本研究表明HbA1c控制良好的2型糖尿病患者通过分级诊疗, 血糖水平控制仍较为平稳, 并且HbA1c的控制依然达标.

该研究结果可能一方面归因于血糖水平控制良好的患者自身意识和依从性较强, 从饮食、运动、心理调节以及口服降糖药等各方面积极配合医生医嘱, 因此血糖水平维持良好. 另一方面, 可能与近年来全国各地积极探索区域卫生资源纵向整合, 通过规范临床治疗, 提升基层医疗卫生服务机构医护团队技术水平和服务能力相关[15-17]. 在医疗改革之前, 患者对基层医疗水平缺乏信任基础, 依从性不高, 而且基层医疗卫生机构资源配置利用不足, 服务能力不强, 导致该阶层医疗机构不能高效有序衔接医疗机构之间的协作分工, 使得大医院的出现“虹吸”患者和优秀人才的现象, 就医格局紊乱失衡. 近年来, 国家推行各项政策加强基层医生培养力度、完善人事薪酬制度、提升对口支援效率、推行多点执业等措施提高基层服务能力, 从而进一步通过加强区域医疗中心与社区医疗卫生服务机构之间的有序衔接, 建立“基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动”的理想就医模式[18].

如果诊断明确、病情稳定的慢性病患者

同行评价
本文内容实用, 具有一定的借鉴价值.

没有从三级医院及时转至基层医疗卫生机构, 急危重症和疑难杂症患者就享受不到三级医院的优质医疗资源, 因此, 形成统一协调、分工明确、转诊有序的分级诊疗机制, 对平衡我国医疗资源的利用以及完善就医格局意义重大. 通过本研究可以表明, 若将我国三级医院HbA1c<7.0%的糖尿病患者通过分级诊疗模式转移至基层医疗卫生机构, 实现双向转诊, 将会大幅度分散大医院就诊压力, 各级别医院各司其职, 实现医疗资源的高效利用和有序就医格局.

4 参考文献

1 Hung LM, Rane S, Tsai J, Shi L. Advancing primary care to promote equitable health: implications for China. *Int J Equity Health* 2012; 11: 2 [PMID: 22264309 DOI: 10.1186/1475-9276-11-2]
2 Yip W, Hsiao WC. The Chinese health system at a crossroads. *Health Aff* (Millwood) 2008; 27: 460-468 [PMID: 18332503 DOI: 10.1377/hlthaff.27.2.460]
3 赵慧, 王兴玲, 韩涛. “分级诊疗, 双向转诊”初探. 健康大视野 2013; 21: 540
4 吕键. 论深化医改进程中分级诊疗体系的完善. 中国医院管理 2014; 34: 1-3
5 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于印发2015年卫生计生工作要点的通知(国卫办发[2015]3号). 2015-01-23 Available from: http://www.nhfpc.gov.cn/zwgkzt/pndyd/201503/9667b5c159064c1a9d8fa0476d73d5d8.shtml
6 袁加俊, 赵列宾, 陆旋. 分级诊疗与慢性病优化管理实证研究. 中国医院 2015; 19: 36-39
7 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
8 封国生. 医联体盼政策协同. 中国医院院长 2013; (24): 37-38
9 赵列宾, 陈宇红, 董斌, 李昱东, 周莹霞, 陆骆, 张传政, 李立强, 王志泉, 张明延, 张磊, 久井良之, 肖文慧, 崔平, 赵明瑶, 孙海燕, 陈英耀, 于广军, 赵丹丹, 宁光. 基于互联网及全科–专科合作的社区糖尿病管理模式–上海五里桥试验. 中华内分泌代谢病杂志 2012; 28: 286-289
10 李昱东, 董斌, 赵列宾, 马进, 徐宜, 徐涛, 郭悦悦, 林乐平, 黄浩祥, 冯峻琳, 滕斌, 吴玲, 李立强, 王志泉, 崔平, 赵明瑶, 孙海燕, 赵丹丹. 医联体医院专科与社区全科合作对糖尿病管理的效果与费用研究. 中国卫生资源 2013; 16: 131-133
11 Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, Wang L, Jiang Y, Dai M, Lu J, Xu M, Li Y, Hu N, Li J, Mi S, Chen CS, Li G, Mu Y, Zhao J, Kong L, Chen J, Lai S, Wang W, Zhao W, Ning G. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310: 948-959 [PMID: 24002281 DOI: 10.1001/jama.2013.168118]
12 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
13 Pan C, Yang W, Jia W, Weng J, Tian H. Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998-2006: the Diabcare-China surveys. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 39-45 [PMID: 19210137 DOI: 10.1185/03007990802586079]
14 Ji LN, Lu JM, Guo XH, Yang WY, Weng JP, Jia WP, Zou DJ, Zhou ZG, Yu DM, Liu J, Shan ZY, Yang YZ, Hu RM, Zhu DL, Yang LY, Chen L, Zhao ZG, Li QF, Tian HM, Ji QH, Liu J, Ge JP, Shi LX, Xu YC. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables. *BMC Public Health* 2013; 13: 602 [PMID: 23800082 DOI: 10.1186/1471-2458-13-602]
15 高卫益, 赵列宾, 袁克俭. 区域卫生资源纵向整合的实践与思考. 中国医院 2008; 12: 73-74
16 陈翰钰, 夏景林, 赵列宾. 上海市医院集团医疗资源整合模式现状调查. 中华医院管理杂志 2009; 25: 652-655
17 余红星, 姚岚, 李莹. 基于分级诊疗的医疗机构分工协作机制研究. 中国医院管理 2014; 34: 1-3
18 张慧林, 成昌慧, 马效恩. 分级诊疗制度的现状分析及对策思考. 中国医院管理 2015; 35: 8-9

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第3套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp

4.2 研究原著写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp

4.3 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp

4.4 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp

4.5 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp

4.6 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcjy.asp

4.7 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月8日; 24(19): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

甘华田 教授
四川大学华西医院老年消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

韩安家 教授 主任医师
中山大学附属第一医院病理科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

蒋小华 副教授 副主任医师
同济大学附属东方医院胃肠外科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

季国忠 教授
南京医科大学第二附属医院消化科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

蓝宇 教授 主任医师
北京积水潭医院消化科主任

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

李兆申 教授 主任医师
上海长海医院消化科

刘德良 教授 主任医生
中南大学湘雅二医院消化内科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室

刘树业 教授 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

刘占举 教授
同济大学附属上海市第十人民医院

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

鲁玉辉 副教授
福建中医药大学中医学院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学教研室

孟繁杰 教授 主任医师
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

欧希龙 副教授
东南大学中大医院消化科

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

秦雪 教授
广西医科大学第一附属医院检验科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属一院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王晓娣 主任医师
中日友好医院消化内科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

谢斌辉 主任医师
赣南医学院第一附属医院普外科

谢春娥 主任医师
北京中医药大学东方医院

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 7 月 18 日　第 24 卷　第 20 期　(Volume 24 Number 20)



20/2016

ISSN 1009-3079
20>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年七月十八日　第二十四卷　第二十期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邳敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蕻教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年7月18日 第24卷 第20期 (总第532期)

述评

3077 Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂

3087 食管裂孔疝的腹腔镜治疗

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇

3098 精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战

孙学英, 王平, 姜洪池

3106 基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用

李勇, 沈君

3112 肝内胆管结石病的精准诊断与治疗

陈晓鹏, 潘勐

临床研究

3119 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政

文献综述

3128 MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展

邓力珲, 夏庆

3135 B7-H1与胃肠道肿瘤

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄

3142 肠道菌群的检测方法及研究进展

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君

3149 溃疡性结肠炎内科治疗的进展

周凤, 吴静

3159 运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展

朱佳杰, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 刘珊, 魏玮

临床经验

3164 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择

曹传坤, 孔德润

3171 宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比

杨静文, 杨婷, 王冠华, 张瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君

3177 药物性肝损伤患者的回顾性分析122例

徐琴, 刘浩, 张跃新

3182 慢性丙型肝炎$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞的检测价值

武晓丽

3188 70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素

陈珑, 候本新, 张相杰, 黄平

3195 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值

李立锋, 邵力飞, 王磊, 胡刚

3199 舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果

张文婷, 谢丽美, 俞海燕

3204 改善结肠镜检查质量方法的临床应用

谭婉燕, 任莉, 任宏宇, 刘俊

3209 糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚坚

病例报告

3215 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习

陈琴, 杨向东, 周聪

3219 戈谢病Ⅰ型伴自发性脾破裂1例报告

陈士明, 陈清华, 杜卫东

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3086　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3097　《世界华人消化杂志》正文要求
3105　《世界华人消化杂志》参考文献要求
3118　《世界华人消化杂志》外文字符标准
3127　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3134　《世界华人消化杂志》修回稿须知
3148　《世界华人消化杂志》栏目设置
3214　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈龙奇, 教授, 博士生导师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院胸外科. 2003年于加拿大蒙特利尔大学获医学博士学位. 主要擅长胸外科疾病尤其是食管良、恶性疾病的诊治. 目前为国际食管疾病学会会员, 担任*Diseases of the Esophagus*副主编, 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)主席. 获邀参加了国际抗癌联盟(UICC)与美国癌症联合会(AJCC)制定2009年第7版食管癌TNM分期标准的国际协作课题, 并继续参加第8版(2016)食管癌国际TNM分期标准的制订工作. 共发表论文150余篇, 其中SCI论文60余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-07-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
郭鹏, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 20 July 18, 2016

EDITORIAL

3077 Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots

Hui YY, Chen X, Wang BM

3087 Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia

Wang WP, Ni PZ, Chen LQ

3098 Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles

Sun XY, Wang P, Jiang HC

3106 Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery

Li Y, Shen J

3112 Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis

Chen XP, Pan M

CLINICAL RESEARCH

3119 Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis

Zeng J, Li LQ, Cheng J, Wang S, Chen X, Jiang Z

REVIEW

3128 MicroRNAs in acute pancreatitis

Deng LH, Xia Q

3135 Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer

Deng R, Cui JY, Tao KX

3142 Intestinal flora: Detection methods and research advances

Liu YT, Hao WW, Wen HZ, Shao LJ

3149 Progress in medical treatment of ulcerative colitis

Zhou F, Wu J

3159 Effect of physical exercises on chronic constipation and underlying mechanisms

Zhu JJ, Su XL, Guo Y, Li YJ, Liu S, Wei W

CLINICAL PRACTICE

3164 Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices

Cao CK, Kong DR

3171 Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer in Ningxia

Yang JW, Yang T, Wang GH, Zhang R, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang WJ

3177 Causes of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases

Xu Q, Liu H, Zhang YX

3182 Significance of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ regulatory T cells in hepatitis C

Wu XL

3188 Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya

Chen L, Hou BX, Zhang XJ, Huang P

3195 Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice

Li LF, Shao LF, Wang L, Hu G

3199 Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography

Zhang WT, Xie LM, Yu HY

3204 Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure

Tan WY, Ren L, Ren HY, Liu J

3209 Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction

Wang XQ, Yang JH, Duan YZ, Ju J

CASE REPORT

3215 Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review

Chen Q, Yang XD, Zhou C

3219 Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease

Chen SM, Chen QH, Du WD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 20 July 18, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Long-Qi Chen, Professor, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3077

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3077-3086
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点

惠洋洋, 陈 鑫, 王邦茂

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化内镜下消化道肿瘤的早诊早治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81200261.

作者贡献分布: 本文由陈鑫与惠洋洋撰写; 陈鑫与王邦茂修改

通讯作者: 陈鑫, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. chenxindoc@163.com

收稿日期: 2016-04-15
修回日期: 2016-04-28
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-18

Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200261.

Correspondence to: Xin Chen, Associate Chief Physician, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2016-04-15
Revised: 2016-04-28
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-18

Abstract

It has been more than 60 years since the concept of Barrett's esophagus (BE) was put forward, and over these a few decades, we have made great progress in the diagnosis and treatment of BE. BE does not cause clinical symptoms, but it attracts wide attention, because it is an important precursor lesion of esophageal adenocarcinoma. The purpose of this article is to review the process of the recognition of BE and the current research hotspots as well as to discuss the current status of esophageal adenocarcinoma screening in BE patients. We aim to provide clinicians with an overview of the ins and outs of the disease, which will help them improve the diagnosis and treatment of BE in clinical practice and provide patients with beneficial treatment.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Diagnostic criteria; Research hotspot

Hui YY, Chen X, Wang BM. Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3077-3086 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3077

摘要

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)概念的提出距今已有60余年, 而在这短短几十年内, 人类对BE的认识不断提高, 在BE的研究诊治方面也取得了极大的进展. BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变. 因此我们

背景资料
虽然Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)提出已有60余年, 但是对于BE的认识仍不全面. BE作为恶性肿瘤食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变而受到重视. 但EAC早期诊断率低, 而晚期死亡率高, 因此为提高EAC的早期诊断, 降低死亡率, 大家有必要对BE本身有更深入的了解.

同行评议者
王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

研发前沿

目前通过BE筛查随访策略对EAC的诊断并不理想, 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略. 亦有学者通过寻找其他更为敏感简便的生物学标志物来诊断早期EAC. 从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断是目前该领域亟待解决的问题.

将对该疾病提出到现在, 人类认识该疾病的过程进行探讨, 并将目前的研究热点进行罗列与分析, 同时浅谈目前对BE患者进行食管腺癌筛查的现状, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Barrett食管; 食管腺癌; 诊断标准; 研究热点

核心提示: Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变. 但是通过当前BE筛查随访策略对食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的诊断并不理想. 最近对BE发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 为EAC的早期诊断带来了曙光.

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂. Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3077-3086
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3077

0 引言

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)即食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生. BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变. 从BE发现到目前为止, 随着对该疾病的认识, 其定义不断更新, 诊断标准不断完善, 对解开BE发病机制的研究亦越来越多, 但是通过当前对BE筛查随访策略所诊断的食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)患者仅占极小一部分, 而大部分EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足. 因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者. 本文就BE相关领域所取得的主要研究进展进行简要综述, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗.

1 BE的昨天: BE的发现

BE概念的首次提出是在1950年, 出生于澳大利亚的英国胸外科医生Barrett[1]发现就诊患者的食管下段出现了红色黏膜病变, 认为该病变的发生可能是因为食管下端溃疡疤痕收缩而导致胃黏膜被拉入食管下所致, 且显微镜下发现病变上皮如胃柱状上皮, 因此推测食管下端的溃疡其实为胃溃疡.

Allison等[2]在1953年的研究结果发现, 并不是Barrett医生所描述的胃黏膜被拉入食管所致, 他们认为岛样胃黏膜在食管鳞状黏膜的里边, 看起来是被覆胃黏膜的食管, 而不是类似食管的胃. Barrett[3]在接下来的几年里继续研究, 发现了同样的结果, 在1957年发表文章同意Allison等的说法. 当代学者认为BE患者大部分都伴有食管狭窄、食管溃疡或胃食管裂孔疝. 而患者的病史如烧心、反流、胸骨后疼痛和X线图像的“三节段现象”是诊断BE的重要依据. 三节段包括: 主动脉弓水平的狭窄近侧端, 管状狭窄段, 狭窄远端疝入的胃囊段. 在食管镜下可以看到狭窄近侧端被覆鳞状上皮, 管状狭窄被覆的胃黏膜上皮, 狭窄远端疝入的胃囊段是正常的胃黏膜上皮[2,4,5]

BE从发现直至现在, 其定义更新从未间断过. 美国2008年BE指南中对BE定义为: 内镜下食管远端鳞状上皮发生柱状上皮化生, 且食管组织活检显示肠化生[6]. 这一将典型肠化生归入诊断的BE定义一直被多个消化病学会所接受. 研究发现长期胃食管反流最终导致食管胃贲门上皮化生的事件同样屡见不鲜. 欧洲消化病协会认为贲门化生是EAC的高风险因素, 且将该型归入到BE的诊断中.

2011年美国胃肠病学会更新了BE的定义, 将任何可能进展成EAC的取代食管远端正常鳞状上皮的柱状化生上皮都视为BE[7,8].

2014年英国胃肠病学会在BE指南中将BE定义为, 在内镜下正常食管远端胃食管连接处上方任何部位的鳞状上皮被柱状上皮所取代, 长度>1 cm, 且被活检证实. 而现今由于尚缺乏对不伴肠上皮化生的BE进展为腺癌的风险评估数据, 故该定义不再将肠化生作为诊断BE的先决条件[9].

我国最新的BE指南中对BE的定义为: 食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生. 其中伴有肠化生者属于食管腺癌的癌前病变, 至于不伴有肠化生者是否属于癌前病变, 目前仍有争议[10].

值得一提的是, 因BE最主要的组织学表现为食管正常的复层鳞状上皮被柱状上皮所取代, 因此从1950年Barrett医生描述该疾病到现在为止, 很多学者也称BE为柱状上皮食管(columnar-lined oesophagus, CLO). 在2008年, Bani-Hani等[11]曾强烈呼吁, 用CLO代替BE, CLO在组织学上可以细分为肠型和贲门型, 因为他允许研究者可以对来自世界不同国家及地区的研究数据进行更好比较和归档, CLO的称谓在目前似乎更为适用.

2 BE的今天: 流行病学、发病机制、诊疗现状

2.1 近年来BE的流行病学 BE确切的人群患病率很难统计, 因为许多BE患者并无明显的临床症状. 不同地区的人口学危险因素不同, 所得出的患病率差异较大.

在西方国家, 20世纪90年代末期的流行病学研究结果报道普通人群患率为0.9%-4.5%, 反流性食管炎患者中患病率可高达10%-15%, 并随反流性食管炎严重程度而增加[12]. 近期流行病学研究结果报道人群患病率为1.3%-1.6%[13,14], 这两项研究结果包含了无症状的BE患者, 为目前BE患病率最为确切的报道, 并且写进了美国2008年BE指南[6]与2014年英国胃肠病学会最新的BE指南[9]. 有研究[13,15]发现, 男性、老龄、吸烟、饮酒为BE的危险因素, 但吸烟和饮酒为BE最为显著的危险因素, 而英国指南中明确的危险因素为男性、高龄(≥50岁)、反流病史, 此外7%的BE或者EAC患者存在BE家族聚集性, 提示BE具有家族遗传易感性[9].

在我国, 根据最新的高质量流行病学研究结果报道, 国内BE一般人群患病率仅为0.06%, 远远低于西方国家, 且男性、老龄、代谢紊乱为BE的危险因素[16].

2.2 目前对于BE发病机制的研究 在发现BE这种疾病的初期, 学者认为BE是由于胎儿早期食管鳞状上皮替代柱状上皮的过程中断所致的一种先天性改变[1]. 从胚胎角度来讲, 人体胚胎发育至3-16 mm阶段, 食管被覆复层柱状上皮, 以后到胚胎发育至130 mm时, 复层鳞状上皮开始逐渐取代柱状上皮. 这个过程由食管中段向两端延伸, 至出生前完成[4]. 如果这种延伸发生障碍可能导致食管下段被覆柱状上皮或食管下段残留柱状上皮细胞.

1953年以后, 多数学者认为, BE是一种获得性病变, 他们在研究中证实, 经过长期的随访, 在原来为复层鳞状上皮被覆的食管黏膜区域出现了柱状上皮, 并且这种情况在胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的患者当中较为普遍[2], 但是当时反流在食管黏膜异常中的作用尚不确定. 随后的研究证实临床胃食管反流与BE确实存在密切关系[5], Bremner等[17]应用动物模型也证实了BE是胃食管反流的结果.

随后30年间, 大量研究认为长期持续且严重的GERD是导致食管远端柱状上皮产生的病因, 认为BE是GERD病理生理的最终表现[18]. 随后有学者认为单纯酸反流不是BE的唯一病因, 混合性反流或与BE关系更密切. 有研究表明, 十二指肠食管反流在BE的发生中起着重要作用[19], 认为酸和胆汁的共同反流比单有酸或十二指肠液反流更易导致BE的发生[20].

特别值得一提的是, 近期, Nguyen等[21]建立了一项前瞻性研究, 研究结果显示先天性BE极其罕见, 或者说根本不存在.

尽管有关BE与胃食管反流之间的关系已被大多数学者接受, 但BE确切的发病机制仍不清楚. 之所以这样说是因为不少流行病学资料发现在GERD患者当中, 只有5%-10%发展为BE[22], 且43.7%的BE患者并无胃食管反流的症状[13].

我们所在课题组通过外科手术建立酸碱混合反流的动物模型[23], 45 wk后, 发现吻合口以上0.5 cm的食管处发现了小岛样柱状上皮, 证实BE可通过反流诱导形成, 但BE发生率并不高.

目前认为BE与反流有关, 那么反流造成BE发生的确切机制是什么? BE的起源又是怎样的呢?

过去认为BE的柱状上皮是胃上皮向食管上皮迁移, 是食管上皮酸损伤后的一种修复机制. 但是Gillen等[24]首次在犬类反流手术模型中否定了这一说法. 而现今, 更多的人认为BE

相关报道
Ross-Innes等在BE的基因及基因组学方面有深刻的研究. Massimiliano等研究发现生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生.

创新盘点

本文系统全面的总结讨论了BE从发现至今的定义的更新, 诊断标准的完善, 发病机制的探讨, 流行病学的变化, 目前的治疗随访策略及研究热点.

的柱状上皮是食管腺体(黏膜下腺)颈部区域多能干细胞或基底部鳞状干细胞在各种刺激因子作用下发生多向分化, 形成各种类型的柱状上皮, 来修复反流导致的上皮损伤[25-27].

也有学者认为在长期酸和胆汁酸刺激下, 原始部位的鳞状上皮转变为多能干细胞最后分化转化为柱状上皮, 就如Yamanaka[28]描述的将分化良好的人体细胞通过一定的条件诱导多能干细胞(induced pluripotent stem, iPS)最后转化为不同组织类型的细胞. Epperly等[29]通过小鼠试验研究, 认为循环骨髓干细胞或许参与了反流导致的食管上皮损伤的黏膜修复和BE的形成. 但是最近的一项研究[30]得出了相反的研究结果, 认为GERD小鼠动物模型中的柱状上皮并不是来源于骨髓. 至于这两种相互矛盾的研究结果以及小鼠的试验能否同样适用于人类还有待我们进一步探讨. 另外也有学者推测, BE的出现可能是由于阻塞的食管腺管所形成的食管潴留囊肿腔的开放造成的, 因为食管末端富有食管腺管, 可能会形成囊肿[31]. Wang等[32]认为BE的形成来源于鳞柱交界区残留的胚胎细胞. 本课题组研究发现: 酸或酸化胆盐导致了食管上皮紧密连接的破坏, 导致了食管上皮通透性增加, 透达食管间质的酸或胆盐刺激成纤维细胞表达BMP4等导致了上皮细胞CDX2的表达, 进而发生肠化生[33-35]. 这些新观点的提出, 为解开BE发病机制提供了新的突破口.

2.3 近年来BE诊断标准的更新 从发现该疾病到现在, 随着对该疾病的认识和医疗技术的进步, BE诊断标准也在不断的修正, 虽然目前对BE的定义已不局限于是否发生肠上皮化生, 但其诊断标准尚未达成共识, 主要争议为是否将出现肠化生作为BE诊断的先决条件.

20世纪80年代, 由于内镜技术的飞速发展, 普通白光内镜下诊断逐渐替代了X线诊断技术. Skinner等[36]提出内镜下正常的食管鳞状上皮被柱状上皮替代, 且受累长度≥3 cm即可诊断为 BE, 这个标准在很长的一段时间内被各国医师广泛采用. 20世纪90年代末期, 美国胃肠病学会认为只要活组织检查发现肠上皮化生柱状黏膜存在, 不论长度, 均可诊断为BE[37]. 2011年美国胃肠病学会对BE更新的指南中, 对BE的诊断标准为: 内镜下在胃食管交界处(gastroesophageal junction, GEJ)以上的食管末端见到柱状上皮化生表现时为可疑BE, 当活组织检查证实GEJ以上有肠型上皮时可以确诊BE[7]. 2014年英国最新BE指南诊断标准为: 内镜下食管远端Z线的任何部分上移, 且高于GEJ≥1 cm, 活组织检查证实为柱状上皮[9].

我国最新的BE指南中对BE的诊断标准为: 内镜下GEJ以上的食管末端见到柱状上皮化生表现时称为内镜下可疑BE, 经病理学检查证实有柱状细胞存在时即可诊断为BE, 发现有肠上皮化生存在时更支持BE的诊断[10].

目前除美国外, 英国和中国诊断BE均无需肠上皮化生现象存在, 欧洲与亚洲遵循英国BE指南.

2.4 BE的治疗现状 BE本身并无症状, BE的临床症状如烧心、反酸和吞咽困难等与食管炎、溃疡、食管狭窄有关, 早期主要是对症治疗. 在认识该疾病随后的50年间, 对症状较轻的BE患者一般采用抑酸药治疗如西咪替丁; 药物治疗无效者, 建议行胃底折叠术等外科治疗; 对伴有食管狭窄或有癌变倾向的行外科食管切除术.

目前, BE治疗目的主要是控制GERD、消除症状, 预防和治疗并发症, 包括异型增生和癌变. 主要治疗方法包括药物治疗, 内镜治疗, 食管切除治疗, 抗反流手术治疗.

药物治疗: PPI是目前经典的抑酸药, 是临床上控制GERD相关反流症状的最佳选择, 但是PPI是否能降低患者癌变风险目前说法不一[38,39]. 除此之外, 最近Schneider等[40]的一项队列研究发现定期使用阿司匹林与BE风险下降有关, 尤其是伴有GERD症状的人群. Beales等[41]的一项队列研究发现定期使用他汀类药物能够明显降低BE患者食管癌的发病率, 他汀类与阿司匹林结合使用发病率降低更为显著. Kohata等[42]研究发现在大鼠GERD模型中, 与对照组相比, 瑞巴派特能够减少BE的发生. 在该研究中瑞巴派特改变了食管菌群, 与正常食管相比BE乳杆菌属表达增多, 梭菌属表达降低, 推测菌群在BE的发生中可能起重要作用.

内镜治疗: 伴有高度异型增生(high grade dysplasia, HGD)的BE患者及局限于黏膜层的早期癌患者, 目前常采用内镜治疗. 目前虽然有多种不同类型的内镜治疗方法, 但美国胃肠病学会和美国胃肠内镜外科学会推荐的内镜治疗方法有射频消融术(radiofrequency

ablation, RFA)、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)[7,43]. RFA即使用热能或光化学能破坏食管黏膜, 但无法提供组织活检. 射频消融术需要多个步骤达到根治性治疗, 最常见的并发症为食管狭窄; PDT即向食管病变部位注射光敏剂, 然后经特定波长光照后, 引发肠化细胞或异型细胞的坏死和凋亡; EMR即使用透热圈套器切下一段食管(包括黏膜层和黏膜下层), 并送病理检查. 这项技术不仅可以用于切除治疗, 还是目前评估BE患者早期肿瘤浸润深度最准确的方法(用于TNM分期). 虽然有文献报道低度异型增生(low grade dysplasia, LGD)的BE患者通过RFA根除率为95%[44], 但是这不足以证明LGD是临床患者内镜治疗的适应证. 英国BE指南推荐LGD的诊断应由两名病理学专家确诊, 患者进行每6 mo一次的内镜随访监测, 不推荐将RFA作为LGD的常规治疗方法[9].

食管切除治疗: 有证据显示伴有高度异型增生的BE和局限于黏膜层的早期癌患者, 内镜治疗和手术治疗能达到同样的效果, 但是手术治疗患者容易出现并发症, 生活质量受到严重影响, 死亡率高[45,46], 因此除非是射频治疗失败后的高度异型增生或高度怀疑癌变的BE患者采用食管切除治疗. DeMeester等[47]建议如果必须要进行食管切除治疗, 建议行保留迷走神经的食管切除术.

抗反流手术治疗: 包括外科手术和内镜下抗反流手术, 虽然抗反流手术能阻止所有胃内容物反流(包括酸和胆汁), 可在一定程度上改善反流的症状, 但是能否降低进展为EAC的风险目前说法不一[48-50], 因此, 如果仅仅是为了预防癌症这一目的, 并不建议采用抗反流手术.

3 BE的明天: BE与食管腺癌、BE研究热点

3.1 BE的随访与食管腺癌 BE的黏膜化生并不引起症状, 其引起临床医生重视只是因为BE可能导致食管腺癌的发生. 在20世纪70年代, 学者逐渐发现BE具有潜在恶性[51]. 经典的BE癌变的演变过程为“慢性胃食管反流→鳞状上皮增生→食管炎→BE→柱状上皮异型增生→EAC”[52]. 早期研究发现, BE患者进展为EAC的发生率为0.12%-0.38%[53,54], 而近期的研究发现BE患者进展为EAC的发生率为0.5%-1.0%[55].

自20世纪80年代起, 西方国家的EAC发病率逐渐升高[56-58], 而自1988年开始对胃食管反流所导致的BE进行系统的筛查和监测, 从而期望诊断早期EAC, 降低EAC死亡率[37].

美国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者每3 mo进行一次活组织检查或考虑行内镜根除治疗; 建议LGD患者每6-12 mo进行一次活组织检查; 而不伴异型增生的BE患者为3-5年[7].

英国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者进行多学科综合治疗团队(Multi-disciplinary Team, MDT)进行讨论后进行治疗干预; 建议LGD患者每6 mo进行一次活组织检查随访, 直到连续两次病理结果为不能确诊是否伴有异型增生(按照不伴异型增生随访标准)或HGD(按照HGD随访标准); 建议不伴异型增生的 BE 患者, 短段(≤3 cm)可3-5年进行1次活组织检查, 长段(>3 cm)可2-3年进行1次活组织检查; 对不能确诊是否伴有异型增生的BE患者抑酸治疗的同时进行6 mo随访后如果确诊为异型增生者则按HGD或LGD的标准进行随访, 如果还是不能确诊是否伴有异型增生, 则按照不伴异型增生的标准进行随访[9].

但最近研究发现, 在诊断为BE的患者中, 90%患者死因与EAC无关; 只有7%的EAC患者是通过当前对BE筛查随访策略所诊断, 而93%的EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足[59].

因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者. 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略.

3.2 BE的研究热点 正如上文所述, 目前对BE的随访监测是基于内镜组织病理学诊断, 但是越来越多的研究发现, 当前随访策略对于BE进展为EAC预测价值极低, 且造成医疗资源浪费和BE患者巨大的精神思想负担. 因此, 最近更多的学者致力于寻找预测BE进展为EAC更好的方法.

由于基因及基因组学技术的进步, 对BE

应用要点

目前对诊断BE及BE进展为EAC的基因标志物及生物学标志物处于研究阶段, 可继续研究使之适用于临床, 以便于提高EAC的早期诊断及治疗.

同行评价
文章对BE的历史沿革, 对目前的发病机制、诊断治疗及各国指南进行了系统全面的综述, 并分析了目前和今后的研究热点和方向, 对临床工作者及研究者有一定的参考价值.

的发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 寻找基因标志物成为这两年研究的热点[60-69]. 如Palles等[62]的研究发现了两个新的增加BE发生风险的单核苷酸多态性位点, 即: rs3072(2p24.1)与rs2701108(12q24.21). 最接近的蛋白编码基因分别为*GDF7*(rs3072)与*TBX5*(rs2701108), 前者编码骨形态形成蛋白通路的一个配体, 后者编码能够调节食管和贲门发育的转录因子. Ross-Innes等[60]研究发现BE存在多克隆和高度突变, 甚至在不伴有异型增生的情况下也是如此; 当EAC发生时, 拷贝数增加和异质性存在, 但是令人意外的是突变谱显示EAC和BE重叠很少; 尽管特定编码突变存在差异, 突变环境提示BE和EAC具有共同的致病因素. 且从临床的角度来看, 异型增生的组织病理学评估似乎无法代表BE上皮内紊乱的分子组成, 因为伴有异型增生与不伴有异型增生的BE具有相同的基因特征.

Samuels等[70]最近研究发现, 由BE化生黏膜组织合成的非酸性胃蛋白酶在BE进展为EAC的过程中起重要作用, 并且解释了目前PPI虽能改善BE相关的症状, 但不能降低EAC发生率的原因. Davelaar等[71]研究发现, 在BE进展为EAC的过程中, 金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)活性逐渐增高. Whorton等[72]研究发现, BE和EAC组织中双肾上腺皮质激素样激酶1表达增加. van Olphen等[73]研究发现, 非异型增生的BE进展为高度异型增生或EAC的过程, SOX2蛋白表达缺失, 且与肿瘤进展的风险相关. di Pietro等[74]研究发现, 生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生. 以自体荧光图像(autofluorescence imaging, AFI)阳性区域进行组织活检, 检测由p53, 细胞周期蛋白A和非整倍体组成的生物学标志组合物, 对BE是否伴有异型增生进行准确客观的诊断, 对高度异型增生或EAC诊断的敏感性与特异性分别为100%和85%, 这种方法能够减少传统活检组织量并且能够准确地诊断. 我们所在课题组研究发现, 骨形成蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)能够使正常的食管上皮细胞CDX2表达上升, 而酸或酸化胆盐刺激食管间质如成纤维细胞可以使BMP4表达上升, 提示在反流情况下间质产生的BMP4在BE发生过程中的重要作用.

4 结论

BE作为恶性肿瘤EAC的癌前病变, 引起广泛关注. 虽然目前在BE的发生机制及致癌机制方面提出了许多新见解, BE治疗技术也较过去更为安全高效, 但仍特别期待未来在干细胞, 微生物学, 胚胎发育信号学, 基因等方面的进一步研究, 从而使我们深入了解BE的发病机制及致癌机制, 从而能够使得人类全面认识该疾病, 并从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断.

5 参考文献

1 Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38: 175-182 [PMID: 14791960]
2 Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101 [PMID: 13077502 DOI: 10.1136/thx.8.2.87]
3 Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-894 [PMID: 13442856]
4 Johns BA. Developmental changes in the oesophageal epithelium in man. *J Anat* 1952; 86: 431-442 [PMID: 12999645]
5 Goldman MC, Beckman RC. Barrett syndrome. Case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology* 1960; 39: 104-110 [PMID: 13850707]
6 Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797 [PMID: 18341497 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x]
7 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.030]
8 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-52; quiz e13 [PMID: 21376939 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
9 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
10 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识(修订版, 2011年6月, 重庆). 中华消化杂志 2011; 31:

555-556
11 Bani-Hani KE, Bani-Hani BK. Columnar-lined esophagus: time to drop the eponym of "Barrett": Historical review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 707-715 [PMID: 18410605 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05386.x]
12 Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-285 [PMID: 9922307 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70123-X]
13 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-1831 [PMID: 16344051 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.053]
14 Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354-1359 [PMID: 18424568 DOI: 10.1136/gut.2007.145177]
15 Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 834-842 [PMID: 19319131 DOI: 10.1038/ajg.2009.137]
16 Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Huang SP, Liao WC, Chen CC, Wang HP, Wu MS, Lin JT. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-1079 [PMID: 18360296 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31809e7126]
17 Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68: 209-216 [PMID: 10483471]
18 Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199 [PMID: 8898632 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632]
19 Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-363 [PMID: 11511557 DOI: 10.1136/gut.49.3.359]
20 Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-531; discussion 531-533 [PMID: 7574932]
21 Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, Integlia M, Henderson L, Richardson P, Fairly K, Gilger MA. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 875-880 [PMID: 21354565 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.017]
22 Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1465-1477 [PMID: 17900269 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03528.x]
23 惠洋洋, 郭俊怡, 杨沫, 陈鑫等, 王邦茂. 反流性食管炎、Barrett食管与食管腺癌的动物模型的研究进展. 实用医学杂志 2015; 31: 302-304
24 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115 [PMID: 3349294 DOI: 10.1002/bjs.1800750208]
25 Hanby AM, Jankowski JA, Elia G, Poulsom R, Wright NA. Expression of the trefoil peptides pS2 and human spasmolytic polypeptide (hSP) in Barrett's metaplasia and the native oesophageal epithelium: delineation of epithelial phenotype. *J Pathol* 1994; 173: 213-219 [PMID: 7931841]
26 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]
27 Farré R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008; 57: 1366-1374 [PMID: 18593808 DOI: 10.1136/gut.2007.141804]
28 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]
29 Epperly MW, Guo H, Shen H, Niu Y, Zhang X, Jefferson M, Sikora CA, Greenberger JS. Bone marrow origin of cells with capacity for homing and differentiation to esophageal squamous epithelium. *Radiat Res* 2004; 162: 233-240 [PMID: 15333000 DOI: 10.1667/RR3224]
30 Aikou S, Aida J, Takubo K, Yamagata Y, Seto Y, Kaminishi M, Nomura S. Columnar metaplasia in a surgical mouse model of gastro-esophageal reflux disease is not derived from bone marrow-derived cell. *Cancer Sci* 2013; 104: 1154-1161 [PMID: 23734763 DOI: 10.1111/cas.12213]
31 Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 603-605 [PMID: 20801291 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.008]
32 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagher R, Vincent M, Lu X, Bellizzi AM, Ho KY, Crum CP, Xian W, McKeon F. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145: 1023-1035 [PMID: 21703447 DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.026]
33 陈鑫, 魏安伟, 李姝, 姜葵, 王邦茂. 尾侧型同源转录因子-2、肝素结合性表皮生长因子样生长因子和骨形态发生蛋白-4在Barrett食管中的表达及相互关系. 中华消化杂志 2015; 35: 323-327
34 Chen X, Oshima T, Matsumoto T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acid and acidic bile salts modulate the human stratified squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2770-2770
35 Chen X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acidic bile salts modulate the squamous epithelial barrier function by

modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G203-G209 [PMID: 21617116 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2011]
36 Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iascone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-565 [PMID: 6625723]
37 Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032 [PMID: 9672324 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00362.x]
38 Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Kleibeuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-494 [PMID: 10486353 DOI: 10.1136/gut.45.4.489]
39 Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004060 [PMID: 20091557 DOI: 10.1002/14651858.CD004060.pub2]
40 Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 436-443 [PMID: 25213077 DOI: 10.1007/s10620-014-3349-2]
41 Beales IL, Vardi I, Dearman L. Regular statin and aspirin use in patients with Barrett's oesophagus is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 917-923 [PMID: 22569083 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543f01]
42 Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2654-2661 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]
43 Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
44 Sharma VK, Jae Kim H, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 310-317 [PMID: 19174783 DOI: 10.1038/ajg.2008.142]
45 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72 [PMID: 21532466 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6]
46 Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 132: 1226-1233 [PMID: 17408660]
47 DeMeester SR. Vagal-sparing esophagectomy: is it a useful addition? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2156-S2158 [PMID: 20494001 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.039]
48 Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 706-712; discussion 712-713 [PMID: 12742201]
49 Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, Waring JP, Hunter JG. Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 532-538; discussion 539 [PMID: 12127118]
50 Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2010; 138: 1297-1301 [PMID: 20080091 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.004]
51 Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 1-5 [PMID: 696666 DOI: 10.1093/ajcp/70.1.1]
52 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 540-543 [PMID: 3395818 DOI: 10.1002/bjs.1800750612]
53 Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049-1057 [PMID: 21680910 DOI: 10.1093/jnci/djr203]
54 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-1383 [PMID: 21995385 DOI: 10.1056/NEJMoa1103042]
55 Grant KS, DeMeester SR, Kreger V, Oh D, Hagen JA, Chandrasoma P, DeMeester TR. Effect of Barrett's esophagus surveillance on esophageal preservation, tumor stage, and survival with esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 31-37 [PMID: 23312980 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.058]
56 Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer* 2009; 101: 855-859 [PMID: 19672254 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605246]
57 Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25: 283-290 [PMID: 24356640 DOI: 10.1093/annonc/mdt486]
58 Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VE, van Heijningen EB, Aragonés N, van Ballegooijen M, Inadomi JM. Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 336-343; quiz 335, 344 [PMID: 24343546 DOI: 10.1038/ajg.2013.420]
59 Vaughan TL, Fitzgerald RC. Precision prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 243-248 [PMID:

25666644 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.24]
60 Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheetham RK, Northen H, O'Donovan M, Malhotra S, di Pietro M, Ivakhno S, He M, Weaver JM, Lynch AG, Kingsbury Z, Ross M, Humphray S, Bentley D, Fitzgerald RC. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1038-1046 [PMID: 26192915 DOI: 10.1038/ng.3357]
61 Reid BJ, Paulson TG, Li X. Genetic Insights in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1142-1152.e3 [PMID: 26208895 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.010]
62 Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Ragunath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, Verhaar AP, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijmenga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 367-378 [PMID: 25447851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.041]
63 Frankel A, Armour N, Nancarrow D, Krause L, Hayward N, Lampe G, Smithers BM, Barbour A. Genome-wide analysis of esophageal adenocarcinoma yields specific copy number aberrations that correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 324-338 [PMID: 24446147 DOI: 10.1002/gcc.22143]
64 Nones K, Waddell N, Wayte N, Patch AM, Bailey P, Newell F, Holmes O, Fink JL, Quinn MC, Tang YH, Lampe G, Quek K, Loffler KA, Manning S, Idrisoglu S, Miller D, Xu Q, Waddell N, Wilson PJ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Nourse C, Nourbakhsh E, Anderson M, Kazakoff S, Leonard C, Wood S, Simpson PT, Reid LE, Krause L, Hussey DJ, Watson DI, Lord RV, Nancarrow D, Phillips WA, Gotley D, Smithers BM, Whiteman DC, Hayward NK, Campbell PJ, Pearson JV, Grimmond SM, Barbour AP. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014; 5: 5224 [PMID: 25351503 DOI: 10.1038/ncomms6224]
65 Li X, Galipeau PC, Paulson TG, Sanchez CA, Arnaudo J, Liu K, Sather CL, Kostadinov RL, Odze RD, Kuhner MK, Maley CC, Self SG, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res* (Phila) 2014; 7: 114-127 [PMID: 24253313 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0289]
66 Streppel MM, Lata S, DelaBastide M, Montgomery EA, Wang JS, Canto MI, Macgregor-Das AM, Pai S, Morsink FH, Offerhaus GJ, Antoniou E, Maitra A, McCombie WR. Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies ARID1A as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene* 2014; 33: 347-357 [PMID: 23318448 DOI: 10.1038/onc.2012.586]
67 Slaby O, Srovnal J, Radova L, Gregar J, Juracek J, Luzna P, Svoboda M, Hajduch M, Ehrmann J. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521-527 [PMID: 25784377 DOI: 10.1093/carcin/bgv023]
68 Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES, Jackson SA, Styn MA, Callenberg KM, Welch DC, Barr TM, Duits LC, Bergman JJ, Shaheen NJ. The Presence of Genetic Mutations at Key Loci Predicts Progression to Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 828-834 [PMID: 26010308 DOI: 10.1038/ajg.2015.152]
69 Ek WE, Lagergren K, Cook M, Wu AH, Abnet CC, Levine D, Chow WH, Bernstein L, Risch HA, Shaheen NJ, Bird NC, Corley DA, Hardie LJ, Fitzgerald RC, Gammon MD, Romero Y, Liu G, Ye W, Vaughan TL, MacGregor S, Whiteman DC, Westberg L, Lagergren J. Polymorphisms in genes in the androgen pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2016; 138: 1146-1152 [PMID: 26414697 DOI: 10.1002/ijc.29863]
70 Samuels T, Hoekzema C, Gould J, Goldblatt M, Frelich M, Bosler M, Lee SH, Johnston N. Local Synthesis of Pepsin in Barrett's Esophagus and the Role of Pepsin in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 893-902 [PMID: 26077392 DOI: 10.1177/0003489415590657]
71 Davelaar AL, Straub D, Buttar NS, Fockens P, Krishnadath KK. Active matrix metalloproteases are expressed early on and are high during the Barrett's esophagus malignancy sequence. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 321-332 [PMID: 25562781 DOI: 10.3109/00365521.2014.940379]
72 Whorton J, Sureban SM, May R, Qu D, Lightfoot SA, Madhoun M, Johnson M, Tierney WM, Maple JT, Vega KJ, Houchen CW. DCLK1 is detectable in plasma of patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 509-513 [PMID: 25283374 DOI: 10.1007/s10620-014-3347-4]
73 van Olphen S, Biermann K, Spaander MC, Kastelein F, Steyerberg EW, Stoop HA, Bruno MJ, Looijenga LH. SOX2 as a novel marker to predict neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1420-1428 [PMID: 26323187 DOI: 10.1038/ajg.2015.260]

74 di Pietro M, Boerwinkel DF, Shariff MK, Liu X, Telakis E, Lao-Sirieix P, Walker E, Couch G, Mills L, Nuckcheddy-Grant T, Slininger S, O'Donovan M, Visser M, Meijer SL, Kaye PV, Wernisch L, Ragunath K, Bergman JJ, Fitzgerald RC. The combination of autofluorescence endoscopy and molecular biomarkers is a novel diagnostic tool for dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2015; 64: 49-56 [PMID: 24721904 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305975]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3087

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3087-3097
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

食管裂孔疝的腹腔镜治疗

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇, 四川大学华西医院胸外科 四川省成都市 610041

陈龙奇, 教授, 博士生导师, 主要从事食管疾病的基础与临床方向的研究.

作者贡献分布: 王文凭完成论文初稿写作; 倪彭智完成部分文献查阅与数据的统计分析; 陈龙奇完成课题的整体设计与论文修改.

通讯作者: 陈龙奇, 教授, 博士生导师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院胸外科. drchenlq@scu.edu.cn

收稿日期: 2016-04-05
修回日期: 2016-04-25
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-18

Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia

Wen-Ping Wang, Peng-Zhi Ni, Long-Qi Chen

Wen-Ping Wang, Peng-Zhi Ni, Long-Qi Chen, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Long-Qi Chen, Professor, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. drchenlq@scu.edu.cn

Received: 2016-04-05
Revised: 2016-04-25
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-18

Abstract

Types II, III and IV esophageal hiatal hernia (EHH) which presents obvious symptoms or leads to potentially fatal complications requires surgical treatment. Laparoscopy has been used to repair EHH in the last two decades globally and proved to be minimally invasive compared to conventional open surgery. This review summarizes current status and prospectives of laparoscopic application in EHH treatment. The published articles on minimally invasive laparoscopic surgical treatment of EHH in PubMed, Cochrane Library and EMBASE databases were retrieved and analyzed. From 1992 to 2015, 86 English articles involving a total of 4771 patients receiving laparoscopic treatment for EHH were retrieved. Perioperative information including safety and feasibility of procedure, postoperative complications, and short/long-term outcome after laparoscopic repair was retrospectively analyzed. Laparoscopic surgical treatment of EHH is a safe, feasible and minimally invasive procedure with fast recovery after repair, low postoperative morbidity and recurrence.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal hiatal hernia; Minimally invasive surgery; Laparoscope

Wang WP, Ni PZ, Chen LQ. Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3087-3097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3087.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3087

摘要

食管裂孔疝根据分型, 其II、III、IV型因为明显的临床症状和可能的致命并发症, 通常需要及时的外科手术治疗. 在过去的二十

背景资料
外科修补是食管裂孔疝的主要治疗手段, 随着微创外科技术的进步, 其在食管裂孔疝的治疗中也逐渐广泛应用, 微创手术的安全性、有效性如何? 本文梳理了相关大量文献, 进行了综合分析.

同行评议者
常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

研发前沿
合成补片用于部分情况下需用于食管裂孔疝的修补, 理想的补片材料具有高强度、高组织相容性、对周围组织器官损伤小等优点, 目前还不能达到理想条件的人工补片材料, 还需进一步的实验室研究.

年间, 腹腔镜逐步应用于食管裂孔疝的手术治疗, 并显示出作为微创外科的优势, 代替了相当部分传统的开放式手术, 目前已在全球多家医疗单位开展. 本文拟对当前腹腔镜用于治疗食管裂孔疝的现状及未来展望予以综述. 通过PubMed、Cochrane Library、EMBASE等数据库检索关于食管裂孔疝微创手术治疗的文献报道. 通过检索, 删除参考价值不大的文献, 自1992-2015年, 共有86篇英文文献介绍食管裂孔疝的腹腔镜治疗, 共计纳入4771例患者. 本文总结了腹腔镜在食管裂孔疝修补中的特点, 包括: 安全性、技术可行性、术后康复、并发症以及术后短长期治疗效果等指标. 经过二十余年的发展, 相比较开放式手术, 腹腔镜修补食管裂孔疝是一项安全、技术可行、微创、术后恢复快、低并发症的外科技术, 并具有较低的术后复发率, 应用前景广阔.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管裂孔疝; 微创外科; 腹腔镜

核心提示: 本文可为读者提供食管裂孔疝微创外科治疗方面较为全面的信息, 指导手术治疗, 指导手术指针及手术方式的选择, 规避相关围术期风险, 并对发展前景提出了思考及见解.

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇. 食管裂孔疝的腹腔镜治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3087-3097 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3087.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3087

0 引言

1853年, Bowditch报道了第一例食管裂孔疝(esophageal hiatal hernia, HH)[1], 根据食管胃交界部的位置和疝内容物分为四型: Ⅰ型, 滑动性食管裂孔疝; Ⅱ型, 食管旁疝; Ⅲ型, 混合型食管裂孔疝; Ⅳ型, 复杂型, 疝内容物尚包括除胃之外的其他腹腔器官(如结肠、脾脏、网膜等)[2]. Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型裂孔疝常因为其明显的临床症状, 并可导致威胁患者生命的并发症, 通常需要积极的外科手术治疗. 1919年, Soresi通过缝合膈肌食管裂孔, 完成了世界上第一例食管裂孔疝修补手术[1]. 在这之后, 外科手术开始成为食管裂孔疝的主要治疗手段, 并逐渐演化为几个标准手术步骤: (1)胃及疝内容物的还纳入腹; (2)疝囊的完整切除; (3)食管裂孔的缝合修补; (4)胃固定或折叠术[3-5]. 世界上第1例腹腔镜下食管裂孔疝手术于1992年英国Dundee大学Cuschieri等[6]首先报道. 到目前为止, 腹腔镜食管裂孔疝修补应用愈来愈广泛, 甚至拓展到新生儿和小儿患者的裂孔疝修补[7], 以及食管裂孔疝急诊手术的修补等[8]. 同时, 不断还有新的微创方式被应用于食管裂孔疝的手术治疗, 如机器人辅助微创手术系统(达芬奇系统)[9,10]. 但作为一门新兴的外科技术, 仍存在各方面的挑战, 表1总结了过去20余年间, 报道例数大于50例的腹腔镜食管裂孔疝修补术[11-28].

1 食管裂孔疝腹腔镜修补术并发症和死亡分析

腹腔镜食管裂孔疝修补目前被普遍认为是安全和可行的外科技术, 患者整体创伤小, 术后恢复快, 并发症发生率低[29]. 报道的并发症发生率在0%-28%[13,28]. 而并发症主要包括术中并发症, 如食管穿孔、胃穿孔、气胸、胸膜破损、出血和高二氧化碳血症, 以及术后并发症, 如肺炎、胸腔积液、心律失常、手术部位感染等. 其他因素, 如年龄, 术前ASA分级, 和手术类型, 也会影响术后并发症的发生[12]. 同时, 需要手术的食管裂孔疝患者往往是老年人, 许多人在60岁以上, 并存在多种术前合并症的情况, 虽然相比于年轻患者, 术后并发症发生率明显偏高, 但腹腔镜仍是老年患者的首选手术方式[14,17,30,31]. 报道[16,18,20,21,23,25,28]的术后死亡率介于0%-2.40%之间. 表2进一步总结了文献报道术中或术后的死亡原因[11-14,16,24,26,27,32-35]. 这些死亡原因中, 如食管瘘、胃瘘和延迟性脾出血, 一定程度上与术中医源性损伤相关, 并是可以预防的. 大部分手术技术相关的并发症出现于文献报道病例中的前1/3部分, 可见腹腔镜修补裂孔疝对于外科医生而言, 存在一个较长的学习曲线[26].

如前所述, 腹腔镜裂孔疝修补一般包括胃及疝内容物的还纳入腹, 疝囊的完整切除, 扩张裂孔的缝合修补, 胃固定或折叠术等手术内容, 这与开腹手术差异不大, 但手术时间一般要长于开腹[36]. 已报道的腹腔镜手术时间为88-220 min不等[18,21], 值得一提的是, 外科医生的操作经验能明显影响手术时间、中转开腹率和术后住院时间[37]. Agwunobi等[33]和Rosenberg等[38]分别报道了简化的腹腔镜裂孔疝修补方案和快速通路手术方案, 仅将胃还纳入腹, 并于腹壁行胃固定术, 省去了疝囊切除

表 1 腹腔镜食管裂孔疝修补术的大样本报道

作者	n	患者平均年龄(岁)	平均手术时间(min)	中转开腹比例(%)	术后平均住院时间(d)	并发症发生率(%)	死亡率(%)
Luketich等[11]2010	662	70(19-92)	-	1.51	3.0	13.00	1.70
Larusson等[12]2009	354	64(23-90)	-	5.65	-	15.30	0.80
Pierre等[13]2002	200	67	-	1.50	3.0	28.00	0.50
Gangopadhyay等[14]2006	171	65 ± 15	173 ± 49	0.00	-	-	0.58
Andujar等[15]2004	166	68	160	1.20	3.9	8.40	-
Mattar等[16]2002	125	64(18-92)	218(55-426)	2.40	3.9	11.20	2.40
Diaz等[17]2003	116	65 ± 13	-	-	-	4.31	1.72
Luketich等[18]2000	100	68	220(120-690)	3.00	2.0	25.00	0.00
Gebhart等[19]2013	92	64	-	0.00	2.0	5.50	0.00
Poncet等[20]2010	89	65.8(14-87)	-	4.49	5.0	10.11	0.00
Dallemagne等[21]2011	85	66(37-85)	88(40-150)	0.00	3.0	9.00	0.00
Zehetner等[22]2010	73	69(60-76)	160(132-188)	9.59	3.0	11.00	0.00
Perdikis等[23]1997	65	63.6(26-90)	120	3.08	2.0	3.08	0.00
Wiechmann等[24]2001	60	53	202 ± 81	10.00	-	-	1.67
Huntington等[25]1997	58	67.3(24-90)	115	1.72	2.8	7.00	0.00
Gantert等[26]1998	55	67(35-102)	219	9.09	2.4	9.00	1.82
Leeder等[27]2003	53	71(45-92)	129(65-210)	7.55	2.0	11.32	1.89
Champion等[28]2003	52	57(32-77)	101(40-150)	-	-	0.00	0.00

表 2 食管裂孔疝腹腔镜修补术死亡原因总结

死亡原因	报道文献	死亡(n)
食管瘘	[13,16,24,32]	5
胃瘘	[16,27,33]	3
心肌梗塞	[14,34]	2
肺栓塞	[26]	1
ARDS	[35]	1
延迟性脾出血	[35]	1
未提及	[11,12]	14

ARDS: 急性呼吸窘迫综合征.

和裂孔缝合, 该方案旨在减少手术与麻醉时间以降低并发症发生率, 特别是针对老年患者, 通过此番简化, 手术时间可分别缩至25-45 min和75 min, 但术后裂孔疝复发率却明显增高, 故其推广价值还需商榷. 腹腔镜裂孔疝修补的术后住院时间为2-5 d[18,20,23,27], 这显著低于开腹手术[22,36], 另外, 年龄、ASA分级、并发症等因素也可影响术后住院时间[12]. 相比开放手术, 腹腔镜术后的患者快速恢复是其巨大优势, 除住院时间缩短外, 还包括如早日可恢复经口进食, 早日可回归正常社会活动等, 多数患者在术后1-3 wk即可完全恢复正常的工作生活状态[23,39-41]. 另一方面, 患者在手术期间的疼痛体验相比开放式手术明显减少, 腹部的微创切口一般都能达到的良好、美观的愈合效果.

2 中转开腹分析

有报道[42]对于复杂食管裂孔疝, 可采用胸腔镜进行疝囊的切除和食管的松解, 疝修补和胃底折叠则由腹腔镜完成, 也是一种较好的解决思路. 在腹腔镜裂孔疝修补术的报道中, 有报道[14,21,24]最高10%的患者因为各种原因无法继续实施腹腔镜手术, 需要中转开腹, 相关中转开腹原因及发生情况如表3[11-13,15,16,18,20,22-27,30,33,36,40,43-58]. 对我们检索到的所有文献进行整合计算, 整体的中转开腹率为2.70%(129/4771), 最常见的原因包括疝囊严重黏连、腹腔黏连、出血、食管损伤和胃损伤等.

3 腹腔镜手术效果评估

3.1 患者症状改善的评估 对需手术治疗的食管裂孔疝患者, 常规的术前评估包括完整的症状记录、体格检查、上消化道造影和上消化道内镜检查. 食管功能测定和食管pH监测一般未作为常规. 常见的食管裂孔疝症状包括胃食管反流症状(烧心、非典型胸痛), 梗阻症状(吞咽困难、呕吐、胀气感、就餐时易饱), 上消化道出血症状(呕血、隐匿性出血、缺铁性贫

创新盘点
本文在大量文献报道的基础上, 对食管裂孔疝微创治疗的各项指标进行提炼、分析、总结, 涵盖信息量大, 时间跨度长, 内容全面.

同行评价
本文涉及知识面广, 与食管裂孔疝外科治疗发展方向同步, 有创新性和可读性.

表 3 食管裂孔疝腹腔镜修补术中转开腹原因

中转开腹原因	报道文献	例数(*n*)
疝囊严重黏连	[11,13,15,16,18,20,23,24,26,33,36,43–47]	35
腹腔黏连	[27,48]	9
出血	[11,26,36,49,50]	8
食管损伤	[16,22,24,51,52]	7
胃损伤	[11,23,26,38]	5
食管裂孔暴露不佳	[20,30,40,43]	4
体位受限	[22,36]	3
短食管	[52,53]	2
高碳酸血症	[26]	1
气胸伴气道压升高	[36]	1
腔镜下无法缝合裂孔	[36]	1
未提及	[12,22,25,54–58]	53
总计		129

血), 肺部并发症(餐后气紧、夜间误吸、反流所致的哮喘), 疼痛症状(上腹痛、胸痛、吞咽痛), 食欲不振, 恶心感, 体质量减轻, 以及便秘等[18,39,40,52,59-62], 这些症状有些可持续数十年. 另外, 绝大多数患者是几个症状同时具备, 也有极少部分患者可以无任何症状表现[63]. 需要注意的是, 食管裂孔疝的患者, 都存在潜在的致命性并发症风险, 如急性胃嵌顿、胃扭转、心肺受压、消化道穿孔等, 这些都是急诊手术的绝对指针[64].

症状描述通常受患者的主观感受左右, 难以建立统一的客观性. 早期的文献中, 作者一般仅根据患者描述的症状减轻程度及对手术效果的满意程度, 进行术前术后的比较和评估. 现在, 越来越多的症状问卷量表应用在围术期的评估中, 代替了过去简单的患者描述, 以求建立较为“客观”的症状评估系统. Andujar等[15]最早报道了应用可视化模拟评分(Visual Analogue Scores, VAS)评价腹腔镜治疗食管裂孔疝的效果, 评分等级划分为0-10, 患者在烧心、反流、吞咽困难、胸痛诸多指标上, 术后较之术前可有平均4.7的显著改善. 胃食管反流疾病相关生活质量评分(Gastroesophageal Reflux Disease Health-Related Quality of Life, GERD-HRQOL)应用最广, 而据此评分, 86.7%-91.3%的手术患者对腹腔镜手术效果评价为好或出色[11,22,36,45,51]. 同时, 其他的症状评分系统的结果也显示了腹腔镜食管裂孔疝术后症状显著改善, 如Eypasch指数[65], 胃肠症状评定量表(GSRS)[51], 反流和消化不良生活质量评分(QOLRAD)[30,66,67], 胃肠生活质量指数评分[21]等.

3.2 客观检查指标对手术效果的评估 除了主观症状描述外, 客观的检查指标能够提供更准确的数据. 上消化道造影、上消化道内镜、食管pH检测、食管测压检查, 这4项是临床中用于诊断食管裂孔疝, 以及评估其严重程度和术后改善的有力工具. 术前内镜常用来观察反流症状, 通过测量食管胃交界部与膈肌压迹的距离, 辅助证明裂孔疝的诊断[68], 内镜下的表现主要有食管炎, Barrett's食管和反流内容物等[20,58]. 腹腔镜修补术后胃镜检查的资料报道相对较少, 这可能与其未作为术后常规有关, Zaninotto等[63]在术后36 mo复查胃镜, 显示6.67%的患者存在食管炎, 对比术前51%的比例有大幅改善. 也有部分外科医生应用胃镜术中监测有无食管或胃穿孔发生, 以策安全[15].

食管测压和pH监测在食管裂孔疝腹腔镜修补患者中的资料报道较为稀少, 因其不作为常规检查, 术后的效果评估亦更少(表4). 食管裂孔疝主要的食管功能检查表现包括: 食管下括约肌压力降低和远端食管蠕动不良, 而食管pH监测可发现胃食管反流, 部分患者DeMeester评分可有升高. 已有的报道显示, 腹腔镜修补裂孔疝后, 受损的食管功能可有显著恢复. 需要注意的是, 由于裂孔疝使食管胃在解剖结构上处于错乱的状态, 此时测得的功能数据难免有失准确, 这可能会误导治疗[27,41,49], 也有部分学者认为, 食管功能检查和pH监测只在患者有明显的胃食管反流症状时予以应用,

表 4　食管裂孔疝腹腔镜修补术前术后食管测压及pH监测

作者信息	n	食管功能检测		24 h pH监测	
		术前	术后	术前	术后
Casabella等[43]1996	15	7.7%远端食管压力<30 mmHg	–	81.8%DeMeester评分升高, 平均51.2	–
Perdikis等[23]1997	65	55.8% LES压力降低	–	64.5%食管pH异常	–
Willekes等[39]1997	30	63.6%平均LES压力<10 mmHg	–	–	–
Gantert等[26]1998	55	63.6% LES压力降低; 51.5%远端食管蠕动减弱	–	66.7%平均DeMeester评分升高, 达101	–
Athanasakis等[61]2001	10	LES平均压力 = 15 mmHg	LES平均压力 = 20 mmHg	平均DeMeester评分 = 70(range3–165)	平均DeMeester评分 = 10(range 3–16)
Zaninotto等[63]2007	19	10.5%食管蠕动减弱	–	33.3%pH异常	–
Poncet等[20]2010	89	40.7%食管蠕动减弱	2.9%食管蠕动减弱	10.0%平均DeMeester评分 = 315	100%DeMeester评分均正常

LES: 食管下括约肌.

不必列为常规检查[52,69].

3.3 腹腔镜修补术后食管裂孔疝远期效果 上消化道造影在食管裂孔疝的诊断中具有举足轻重的作用, 还用于食管裂孔疝的分型, 明确疝入胸腔的胃体积比例. 另一方面, 术后的复查也主要依赖于造影检查, 并可确定有无裂孔疝复发、胃底折叠部移位或滑动疝形成这些征象. 以术后造影确定的复发率在文献报道中差异较大, 也形成一个看似矛盾的现象, 即使患者的症状改善很显著, 并无症状上的反复, 但影像学却判定为“复发”, 主观症状与客观证据分离. Hashemi等[70]曾报道了腹腔镜修补食管裂孔疝, 术后平均17 mo的造影检查可发现高达42%的复发率, 相比之下, 开放式手术后35 mo的复发率仅为15%, 这样的结果让人们不禁担心腹腔镜治疗食管裂孔疝的长期效果, 即便在上述很多手术及术后短期指标上腹腔镜都占尽优势, 但若长远效果不佳, 复发率高, 则无实质上的意义. 进一步的分析和讨论, 引出了“症状学复发”和“影像学复发”两个概念, 前者指术后患者出现裂孔疝的症状和对手术效果的不满意, 并需要进一步的药物治疗或再次手术, 一些研究显示, “症状学复发”与“影像学复发”之间并无明确的联系, “影像学复发”过高的判断了腹腔镜术后裂孔疝复发情况. 一些术后“影像学复发”的患者, 可没有裂孔疝复发症状, 且并不需要任何干预. 有学者提出, 患者术后裂孔疝大小只要不超过5 cm, 则不会对生活质量和手术满意度产生影响[21]. 同时, 腹腔镜术后因为裂孔疝复发, 需要再次手术的患者所占比例很小, 与开放式手术差别不大. 表5总结了食管裂孔疝腹腔镜修补术后远期(>2年)效果[11,15,20,21,45,56,69,71-73].

一些报道总结了腹腔镜术后复发的危险因素, 包括年轻、肥胖[11,20,72]、术前裂孔缺损大[74]、肺部疾病致长期咳嗽[45]、有腹部手术史[20]、短食管等[40]. Puri等[75]还报道了手术医生的经验不足、疝囊未切除干净、术后早期呕吐, 和超重等都是导致术后复发风险增加的危险因素. 这些危险因素都需要引起外科医生的注意, 并尽可能予以避免. DeMeester[76]提出疝复发的核心问题是“张力”, 并根据经验提出了防止术后复发的几点核心措施, 包括: 疝囊切除、纵隔食管游离、膈肌脚修补和胃底折叠.

4 补片材料的使用及争议

在上世纪90年代早期, 腹腔镜修补较大的裂孔缺损开始偶尔应用合成补片[29,77], 但并未对其长远效果进行评估. 随着对腹腔镜术后复发率的关注, 人工补片材料的使用也逐渐增多, 力图通过补片对修补效果予以增强, 防止术后复发. 一项针对胃肠内镜外科医生学会(Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons,

表 5　食管裂孔疝腹腔镜修补术后远期(>2年)效果

作者信息	*n*	平均随访时间 (mo)	影像学复发率 (%)	症状学复发率 (%)	因复发再次手术率 (%)
Khaitan等[56]2002	31	25	40.00	9.68	0
Jobe等[71]2002	52	39	32.00	19.00	–
Andujar[15]等2004	166	24	28.30	6.02	8.62
Aly等[72]2005	100	48	30.00	20.00	4.00
White等[73]2008	52	120	32.26	–	3.85
Nason等[45]2008	185	60	15.00	–	3.78
Poncet等[20]2010	89	57	15.70	–	8.99
Luketich等[11]2010	662	30	15.70	–	3.17
Furnée等[69]2010	70	45	30.00	11.67	–
Dallemagne等[21]2011	85	155	66.00	–	1.18

表 6　食管裂孔疝腹腔镜修补术补片应用对照研究

作者信息	*n* (补片：单纯修补)	补片类型	手术时间 (min)	术后并发症发生率(%)	术后裂孔疝复发率(%)
Frantzides等[68]1999	17：18	聚四氟乙烯补片	192±18：150±12	11.7：5.5	0：16.7
Frantzides等[81]2002[1]	36：36	聚四氟乙烯补片	156±30：126±18	5.5：2.7[2]	0：36.3
Keidar等[52]2003	10：23	6例Gore-Tex, 4例Prolene	–	–	10：18
Müller-Stich等[82]2006	17：39	Prolene或Vicryl	140±37：125±50	13：15[2]	0：19
Ringley等[83]2006	22：22	人无细胞真皮基质补片	121：108	0：0	0：9
Oelschlager等[84]2006	51：57	猪小肠黏膜下层补片	201±69：185±66	24 ：18[2]	9：24

[1]该研究为随机对照试验; [2]所有并发症均与补片无关.

SAGES)成员的调查问卷结果显示, 多数外科医生倾向于在面对裂孔缺损较大时使用补片, 包括生物材料, 聚四氟乙烯, 聚丙烯等材料, 但具体哪一种材料的补片具有显著优势尚不清楚[78]. 相比单纯裂孔缝合, 应用补片增强可降低术后的裂孔疝复发率[79], 但也有报道应用补片腹腔镜术后, 复发率仍可高达50%[80]. 表6总结了腹腔镜下应用补片修补和单纯缝合裂孔的对照研究[52,68,81-84]. 应用补片会增加手术时间[81], 并在一定程度上增加医疗费用[68].

需要注意的是, 随着补片材料在食管裂孔疝腹腔镜修补术中的应用, 也开始出现一些补片相关性并发症报道, 有些甚至还是严重并发症, 包括: 补片嵌入食管腔, 导致食管被迫切除[85-87], 补片导致食管狭窄或致密纤维化, 引起吞咽困难等[87], 甚至有补片嵌入腹主动脉导致致命性大出血的报道[88]. 这些并发症都与补片材料的不可降解性有关, 因此有一些补片开始采用新的可降解材料, 如生物可吸收补片等. 采用生物可吸收补片可降低术后的吞咽困难症状或补片侵蚀发生率[19,89], 但这些材料的可降解性却又容易导致修补增强效果不佳, 甚至疝复发等[78]. 这些并发症, 以及其他一些补片材料的缺点, 也是反对补片使用者的理由.

当前普遍的共识是面对较大的裂孔缺损或单纯缝合较为脆弱时, 可考虑使用补片增强, 以避免修补失败[28,68,90,91]. 理想的补片材料应具备如下特点: 腹腔镜下易于处理、与膈肌表面附着良好、组织相容性好、对相邻器官无损伤[92]. 除了人工材料外, 也有报道[48,55]应用患者自身组织来增强修补的探索, 如利用肝圆韧带就不失为一个安全有效的方法.

5 腹腔镜食管裂孔修补疝与开放手术

经检索文献, 目前尚无前瞻性随机对照实验对比腹腔镜修补裂孔疝与传统开放手术, 仅3篇[22,36,57]

表 7 腹腔镜对比开放手术治疗食管裂孔疝

作者信息	*n* (微创:开放)	手术时间 (min)	术后住院时间 (d)	术后并发症发生率(%)	住院死亡率	术后疝复发率(%)
Karmali等[36]2008	46：47	186 ± 30：150 ± 42 (P = 0.005)	5：10 (P<0.001)	22：53 (P = 0.002)	–	均为9
Díez Tabernilla等[57]2009	43：57	–	3.4：9.1 (P<0.05)	9.5：10.6	–	–
Zehetner等[22]2011	73：73	160：177 (P = 0.036)	3：9 (P<0.001)	8：26	–	12.3：24.7 (P = 0.09)

回顾性分析的原始性报道对两者进行了对比(表7). 以上回顾对比结果, 都较为一致的认同相比开放手术, 腹腔镜食管裂孔疝修补术后住院时间短、并发症发生率低.

6 结论

当前腹腔镜修补术也逐渐形成了常规程序: 五孔进路、胃及疝内容物的还纳入腹、疝囊的完整切除、扩张裂孔的缝合修补, 外加胃固定或胃底折叠术. 目前虽还无大样本的临床随机对照实验对微创手术与传统开放手术进行比较, 但已有的报道均证明了其具备了可靠的安全性和技术可行性. 相较于开放式手术, 腹腔镜食管裂孔疝修补术后住院时间短、并发症发生率低. 纵观食管裂孔疝腹腔镜修补术20余年的发展, 其为外科医生提供了一个治疗食管裂孔疝的新途径, 是外科技术未来的必然发展趋势.

7 参考文献

1 Stylopoulos N, Rattner DW. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. *Ann Surg* 2005; 241: 185-193 [PMID: 15622007]
2 Mitiek MO, Andrade RS. Giant hiatal hernia. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2168-S2173 [PMID: 20494004 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.022]
3 Oddsdottir M, Franco AL, Laycock WS, Waring JP, Hunter JG. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. New access, old technique. *Surg Endosc* 1995; 9: 164-168 [PMID: 7597586 DOI: 10.1007/BF00191959]
4 Patti MG, Fisichella PM. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. How I do it. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1728-1732 [PMID: 19018602 DOI: 10.1007/s11605-008-0745-y]
5 Wijnhoven BP, Watson DI. Laparoscopic repair of a giant hiatus hernia--how I do it. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1459-1464 [PMID: 18213501 DOI: 10.1007/s11605-008-0473-3]
6 Cuschieri A, Shimi S, Nathanson LK. Laparoscopic reduction, crural repair, and fundoplication of large hiatal hernia. *Am J Surg* 1992; 163: 425-430 [PMID: 1532701 DOI: 10.1016/0002-9610(92)90046-T]
7 Bradley T, Stephenson J, Drugas G, Avansino JR. Laparoscopic management of neonatal paraesophageal hernia with intrathoracic gastric volvulus. *J Pediatr Surg* 2010; 45: E21-E23 [PMID: 20713199 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.05.033]
8 Bawahab M, Mitchell P, Church N, Debru E. Management of acute paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2009; 23: 255-259 [PMID: 18855051 DOI: 10.1007/s00464-008-0190-8]
9 Draaisma WA, Gooszen HG, Consten EC, Broeders IA. Mid-term results of robot-assisted laparoscopic repair of large hiatal hernia: a symptomatic and radiological prospective cohort study. *Surg Technol Int* 2008; 17: 165-170 [PMID: 18802897]
10 Seetharamaiah R, Romero RJ, Kosanovic R, Gallas M, Verdeja JC, Rabaza J, Gonzalez AM. Robotic repair of giant paraesophageal hernias. *JSLS* 2013; 17: 570-577 [PMID: 24398199 DOI: 10.4293/108680813x13654754534594]
11 Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, Schuchert MJ. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 395-404, 404.e1 [PMID: 20004917 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.005]
12 Larusson HJ, Zingg U, Hahnloser D, Delport K, Seifert B, Oertli D. Predictive factors for morbidity and mortality in patients undergoing laparoscopic paraesophageal hernia repair: age, ASA score and operation type influence morbidity. *World J Surg* 2009; 33: 980-985 [PMID: 19277773 DOI: 10.1007/s00268-009-9958-9]
13 Pierre AF, Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Litle VR, Schauer PR. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1909-1915; discussion 1915-1916 [PMID: 12643372]
14 Gangopadhyay N, Perrone JM, Soper NJ, Matthews BD, Eagon JC, Klingensmith ME, Frisella MM, Brunt LM. Outcomes of laparoscopic paraesophageal hernia repair in elderly and high-risk patients. *Surgery* 2006; 140: 491-498; discussion 498-499 [PMID: 17011895 DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.001]
15 Andujar JJ, Papasavas PK, Birdas T, Robke J, Raftopoulos Y, Gagné DJ, Caushaj PF, Landreneau RJ, Keenan RJ. Laparoscopic repair of large paraesophageal hernia is associated with a low incidence of recurrence and reoperation. *Surg Endosc* 2004; 18: 444-447 [PMID: 14752653 DOI: 10.1007/s00464-003-8823-4]

16 Mattar SG, Bowers SP, Galloway KD, Hunter JG, Smith CD. Long-term outcome of laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2002; 16: 745-749 [PMID: 11997814 DOI: 10.1007/s00464-001-8194-7]
17 Diaz S, Brunt LM, Klingensmith ME, Frisella PM, Soper NJ. Laparoscopic paraesophageal hernia repair, a challenging operation: medium-term outcome of 116 patients. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 59-66; discussion 66-67 [PMID: 12559186 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00151-8]
18 Luketich JD, Raja S, Fernando HC, Campbell W, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Schauer PR. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia: 100 consecutive cases. *Ann Surg* 2000; 232: 608-618 [PMID: 10998659 DOI: 10.1097/00000658-200010000-00016]
19 Gebhart A, Vu S, Armstrong C, Smith BR, Nguyen NT. Initial outcomes of laparoscopic paraesophageal hiatal hernia repair with mesh. *Am Surg* 2013; 79: 1017-1021 [PMID: 24160791]
20 Poncet G, Robert M, Roman S, Boulez JC. Laparoscopic repair of large hiatal hernia without prosthetic reinforcement: late results and relevance of anterior gastropexy. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1910-1916 [PMID: 20824385 DOI: 10.1007/s11605-010-1308-6]
21 Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jehaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg* 2011; 253: 291-296 [PMID: 21217518 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0]
22 Zehetner J, Lipham JC, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Chen W, Demeester SR, Sohn HJ, Banki F, Hagen JA, Dickey M, Demeester TR. A simplified technique for intrathoracic stomach repair: laparoscopic fundoplication with Vicryl mesh and BioGlue crural reinforcement. *Surg Endosc* 2010; 24: 675-679 [PMID: 19690911 DOI: 10.1007/s00464-009-0662-5]
23 Perdikis G, Hinder RA, Filipi CJ, Walenz T, McBride PJ, Smith SL, Katada N, Klingler PJ. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Arch Surg* 1997; 132: 586-589; discussion 590-591 [PMID: 9197849]
24 Wiechmann RJ, Ferguson MK, Naunheim KS, McKesey P, Hazelrigg SJ, Santucci TS, Macherey RS, Landreneau RJ. Laparoscopic management of giant paraesophageal herniation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1080-1086; discussion 1086-1087 [PMID: 11308140 DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01229-7]
25 Huntington TR. Short-term outcome of laparoscopic paraesophageal hernia repair. A case series of 58 consecutive patients. *Surg Endosc* 1997; 11: 894-898 [PMID: 9294267 DOI: 10.1007/s004649900481]
26 Gantert WA, Patti MG, Arcerito M, Feo C, Stewart L, DePinto M, Bhoyrul S, Rangel S, Tyrrell D, Fujino Y, Mulvihill SJ, Way LW. Laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 428-432; discussion 432-433 [PMID: 9544957]
27 Leeder PC, Smith G, Dehn TC. Laparoscopic management of large paraesophageal hiatal hernia. *Surg Endosc* 2003; 17: 1372-1375 [PMID: 12820060 DOI: 10.1007/s00464-002-9192-0]
28 Champion JK, Rock D. Laparoscopic mesh cruroplasty for large paraesophageal hernias. *Surg Endosc* 2003; 17: 551-553 [PMID: 12582773 DOI: 10.1007/s00464-002-8817-7]
29 Kuster GG, Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 331-338 [PMID: 8268502]
30 Hazebroek EJ, Ng A, Yong DH, Berry H, Leibman S, Smith GS. Evaluation of lightweight titanium-coated polypropylene mesh (TiMesh) for laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Surg Endosc* 2008; 22: 2428-2432 [PMID: 18626699 DOI: 10.1007/s00464-008-0070-2]
31 Mosnier H, Leport J, Aubert A, Guibert L, Caronia F. Videolaparoscopic treatment of paraesophageal hiatal hernia. *Chirurgie* 1998; 123: 594-599; discussion 598-599 [PMID: 9922600]
32 Targarona EM, Novell J, Vela S, Cerdán G, Bendahan G, Torrubia S, Kobus C, Rebasa P, Balague C, Garriga J, Trias M. Mid term analysis of safety and quality of life after the laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernia. *Surg Endosc* 2004; 18: 1045-1050 [PMID: 15156380 DOI: 10.1007/s00464-003-9227-1]
33 Agwunobi AO, Bancewicz J, Attwood SE. Simple laparoscopic gastropexy as the initial treatment of paraoesophageal hiatal hernia. *Br J Surg* 1998; 85: 604-606 [PMID: 9635803 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00639.x]
34 Rathore MA, Andrabi I, Nambi E, McMurray AH. Intermediate-term results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia: lack of follow-up esophagogram leads to detection bias. *JSLS* 2007; 11: 344-349 [PMID: 17931517]
35 Dahlberg PS, Deschamps C, Miller DL, Allen MS, Nichols FC, Pairolero PC. Laparoscopic repair of large paraesophageal hiatal hernia. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1125-1129 [PMID: 11603423 DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02972-1]
36 Karmali S, McFadden S, Mitchell P, Graham A, Debru E, Gelfand G, Graham J, Martin S, Tiruta C, Grondin S. Primary laparoscopic and open repair of paraesophageal hernias: a comparison of short-term outcomes. *Dis Esophagus* 2008; 21: 63-68 [PMID: 18197941 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00740.x]
37 Neo EL, Zingg U, Devitt PG, Jamieson GG, Watson DI. Learning curve for laparoscopic repair of very large hiatal hernia. *Surg Endosc* 2011; 25: 1775-1782 [PMID: 21136114 DOI: 10.1007/s00464-010-1461-8]
38 Rosenberg J, Jacobsen B, Fischer A. Fast-track giant paraoesophageal hernia repair using a simplified laparoscopic technique. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 38-42 [PMID: 16391947 DOI: 10.1007/s00423-005-0008-2]
39 Willekes CL, Edoga JK, Frezza EE. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Ann Surg* 1997; 225: 31-38 [PMID: 8998118 DOI: 10.1097/00000658-199701000-00004]
40 Wu JS, Dunnegan DL, Soper NJ. Clinical and radiologic assessment of laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Surg Endosc* 1999; 13: 497-502 [PMID: 10227951 DOI: 10.1007/s004649901021]
41 Rosen M, Ponsky J. Laparoscopic repair of giant

paraesophageal hernias: an update for internists. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 511-514 [PMID: 12828222 DOI: 10.3949/ccjm.70.6.511]
42 Molena D, Mungo B, Stem M, Lidor AO. Novel combined VATS/laparoscopic approach for giant and complicated paraesophageal hernia repair: description of technique and early results. *Surg Endosc* 2015; 29: 185-191 [PMID: 24969852 DOI: 10.1007/s00464-014-3662-z]
43 Casabella F, Sinanan M, Horgan S, Pellegrini CA. Systematic use of gastric fundoplication in laparoscopic repair of paraesophageal hernias. *Am J Surg* 1996; 171: 485-489 [PMID: 8651391 DOI: 10.1016/s0002-9610(97)89609-2]
44 Krähenbühl L, Schäfer M, Farhadi J, Renzulli P, Seiler CA, Büchler MW. Laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia with totally intrathoracic stomach. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 231-237 [PMID: 9740179 DOI: 10.1016/S1072-7515(98)00156-2]
45 Nason KS, Luketich JD, Qureshi I, Keeley S, Trainor S, Awais O, Shende M, Landreneau RJ, Jobe BA, Pennathur A. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia results in long-term patient satisfaction and a durable repair. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2066-2075; discussion 2075-2077 [PMID: 18841422 DOI: 10.1007/s11605-008-0712-7]
46 Bettolli M, Rubin SZ, Gutauskas A. Large paraesophageal hernias in children. Early experience with laparoscopic repair. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 72-74 [PMID: 18437647 DOI: 10.1055/s-2008-1038395]
47 Obeidat FW, Lang RA, Knauf A, Thomas MN, Hüttl TK, Zügel NP, Jauch KW, Hüttl TP. Laparoscopic anterior hemifundoplication and hiatoplasty for the treatment of upside-down stomach: mid- and long-term results after 40 patients. *Surg Endosc* 2011; 25: 2230-2235 [PMID: 21359905 DOI: 10.1007/s00464-010-1537-5]
48 Varga G, Cseke L, Kalmár K, Horváth Ors P. [New laparoscopic procedure for the treatment of large hiatal hernias: the first 20 cases]. *Magy Seb* 2005; 58: 311-315 [PMID: 16496773]
49 Boushey RP, Moloo H, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, Haggar F, Trottier DC, Mamazza J. Laparoscopic repair of paraesophageal hernias: a Canadian experience. *Can J Surg* 2008; 51: 355-360 [PMID: 18841230]
50 Ferri LE, Feldman LS, Stanbridge D, Mayrand S, Stein L, Fried GM. Should laparoscopic paraesophageal hernia repair be abandoned in favor of the open approach? *Surg Endosc* 2005; 19: 4-8 [PMID: 15531968 DOI: 10.1007/s00464-004-8903-0]
51 Parameswaran R, Ali A, Velmurugan S, Adjepong SE, Sigurdsson A. Laparoscopic repair of large paraesophageal hiatus hernia: quality of life and durability. *Surg Endosc* 2006; 20: 1221-1224 [PMID: 16865618 DOI: 10.1007/s00464-005-0691-7]
52 Keidar A, Szold A. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with selective use of mesh. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 149-154 [PMID: 12819496 DOI: 10.1097/00129689-200306000-00002]
53 Rosati R, Bona S, Fumagalli U, Chella B, Peracchia A. Laparoscopic treatment of paraesophageal and large mixed hiatal hernias. *Surg Endosc* 1996; 10: 429-431 [PMID: 8661795 DOI: 10.1007/BF00191632]
54 Horgan S, Eubanks TR, Jacobsen G, Omelanczuk P, Pellegrini CA. Repair of paraesophageal hernias. *Am J Surg* 1999; 177: 354-358 [PMID: 10365868 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00061-6]
55 Varga G, Cseke L, Kalmar K, Horvath OP. Laparoscopic repair of large hiatal hernia with teres ligament: midterm follow-up: a new surgical procedure. *Surg Endosc* 2008; 22: 881-884 [PMID: 17973164 DOI: 10.1007/s00464-007-9648-3]
56 Khaitan L, Houston H, Sharp K, Holzman M, Richards W. Laparoscopic paraesophageal hernia repair has an acceptable recurrence rate. *Am Surg* 2002; 68: 546-551; discussion 551-552 [PMID: 12079137]
57 Díez Tabernilla M, Ruiz-Tovar J, Grajal Marino R, Calero García P, Pina Hernández JD, Chames Vaisman A, Morales Castiñeiras V, Sanjuanbenito Dehesa A, Martínez Molina E, Fresneda Moreno V. Paraesophageal hiatal hernia. Open vs. laparoscopic surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 706-711 [PMID: 19899938]
58 Smith GS, Isaacson JR, Draganic BD, Baladas HG, Falk GL. Symptomatic and radiological follow-up after para-esophageal hernia repair. *Dis Esophagus* 2004; 17: 279-284 [PMID: 15569363 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2004.00426.x]
59 Kim KC, Park HJ, Yoon DS, Chi HS, Lee WJ, Lee KS, Chon CY, Park IS. A case of paraesophageal hernia repaired by laparoscopic approach. *Yonsei Med J* 1996; 37: 151-157 [PMID: 8711938 DOI: 10.3349/ymj.1996.37.2.151]
60 Hawasli A, Zonca S. Laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernia. *Am Surg* 1998; 64: 703-710 [PMID: 9697897]
61 Athanasakis H, Tzortzinis A, Tsiaoussis J, Vassilakis JS, Xynos E. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Endoscopy* 2001; 33: 590-594 [PMID: 11473330 DOI: 10.1055/s-2001-15306]
62 Medina L, Peetz M, Ratzer E, Fenoglio M. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *JSLS* 1998; 2: 269-272 [PMID: 9876752]
63 Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Fiamingo P, Rampado S, Guirroli E, Nicoletti L, Ancona E. Objective follow-up after laparoscopic repair of large type III hiatal hernia. Assessment of safety and durability. *World J Surg* 2007; 31: 2177-2183 [PMID: 17726627 DOI: 10.1007/s00268-007-9212-2]
64 Oddsdóttir M. Paraesophageal hernia. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1243-1252 [PMID: 10987033 DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70222-X]
65 Horstmann R, Klotz A, Classen C, Palmes D. Feasibility of surgical technique and evaluation of postoperative quality of life after laparoscopic treatment of intrathoracic stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 23-31 [PMID: 14625776 DOI: 10.1007/s00423-003-0437-8]
66 Hazebroek EJ, Gananadha S, Koak Y, Berry H, Leibman S, Smith GS. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: quality of life outcomes in the elderly. *Dis Esophagus* 2008; 21: 737-741 [PMID: 18459987 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00831.x]
67 Hazebroek EJ, Koak Y, Berry H, Leibman S, Smith GS. Critical evaluation of a novel DualMesh

repair for large hiatal hernias. *Surg Endosc* 2009; 23: 193-196 [PMID: 18320282 DOI: 10.1007/s00464-008-9772-8]
68 Frantzides CT, Richards CG, Carlson MA. Laparoscopic repair of large hiatal hernia with polytetrafluoroethylene. *Surg Endosc* 1999; 13: 906-908 [PMID: 10449850 DOI: 10.1007/s004649901131]
69 Furnée EJ, Draaisma WA, Simmermacher RK, Stapper G, Broeders IA. Long-term symptomatic outcome and radiologic assessment of laparoscopic hiatal hernia repair. *Am J Surg* 2010; 199: 695-701 [PMID: 19892314 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.03.008]
70 Hashemi M, Peters JH, DeMeester TR, Huprich JE, Quek M, Hagen JA, Crookes PF, Theisen J, DeMeester SR, Sillin LF, Bremner CG. Laparoscopic repair of large type III hiatal hernia: objective followup reveals high recurrence rate. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 553-560; discussion 560-561 [PMID: 10801022 DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00260-X]
71 Jobe BA, Aye RW, Deveney CW, Domreis JS, Hill LD. Laparoscopic management of giant type III hiatal hernia and short esophagus. Objective follow-up at three years. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 181-188; discussion 188 [PMID: 11992803]
72 Aly A, Munt J, Jamieson GG, Ludemann R, Devitt PG, Watson DI. Laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Br J Surg* 2005; 92: 648-653 [PMID: 15800954 DOI: 10.1002/bjs.4916]
73 White BC, Jeansonne LO, Morgenthal CB, Zagorski S, Davis SS, Smith CD, Lin E. Do recurrences after paraesophageal hernia repair matter: Ten-year follow-up after laparoscopic repair. *Surg Endosc* 2008; 22: 1107-1111 [PMID: 18330640 DOI: 10.1007/s00464-007-9649-2]
74 Morino M, Giaccone C, Pellegrino L, Rebecchi F. Laparoscopic management of giant hiatal hernia: factors influencing long-term outcome. *Surg Endosc* 2006; 20: 1011-1016 [PMID: 16763927 DOI: 10.1007/s00464-005-0550-6]
75 Puri V, Kakarlapudi GV, Awad ZT, Filipi CJ. Hiatal hernia recurrence: 2004. *Hernia* 2004; 8: 311-317 [PMID: 15300469 DOI: 10.1007/s10029-004-0255-0]
76 DeMeester SR. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: critical steps and adjunct techniques to minimize recurrence. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 429-435 [PMID: 24105280 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a12716]
77 Behrns KE, Schlinkert RT. Laparoscopic management of paraesophageal hernia: early results. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6: 311-317 [PMID: 8897241 DOI: 10.1089/lps.1996.6.311]
78 Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S, Papafili A, Luu M, Roberts J, Zeni T, Frantzides A. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surg Endosc* 2010; 24: 1017-1024 [PMID: 19997755 DOI: 10.1007/s00464-009-0718-6]
79 Furnée E, Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2013; 27: 3998-4008 [PMID: 23793804 DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y]
80 Fumagalli U, Bona S, Caputo M, Elmore U, Battafarano F, Pestalozza A, Rosati R. Are Surgisis biomeshes effective in reducing recurrences after laparoscopic repair of large hiatal hernias? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 433-436 [PMID: 18936659 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181802ca7]
81 Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 2002; 137: 649-652 [PMID: 12049534 DOI: 10.1001/archsurg.137.6.649]
82 Müller-Stich BP, Holzinger F, Kapp T, Klaiber C. Laparoscopic hiatal hernia repair: long-term outcome with the focus on the influence of mesh reinforcement. *Surg Endosc* 2006; 20: 380-384 [PMID: 16432659 DOI: 10.1007/s00464-004-2272-6]
83 Ringley CD, Bochkarev V, Ahmed SI, Vitamvas ML, Oleynikov D. Laparoscopic hiatal hernia repair with human acellular dermal matrix patch: our initial experience. *Am J Surg* 2006; 192: 767-772 [PMID: 17161091 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.042]
84 Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter J, Soper N, Brunt M, Sheppard B, Jobe B, Polissar N, Mitsumori L, Nelson J, Swanstrom L. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2006; 244: 481-490 [PMID: 16998356 DOI: 10.1097/01.sla.0000237759.42831.03]
85 Hazebroek EJ, Leibman S, Smith GS. Erosion of a composite PTFE/ePTFE mesh after hiatal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 175-177 [PMID: 19390288 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a11926]
86 Kepenekci I, Turkcapar AG. Mesh erosion as a complication of laparoscopic fundoplication with prosthetic hiatal closure: report of a case. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: e51-e54 [PMID: 19390264 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181979a45]
87 Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, Fitzgibbons RJ, Michael Brunt L, Hunter JG, Demeester TR, Swanstrom LL, Daniel Smith C, Filipi CJ. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surg Endosc* 2009; 23: 1219-1226 [PMID: 19067074 DOI: 10.1007/s00464-008-0205-5]
88 Zügel N, Lang RA, Kox M, Hüttl TP. Severe complication of laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2009; 23: 2563-2567 [PMID: 19440795 DOI: 10.1007/s00464-009-0456-9]
89 Goers TA, Cassera MA, Dunst CM, Swanström LL. Paraesophageal hernia repair with biomesh does not increase postoperative dysphagia. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1743-1749 [PMID: 21773871 DOI: 10.1007/s11605-011-1596-5]
90 Frantzides CT, Carlson MA. Prosthetic reinforcement of posterior cruroplasty during laparoscopic hiatal herniorrhaphy. *Surg Endosc* 1997; 11: 769-771 [PMID: 9214330 DOI: 10.1007/s004649900447]
91 Meyer C, Buffler A, Rohr S, Lima MC. Laparoscopic treatment of large hiatal hernias using a prosthesis. Report of ten cases. *Ann Chir*

2002; 127: 257-261 [PMID: 11980297 DOI: 10.1016/S0003-3944(02)00716-2]
92 Granderath FA, Carlson MA, Champion JK, Szold A, Basso N, Pointner R, Frantzides CT. Prosthetic closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 367-379 [PMID: 16424984 DOI: 10.1007/s00464-005-0467-0]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3098

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3098-3105
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战

孙学英, 王 平, 姜洪池

背景资料
继2015-01美国总统奥巴马提出“精准医疗倡议”之后, 我国成立了国家精准医疗战略专家委员会, 并启动中国版“精准医疗计划”; “精准医学研究”被列为2016年科技部优先启动的重点专项之一, 正式进入实施阶段.

孙学英, 姜洪池, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心 黑龙江省哈尔滨市 150001

王平, 哈尔滨医科大学第三附属医院介入放射科 黑龙江省哈尔滨市 150040

孙学英, 教授, 主要从事肝脏疾病研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272467, 81472321.

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿和联络; 王平负责资料的查阅与论文撰写; 姜洪池负责论文的审校.

通讯作者: 孙学英, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心.
kevsun88@hotmail.com
电话: 0451-53643628

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-19
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-07-18

Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles

Xue-Ying Sun, Ping Wang, Hong-Chi Jiang

Xue-Ying Sun, Hong-Chi Jiang, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Ping Wang, Department of Interventional Radiology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272467 and 81472321.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. kevsun88@hotmail.com

同行评议者
王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-19
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-07-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers in China. HCC patients have a poor prognosis due to the lack of effective drugs. The marketing of sorafenib in 2007 has terminated the history that there is no effective drug for HCC. Unfortunately, sorafenib prolongs the survival of advanced HCC patients by only 2-3 mo, and remains the unique systemic drug as no alternative effective agents have been demonstrated to be superior to sorafenib in treating HCC. Precision medicine, a novel concept and medicinal model, has recently emerged and been spreading globally, with the development of gene sequencing techniques, bioinformatics, big data and so on. Detecting, analyzing, verifying and utilizing the specific tumor biomarkers with the advanced technology have made it possible to apply “personalized and precision therapy” in the treatment of advanced HCC. In the present article we summarize the recent progress of HCC therapy under the guidance of precision medicine, and analyze the major obstacles for its clinical application, with an aim to provide some new clues for clinicians and researchers engaged in the clinical and basic research of HCC.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Precision medicine; Personalized medicine

Sun XY, Wang P, Jiang HC. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3098-3105 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3098

摘要

肝细胞肝癌(简称肝癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 多年来由于缺乏有效的治疗药物导致预后较差. 2007年多靶点激酶抑制剂索拉菲尼的上市结束了肝癌无药可治的历史. 不幸的是, 索拉菲尼仅能延长晚期肝癌患者2-3 mo的生存期, 且在治疗失败后尚无有效的二线药物可以替代. 近年来, 随着基因测序、生物信息学与大数据科学的快速发展, 精准医学作为一种新型医学概念和医疗模式席卷全球. 通过对肿瘤生物标志物的分析与鉴定、验证与应用, 对特定晚期肝癌进行个性化精准治疗这一期望正逐步接近临床实践. 本文就精准医疗在肝癌治疗中取得的新进展进行述评, 分析存在的主要障碍, 希望给从事肝癌临床和基础研究的临床工作者、科研人员提供新的思路和启发.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 精准医学; 个体化治疗

核心提示: 精准医疗作为一种新型医学模式引起全球关注, 肝癌治疗有望搭乘精准医疗的春风取得突破. 那么什么是精准医疗? 精准医疗的实施给肝癌治疗带来哪些希望? 又存在哪些困难? 本文就这些读者关心的问题进行了述评.

孙学英, 王平, 姜洪池. 精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3098-3105 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3098

0 引言

精准医疗作为一种新兴医学概念和医疗模式, 席卷全球医疗健康产业圈, 并跨界影响了信息技术产业、商业、金融等多个行业, 影响各国政府政策的制定. 2015-01美国总统奥巴马在国情咨文中宣布了“精准医疗倡议” (Precision Medicine Initiative)[1]. 2015-03我国成立了国家精准医疗战略专家委员会, 并召开首次精准医学战略专家会议, 启动中国版“精准医疗计划”. 为全面落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》的相关任务, “精准医学研究”被列为2016年我国科技部优先启动的重点专项之一, 并正式进入实施阶段. 那么, 什么是精准医疗? 这一新的医学模式对于我国高发且缺乏有效治疗药物的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗有何影响? 带来什么希望? 目前又存在哪些障碍呢? 本文就这些问题进行述评, 希望给从事肝癌临床和基础研究的临床医生、科研人员提供新的思路, 促进我国肝癌诊治水平的提高.

研发前沿
精准医疗在肝癌的重点研究领域包括精准肿瘤标志物的研究与精准治疗方案的选择. 肝癌的异质性以及驱动事件的确定是当前急需研究的问题.

1 精准医学的概念

早在2008-09, 美国总统科技顾问委员会(President's Council of Advisors on Science and Technology)就向当时的美国总统小布什提交了优先发展个体化医疗(Priorities for Personalized Medicine)的报告. “个体化医疗”很容易让人根据字面意思误认为按照每位患者的个体特征量体裁衣, 为每个患者创制药物或医疗设备. 其实这份报告明确指出, 个体化医疗是指根据患者对特定疾病的易感性或对特定治疗的反应不同, 把患者细分为不同亚类, 使预防或治疗性措施能更有效地针对特定人群, 从而避免因患者选用无效药物而导致的额外花销或产生不良反应. 精准医学是以个体化医疗为基础, 同时得益于分子生物学技术快速进步、生物信息学与大数据科学的交叉应用以及云计算构架, 尤其是伴随新一代测序技术的发展、测序速度大幅度提高及费用大幅度降低而发展起来的新型医学概念与医疗模式[2]. 精准医学的本质是利用基因组、蛋白质组等组学技术和其他医学前沿技术, 对于大样本人群与特定疾病类型(例如肿瘤), 进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用, 从而精确寻找到疾病的发病机制和治疗的靶点, 并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类, 最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗, 减少医疗浪费, 把握治疗时机, 使患者获得最大受益.

2 HCC治疗困境和精准治疗的紧迫性

HCC是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内男性癌症致死原因中高居第2位[3]. 我国HCC总发病人数约占全球的55%, 在癌症致死原因

相关报道
了解精准医疗和肝癌治疗, 需要对肝癌基因的多样性、肿瘤进化的异质性、精准治疗各环节的具体操作难点及系列新技术等相关文章进行扩展阅读.

中位居第二(信息来自全国肿瘤登记中心发布的“2014中国肿瘤登记年报”). 绝大多数HCC患者在确诊时已失去手术切除机会, 而肝脏供体的短缺使肝移植无法普遍实施. HCC的辅助治疗方法很多, 如放射治疗、肝动脉栓塞化疗、射频、局部酒精注射等. 然而, 一项Cochrane Database回顾性临床调查研究发现没有一种辅助治疗方法可以显著延长HCC术后患者的生存期[4]. 因此, 药物在HCC治疗中起着不可替代的作用. 然而, HCC对传统的化疗药物极不敏感, 至今为止还没有标准药物或方案[5]. 2007年索拉非尼(Sorafenib)的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 开辟了HCC分子靶向治疗的新时代. 但是, 索拉菲尼临床试验结果并不甚满意, 与安慰剂相比较, 索拉菲尼仅能延长晚期HCC患者2-3 mo的生存期[6,7]. 根据汤森路透医药信息数据库的(www.thomson-pharma.com)资料, 自2007-2015年共有25种分子靶向药物进行了治疗HCC的III期临床试验. 让人沮丧的是, 迄今为止尚没有一种药物取得优于索拉菲尼的临床效果. 更加令人担忧的是, HCC已对索拉菲尼产生获得性耐药, 严重影响了临床疗效, 尚没有一种二线药物能够在索拉菲尼治疗失败后显著提高患者的生存期[8].

造成这些困境的原因是多方面的. 有人认为, HCC临床试验的分子靶向药物多为酪氨酸激酶小分子抑制剂, 这些药物的主要作用机制为抑制新生血管生成, 而血管生成抑制剂对HCC仅有温和效果[8]. 然而, 血管生成抑制剂在治疗某些实体肿瘤中取得显著效果, 联合血管生成抑制剂和其他抗癌药物也提高某些癌症患者的生存期, 而对HCC治疗的效果并不显著[8,9]. 另外, 多数HCC患者合并肝硬化, 限制了药物剂量强度, 过量使用可导致毒性相关的死亡[10]. 目前根据皮肤不良反应和疾病进展模型来判断索拉菲尼治疗效果的方法并不确切[10,11]. 更应该值得注意的是, 在过去10多年的药物临床试验中, 均没有根据肿瘤分子标志物对HCC患者进行预筛选. 造成这种现象的原因在于HCC缺乏明显的“驱动癌基因”, 活检也不被作为强制性诊断的国际准则[12].

基因测序技术、蛋白质组学检测技术以及生物信息学与大数据科学的快速发展, 使得我们可以按照精准医疗的原则, 针对特定治疗的反应进行预测. 预先把HCC患者细分为不同的亚群,使治疗药物更有针对性地针对特定人群, 从而提高药物的准确性. 这一精准医疗的新观念和模式给HCC患者的治疗带来希望.

3 精准医学在HCC研究中的探索和进展

3.1 HCC的肿瘤标志物 生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 可以通过对大样本的分子信息进行快速准确判断分析, 寻找可靠的“标记”(Signature或Biomarker), 从而指导HCC易感性的判断和治疗方案的选择.

HCC基因易感性的研究包括孟德尔基因易感性(mendelian genetic predisposition)和多因子基因易感性(multifactorial genetic predisposition)分析. 前者发病率低, 主要为代谢性疾病[13-16]. 在多因子基因易感性的研究中, 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)被认为与HCC的各个发展阶段存在相关性. 由于缺乏高质量的研究标准、样本量小及缺乏独立验证, 使得SNPs在HCC中的临床应用尚不成熟[17]. 目前, 比较明确的是位于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)上的SNPs使得罹患肝硬化的高加索人种获得显著的HCC患病风险[18]. 有鉴于此, EGF抑制剂(Erlotinib)降低HCC风险的临床试验(NCT02273662)正在进行中. 到目前为止, 尚没有一种药物(包括索拉菲尼在内)被证实可以降低高危患者罹患HCC的风险(包括术后预防复发)[19].

寻找肿瘤标志物的前提是准确掌握HCC的分子表达谱, 近年来取得一定进展[20,21]. 比如, HCC患者存在染色体6p21(*VEGFA*)[22]和染色体11q13(*FGF19*/*CNND1*)[23]的高水平DNA扩增, 以及位于第9号染色体*CDKN2A*的纯合子缺失[24]. 最常见的是伴有端粒酶高表达的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*)基因启动子的突变(60%)[24]. 当然*TERT*基因启动子也受高拷贝数变异和乙肝病毒DNA插入的影响. HCC中*TP53*和*CTNNB1*基因突变也很常见(约25%-30%)[24,25]. 除此之外, HCC细胞还存在大量的低频率突变基因(如*AXIN1*、*ARID2*、*ARID1A*、*TSC1*/*TSC2*、*RPS6KA3*、*KEAP1*和*MLL2*等)[24,25].

3.2 HCC细胞“癌基因成瘾环” 具有特定变异基因的癌细胞可以依靠单一活跃的癌基因而增殖和生存, 这一现象被称为 “癌基因成

瘾”(oncogenic addiction)[26]. 而“癌基因成瘾环”(oncogenic addiction loop)则是围绕特定变异基因的一系列分子生物学事件, 涉及多个分子信号通路、受配体以及抑癌基因的突变. 在这些事件中起核心作用的是 “驱动基因”(driver gene)和“驱动事件” (driver event). 药物干预主要围绕驱动基因和驱动事件而展开, 如果达到一定治疗效果则称其为可操作事件(actionable event)[27]. 针对HCC的这方面研究, 主要围绕索拉菲尼而开展的, 业已证明索拉菲尼相关的作用靶点包括b-Raf, c-Raf, VEGFR-1和-2, PDGFR-α和-β以及c-Met等[28]. 新一代测序技术的出现使得研究者可以从整个基因组的角度扩大视野寻找可能的“癌基因成瘾环”和“驱动事件”. 当然一些具有规范定义的处理算法(Treatment Algorithms)[29], 以及数据库包括MyCancerGenome、Knowledge Base for Precision Oncology和Cancer Driver Log等[30]中的数学模型提供了新的辅助研究工具. Andre等[27]综合诸多因素, 建立了“靶优化”(Target prioritization)的证据分级标准. 新一代的功能诊断技术(next-generation functional diagnostic technologies)通过逼真的模拟, 可以帮助筛选靶向药物[31].

3.3 临床试验结果再分析 尽管除索拉菲尼外其他进入临床试验的药物均未达到试验终点, 但通过对这些失败临床结果进行深度分析, 仍可以找到一些有益的线索. Ramucirumab单克隆抗体与VEGFR-2特异性结合, 抑制VEGF信号通路, 在治疗HCC的III期REACH临床试验中虽没有达到预期效果[32]. 但通过对试验结果再分析发现, 基线甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)>400 ng/mL的患者在生存期方面受益于Ramucirumab的治疗[32]. 基于此结果, 一项新的针对AFP>400 ng/mL HCC患者的Ramucirumab III期临床试验已经开始(NCT02435433). 像这样的例子还有很多, 如III期EVOLVE-1临床试验[33]中失败的二线药物Everolimus对乙型肝炎亚组患者有生存期获益, 并发现TSC2的丢失是一个潜在的判断Everolimus能否使HCC患者获益的标志物[34]. 再如高表达c-Met的HCC患者受益于Tivantinib治疗[35], 从而推动了一项新的Tivantinib(NCT01755767)和另外两种c-MET抑制剂对高表达c-Met HCC患者的临床试验(NCT01737827、NCT01988493). 以上这些结果提示继续挖掘分析临床试验结果有潜在的意义, 另一方面也说明针对HCC的巨大异质性需要利用精准医学的理念进行更加准确的分析, 才能使药物治疗有的放矢.

3.4 新的临床药品研究方案 至今只有索拉菲尼通过III期临床试验的残酷现实提示, 既往药品临床试验方案可能存在设计方面的缺陷. 精准医疗的核心是对疾病根据基因测序结果进行重新分类, 而目前试验方案的设计主要基于组织病理学分类. 在对BASIL试验(Refametinib联合索拉菲尼治疗HCC的II期临床试验, NCT01204177)的患者检测循环游离DNA后发现有4例患者(4/69)*RAS*基因存在突变, 而这4例患者中有3例治疗后达到部分缓解[36]. 这一发现提示, 之前大量的失败试验也许还不应定论, 应该对这些所谓失败的试验药物重新审视. 由于治疗和对照组的分类基础不是基因而是组织病理学层面, 很可能造成这两组没有同质性. 目前根据基因测序结果对患者进行重新分类后进行的“篮子试验”(Basket trial)、“雨伞试验”(Umbrella trial)、“多对一试验”(N-of-one trial)和美国国家癌症中心的NCI-MATCH试验均在推广探索中[37].

3.5 循环肿瘤细胞 癌细胞在体内始终处于动态变化中[38-41]. 同一患者不同时期(早期或晚期)、不同部位(原发灶和转移灶)、治疗前后(是否产生耐药)的肿瘤在某种程度上都会有不同[27]. 反复HCC病灶穿刺活检存在出血和肿瘤播散的危险性. 因此, “液体活检”(Liquid biopsy)作为一种可以多次重复而且无创的技术应运而生. “液体活检”包括检测患者血液中循环肿瘤细胞及其衍生物如循环肿瘤微栓子、细胞碎片和游离肿瘤DNA等[42]. 这一技术可以动态掌握HCC细胞的变化, 有助于HCC的预防、诊断、预后判断、治疗选择和药效观察, 也有利于精准医疗在HCC治疗中的实施.

4 精准医疗在HCC治疗中存在的主要障碍

4.1 HCC的高度异质性 精准医学的基础是对所得到的肿瘤组织标本进行检测分析, 进而准确描述肿瘤的基因组学变化(如SNPs、突变、拷贝数变异、基因重排等). HCC的高度异质性是困扰精准医疗的一大问题. HCC是一种多克隆疾病且随着病情进展、病灶位置的差异均会使其分子表达谱出现变化. 一项对多病灶

创新盘点
本文用有限的篇幅及严谨的逻辑对精准医疗理念在肝癌治疗中的现状、遇到的障碍和未来的希望进行了述评.

应用要点
以本文为基础, 了解精准医疗在肝癌治疗中的应用, 扩展文献阅读进而更深入了解两者之间的关系, 有助于开展有益的基础研究乃至临床实践.

HCC患者的基因测序研究发现, 36%患者的不同病灶实质为不同克隆, 进而印证了HCC常常表现为多中心而非单中心发病这一客观事实[43]. 另一项研究[44]发现HCC术后患者的复发病灶与原发病灶存在多种不同的基因变异. 从恶性肿瘤进化论的角度考虑, 预测其生物学行为受诸多因素影响, 包括随机过程(stochastic process), 如遗传变异和遗传漂移(genetic drift), 以及决定性过程(deterministic process)即从具有相对适应性优势的众多基因型中进行达尔文筛选(darwinian selection). 这些众多且复杂的因素使得HCC遗传信息始终处于变化且难于预测[45].

4.2 难以确定的驱动癌基因和可操作事件 寻找并确定“驱动癌基因”和“可操作事件”是精准医疗在HCC的最大障碍. 至今对于HCC细胞中是否存在“驱动癌基因”、“驱动事件”或“癌基因成瘾环”还没有明确答案. 平均每个HCC细胞基因组编码区内含有大约35-80个基因变异, 这其中可能约有4-8个是“驱动癌基因”[25]. 尚不明确这些基因是“驱动基因”还是不起主要作用的“路过基因”(passenger gene). 即使能够确定驱动癌基因, 也不能明确可成为可操作事件. 作为目前唯一有效的抗HCC药物, 索拉菲尼并未确定其“驱动癌基因”和“驱动事件”, 其作用机制在于多靶点抑制. 很多研究试图在索拉菲尼作用靶点及其相关可能靶点中寻找到“驱动癌基因”和“驱动事件”, 但均未成功[46].

4.3 获得性耐药 对索拉菲尼的耐药是困扰HCC治疗的一大难题, 部分HCC患者对索拉菲尼根本没有反应, 另一部分开始有反应但很快产生耐药[47]. 造成获得性耐药的机制包括靶点的改变、其他信号通路的代偿机制、组织学的改变和药物转运体的过表达等. 针对HCC对索拉菲尼耐药的机制, 可采取的策略包括新一代分子靶点抑制剂的使用、联合用药、预防抗药性产生的周期性停药(drug holidays)、双重靶点阻滞和计划性用药(drug scheduling)等[48]. 但对索拉菲尼治疗失败后的患者进行的二线药物临床试验均以失败告终[8,9].

5 前景展望

如果说2007年索拉菲尼的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 为HCC的治疗打开一扇窄窄的门. 那么, 新兴的精准医学模式为HCC的防治铺了一条路. 尽管这条路还有很多障碍, 比如HCC的高度异质性、驱动癌基因和可操作事件的复杂和不可预测性以及肿瘤细胞通过自身和对微环境影响而产生的耐药性. 伴随着基因测序、生物信息学、大数据和云计算的发展, 在寻找肿瘤标志物和“癌基因成瘾环”、对既往临床试验结果的进一步挖掘以及利用循环肿瘤细胞动态检测肿瘤的生物学行为等方面取得的新进展给HCC的治疗带来一线曙光. 近年来, 在其他肿瘤中取得重大突破的新型免疫疗法如CART细胞治疗[49]和免疫检查点抑制剂[50], 也为HCC治疗开辟了新的途径. 利用精准医疗的核心思想把HCC患者在分子层面细分为不同的亚群继而设计新的试验方案势在必行. 随着更新基因检测技术的应用, 以及多学科间如计算机科学、数学、信息学等在肿瘤领域的应用, 必将推动精准医学的进一步发展.

6 结论

精准医学作为一种新兴的医学概念和医疗模式, 在制定HCC治疗方案方面刚刚崭露头角, 目前还存在多种障碍. 一方面, 在寻找HCC“肿瘤标志物”、探索 “癌基因成瘾环”和药物筛选中有一定进展, 新型临床试验方案在进行中. 另一方面, HCC的高度异质性、难以确定的驱动癌基因和可操作事件、获得性耐药的出现和反复失败的临床试验结果给HCC的治疗带来挫折感和困惑. 然而, 随着生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 精准医学相关技术必将日趋完善. 尽管挑战和希望并存, 我们有理由相信希望大于障碍, 精准医学理念必将成功应用于HCC治疗的临床实践, 使广大HCC患者获得最大受益.

7 参考文献

1 Bando H, Takebe N. Perspectives on research activity in the USA on Cancer Precision Medicine. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 106-110 [PMID: 26531706 DOI: 10.1093/jjco/hyv162]
2 Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 473-484 [PMID: 26965202 DOI: 10.1038/nrd.2016.32]
3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

4 Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001199 [PMID: 19160192 DOI: 10.1002/14651858]
5 Ang C, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Targeted agents and systemic therapy in hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 225-246 [PMID: 22941024 DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_15]
6 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
7 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70285-7]
8 Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 77-86 [PMID: 26995632 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.008]
9 Villanueva A, Llovet JM. Second-line therapies in hepatocellular carcinoma: emergence of resistance to sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1824-1826 [PMID: 22355010 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0151]
10 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0547]
11 Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, LLarch N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014; 61: 318-324 [PMID: 24703956 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.030]
12 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
13 Dragani TA. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010; 52: 252-257 [PMID: 20022654 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.015]
14 Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prévot S, Quaglia A, Bedossa P, Libbrecht L, Terracciano L, Smit GP, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013; 58: 350-357 [PMID: 23046672 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.030]
15 Willson JS, Godwin TD, Wiggins GA, Guilford PJ, McCall JL. Primary hepatocellular neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation. *J Hepatol* 2013; 59: 904-907 [PMID: 23707370 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.024]
16 Li M, Gerber DA, Koruda M, O'Neil BH. Hepatocelluar carcinoma associated with attenuated familial adenomatous polyposis: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 77-81 [PMID: 21813337 DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.007]
17 Nahon P, Zucman-Rossi J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 663-674 [PMID: 22609306 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.035]
18 Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, Karl DL, Yamada S, Sninsky JJ, O'Brien TR, Dienstag JL, Tanabe KK, Chung RT. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 141-149 [PMID: 21440548 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.045]
19 Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RTP, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Le Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM, STORM Investigators. STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2014; 32 Suppl 5: abstr 4006
20 陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 914-924
21 程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋. 药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5693-5698
22 Llovet JM. Focal gains of VEGFA: candidate predictors of sorafenib response in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 560-562 [PMID: 24823635 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.019]
23 Sawey ET, Chanrion M, Cai C, Wu G, Zhang J, Zender L, Zhao A, Busuttil RW, Yee H, Stein L, French DM, Finn RS, Lowe SW, Powers S. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. *Cancer Cell* 2011; 19: 347-358 [PMID: 21397858 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.040]
24 Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkuhl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46: 1267-1273 [PMID: 25362482 DOI: 10.1038/ng.3126]
25 Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol

同行评价
本文比较全面的综述了肝癌精准诊断、精准治疗内容, 是一篇具有指导意义的述评文章.

R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]

26 Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer. *Science* 2002; 297: 63-64 [PMID: 12098689 DOI: 10.1126/science.1073096]

27 Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014; 25: 2295-2303 [PMID: 25344359 DOI: 10.1093/annonc/mdu478]

28 Wang P, Sun X. Clinical application of Sorafenib for treating hepatocellular carcinoma and beyond. *Clinical Cancer Drugs* 2015; 2: 128-137 [DOI: 10.2174/2212697X02666150622154113]

29 Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, Bedard P, Pierron G, Callens C, Rouleau E, Vincent-Salomon A, Servant N, Alt M, Rouzier R, Paoletti X, Delattre O, Bièche I. Treatment Algorithms Based on Tumor Molecular Profiling: The Essence of Precision Medicine Trials. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108: pii djv362 [PMID: 26598514 DOI: 10.1093/jnci/djv362]

30 Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Translating cancer genomes and transcriptomes for precision oncology. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 75-88 [PMID: 26528881 DOI: 10.3322/caac.21329]

31 Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 747-756 [PMID: 26536825 DOI: 10.1038/nrc4015]

32 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]

33 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]

34 Huynh H, Hao HX, Chan SL, Chen D, Ong R, Soo KC, Pochanard P, Yang D, Ruddy D, Liu M, Derti A, Balak MN, Palmer MR, Wang Y, Lee BH, Sellami D, Zhu AX, Schlegel R, Huang A. Loss of Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) Is Frequent in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Response to mTORC1 Inhibitor Everolimus. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1224-1235 [PMID: 25724664 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0768]

35 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]

36 Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, Rau KM, Poon RT, Yeo W, Park JW, Tay MH, Hsieh WS, Kappeler C, Rajagopalan P, Krissel H, Jeffers M, Yen CJ, Tak WY. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-5985 [PMID: 25294897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3445]

37 Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol* 2016; 17: e81-e86 [PMID: 26868357 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00620-8]

38 Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719-724 [PMID: 19360079 DOI: 10.1038/nature07943]

39 Ling S, Hu Z, Yang Z, Yang F, Li Y, Lin P, Chen K, Dong L, Cao L, Tao Y, Hao L, Chen Q, Gong Q, Wu D, Li W, Zhao W, Tian X, Hao C, Hungate EA, Catenacci DV, Hudson RR, Li WH, Lu X, Wu CI. Extremely high genetic diversity in a single tumor points to prevalence of non-Darwinian cell evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E6496-E6505 [PMID: 26561581 DOI: 10.1073/pnas.1519556112]

40 Gay L, Baker AM, Graham TA. Tumour Cell Heterogeneity. *F1000Res* 2016; 5: pii F1000 [PMID: 26973786 DOI: 10.12688/f1000research.7210.1]

41 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]

42 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics* 2013; 3: 377-394 [PMID: 23781285 DOI: 10.7150/thno.5195]

43 Ng IO, Guan XY, Poon RT, Fan ST, Lee JM. Determination of the molecular relationship between multiple tumour nodules in hepatocellular carcinoma differentiates multicentric origin from intrahepatic metastasis. *J Pathol* 2003; 199: 345-353 [PMID: 12579536 DOI: 10.1002/path.1287]

44 Tao Y, Ruan J, Yeh SH, Lu X, Wang Y, Zhai W, Cai J, Ling S, Gong Q, Chong Z, Qu Z, Li Q, Liu J, Yang J, Zheng C, Zeng C, Wang HY, Zhang J, Wang SH, Hao L, Dong L, Li W, Sun M, Zou W, Yu C, Li C, Liu G, Jiang L, Xu J, Huang H, Li C, Mi S, Zhang B, Chen B, Zhao W, Hu S, Zhuang SM, Shen Y, Shi S, Brown C, White KP, Chen DS, Chen PJ, Wu CI. Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cell-population genetic analysis of whole-genome data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12042-12047 [PMID: 21730188 DOI: 10.1073/pnas.1108715108]

45 Lipinski KA, Barber LJ, Davies MN, Ashenden M, Sottoriva A, Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. *Trends Cancer* 2016; 2: 49-63 [PMID: 26949746 DOI: 10.1016/j.trecan.2015.11.003]
46 Chuma M, Terashita K, Sakamoto N. New molecularly targeted therapies against advanced hepatocellular carcinoma: From molecular pathogenesis to clinical trials and future directions. *Hepatol Res* 2015; 45: E1-E11 [PMID: 25472913 DOI: 10.1111/hepr.12459]
47 Zhai B, Sun XY. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013; 5: 345-352 [PMID: 23898367 DOI: 10.4254/wjh.v5.i7.345]
48 Redmond KL, Papafili A, Lawler M, Van Schaeybroeck S. Overcoming Resistance to Targeted Therapies in Cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 896-908 [PMID: 26615134 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.028]
49 Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med* 2016; 22: 26-36 [PMID: 26735408 DOI: 10.1038/nm.4015]
50 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3106

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3106-3111
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用

李勇, 沈君

背景资料
肝脏术前对肝功能情况作出准确评估才能保证手术的成功率和术后患者的生活质量. 以往评价的方法包括实验室检查和临床结合的方法, 如Child-Pugh、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)分级, 吲哚氰绿试验(indocyanine green, ICG)的测量, 以及CT测量肝有效体积等, 近年来开始运用MR肝细胞特异性对比剂.

李勇, 沈君, 中山大学附属孙逸仙纪念医院放射科 广东省 广州市 510120

沈君, 教授, 主任医师, 主要从事腹部医学影像的研究.

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目, No. S2013010016131.

作者贡献分布: 本研究由李勇与沈君共同完成; 沈君负责审校.

通讯作者: 沈君, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学附属孙逸仙纪念医院放射科. shenjun@mail.sysu.edu.cn
电话: 020-81332243

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-25
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-18

Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery

Yong Li, Jun Shen

Yong Li, Jun Shen, Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. S2013010016131.

Correspondence to: Jun Shen, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. shenjun@mail.sysu.edu.cn

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-25
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-18

Abstract

Liver function is often assessed before liver surgery for surgical planning and prognosis prediction. The commonly used methods are not accurate as desired and cannot fully meet the clinical requirements. The advancement of imaging technology and contrast agents has made it possible to use liver-specific contrast agent-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) to estimate the total and segmental liver function. Herein, we summarize several evaluation methods currently used and their shortcomings, and describe the principle of hepatic tissue-specific MRI contrast agents, a variety of relevant methods and the latest technological advances. The hepatic tissue-specific contrast-based MRI holds a promise to become a quantitative method for preoperative evaluation of liver function, and achieve the precise assessment of liver function that is needed for precise hepatic surgery.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver function; Magnetic resonance imaging; Gd-EOB-DTPA

Li Y, Shen J. Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3106-3111 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3106.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3106

摘要

肝功能是肝脏外科术前评估及预后判断的

同行评议者
陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

一项重要指标. 临床常用的肝功能评估方法准确性不高, 不能完全满足目前精准外科的要求. 随着影像技术及对比剂的发展, 利用肝特异性对比剂磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描获得全肝甚至肝段的肝功能成为可能. 本文简述了目前肝功能的评价方法及其不足之处, 阐述了肝细胞特异性MRI对比剂的原理, 及应用其进行肝功能评估的各种方法及最新进展. 基于肝特异性对比剂的MRI有望在不久的将来能够成为术前评价肝功能的新定量方法, 达到肝脏精准外科对肝功能评估的精确要求.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝功能; 磁共振成像; 肝特异性对比剂

核心提示: 肝脏的功能储备情况是肝疾病手术前重要的评价指标, MR扫描及相关的MR肝细胞特异性对比剂的应用使无创性的评价肝全部或部分肝段的肝功能情况成为可能. 目前评价的方法有多种, 但尚未达到完全量化的程度, 还需进一步研究.

李勇, 沈君. 基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3106-3111 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3106.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3106

0 引言

肝切除术是目前治疗各种良、恶性肝脏病变的主要手段, 随着影像技术的进步和近年来肝脏外科的快速发展, 肝脏在解剖学上的复杂性, 已不再是肝外科学发展的藩篱. 限制肝脏手术的瓶颈是肝脏功能储备的极限. 肝脏功能储备是指肝脏在部分切除或受到各种致病因子损伤后的修复和再生能力, 主要由有功能的肝细胞总数、血-肝交换量及肝细胞微粒体功能三方面决定. 正常肝脏具有强大的功能储备, 即使切除体积的75%, 也仅引起肝功能指标短暂变化. 但病变情况下, 肝脏功能储备受损、再生能力差, 脂肪肝或肝炎患者须保留30%-60%、肝硬化患者须保留40%-70%的肝体积才能维持正常生活[1]. 以肝细胞癌为例, 在我国其伴发肝硬化率高达72.1%-82.3%, 肝切除术后并发症发生率和手术病死率分别为23.4%-40.0%和1.6%-7.5%, 术后肝功能衰竭是其主要的死亡原因, 主要与术前不能准确预测术后有效剩余肝功能储备有关[2,3].

在肝脏肿瘤中, 人为的缩小肝切除的范围会增加术后肿瘤复发率, 降低手术疗效. 对于肝移植术, 成人活体肝移植的主要问题是受供肝体积的限制, 小体积肝移植带来的肝功能不足和门静脉血管床容量不足, 以致造成门静脉高压和肝实质损害; 供体的安全性亦备受关注, 如缺乏对供者肝脏储备功能的评估势必增加供者的手术风险. 因此术前准确评估肝癌患者肝脏储备功能, 根据情况选择相对合理的手术方式, 可有效预防和减少术后肝功能衰竭的发生率、降低手术病死率[4,5]. 而随着肝脏精准外科的发展, 术前评估术后剩余有效肝功能储备, 不仅需要对肝功能储备进行定量分析, 而且需结合肝脏解剖结构, 实现肝功能储备的节段性定量分析.

1 肝功能评价的常用方法及其局限性

目前临床上用于评估肝脏功能方法很多, 主要方法可分为四类: (1)Child-Pugh分级法: 是临床上最为常用的肝功能评估指标, 评估包括总胆红素、白蛋白及凝血酶原时间3个生化指标和腹水、肝性脑病2个临床指标. 该分级方法较为简单, 不够精细, 能用于预测肝硬化患者的长期生存情况, 但仅能对全肝功能进行粗略的定性评价, 无法对全肝或节段性肝功能进行定量评价, 已难适用于精准外科术前评估[6]; (2)吲哚氰绿试验(indocyanine green, ICG): ICG是一种色素, 静脉注入后选择性地被肝细胞摄取, 再逐步排入胆汁中. ICG不经肾排泄, 也不参加肠肝循环, 是反映肝储备功能的理想色素. 一般正常人静脉注射ICG 15 min后97%从血中代谢, 通常以15 min血中ICG储留率(indocyanine green retention rate at 15 min, $ICGR_{15}$)[7,8]或ICG最大清除率(indocyanine green maximal removal rate, ICGRmax)[9]作为衡量肝储备功能的指标, 也有以ICG血浆消失率(indocyanine green plasma disappearance rate, ICG-PDR)作为衡量指标[10]. ICG排泄试验能够客观地反映病肝储备功能, 对外科术式的选择, 手术时机的确有一定的参考作用. 但由于和胆红素在肝细胞转运过程中与同一载体结合, 存在竞争性抑制, 故对胆红素明显升高患者的肝功能评价价值有限; (3)肝脏体积测量: 常用的方法是CT上进行肝脏体积的测量, 主要利用CT三维成像技术, 测量肝脏切除部分及剩余肝

研发前沿
目前很多研究者都在利用MR及肝细胞特异性对比剂对肝功能进行评估并已得出初步结论, 该方法可以从一定程度上反映肝功能的情况. 但如何准确的量化肝功能情况尚未有公认的好方法, 也是未来亟待解决的问题.

相关报道
Yoneyama等用肝实质增强程度和标准肝体积比来评价肝功能, 发现跟单纯用肝实质的强化程度比较, 前者与ICG有更好的一致性. 而对硬化性胆管炎患者组及正常对照组的全肝及肝段的体积及功能进行的定量分析, 也显示与Child-Pugh分级明显相关, 提示有可能在肝段水平评价肝功能.

创新盘点

本文为综述性文章, 简要复习并评价了临床常用肝功能评估方法的优缺点, 主要对新型肝功能评估技术EOB-MRI(肝细胞特异性MR对比剂增强扫描)的发展、原理及目前的研究状况及未来的发展进行了分析和总结.

体积及其比例[11-13]. 另一种功能性肝脏体积的测定是去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 用锝标记的去唾液酸糖蛋白类似物半乳糖化人血清白蛋白(^{99m}Tc GSA)作为配体, 用SPECT扫描测定肝脏ASGPR量[14], 该方法不受胆红素等影响. 他可以测定功能性肝脏体积, 对于确定手术范围和预测术后情况比单纯的肝体积测定更有意义, 但分辨率较低, 不能进行肝段功能的评估[15,16]; (4)终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD): 可较准确反映终末期肝病患者病情严重程度和预后, 但容易受非肝脏疾病等因素影响[17,18].

以上方法中, 一种方法只能反映肝功能的某一个侧面, 具有一定的局限性. 而多种检查联合使用, 不仅繁琐, 增加了患者的负担, 且仍不能完全满足临床的需要, 以上检查都是对肝脏整体的功能情况进行评价, 但对于准备进行肝脏手术的病例, 临床医生希望能了解每个肝段的功能储备情况. 目前国内外尚无一个广泛认可的肝切除术前肝脏功能储备评估指南. 随着现代影像技术的发展, 磁共振成像及其肝脏特异性对比剂的发展为我们对肝功能精准评估提供了可能.

2 肝胆特异性MR对比剂

用于肝脏MRI检查的对比剂有多种, 包括分布于细胞外的非特异性对比剂、肝细胞特异性摄取并部分分泌于胆管系统的对比剂、网状内皮系统的Kupffer细胞特异性摄取的对比剂等[19,20]. 钆塞酸二钠注射液(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)(简称EOB, 商品名: 普美显, Bayer-Schering, Berlin, Germany)是一种新型的肝细胞特异性MR对比剂, 在钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)的分子结构上添加了脂溶性的乙氧基苯甲基(ethoxybenzyl, EOB), 具有传统的细胞外对比剂的作用, 同时EOB可被肝细胞摄取, 经胆管排泄, 途径是通过正常肝细胞膜血窦面上表达的有机阴离子转运多肽1(organic anion transporting polypeptide 1, OATP1)被动转运入肝细胞内, 由肝细胞微胆管面的多药抵抗相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)分泌进入胆汁. 其分泌排泄途径与胆红素相似, 故可以反映肝功能. 肝肾功能正常者50%的EOB通过胆道系统排泄, 另外一半经肾脏排泄. 肝细胞对其摄取及排泄都与转运蛋白谷胱甘肽-S-转移酶相关, 与胆红素不存在竞争性, 但肝肾代谢之间存在竞争性, 一种途径障碍时可通过另一种途径代偿[21-23].

EOB最初主要用于提高肝内小病灶的检出率[24,25], 由于他的亲脂性, 容易与肝细胞结合, 具有特异性, 静脉注射后50%逐渐被肝细胞摄取并经胆道系统排泄, 但其化学结构并不发生改变[26,27], 明显优于其他肝胆特异性磁共振对比剂. 药物代谢动力学研究表明, EOB进入体内1 min后肝细胞开始摄取, 15-20 min达到高峰[28,29]. 肝功能下降的患者其肝细胞膜表达OATP的数量下降, 使肝细胞摄取EOB减少, 肝的T1值下降少, 信号强度增加亦少[30,31]. 由于以上特点, 以EOB为对比剂的MRI增强扫描尤其是肝细胞期的强化程度是一种潜在的可对肝功能进行定量分析的方法(以下简称EOB-MRI)[32].

3 EOB-MRI肝功能评估的现状

EOB-MRI评价肝功能相对于其他方法具有更多的优势, 如EOB-MRI能够同时对肝脏病灶进行定性, 显示肝脏的精细解剖及病灶的毗邻解剖关系, EOB-MRI可实现肝脏肿瘤患者“一站式”检查, 其次结合MRI多方位、高软组织分辨率成像特点, 有可能实现肝功能节段性定量分析[33,34]. Shimizu等[27]用大鼠的肝缺血灌注模型进行实验, 发现受损肝叶EOB-MRI增强后的信号明显不同于正常, 可进行受损肝叶体积的定量分析. Ryeom等[29]用兔进行的实验也显示EOB-MRI可以对肝功能进行定量估算. Utsunomiya等[35]将^{99m}Tc与EOB-MRI的图像进行融合, 显示EOB-MRI可以在临床上对局部肝功能进行评估. 目前EOB-MRI在肝功能评价中, 采用的比较多的方法有如下方法.

3.1 肝细胞期肝实质相对强化率 临床研究表明肝脏EOB-CE-MRI肝细胞期肝实质相对强化率与CPS分级明显相关. 肝细胞期肝实质相对强化率是通过计算注射对比剂EOB前后肝实质相同区域的信号强度增加的幅度, 比较有代表性的是Yamada等[36]采用的肝细胞摄取指数定量评估肝细胞功能储备, 肝细胞摄取指数(hepatocellular uptake index, HUI) = VL×[(L20/S20)-1], VL代表肝脏体积, L20和S20分别指注

射EOB 20 min后T1WI上肝和脾的平均信号强度, 结果显示HUI与ICG清除指数有很好的相关性. 除了采用肝脾作为参照, Verloh等[37]单纯采用肝实质的增强前后信号强度变化, 发现肝脏相对强化率(LLRE = SI^*_{L20}/SI^*_{Lpre}-1)与CPS分级明显相关, Matsushima等[38]研究表明, 肝细胞摄取率(HCU = SI^*_{L20}/SI^*_{Lpre}-SI^*_{S20}/SIS^*_{pre})随着CPS分级的增加而发生下降. 还有作者采用肝脾相对强化率、肝肌肉相对强化率与肝肌肉比变化率(LMS)等[39], 如Motosugi等[40]认为, LMS是反应肝纤维化的一个较好指标. 我们在研究中将这六种方法分别与肝功能血生化指标、肝硬化指标进行相关性分析, 结果发现LLRE相关性最好.

3.2 肝实质增强前后的T1和T2*值 MRI的信号强度并不是一个绝对值, 受很多其他因素, 如机型、磁场均匀性、扫描参数等影响, 采用信号强度测量来评价肝功能并不客观, 数值并不稳定. EOB具有缩短T1和T2*值的效应[41,42], 测量EOB增强前后, 肝脏T1及T2*值可消除机器及扫描参数等带来的影响, 由此评价肝实质对EOB的摄取, 可较测定信号强度更加准确. Katsube等[43]分析了EOB对不同级别功能肝脏T1和T2*值驰豫效能的改变程度, 发现增强前后肝脏T1和T2*值的变化可以评价肝功能. Haimerl等[44]等采用T1 mapping来进行研究, 结果显示T1 mapping是评价肝硬化程度的一个有效指标, 有望对肝硬化的分级和进展进行早期检测. Kamimura等[45]的研究也证实T1时间与ICG有很好的相关性.

3.3 节段性肝脏功能的评价 节段性肝功能的评价, 是在以上两种方法的基础上, 结合各肝段的体积进行评估. MRI技术的发展已能够较容易及较准确的获得全肝及各个肝段的体积. 将肝脏的体积与肝实质特异性对比剂后的强化程度相结合的话, 与临床指标有更好的相关性. Yoneyama等[46]用肝实质增强程度和标准肝体积比来评价肝功能, 发现跟单纯用肝实质的强化程度进行评价比较, 前者与ICG有更好的一致性. Nilsson等[47]采用EOB动态增强MRI, 对硬化性胆管炎患者组及正常对照组的全肝及肝段的体积及功能进行了定量分析, 结果显示与Child-Pugh分级明显相关, 并提示有可能在肝段水平评价肝功能情况. 我们的初步研究也提示, 在肝功能的分布上, 肝中央区高于周围区, 正常或轻度肝硬化时各肝叶内肝脏功能均匀分布, 而中度肝硬化时分布不均匀, 其中肝右叶首先受到影响[48].

4 结论

EOB-MRI具有高空间分辨率, 不仅能发现肝内的局灶性病灶并进行定性分析, 同时有望实现无损伤地对肝及肝段以下的肝功能进行定量检测, 是外科术前预测肝切除术后肝功能的一种理想方法. 但目前的EOB-MRI定量分析方法主要是分析其与临床判定肝功能的多个指标有较好的相关性, 方法还不够完善和统一, 其正常结果及参考范围还缺乏大数据分析. 随着影像技术的不断发展, 新的研究方法的应用, 相信未来EOB能够成为一种独立的肝功能评估方法, 帮助肝脏外科医生对肝脏整体及各段的功能情况有更准确的了解, 从而选择更加安全有效的治疗方法, 提高肝脏切除术的成功率及治疗效果.

应用要点

在简要复习并评价临床常用肝功能评估方法的优缺点的基础上, 结合文献和自己的临床研究体会, 提出新型肝功能评估技术EOB-MRI的三种主要方法、优点, 并进行展望, 目的在于使读者在短时间内对该研究领域的现状和发展方向有一大致了解.

5 参考文献

1 Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 798-806 [PMID: 19303376 DOI: 10.1016/j.dld.2009.01.015]

2 van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28: 767-780 [PMID: 18647141 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x]

3 刘珏, 李勇. 评估肝功能储备的影像学技术新进展. 岭南现代临床外科 2012; 12: 220-222

4 汪晋, 马金良, 许戈良, 荚卫东, 余继海, 葛永胜, 曹堃. 原发性肝癌手术预后的相关影响因素. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5526-5532

5 王捷, 唐启斌. 肝切除术中肝切除量的探讨. 中国实用外科杂志 2007; 27: 58-60

6 孙伟, 李忱瑞. 不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1323-1327

7 于倩, 郭义明, 崔海珍, 纪秀杰. 吲哚菁绿排泄试验与肝脏储备功能的相关性评价. 中国实验诊断学 2014; 18: 1776-1778

8 秦华, 王文政, 王占兰. 吲哚菁绿清除试验及肝脏有效血流量评估慢性肝炎患者肝脏储备功能的意义. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 141-144

9 Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 782-784 [PMID: 22020904 DOI: 10.5754/hge11453]

10 Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, Weigand MA, Schmidt J, Werner J, Stremmel W, Eisenbach C. Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 362-368

名词解释

肝细胞期：钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)以团注方式进入静脉后，早期具有非特异性细胞外液对比剂的特性，可行动态增强扫描、灌注成像等. 10-20 min后，由肝细胞膜上的有机阴离子转运多肽导，肝细胞开始摄取Gd-EOB-DTPA, 20 min时达高峰，称为肝细胞期，随后药物经肝细胞排泄到胆道.

[PMID: 21813383]

11 张艳, 袁军, 孙兴旺, 邹泽. MSCT测量肝硬化体积与肝脏储备功能关系研究. 实用放射学杂志 2014; 30: 1498-1451

12 李勇, 李娜, 王成伟, 韩淑华. 能谱CT容积穿梭灌注成像联合体积测量对肝硬化储备功能的评价. 实用放射学杂志 2015; 31: 242-246

13 董健, 朱迎, 张谞丰, 向俊西, 刘畅, 刘学民, 王博, 于良, 吕毅. 联合应用剩余肝体积与肝功能评分系统预测肝切除术后并发症. 中华普通外科杂志 2014; 29: 824-827

14 Igaki H, Tokuuye K, Takeda T, Sugahara S, Hata M, Hashimoto T, Fukumitsu N, Wu J, Ohnishi K, Ohara K, Akine Y. Sequential evaluation of hepatic functional reserve by 99mTechnetium-galactosyl human serum albumin scintigraphy after proton beam therapy: a report of three cases and a review of the literatures. *Acta Oncol* 2006; 45: 1102-1107 [PMID: 17118846]

15 项灿宏, 陈英茂, 邵明哲, 李灿, 刘涵生, 张锦明, 刘志伟, 段伟东, 蔡守旺. 动态SPECT 99m Tc半乳糖人血清清蛋白显像技术评估硬化肝脏的储备功能. 中华外科杂志 2013; 51: 592-595

16 陈静, 李建生, 许戈良, 荚卫东, 马金良. 99mTc-GSA SPECT显像在肝脏疾病中的应用. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 75-79

17 朱迎, 董健, 王万里, 王博, 吕毅. 终末期肝病模型评分对评价肝癌患者肝切除围手术期风险的价值. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 165-169

18 崔春吉. 终末期肝病模型在评估肝硬化患者预后中的价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2375-2378

19 Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology* 2008; 246: 926-934 [PMID: 18195377 DOI: 10.1148/radiol.2463070077]

20 杨钧, 靳二虎, 马大庆. 肝脏磁共振成像的临床应用现状. 世界华人消化杂志 2010; 18: 467-471

21 Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 785-792 [PMID: 7754011]

22 Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, Hesse T, Berns T, Peters PE. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177-183 [PMID: 8633143]

23 Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992; 183: 59-64 [PMID: 1549695]

24 Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7: 275-280 [PMID: 9038130]

25 Saito K, Kotake F, Ito N, Ozuki T, Mikami R, Abe K, Shimazaki Y. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4: 1-9 [PMID: 16127248]

26 Clément O, Mühler A, Vexler V, Berthezène Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992; 27: 612-619 [PMID: 1428739]

27 Shimizu J, Dono K, Gotoh M, Hasuike Y, Kim T, Murakami T, Sakon M, Umeshita K, Nagano H, Nakamori S, Kato N, Miyazawa T, Nakamura H, Monden M. Evaluation of regional liver function by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1330-1337 [PMID: 10489914]

28 Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ, Casalino DD, Davis PL, Francis IR, Krinsky G, Lee FT, Lu D, Paulson EK, Schwartz LH, Siegelman ES, Small WC, Weber TM, Welber A, Shamsi K. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237: 89-98 [PMID: 16126918 DOI: 10.1148/radiol.2371031842]

29 Ryeom HK, Kim SH, Kim JY, Kim HJ, Lee JM, Chang YM, Kim YS, Kang DS. Quantitative evaluation of liver function with MRI Using Gd-EOB-DTPA. *Korean J Radiol* 2004; 5: 231-239 [PMID: 15637473]

30 van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 153-157 [PMID: 10381771]

31 Kimura Y, Sato S, Hitomi E, Ohyama M, Adachi K, Inagaki Y, Yamakawa Y, Hirano A, Kawai H, Tsuchida K, Senoo K, Katsumi K, Joh T. Coexpression of organic anion-transporting polypeptides 1B3 and multidrug-resistant proteins 2 increases the enhancement effect of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid on hepatocellular carcinoma in magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 2014; 44: 327-337 [PMID: 23607695 DOI: 10.1111/hepr.12128]

32 Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793-798 [PMID: 19404564 DOI: 10.1007/s00535-009-0056-4]

33 Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 87-93 [PMID: 20616589 DOI: 10.1159/000315235]

34 Saito K, Ledsam J, Sourbron S, Otaka J, Araki Y, Akata S, Tokuuye K. Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1109-1114 [PMID: 23086736 DOI: 10.1002/jmri.23907]

35 Utsunomiya T, Shimada M, Hanaoka J, Kanamoto M, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Harada M. Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for

estimating liver functional reserve. *J Gastroenterol* 2012; 47: 470-476 [PMID: 22170416 DOI: 10.1007/s00535-011-0513-8]
36 Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 260: 727-733 [PMID: 21712472 DOI: 10.1148/radiol.11100586]
37 Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Müller-Wille R, Nießen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1710-1715 [PMID: 23806531 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.033]
38 Matsushima S, Sato Y, Yamaura H, Kato M, Kinosada Y, Era S, Takahashi K, Inaba Y. Visualization of liver uptake function using the uptake contrast-enhanced ratio in hepatobiliary phase imaging. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 654-659 [PMID: 24637082 DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.017]
39 罗宴吉, 蔡华崧, 汤地, 伍玲, 彭振鹏, 李子平, 郑可国, 殷晓煜, 冯仕庭. 肝细胞特异性MR对比剂在肝脏功能评价中的初步研究. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2013; 3: 23-26
40 Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N, Araki T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1047-1052 [PMID: 21775085 DOI: 10.1016/j.mri.2011.05.007]
41 Henninger B, Kremser C, Rauch S, Eder R, Zoller H, Finkenstedt A, Michaely HJ, Schocke M. Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. *Eur Radiol* 2012; 22: 2478-2486 [PMID: 22645044 DOI: 10.1007/s00330-012-2506-2]
42 Hsu JJ, Lowe IJ. Spin-lattice relaxation and a fast T1-map acquisition method in MRI with transient-state magnetization. *J Magn Reson* 2004; 169: 270-278 [PMID: 15261622]
43 Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1460-1464 [PMID: 21514080 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.073]
44 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]
45 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagae Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]
46 Yoneyama T, Fukukura Y, Kamimura K, Takumi K, Umanodan A, Ueno S, Nakajo M. Efficacy of liver parenchymal enhancement and liver volume to standard liver volume ratio on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for estimation of liver function. *Eur Radiol* 2014; 24: 857-865 [PMID: 24356768 DOI: 10.1007/s00330-013-3086-5]
47 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jacobsson H, Hagen K, Bergquist A, Jonas E. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 879-886 [PMID: 24123427 DOI: 10.1002/jmri.24250]
48 刘珏, Mahendru Gurung, 朱望舒, 李勇. 肝特异性对比剂对肝功能解剖分布的初步探讨. 岭南现代临床外科 2015; 15: 96-99

同行评价

本文作者在简要复习并评价临床常用肝功能评估方法的优缺点的基础上, 结合文献和自己的临床研究体会, 提出新型肝功能评估技术EOB-MRI的三种主要方法、优点, 并进行展望. 文章切题, 条理清晰, 分析较深入、客观, 结论可信.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3112

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3112-3118
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝内胆管结石病的精准诊断与治疗

陈晓鹏, 潘 勐

背景资料
肝内胆管结石病(肝石病)病情复杂、病变广泛. 肝内结石不仅广泛分布于肝内胆管系统各部位, 还常合并有不同程度的胆管狭窄、扩张、肝纤维化萎缩或萎缩-肥大复合征及肝门旋转移位等; 不少患者往往历经多次手术, 肝周广泛黏连、瘢痕形成, 均增加了诊断与治疗的困难. 现有常用诊疗方法均有局限, 而具有粗放性, 即不能确切诊治. 因此, 肝石病诊治需进一步完善, 并引入精准理念. 另一方面, 随着现代生物医学科技的发展、循证医学以及人文医学的兴起, 21世纪外科理念也由传统外科的粗放模式向现代精准外科(precise surgery)模式转变, 并深入到外科临床的众多方面. 因此, 倡导肝石病精准诊断与治疗, 也是必然选择.

同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

陈晓鹏, 潘勐, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科 安徽省芜湖市 241001

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床研究.

作者贡献分布: 潘勐负责撰写文章初稿; 陈晓鹏负责文章修改和审校.

通讯作者: 陈晓鹏, 教授, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路92号, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科.
drcxp@qq.com
电话: 0553-5739625

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-04-21
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-07-18

Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis

Xiao-Peng Chen, Meng Pan

Xiao-Peng Chen, Meng Pan, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, 92 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241001, Anhui Province, China. drcxp@qq.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-04-21
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-07-18

Abstract
Hepatolithiasis is a complex condition and the lesion is extensive. It is necessary to introduce the notion of precise surgery during the diagnosis and treatment of hepatolithiasis because the commonly used clinical methods have their limitations. A variety of technical means should be comprehensively applied to improve the levels of precise diagnosis and treatment, and individualized treatment strategy should be used. In addition, surgeons must attach great importance to the latest achievements of precise medicine, biomedical and intelligent technology.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatolithiasis; Precise surgery; Diagnosis; Treatment; Precision medicine

Chen XP, Pan M. Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3112-3118 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3112.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3112

摘要
肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病, 病情复杂、病变广泛.临床常用检查与治疗方法多样, 但均有局限. 其整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平,并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学、生物医疗技术和智能技术发展的最新成果.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管结石病; 精准外科; 诊断; 治疗; 精准医学

核心提示: 结合最新文献及精准外科理念, 较为

详实地描述了肝内胆管结石病 (hepatolithiasis) 的诊治现状和进展, 提出精准诊治的原则和发展方向.

陈晓鹏, 潘勐. 肝内胆管结石病的精准诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3112-3118 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3112.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3112

0 引言

肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病, 是世界性的疾病, 以亚洲国家多发, 是指左右肝管汇合部以上各分枝胆管内结石所致的一类病症. 目前国内外研究普遍认为其形成与胆道感染、胆管狭窄、肝脏生化及代谢缺陷、胆汁成分改变、遗传与环境等多种因素有关[1]. 肝石病具有病程长、诊断与治疗困难、术后并发症多、残石率和复发率高等特点, 常伴有不同程度的胆道系统及肝实质损伤, 并可引起肝脓肿、胆源性肝硬化等严重并发症[2], 甚至导致癌变[3]. 根本原因有两个: (1)肝石病病情复杂、病变广泛. 肝内结石不仅广泛分布于肝内胆管系统各部位, 还常合并有不同程度的胆管狭窄、扩张、肝纤维化萎缩或萎缩-肥大复合征及肝门旋转移位等; 不少患者往往历经多次手术, 肝周广泛黏连、瘢痕形成, 均增加了诊断与治疗的困难; (2)现有常用诊疗方法均有局限, 而具有粗放性, 即不能确切诊治. 即使目前最有诊断价值的核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)亦不能完全准确诊断肝石病及其各种并发症. 手术、内镜和腔镜治疗虽各有优势, 但无一可以完全祛除结石、解除狭窄、防止结石再生和复发等[4,5]. 因此, 肝石病诊治需进一步完善, 并引入精准理念; 另一方面, 随着现代生物医学科技的发展、循证医学以及人文医学的兴起, 21世纪外科理念也由传统外科的粗放模式向现代精准外科(precise surgery)模式转变, 并深入到外科临床的众多方面. 因此, 倡导肝石病精准诊断与治疗, 也是必然选择[6].

1 精准外科的概念

我国学者在21世纪初首先提出以精确的外科干预实现最彻底的病灶根治、最佳脏器保护和损伤控制的精准外科理念[7,8], 并引领精准外科新时代. 在这个新时代, 任何外科诊疗活动均离不开精准理念的指导. 精准外科内容广泛, 包括术前全面而准确的诊断、异常状态的纠正、精准手术及术后严密观察和精细处理等. 其中最有影响的是精准肝切除, 并由此衍生出复杂肝石病的精准诊断与治疗[2,6,9,10], 即运用现代数字影像、腔镜内镜和最新生物医疗技术等, 以提高肝石病的诊治水平和效果. 但目前, 肝石病的精准诊断与治疗才刚刚起步, 也存在许多问题, 要达理想境界, 还需要不懈努力.

2 复杂肝石病的精准诊断

肝石病的临床常用诊断方法主要有B超、X线胆道造影[包括经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)、经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、术中及术后经T管造影]、CT和MRI/MRCP, 其他还有核素显像、经皮脾门静脉造影、术中或术后胆道镜等. 但各种检查方法均有一定的局限性, 需合理应用并改造, 引入更精确的技术.

2.1 诊断现状 B超是肝石病的首选检查方法, 且可用于术中引导取石、肝脏解剖学切除和术后复查等; 但超声图像客观性不强, 且当胆道被产气菌感染、Oddi括约肌松弛或失功以及胆道取石术后, 肝内胆管积气常掩盖结石回声, 诊断准确率大大下降. CT检查可显示结石分布、有无胆管扩张、肝萎缩、肥大或合并肿瘤等, 并获得肝内胆管系统的立体图像, 对于术前预判切除范围等方面优于B超; 但不易显示非含钙结石和胆管狭窄, 总的诊断符合率仅为50%-60%. PTC和ERCP虽可获得较清晰的胆管图像, 但二者均属有创检查, 且易致出血、胆漏、急性胰腺炎和肠穿孔等并发症, 一般不作为单纯诊断措施应用. MRCP可进行多平面成像, 直观显示胰胆管的连续性; 但不适于装有起搏器、金属铗的患者及危重患者, 空间分辨率低, 不能显示微细结构[11]. 核素显像和经皮脾门静脉造影设备要求高、操作较为繁琐, 应用较少. 术中胆道造影和超声对评估手术难度及选择手术方案有重要指导意义; 但操作均不够方便, 且术中造影不能多方位摄片, 局限性明显. 术中胆道镜不仅可直观胆管结石分布、胆管狭窄程度及Oddi括约肌功能, 还兼能取石活检; 但不能获得完整的胆管图像. 术后经“T”管胆道造影和胆道镜检查, 一般仅用于了解术后有无残石和取石, 多为补救性措施.

研发前沿

肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病, 病情复杂、病变广泛. 临床常用检查与治疗方法多样, 但均有局限. 其整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平, 并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学、生物医疗技术和智能技术发展的最新成果. 肝石病精准外科必须依托现代高新技术才能充分实现, 但由于我国医疗资源分布不均, 并非所有医疗机构均具有这些先进设备, 且更多的技术尚处于开发研制甚至设想之中, 故现阶段肝石病精准外科尚有许多工作要做, 而理念的普及和推广却是当务之急.

创新盘点
本文首次系统地提出肝石病的精准诊断与治疗现状及展望.

2.2 精准诊断进展 鉴于以上方法的局限性, 为减少漏诊误诊, 在整个诊断过程中均应贯彻和体现精准理念, 以提高诊断准确率, 为治疗方案选择提供可靠依据. 有时, 需联合应用多种检查技术, 如超声和CT、MRCP联用[3]、影像学检查与内镜检查联用、术前和术中检查联用等, 以相互印证、相互补充, 尽量对结石大小、数量和分布、胆管狭窄的范围和程度有个比较准确的判断. 此外, 还需注意检查有无肝硬化、肝脓肿、肝萎缩、肝门移位、癌变及Oddi括约肌功能等. 为此, 还应熟悉肝石病的临床病理分型. 肝内胆管结石的分型有日本学者提出的Nakayama分型[12]及国内孟翔凌在此基础上的改进[13], 各有其优缺点. 2007年中华外科学分会胆道外科学组, 根据肝内结石分布、受累肝管及肝脏的病变程度、合并肝外胆管结石及Oddi括约肌功能, 将其分为2个主要类型和1个附加型[3]. 该分型不仅充分考虑到结石分布特征, 同时对肝实质病变程度加以分析, 根据术前检查结果进行准确分型, 对选择手术方案具有指导意义[2,14]. 肝石病常需行肝切除, 而肝硬化往往限制了其应用, 精确的术前肝体积测定和肝储备功能评估可为能否施行肝切除及多大范围的肝切除提供重要依据, 因此, 也是精准诊断的必需内容. 常用方法有吲菁绿排泄试验(indocyanine green-R15, ICG-R15)[15,16]、^{99m}Tc-GSA核素显像技术[17]和螺旋CT测定[15,18,19]等. 256层多层螺旋CT配合特定软件测量肝脏体积, 不仅可以直观显示肝内血管的空间解剖, 同时可以准确定位病灶与其邻近血管的空间关系, 为临床施行精准肝切除提供个体化指导的影像学依据, 而利于手术方案的制定[20]. 近年出现的胆道三维可视化重建技术[21,22]已开始应用于肝石病诊治, 即用腹部医学图像处理系统, 对螺旋CT资料进行肝脏及胆道三维重建, 可通过计算机随意对3D模型进行旋转、缩放、拆合、透明化和测量等操作、分析, 可以清晰显示肝内、外胆管的立体解剖, 直观地标示出肝内结石的精确部位、大小、数量、病变胆管扩张、狭窄部位和程度, 并能对肝脏进行分割、虚拟手术, 以辅助术前诊断和病理分型, 设计手术预案. 研究表明其对胆管狭窄或扩展诊断的准确性优于MRCP、CT和超声; 诊断肝萎缩在准确性96.6%, 优于超声和CT, 而与MRCP相当; 诊断结石分布优于超声和MRCP, 而与CT相当[23].

3 复杂肝石病的精准治疗

肝石病病情复杂, 治疗方法多样, 但必须遵循“去除病灶、取尽结石、矫正狭窄、通畅引流、防治复发”的20字原则[3]. 治疗方法多样, 说明没有任何一种方法是完美的, 适合于所有患者.

3.1 手术治疗现状 肝石病治疗主要靠外科手术, 基本术式有肝内外胆管切开取石、肝切除、胆肠吻合术以及肝移植等. 肝胆管切开取石对结石广泛或有多处狭窄者, 结石不易取净, 术后残石率和结石复发率均高, 且不能解决合并的肝纤维化. 肝切除术是治疗最彻底、结石取尽率最高的术式; 但如肝脏切除范围不够、遗留病变, 常导致术后并发症、结石残留和复发[3]. 胆肠吻合最常用的术式为肝门或肝内胆管空肠Roux-en-Y吻合, 其前提是必须解除吻合口近端的所有狭窄. 肝门狭窄应予以切开整形, 但因其位置深在, 常需通过降低肝门板、肝方叶切除或肝中裂劈开等技术帮助显露[24], 有时需配合U型管支撑. 肝移植术适用于长期反复发作的弥漫型肝内胆管结石, 继发胆汁性肝硬化和门脉高压甚至肝功能衰竭及肝恶性肿瘤者; 但费用高、供体短缺限制了其应用.

3.2 腹腔镜和机器人手术 目前, 在大的治疗中心, 腹腔镜已普遍用于肝石病胆管切开取石和肝切除, 具有微创优势. 机器人主要用于肝肿瘤肝切除[25], 治疗肝石病经验有限, 如Kim等[26]报道17例肝切除患者中仅1例肝内胆管结石. 二者究竟谁更具优势, 目前尚无定论, 但临床研究[27]和meta分析[28,29]显示机器人手术耗时相对较长, 出血量及术后并发症率多与腹腔镜手术相似. 对于既往多次胆道手术、病变复杂、肝周严重黏连者, 腹腔镜和机器人手术成功率会有降低, 须由条件完善、经验丰富的中心完成. 近年来, 我们利用腹腔镜完成近30例复发性胆石病再手术, 总成功率在90%左右, 其中解剖性肝切除7例中仅失败中转1例, 术后恢复良好.

3.3 内镜技术 肝石病内镜治疗主要是胆道镜, 可配合术中检查、取石、活检及狭窄胆管扩张, 术后亦常经“T”管窦道取石. ERCP一般不适于肝石病治疗. 经皮肝穿刺胆道镜技术(percutaneous transhepatic cholangioscopy,

PTCS)可作为单独治疗方法应用, 先经皮肝穿刺胆管引流1 wk, 然后分次扩张窦道至16-18 F, 再置入胆道镜取石. 胆管狭窄者, 可行球囊导管扩张或置硅胶管支撑[30]. PTCS能够反复多次取石, 创伤小, 可避免多次开腹手术; 但应用较少, 结石较多时, 治疗周期长, 也难以取出较大嵌顿结石.

3.4 精准治疗进展 伴随现代精准外科模式的来临, 肝切除术式已从原来的非规则性向解剖性肝切除及精准肝切除方向发展. 肝石病由于病变范围沿胆管树呈节段性分布, 因此肝石病肝切除要求以肝段、肝叶为单位作解剖性或规则性肝切除, 以完整切除病变胆管树及所引流的肝脏区域. 这是取得优良疗效的基本条件和关键, 以降低术后并发症率、残石率和复发率. 术中超声[31,32]、各种肝脏染色技术[33,34]及计算机辅助导航系统[35,36]均有益于病变精确定位而引导精准肝切除. 肝中静脉常用于肝切除术中引导或解剖标志[37-39]. 计算机辅助胆道三维可视化技术、肝脏三维定量分析及模拟手术规划系统, 可将术前二维肝脏CT影像进行三维重建, 清晰显示肝脏内脉管系统的走行及解剖关系, 并根据个体解剖特点辅助术前规划、虚拟切割和风险评估, 实施精准肝脏手术, 改善患者预后[19,22,40]. 而超声吸引刀(cavitron ultrasonic surgical aspirator, CUSA)[41]、水刀、双极电凝配合盐水滴注冲洗[42]等新型或改良手术器械可对肝断面不同组织施以不同的处理方法, 利用超声或水流冲吸肝细胞, 对余下的胆管和血管则根据其大小和粗细, 分别离断结扎, 以实现断肝精细化、减少术中出血和术后并发症. 对于结石残留或有复发可能的病例, 行胆肠吻合时可考虑皮下盲襻式胆管空肠吻合术[3], 术后可反复多次穿刺或切开皮下盲襻, 结合胆道镜取石, 能避免多次手术的痛苦、减少创伤和费用. 国内报道用该法治疗14例肝内胆管结石, 11例一次性取尽(78.6%), 余3例及结石复发病例均经皮下盲襻多次胆道镜取尽[43]. 遇较大或嵌顿结石, 可用超声或经胆道镜插入液电[44]或钬激光导丝[45], 实行靶向、精准微爆破取石. 有报道38例难取性胆管结石, 术中和/或术后应用胆道镜联合液电碎石, 结果结石取净率达94.7%(36/38), 无胆管穿孔和大出血等并发症, 证明其是一种安全有效的精准治疗方法[46]. 而三维可视化技术指导经硬镜靶向碎石, 治疗更精确, 实现胆管结石数字化微创治疗[47]. 近年, 在PTCS基础上衍生的经皮肝穿刺胆道镜碎石取石术(percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy, PTCSL)[48], 将PTCS与碎石技术结合起来, 解决了前者难以取出较大取石的不足; 临床应用虽少, 但有研究[49]证明, 该技术结石清除率和术后住院时间明显优于PTCS. 复杂肝石病常需数种术式和技术联合应用, 如将三维可视化技术与肝切除、胆道镜及碎石结合等[47,50]. 由于肝石病病情复杂、病变广泛, 应依据结石数量、分布范围、肝管狭窄的部位和程度、肝脏病理改变、肝功能状态及患者全身状况, 选择合适的手术技术, 制定并实施合理的个体化治疗方案[3].

■应用要点

肝内胆管结石病整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平, 并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学和智能技术发展的最新成果. 当前, 急需普及和推广精准理念.

4 展望

4.1 精准医学及其挑战 2015-01美国总统奥巴马在国情咨文中详尽的阐述了实施 “精准医学计划(Precision Medicine Initiative) ” 的设想[51,52]. 即推行一种基于基因组测序技术、生物信息与大数据科学互融而生的新型医学模式, 通过分子、基因和细胞的微观层面来分析和鉴定疾病的产生原因和治疗靶点, 以达到疾病精准治疗的目的. 其核心是个体化医疗, 而不同于传统治疗的统一标准. 本文前述的精准外科, 则是运用现代数字影像技术、腔镜内镜技术和其他生物医疗技术, 在个体宏观层面, 对外科疾病所做的精准诊治. 在研究层面和研究方法上, 二者具有本质不同. 但二者目的一致, 即实现精准医学; 核心都是个体化治疗. 广义的精准医学应包括群体、宏观、微观等多个层面, 涵盖一切精准诊治理论和技术. 精准医学模式的出现, 给肝石病的精准诊治提出新的挑战. 例如, 肝石病能否像肿瘤一样检出致病或易感基因, 并实现基因治疗或基因干预? 研究[53]发现, 影响胆固醇代谢的人类载脂蛋白A1基因(*Apo-A1*)、影响胆汁酸代谢的胆汁酸受体(farnesoid X receptor, *FXR*)基因[54]、影响磷脂代谢的磷脂酰胆碱转运蛋白(phosphatidyl choline transport protein, *PCTP*)基因[55]和影响胆红素代谢的胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(bilirubin UDP-glucuronsytransferase, *B-UGT*)超家族基因[56]等与胆石病发生有一定的关系, 可能是一个重要研究方向. 目前, 肝石病基因诊断和靶向治疗尚未起步, 需引起重

同行评价

肝内胆管结石发病率高, 严重危害群众健康, 目前有腹腔镜或开放肝部分切除, 胆道镜取石等多种方法, 但仍有各自局限性, 治疗效果不理想. 随着医学发展, 精准医疗必将成为趋势, 该文对肝石病的精准诊治作一概述, 为该病诊断和治疗方案的选择提供参考, 有实际指导意义.

视、加大研究力度.

4.2 其他新技术 目前兴起的3D打印技术可以制作出仿真组织器官模型, 并可藉此模拟手术操作, 从而制定出个体化手术方案, 提高手术的安全性和精准性[57], 未来也会用于肝石病诊治. 随着微电子、智能和纳米技术的发展, 也许在不久的将来, 胆道外科微型机器人应会研发成功, 这种新概念微型机器人可在胆管内“巡游诊断”和“驱石治疗”, 达到目前可以预期的肝石病精准诊治最高境界[6].

5 结论

肝石病诊断和治疗应始终体现和贯彻精准理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平, 并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学和智能技术发展的最新成果. 肝石病精准外科必须依托现代高新技术才能充分实现, 但由于我国医疗资源分布不均, 并非所有医疗机构均具有这些先进设备, 且更多的技术尚处于开发研制甚至设想之中, 故现阶段肝石病精准外科尚有许多工作要做, 而理念的普及和推广却是当务之急.

6 参考文献

1 Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083 [PMID: 17127189 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009]

2 何小东, 刘乔飞. 肝胆管结石病的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2015; 14: 275-279

3 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝内胆管结石病诊断治疗指南. 中华消化外科杂志 2007; 6: 156-161

4 陈晓鹏, 史良会, 芮景, 房淑彬, 吴佩, 赵国海, 李涛. 胆道再手术10年变迁及其新认识. 肝胆外科杂志 2007; 15: 439-442

5 陈晓鹏, 房淑彬, 瞿章, 姚凯. 胆道再手术的原因及其对策. 中国实用外科杂志 1998; 18: 101-102

6 陈晓鹏, 崔巍. 精准外科时代胆管结石的诊断与治疗. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 353-355

7 董家鸿, 黄志强. 精准肝切除−21世纪肝脏外科新理念. 中华外科杂志 2009; 47: 1601-1605

8 Dong J, Yang S, Zeng J, Cai S, Ji W, Duan W, Zhang A, Ren W, Xu Y, Tan J, Bu X, Zhang N, Wang X, Wang X, Meng X, Jiang K, Gu W, Huang Z. Precision in liver surgery. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 189-203 [PMID: 23943100 DOI: 10.1055/s-0033-1351781]

9 刘付宝, 王国斌, 罗毅钊, 赵义军, 陈江明, 谢坤, 毛长坤, 耿小平. 精准肝脏外科理念在肝胆管结石病治疗中的临床价值. 中华消化外科杂志 2014; 13: 447-451

10 韦杨年, 黄海, 莫世发, 王克净, 张洪昌, 谭新华, 李泉. 精准肝切除在肝胆管结石病的临床应用. 中国普外基础与临床杂志 2011; 18: 67-72

11 鲁广华, 刘宗华. 磁共振胰胆管成像76例临床分析. 西部医学 2007; 19: 119-120

12 Nakayama F. [Hepatolithiasis. Classification of hepatolithiasis and its statistical distribution in Japan]. *Nihon Rinsho* 1987; 45: 1560-1563 [PMID: 3669352]

13 孟翔凌. 肝内胆管结石分型之我见. 中华消化外科杂志 2002; 1: 310-310

14 吕立升, 魏妙艳, 汤朝晖. 肝胆管结石成因及分型. 中国实用外科杂志 2016; 36: 348-350

15 Hwang S, Ha TY, Song GW, Jung DH, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Lee YJ, Lee SG. Quantified Risk Assessment for Major Hepatectomy via the Indocyanine Green Clearance Rate and Liver Volumetry Combined with Standard Liver Volume. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1305-1314 [PMID: 25947549 DOI: 10.1007/s11605-015-2846-8]

16 Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 782-784 [PMID: 22020904]

17 Kaibori M, Ha-Kawa SK, Uchida Y, Ishizaki M, Saito T, Matsui K, Hirohara J, Tanaka K, Kamiyama Y. Liver regeneration in donors evaluated by Tc-99m-GSA scintigraphy after living donor liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 850-855 [PMID: 17676394 DOI: 10.1007/s10620-007-9902-5]

18 陈熙, 杜正贵, 李波, 魏永刚, 严律南, 文天夫. 标准残肝体积对肝脏储备功能的评价. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1829-1833

19 Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Schroeder T, Peitgen HO, Frilling A, Broering DC, Broelsch CE, Malago' M. Computer-assisted surgery planning for complex liver resections: when is it helpful? A single-center experience over an 8-year period. *Ann Surg* 2010; 252: 876-883 [PMID: 21037445 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fdd012]

20 王均干, 侯海燕, 姜建威, 金成, 殷允娟. 256层MSCT肝脏体积测量在肝肿瘤行精准肝切除中的初步应用. 中国现代手术学杂志 2015; 19: 471-474

21 汤地, 梁力建, 孙灿辉, 黎东明, 彭宝岗. 64层螺旋CT胆道三维重建技术协助胆道梗阻的术前评估. 肝胆胰外科杂志 2007; 19: 205-208

22 范应方, 方驰华, 陈建新, 项楠, 杨剑, 李克晓. 胆道三维重建可视化技术在精准肝胆管结石诊治中的应用. 南方医科大学学报 2011; 31: 949-954

23 Li G, Fang CH, Fan YF, Wu TC, Zhong SZ. A comparative study of the diagnostic accuracy of the medical image three-dimensional visualization system, MRCP, CT and US in hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1901-1907 [PMID: 25713886]

24 王坚, 陈炜. 围肝门外科技术在胆道外科的应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 284-287

25 Lai EC, Tang CN, Li MK. Robot-assisted laparoscopic hemi-hepatectomy: technique and surgical outcomes. *Int J Surg* 2012; 10: 11-15 [PMID: 22079835 DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.10.005]

26 Kim SR, Kim KH. Robotic liver resection: a single surgeon's experience. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 2062-2067 [PMID: 25713911]

27 Tsung A, Geller DA, Sukato DC, Sabbaghian S, Tohme S, Steel J, Marsh W, Reddy SK, Bartlett DL. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: a matched comparison. *Ann Surg* 2014; 259: 549-555

[PMID: 24045442 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000250]
28 Montalti R, Berardi G, Patriti A, Vivarelli M, Troisi RI. Outcomes of robotic vs laparoscopic hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8441-8451 [PMID: 26217097 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8441]
29 Qiu J, Chen S, Chengyou D. A systematic review of robotic-assisted liver resection and meta-analysis of robotic versus laparoscopic hepatectomy for hepatic neoplasms. *Surg Endosc* 2016; 30: 862-875 [PMID: 26092026 DOI: 10.1007/s00464-015-4306-7]
30 俞海波, 陈海川, 宋洪亮. 经皮肝胆道镜取石治疗老年肝内胆管结石. 中国普通外科杂志 2014; 23: 1149-1151
31 Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 125-130 [PMID: 20616594 DOI: 10.1159/000315240]
32 Shindoh J, Seyama Y, Matsuda M, Miyata Y, Shida D, Maeshiro T, Miyamoto S, Inoue S, Umekita N. Continuous ultrasound navigation for safe and precise anatomic resection of the liver. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 590-594 [PMID: 23282740]
33 Qian NS, Liao YH, Cai SW, Raut V, Dong JH. Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 244-250 [PMID: 23742768 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60040-5]
34 Ahn KS, Kang KJ, Park TJ, Kim YH, Lim TJ, Kwon JH. Benefit of systematic segmentectomy of the hepatocellular carcinoma: revisiting the dye injection method for various portal vein branches. *Ann Surg* 2013; 258: 1014-1021 [PMID: 23478518 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318281eda3]
35 Peterhans M, vom Berg A, Dagon B, Inderbitzin D, Baur C, Candinas D, Weber S. A navigation system for open liver surgery: design, workflow and first clinical applications. *Int J Med Robot* 2011; 7: 7-16 [PMID: 21341357 DOI: 10.1002/rcs.360]
36 Donati M, Basile F, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Navigation systems in liver surgery: the new challenge for surgical research. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 372-375 [PMID: 23410118 DOI: 10.1089/lap.2012.0510]
37 Fan ST. Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 430-434 [PMID: 17690044]
38 Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wang WX, Wong J. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 137-148 [PMID: 12832976 DOI: 10.1097/01.sla.0000077921.38307.16]
39 Qiu Y, Zhu X, Zhu R, Zhou J, Zhou T, Wang Y, Ding Y. The clinical study of precise hemihepatectomy guided by middle hepatic vein. *World J Surg* 2012; 36: 2428-2435 [PMID: 22714574 DOI: 10.1007/s00268-012-1662-5]
40 方驰华, 陈建新, 范应方, 杨剑, 项楠, 游锦华. 基于三维技术的保护性肝切除治疗肝胆管结石. 南方医科大学学报 2012; 32: 835-839
41 Bodzin AS, Leiby BE, Ramirez CG, Frank AM, Doria C. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 500-503 [PMID: 24560847 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.02.007]
42 Guo JY, Li DW, Liao R, Huang P, Kong XB, Wang JM, Wang HL, Luo SQ, Yan X, Du CY. Outcomes of simple saline-coupled bipolar electrocautery for hepatic resection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8638-8645 [PMID: 25024620 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8638]
43 杨聪. 皮下盲襻式胆管–空肠Roux-en-Y吻合术治疗肝内外胆管结石: 附14例报告. 中国普通外科杂志 2008; 17: 826-827
44 关庆斌, 杨晓朝, 谢永灿, 黄新英, 龙志华. 纤维胆道镜下液电碎石在肝内胆管结石中的应用. 实用医学杂志 2007; 23: 2548-2549
45 周东海, 刘京山, 赵期康. 胆道镜联合钬激光碎石治疗术后难取性肝内胆管结石. 中国微创外科杂志 2013; 13: 231-232
46 毕保洪, 李华, 李伟, 张朝永. 胆道镜联合液电碎石治疗难取性肝内外胆管结石. 中国微创外科杂志 2015; 15: 242-244
47 方驰华, 刘文瑛, 范应方, 杨剑, 项楠, 曾宁. 三维可视化技术指导经硬镜靶向碎石治疗肝胆管结石. 中华外科杂志 2014; 52: 117-121
48 王平, 陈小伍, 王槐志, 罗康宁. 经皮肝胆道镜碎石在治疗肝胆管结石中的应用. 中国内镜杂志 2013; 19: 511-515
49 Wang P, Sun B, Huang B, Xie J, Liu Y, Zhu C, Ye C, Zhou Z. Comparison Between Percutaneous Transhepatic Rigid Cholangioscopic Lithotripsy and Conventional Percutaneous Transhepatic Cholangioscopic Surgery for Hepatolithiasis Treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 54-59 [PMID: 26679679 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000222]
50 项楠, 方驰华. 三维可视化指导肝段切除联合胆道硬镜治疗复杂肝胆管结石. 中华外科杂志 2015; 53: 335-339
51 Edwards KL, Korngiebel DM, Pfeifer L, Goodman D, Renz A, Wenzel L, Bowen DJ, Condit CM. Participant views on consent in cancer genetics research: preparing for the precision medicine era. *J Community Genet* 2016; 7: 133-143 [PMID: 26801345 DOI: 10.1007/s12687-015-0259-8]
52 顾晋. 精确医学时代–外科医生能做什么? 中国实用外科杂志 2015; 35: 471-472
53 Ohta T, Nagakawa T, Takeda T, Fonseca L, Kanno M, Mori K, Kayahara M, Ueno K, Miyazaki I, Terada T. Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. *Hepatology* 1993; 17: 531-537 [PMID: 8477959 DOI: 10.1002/hep.1840170402]
54 Anakk S, Watanabe M, Ochsner SA, McKenna NJ, Finegold MJ, Moore DD. Combined deletion of Fxr and Shp in mice induces Cyp17a1 and results in juvenile onset cholestasis. *J Clin Invest* 2011; 121: 86-95 [PMID: 21123943 DOI: 10.1172/JCI42846]
55 Shoda J, Inada Y, Osuga T. Molecular pathogenesis of hepatolithiasis--a type of low phospholipid-associated cholelithiasis. *Front Biosci* 2006; 11:

669-675 [PMID: 16146760 DOI: 10.2741/1826]
56 Chu CH, Yang AM, Kao JH, Liu CY, Chang WH, Yang WS. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism is associated with choledocholithiasis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1559-1561 [PMID: 19486253 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05867.x]
57 Rankin TM, Giovinco NA, Cucher DJ, Watts G, Hurwitz B, Armstrong DG. Three-dimensional printing surgical instruments: are we there yet? *J Surg Res* 2014; 189: 193-197 [PMID: 24721602 DOI: 10.1016/j.jss.2014.02.020]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3119

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3119-3127
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析

曾 俊, 李林青, 程 洁, 王 双, 陈 欣, 姜 政

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

曾俊, 重庆医科大学2014级消化内科在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 此课题由曾俊、李林青及姜政设计; 研究过程由曾俊、程洁、王双及陈欣操作完成; 数据分析由曾俊与陈欣完成; 本论文写作由曾俊完成.

通讯作者: 姜政, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. jiangz1753@163.com
电话: 023-89012021

收稿日期: 2016-05-26
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis

Jun Zeng, Lin-Qing Li, Jie Cheng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang

Jun Zeng, Lin-Qing Li, Jie Cheng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2016-05-26
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To systematically evaluate the effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil in the treatment of acute pancreatitis (AP).

METHODS: Relevant randomized controlled trials (RCTs) were searched *via* databases including PubMed, CBM, VIP, CNKI and WanFang Data from their inception to October 2015, and the references of the included studies were also screened. Two reviewers screened the literature, assessed the quality of studies and extracted the data. RevMan 5.2 software was used to complete the meta-analysis.

RESULTS: Eighteen trials involving 1277 participants were included. The results of the systematic review showed that compared with the control group, the experimental group was superior with regard to clinical effective rate (RR = 1.20, 95%CI: 1.15-1.26), time to relief of bellyache [SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25)], time to relief of signs of abdominal tenderness [SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30)], time to recovery of blood amylase [SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76)], incidence of AP complications (RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69), and average length of hospital stay [SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29)].

CONCLUSION: Octreotide combined with alprostadil for treating AP is superior to octreotide alone. Due to the limited quality of the included studies, our conclusion needs to be verified by more high quality studies.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octreotide; Alprostadil; Acute pancreatitis; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Systematic

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见疾病, 具有起病急、变化快、并发症多、病死率高等特点, 且发病率呈上升趋势. 在常规治疗的基础上, 寻找更为有效的方法治疗该病显得尤为重要.

同行评议者
王长森, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科; 黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科

研发前沿

目前, 有大量临床研究显示, 在常规治疗+奥曲肽治疗胰腺炎的基础上, 加用前列地尔, 能够显著提高临床疗效. 但是, 该治疗方法缺乏循证医学证据, 不能得到进一步推广. 故本文系统评价奥曲肽联合前列地尔治疗AP的安全性及有效性.

review

Zeng J, Li LQ, Cheng J, Wang S, Chen X, Jiang Z. Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3119-3127 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3119.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3119

摘要

目的: 系统评价奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的安全性及有效性.

方法: 计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、维普、中国知网)、万方数据库, 查找有关应用奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 并追索纳入文献的参考文献, 检索时限: 建库至2015-10. 由2名评价者独立选择试验、提取资料和评估方法学质量后, 采用RevMan5.2软件进行Meta分析.

结果: 最终纳入18个研究, 共1277例受试者. Meta分析结果显示: 奥曲肽与前列地尔联用在以下方面均优于常规治疗+奥曲肽治疗, 且差异有统计学意义: 总有效率(RR = 1.20, 95%CI: 1.15-1.26), 腹部症状缓解时间[SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25)], 腹部体征缓解时间[SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30)], 血淀粉酶恢复正常时间[SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76)], 并发症发生率(RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69), 平均住院时间[SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29)].

结论: 本Meta分析结果提示, 奥曲肽与前列地尔联用优于单用奥曲肽治疗, 为急性胰腺炎的治疗提供了一个新的选择. 但本研究纳入研究的样本量小、质量偏低, 上述结论尚需要更多高质量的研究验证.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 奥曲肽; 前列地尔; 急性胰腺炎; 随机对照试验; Meta分析; 系统评价

核心提示: 本文纳入18个研究, 合计1277例急性胰腺炎患者. 结果证实, 与常规治疗+奥曲肽治疗胰腺炎相比, 奥曲肽与前列地尔联用能够提高总有效率, 缩短腹痛、腹部体征、血淀粉酶异常及平均住院时间, 降低并发症发生率. 因此, 在治疗胰腺炎时, 建议在常规治疗的基础上, 联合使用奥曲肽与前列地尔.

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3119–3127 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3119.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3119

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP), 其病因甚多, 常见的病因为胆石症、大量饮酒和暴饮暴食. AP为临床上较常见的急腹症, 主要表现为急性腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹部压痛及反跳痛等不适. 根据其典型的临床表现、血及尿淀粉酶增高、影像学发现胰腺水肿坏死可诊断[1]. 此病有起病急、变化快、并发症多、病死率高等特点, 且近年来其发病率呈上升趋势. 在AP的治疗方面, 经历了从积极手术到药物保守治疗的演变, 目前病死率波动在5%-10%, 危重AP的死亡率可高达70.0%[2]. 目前有大量的文献报道奥曲肽联合前列地尔治疗AP有良好疗效, 但是缺乏循证医学证据, 故本研究通过对目前资料进行Meta分析, 系统评价该治疗的临床疗效, 为临床工作者提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 以英文关键词“Octreotide、Alprostadil、Acute pancreatitis、RCTs”计算机检索PubMed; 同时以中文关键词“奥曲肽、前列地尔、急性胰腺炎”计算机检索中国生物医学文献服务系统(Chinese BioMedical Literature on disc, CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台, 检索时限为建库至2015-10, 中文/英文公开发表的随机对照试验. 文献纳入标准: (1)文献类型原始文献的试验为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 无论是否采用盲法; (2)纳入研究对象: 所有患者均符合中华医学会外科学会制定的关于AP的相关诊断标准[3,4]; (3)干预措施. 试验组: 常规治疗加用奥曲肽联合前列地尔治疗; 对照组: 常规治疗加用奥曲肽, 相应研究试验组与对照组药物用量及用法相同; (4)结局指标主要包括: 总有

效率; 腹部症状(呕吐、腹痛、腹胀等)消失时间; 主要体征(腹部压痛、反跳痛、肌紧张、肠鸣音等)恢复时间; 血淀粉酶恢复时间; 并发症发生率; 平均住院时间; 转手术率. 排除标准: (1)不符合纳入标准; (2)重要资料报告不全; (3)重复发表的文献, 仅纳入最新或者最全的报告.

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价: 每篇RCT质量的评价均由2名评价员按照Cochrane系统评价员手册5.0.2版质量评价标准[5]进行独立评价, 若有分歧, 则第三位评价员介入, 商量最终纳入还是剔除该文献. 标准包括: (1)随机分配方法; (2)分配方案隐藏; (3)研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)结果数据的完整性; (5)选择性报告研究结果; (6)其他偏倚来源. 针对上述6条采用“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”的评价, 完全满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性最小, 为A级; 部分满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为中度, 为B级; 完全不满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为高度, 为C级.

1.2.2 资料提取: 阅读全文后进行数据提取, 内容包括: 文献第一作者姓名, 发表年限, 样本量, 年龄, 干预的措施, 结局指标. 分别提取各纳入研究的随机方法、分配隐藏和盲法的具体实施情况.

统计学处理 采用RevMan 5.2软件对资料进行Meta分析. 首先通过χ^2对同类研究间的异质性进行评价, 若$P\geqslant0.1$, $I^2\leqslant50\%$, 说明研究间具有同质性, 使用固定效应模型进行Meta分析; 若$P<0.1$, $I^2>50\%$, 则认为研究间存在异质性, 应先分析异质性来源, 根据研究设计、不同治疗方案等进行亚组分析, 排除研究设计质量、治疗方案不同等方面的问题后, 可采用随机效应模型合并效应量, 并谨慎解释研究结果. 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)作为分析统计量, 对连续性资料, 则采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)进行分析. 所有分析均计算95%CI, $P<0.05$认为差异有统计学意义. 若临床试验提供数据不足, 只对其进行描述性分析. 同时, 采用漏斗图进行发表偏倚的分析[6].

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征 根据检索策略, 共查到相关文献57篇(全为中文文献), 去重后获得文献26篇, 通过阅读题目及摘要筛选出文献20篇, 其中不相关研究4篇, 基础研究2篇, 再通过阅读全文, 对照组干预措施不符合要求2篇, 最终纳入18个研究[7-24], 合计1277例急性胰腺炎患者, 其中试验组644例, 对照组633例. 文献检索流程及结果如图1. 纳入文献基本特征如表1, 纳入文献的质量评价如表2.

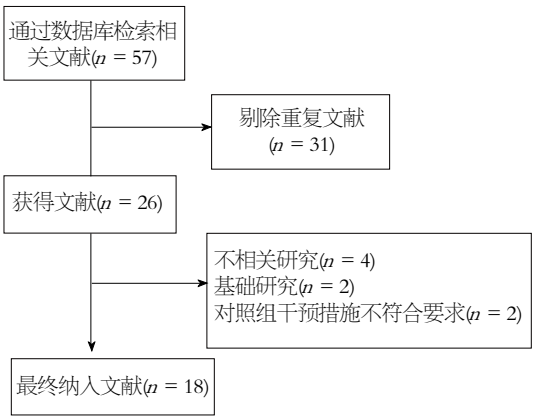


图 1 文献检索流程及结果.

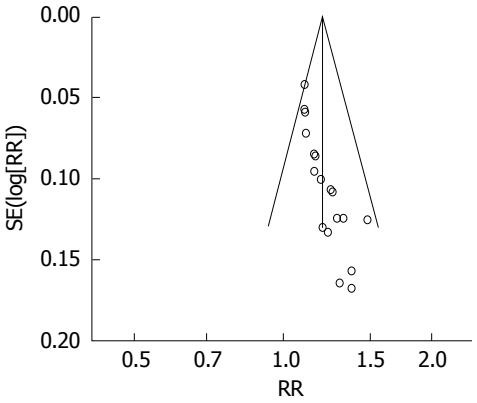


图 2 纳入研究发表偏倚的漏斗图分析.

2.2 发表偏倚分析 18个研究在治疗结束后均采用总有效率作为疗效判定指标, 对所纳入的研究作漏斗图, 其图形较对称, 且主要集中在中部, 提示无明显发表偏倚(图2).

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率: 18个研究报告总有效率, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.59$; $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 联合用药提高总疗效1.20倍, 其差异有统计学意义(RR = 1.20, 95%CI: 1.15-1.26, $P<0.00001$)(图3A).

2.3.2 主要症状消失时间: 9个研究报告了腹部

创新盘点
本文在全面检索及严格评价的基础上, 全面评价了奥曲肽联合前列地尔治疗胰腺炎效果, 避免了各研究样本量较小的缺陷.

应用要点

目前, 仅少数医疗机构运用奥曲肽联合前列地尔治疗胰腺炎. 本文通过对纳入研究进行Meta分析, 肯定了联合用药的安全性及有效性, 为临床工作提供了一个新的选择.

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	n (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	干预措施		结局指标
			试验组	对照组	
赵光丽[7]2008	36/32	43/40	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)
曹慧颖等[8]2011	32/31	43/40	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)
陈宏超等[9]2010	24/18	23–55	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
陈世川[10]2012	17/19	34.7	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(4)
陈于兰等[11]2012	40/45	43.1/42.9	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
聂正义等[12]2012	27/26	44.8 ± 5.7/44.5 ± 6.8	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
周斌等[13]2012	24/24	48.45 ± 12.21/47.23 ± 11.98	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(7)
米婷婷[14]2014	38/38	48.6 ± 12.5	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(4)、(6)
钱进[15]2014	33/33	49.56 ± 4.74	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(4)、(6)
林裕豪[16]2014	30/29	46.6 ± 11.5	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(5)
魏俊霞[17]2014	19/19	47.1/42.6	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
张坤峰等[18]2014	51/47	45.2 ± 6.2/43.3 ± 5.4	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(5)
梅安辉等[19]2014	40/49	39 ± 1.2	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
袁一平[20]2014	31/31	44.51 ± 1.16/44.01 ± 1.21	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
黄勇[21]2015	37/35	39.2 ± 3.1	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
胡海波[22]2015	35/27	38.7 ± 4.2/39.4 ± 5.1	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
何云天[23]2015	55/55	48.2 ± 10.02/45.7 ± 12.4	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
张瑜等[24]2015	75/75	43.1 ± 3.3/43.3 ± 3.2	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(6)

T: 试验组; C: 对照组; (1): 总有效率; (2): 腹部症状缓解时间; (3): 腹部体征缓解时间; (4): 血淀粉酶恢复时间; (5): 并发症; (6): 平均住院时间; (7): 转手术率.

症状缓解时间, 各研究结果间有统计学异质性, 但无临床异质性(P = 0.0002; I^2 = 74%), 考虑误差来源可能与判断标准不统一、就诊时间、病情轻重有关, 故采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 试验组腹痛缓解时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25), P<0.00001](图3B).

2.3.3 腹部体征缓解时间: 7个研究报告腹部体征缓解时间, 各研究结果间无统计学异质性(P = 0.16; I^2 = 36%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 实验组腹部体征缓解时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30), P<0.00001](图3C).

2.3.4 血淀粉酶恢复正常时间: 9个研究报告血淀粉酶恢复正常时间, 各研究结果间无统计学异质性(P = 0.50; I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 实验组血淀粉酶恢复正常时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76), P<0.00001](图3D).

2.3.5 并发症发生率: 5个研究报告并发症发生情况, 各研究结果间无统计学异质性(P = 0.95; I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 联合用药降低并发症发生率0.30倍, 其差异有统计学意义(RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69, P = 0.005)(图3E).

2.3.6 平均住院时间: 3个研究报告平均住院时间, 各研究结果间有统计学异质性(P<0.00001; I^2 = 97%), 考虑患者间病情的轻重程度、诊治及时程度不一、患者经济水平等因素相关, 故

表 2 纳入文献的质量评价

纳入研究	随机分配	隐藏方案	盲法	研究数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚	质量等级
赵光丽[7]2008	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
曹慧颖等[8]2011	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈宏超等[9]2010	随机数字表	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈世川[10]2012	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈于兰等[11]2012	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
聂正义等[12]2012	数字随机法	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
周斌等[13]2012	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
米婷婷[14]2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
钱进[15]2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
林裕豪[16]2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
魏俊霞[17]2014	提及随机	不清楚	双盲	是	否	不清楚	B级
张坤峰等[18]2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
梅安辉等[19]2014	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
袁一平[20]2014	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
黄勇[21]2015	提及随机	不清楚	双盲	是	否	不清楚	B级
胡海波[22]2015	随机数字表	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
何云天[23]2015	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
张瑜等[24]2015	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级

采用随机效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 实验组平均住院时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29), P = 0.00002](图3F).

2.3.7 转手术率: 3个研究报告转手术率, 各研究结果间无统计学异质性(P = 0.97; I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 联合用药转手术率较对照组低, 但其差异无统计学意义(RR = 0.26, 95%CI: 0.06-1.09, P = 0.07)(图3G).

3 讨论

正常情况下, 胰腺腺泡细胞内酶蛋白的形成与分泌处于与细胞质隔绝状态. 胰酶在进入十二指肠前, 均处于无活性或者微活性的酶原形式. 正常情况下, 正常胰管具有黏膜屏障作用, 可以抵挡少量蛋白酶的消化. 任何原因所致酶原异常激活, 胰腺导管的通透性增加, 可导致胰腺自身消化, 形成胰腺炎. 近年来的相关研究提示, AP胰腺组织的损伤过程中, 产生一系列炎性介质, 如肿瘤坏死因子、血小板活化因子、白介素等[25], 这些炎性介质和血管活性物质如NO、血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)等导致胰腺微循环障碍. 胰蛋白酶、炎性介质、血管活性物质等物质共同作用导致全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭[26].

奥曲肽是人工合成的生长抑素的八肽衍生物, 药物效应为天然生长抑素的4-8倍, 其可以抑制胃及胰腺分泌, 使胰液量、碳酸氢盐和消化酶分泌减少, 抑制上述物质在肠内的重吸收, 并抑制胰酶活性和磷脂酶A2的活性、降低胰管内压、消除坏死性毒素、促进肠道水和电解质吸收、松弛Oddi括约肌等[27-29]. 前列地尔是一种前列腺素E1脂微球载体制剂,是一种强扩张血管药物, 使血管平滑肌扩张, 改善胰腺微循环; 具有抑制多种外源性及内源性刺激引起的胰腺分泌功能, 稳定溶酶体膜, 抑制胰酶的释放; 此外, 他可保持体内TXA_2/PGI_2平衡的功能, 抑制TXA_2释放, 抑制血小板聚集, 防止血栓形成. 在AP的多种并发症中, 通过扩张肾血管,增加血流量, 抑制炎症细胞浸润从而改善急性器官功能损害[30-33]. 因此, 奥曲肽和前列地尔可以从不同的方面对AP起治疗和抑制其进一步恶化的作用.

Meta分析是指针对某具体问题, 将多个独立、可以合成的临床研究综合起来进行定量分析, 以具备统计学研究所需要的样本量, 因此, Meta分析对以往的研究结果给予更客观、综合的反映. 本研究共系统回顾了18篇随机对照试验, 共1277例受试者, 结果显示, 奥曲肽与

名词解释

胰腺微循环: 组成胰腺组织的基本单位为胰腺小叶, 胰腺小叶通常由多独支小叶内动脉供给血液, 分支间通常无吻合存在, 属终末动脉. 胰腺组织包含内外分泌部, 血液由从内分泌部向流向外分泌部, 内分泌部优于外分泌部得到血供, 因此, 胰腺腺泡细胞更容易受到缺血损害.

同行评价

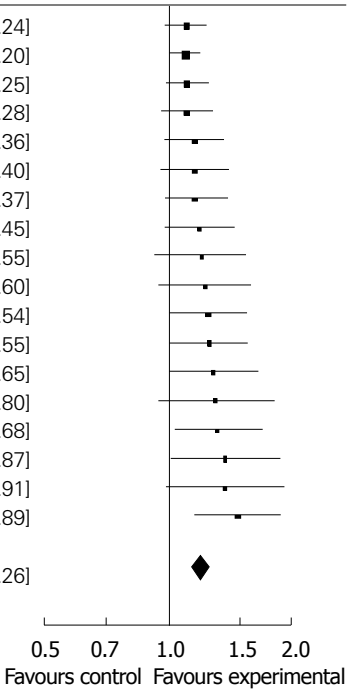
本文研究奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析，选择发表奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的文献，选题明确，有一定的临床意义.

A

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Risk Ratio M-H,Fixed,95%CI
何云天[23]2015	53	55	48	55	9.6	1.10[0.99, 1.24]
张瑜等[24]2015	74	75	67	75	13.4	1.10[1.02, 1.20]
梅安辉等[19]2014	39	40	43	49	7.7	1.11[0.99, 1.25]
曹慧颖等[8]2011	35	36	28	32	5.9	1.11[0.96, 1.28]
赵光丽[7]2008	31	31	26	31	5.3	1.16[0.98, 1.36]
陈于兰等[11]2012	36	40	35	45	6.6	1.16[0.96, 1.40]
米婷婷[14]2014	36	38	31	38	6.2	1.16[0.98, 1.37]
钱进[15]2014	31	33	26	33	5.2	1.19[0.98, 1.45]
魏俊霞[17]2014	18	19	15	19	3.0	1.20[0.93, 1.55]
陈宏超等[9]2010	23	24	14	18	3.2	1.23[0.95, 1.60]
胡海波[22]2015	34	35	21	27	4.7	1.25[1.01, 1.54]
张坤峰等[18]2014	45	51	33	47	6.9	1.26[1.02, 1.55]
林裕豪[16]2014	28	30	21	29	4.3	1.29[1.01, 1.65]
聂正义等[12]2012	23	27	17	26	3.5	1.30[0.95, 1.80]
袁一平[20]2014	29	31	22	31	4.4	1.32[1.03, 1.68]
周斌等[13]2012	22	24	16	24	3.2	1.38[1.01, 1.87]
陈世川[10]2012	16	17	13	19	2.4	1.38[0.99, 1.91]
黄勇[21]2015	36	37	23	35	4.7	1.48[1.16, 1.89]
Total(95%CI)		644		633	100.0	1.20[1.15, 1.26]
Total events	609		499			

Heterogeneity: Chi^2 = 15.14, df = 17(P = 0.59); I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 8.10(P<0.00001)

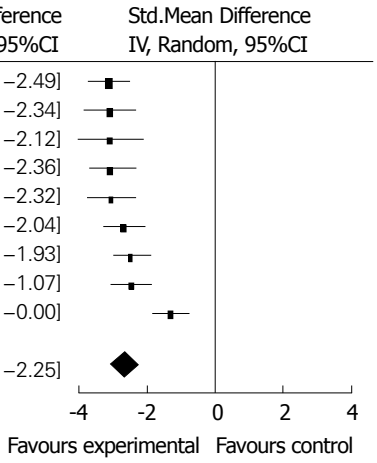


B

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight (%)	Std.Mean Difference IV, Random, 95%CI
陈于兰等[11]2012	4.00	1.20	40	9.20	1.00	45	11.5	−3.14[−3.70, −2.49]
袁一平[20]2014	0.50	0.41	31	4.95	0.51	31	10.5	−3.09[−3.05, −2.34]
魏俊霞[17]2014	4.00	1.50	19	9.20	1.60	19	0.7	−3.09[−4.06, −2.12]
赵光丽[7]2008	0.50	0.40	36	4.90	0.50	32	10.0	−3.00[−3.79, −2.36]
曹慧颖等[8]2011	0.20	0.40	32	4.50	0.50	31	10.6	−3.06[−3.00, −2.32]
黄勇[21]2015	0.10	0.30	37	4.90	0.90	35	11.5	−2.69[−3.33, −2.04]
梅安辉等[19]2014	0.10	0.30	40	4.50	0.70	49	12.2	−2.49[−3.05, −1.93]
米婷婷[14]2014	1.00	0.20	30	1.00	0.20	30	11.0	−2.47[−3.00, −1.07]
钱进[15]2014	4.42	1.07	33	9.04	4.46	33	12.4	−1.34[−1.07, −0.00]
Total(95%CI)			306			313	100.0	−2.68[−3.11, −2.25]

Heterogeneity: Tau^2 = 0.32, Chi^2 = 30.22, df = 0(P = 0.0002); I^2 = 74%

Test for overall effect: Z = 12.15 (P<0.00001)

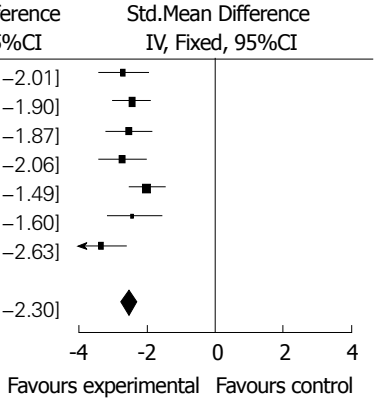


C

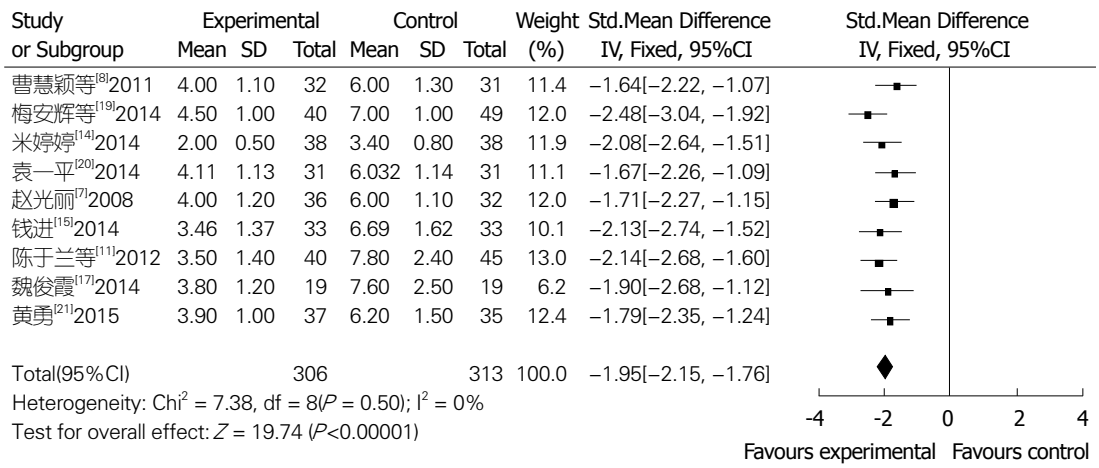
Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight (%)	Std.Mean Difference IV, Fixed, 95%CI
曹慧颖等[8]2011	3.70	0.60	32	5.10	0.40	31	12.6	−2.70[−3.40, −2.01]
梅安辉等[19]2014	3.60	0.70	40	5.20	0.60	49	19.5	−2.45[−3.01, −1.90]
袁一平[20]2014	3.92	0.74	31	5.52	0.47	31	13.1	−2.55[−3.23, −1.87]
赵光丽[7]2008	3.90	0.70	36	5.50	0.40	32	13.5	−2.73[−3.10, −2.06]
陈于兰等[11]2012	4.10	1.70	40	8.50	2.50	45	21.8	−2.02[−2.54, −1.49]
魏俊霞[17]2014	4.10	1.40	19	8.90	2.30	19	8.1	−2.47[−3.33, −1.60]
黄勇[21]2015	3.60	0.50	37	5.30	0.50	35	11.4	−3.36[−4.09, −2.63]
Total(95%CI)			235			242	100.0	−2.54[−2.79, −2.30]

Heterogeneity: Chi^2 = 9.32, df = 6(P = 0.16); I^2 = 36%

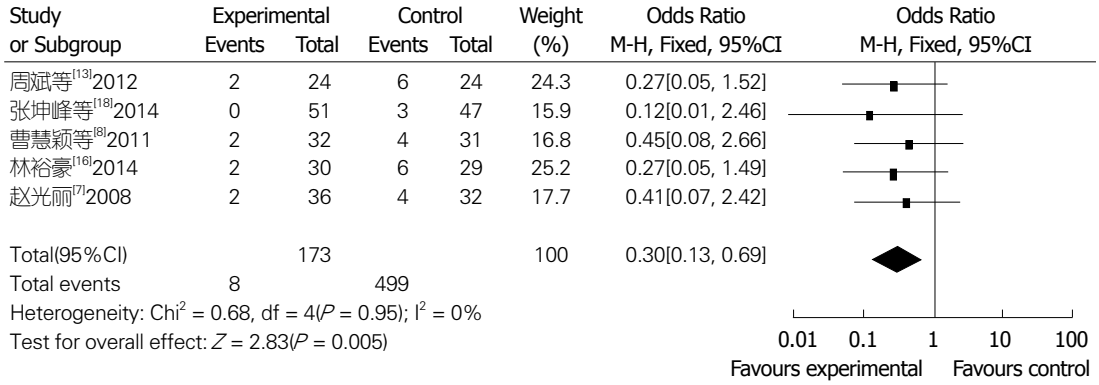
Test for overall effect: Z = 20.25 (P<0.00001)



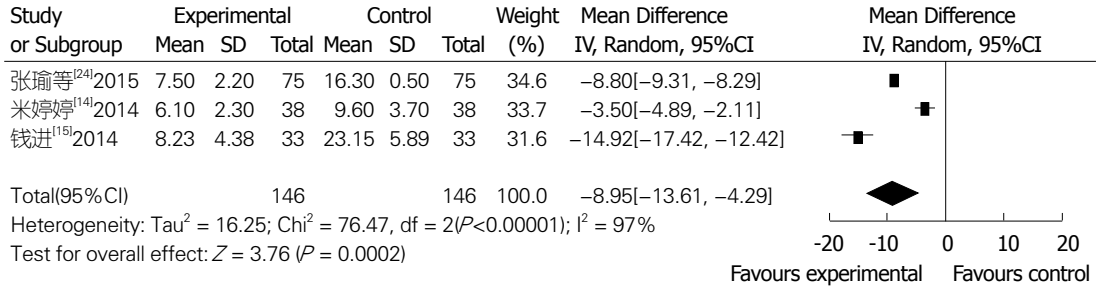
D



E



F



G

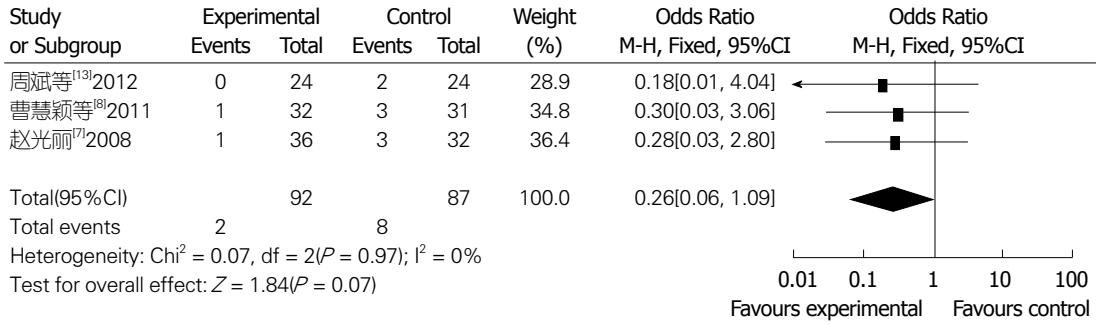


图 3 治疗后两组相关指标比较的Meta分析. A: 总有效率; B: 腹部症状缓解时间; C: 腹部体征缓解时间; D: 血淀粉酶恢复正常时间; E: 并发症发生率; F: 平均住院时间. G: 转手术率.

前列地尔联合应用于治疗AP时, 在总有效率、腹部症状缓解时间、腹部体征缓解时间、血淀粉酶恢复正常、平均住院时间都优于单用奥曲肽治疗, 且差异具有统计学意义.

本研究根据设定的纳入标准对18篇文献进行了Meta分析, 这18篇文献提供了详细的基线资料, 且文献[5-14,16-18]进行了基线数据的可比性检验(P>0.05), 故试验组与对照组具有可比

性. 但是本研究仍存在以下不足: (1)纳入研究18个研究中只有3篇报道了使用随机数字表, 所有研究都不清楚有无隐藏方案, 仅2篇报道运用双盲, 文献质量均为B级; (2)虽然在PubMed数据库中检索文献, 但无相关研究, 导致所有纳入研究均为国内研究, 存在较大的语种偏倚, 可能影响Meta分析的结论及外推性; (3)临床上, 重症AP和轻症AP在病情进展、预后等存在显著差异, 因此, 药物的疗效及安全性评价应将重症和轻症AP进行亚组分析, 纳入研究中仅有极少数试验能提供相关数据, 故不能进行Meta分析; (4)个别文献的原始样本量较小, 个别研究的测定指标少,也对本研究的评价结果产生影响, 削弱了其论证力度; (5)所有资料均采用已发表研究, 缺乏灰色文献, 可能存在文献选择性偏倚.

总之, 在常规治疗的基础上, 奥曲肽联合前列地尔治疗AP优于单用奥曲肽治疗, 因此, 奥曲肽联合前列地尔治疗AP值得在临床上进一步推广. 针对此研究中发现的问题, 建议在今后开展更多高质量大样本的RCT对其疗效性进行进一步验证.

4 参考文献

1 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
2 吴东, 芦波, 杨红, 李景南, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎三分类的单中心探索研究. 中华内科杂志 2014; 53: 937-940
3 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华消化杂志 2004; 24: 190
4 张圣道, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治原则草案. 中华外科杂志 2001; 39: 963-964
5 Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009 Accessed 18 May 2009. Available from: http: //www.cochrane-handbook.org/
6 Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316: 61-66 [PMID: 9451274]
7 赵光丽. 奥曲肽与前列地尔联合治疗急性胰腺炎疗效观察. 牡丹江医学院学报 2008; 29: 46-47
8 曹慧颖, 邵鹏, 石金升. 前列地尔联合奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效观察. 河北医科大学学报 2011; 32: 937-939
9 陈宏超, 梁倩萍, 方立峰. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察. 实用临床医药杂志 2010; 14: 34-36
10 陈世川. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床疗效分析. 现代预防医学 2012; 39: 238-239
11 陈于兰, 陈于祥, 杨勇. 85例高脂血症性急性胰腺炎的临床治疗分析. 局解手术学杂志 2012; 21: 303-304
12 聂正义, 魏文霞. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的疗效观察. 中国保健营养(下旬刊) 2012; 22: 2806
13 周斌, 孔爱民. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的临床研究. 当代医学 2012; 18: 101-102
14 米婷婷. 奥曲肽联合前列地尔在急性胰腺炎临床治疗中的疗效分析. 中国保健营养(中旬刊) 2014; 24: 2602
15 钱进. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎33例效果观察. 交通医学 2014; 28: 138-139
16 林裕豪. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎临床效果观察. 延边医学 2014; 9: 99-100
17 魏俊霞. 38例高脂血症性急性胰腺炎的临床治疗分析. 中国医药指南 2014; 12: 220-221
18 张坤峰, 郑向东, 李凡, 闫怀香. 急性胰腺炎采用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床疗效观察. 药物与人 2014; 27: 120
19 梅安辉, 周光丽. 急性胰腺炎应用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床分析. 大家健康(学术版) 2014; 8: 170
20 袁一平. 急性胰腺炎采用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床观察. 现代妇女: 医学前沿 2014; (11): I15-I16
21 黄勇. 奥曲肽与前列地尔联合治疗急性胰腺炎的效果观察. 当代医学 2015; 21: 128-129
22 胡海波. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的临床疗效. 中国医药指南 2015; 13: 6-7
23 何云天. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎临床疗效观察. 数理医药学杂志 2015; 28: 1032-1033
24 张瑜, 刘阳成, 冯娅. 奥曲肽联合前列地尔在急性胰腺炎临床治疗中的疗效观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 111-112
25 Liu LR, Xia SH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 539-545 [PMID: 16489665 DOI: 10.3748/wjg.v12.i4.539]
26 Sha H, Ma Q, Jha RK. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis. *Med Hypotheses* 2009; 72: 180-182 [PMID: 18938042 DOI: 10.1016/j.mehy.2008.09.007]
27 Güler O, Akturan S, Kisli E, Dolapçi I, Caydere M, Akova A. Acute pancreatitis, bacterial translocation, and different octreotide regimens: an experimental study. *Surg Today* 2009; 39: 876-883 [PMID: 19784727 DOI: 10.1007/s00595-009-3972-2]
28 Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 264-286 [PMID: 18333137 DOI: 10.1080/13651820500467358]
29 Di Francesco V, Angelini G, Bovo P, Casarini MB, Filippini M, Vaona B, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Cavallini G. Effect of octreotide on sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis: a manometric study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2392-2396 [PMID: 9011448 DOI: 10.1007/BF02100133]
30 Soares BL, Freitas MA, Montero EF, Pitta GB, Miranda F. Alprostadil attenuates inflammatory aspects and leucocytes adhesion on renal ischemia and reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras* 2014; 29 Suppl 2: 55-60 [PMID: 25229516 DOI: 10.1590/S0102-86502014001400011]
31 Huk I, Brovkovych V, Nanobashvili J, Neumayer C, Polterauer P, Prager M, Patton S, Malinski T. Prostaglandin E1 reduces ischemia/reperfusion injury by normalizing nitric oxide and superoxide release. *Shock* 2000; 14: 234-242 [PMID: 10947172 DOI: 10.1097/00024382-200014020-00026]

32 Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin E1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 316-321 [PMID: 11562038]
33 Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 8-15 [PMID: 12494264 DOI: 10.1007/s00395-003-0383-1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3128

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3128-3134
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展

邓力珲, 夏 庆

背景资料
微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类非编码的转录后调节的小RNA分子, 参与机体生长发育过程以及多种疾病发生过程. 近年来的研究资料显示, miRNAs参与了急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的疾病过程, 但miRNAs在AP中的作用尚不明确, 需要深入研究.

邓力珲, 夏庆, 四川大学华西医院中西医结合科 四川省成都市 610041

邓力珲, 助理研究员, 主要从事重症急性胰腺炎的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300358; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20130181120050.

作者贡献分布: 本文综述由邓力珲完成; 夏庆审校.

通讯作者: 夏庆, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院中西医结合科.
xiaqing@medmail.com.cn
电话: 028-85423373

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

MicroRNAs in acute pancreatitis

Li-Hui Deng, Qing Xia

Li-Hui Deng, Qing Xia, Department of Integrated Traditional and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300358; Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20130181120050.

Correspondence to: Qing Xia, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. xiaqing@medmail.com.cn

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract
Acute pancreatitis is an acute inflammatory condition of the pancreas that can develop into a complicated clinical course with severe local and systemic complications, resulting in a prolonged clinical course with considerable mortality. MicroRNAs (miRNAs), a class of small non-coding RNA molecules that negatively regulate gene expression, have potential value in clinical research and biomarker discovery. In recent years, accumulating evidence suggests that miRNAs may act as potential biomarkers for pancreatic tissue injury, and much attention has been paid to those miRNAs involved in acute pancreatitis. However, the role of miRNAs in acute pancreatitis has been validated in very few clinical studies. A better understanding of the role that miRNAs play in acute pancreatitis can lead to the development of new diagnostic and prognostic tools for future clinical applications.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute pancreatitis; Biomarker; MicroRNA; Gene expression regulation; Pancreatic injury

Deng LH, Xia Q. MicroRNAs in acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3128-3134
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3128.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3128

摘要
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的胰腺外分泌腺急性炎症性疾病, 可引起严重的局部和全身并发症, 死亡率高. 微小

同行评议者
梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 张淑坤, 副研究员, 南开医院急腹症研究所 细胞及分子生物学实验室

RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码的转录后调控因子, 随着miRNA研究的深入, 多项研究显示miRNA参与机体生长发育过程以及多种疾病发生过程. miRNA在AP发病过程中的作用尚不明确. 本文总结近年来的研究结果, 对AP与相关miRNA的研究进展作一综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性胰腺炎; 生物标志物; 微小RNA; 基因表达调控; 胰腺损伤

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制不明, 早期预警疾病的严重程度可能改善预后降低病死率. 近年来的研究显示, 微小RNA参与了胰腺损伤和AP的发病过程, 在AP的发生和发展过程中起到重要作用.

邓力珲, 夏庆. MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3128-3134 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3128.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3128

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺外分泌腺的急性炎症性疾病, 目前该病发病机制仍未完全明了, 还没有特异性治疗方法, 一旦发展为重症急性胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP), 病死率高达36%-50%, 给个人家庭和社会造成了巨大的经济和心理负担[1,2]. 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类约由19-24个核苷酸组成的内源性非编码单链RNA分子, 抑制mRNA的翻译过程最终阻断蛋白质合成[3]. 诸多研究表明miRNA参与机体生长发育以及多种疾病发生过程. 近年来的研究资料显示, miRNA参与了AP的发病机制, 可能作为胰腺炎的生物标志物.

1 miRNA的生物合成、作用机制和功能

1993年Lee等[4]在秀隐杆线虫发育的研究中首次发现了控制细胞发育时序的长度约为22 nt的小分子miRNA Lin-4, Reinhart等[5]在线虫中发现另一种调控发育时序的miRNA let-7, 研究发现miRNA广泛存在各自动物、植物和病毒中, 随后miRNA逐步受到关注.

miRNA由基因组DNA在RNA聚合酶Ⅱ用下转录为pri-miRNA, 经RNA聚合酶Ⅲ剪切为约70 nt的具有茎环结构的pre-miRNA, 再通过exportin-5由细胞核转运至细胞质, 在胞质中由RNaseⅡ核酸酶Dicer酶切断pre-miRNA的末端袢环, 形成19-24个核苷酸组成的成熟miRNA[6-13]. 成熟的miRNA整合到RNA诱导的基因沉默复合物(RNA induced silencing complex)中, 该复合体能够结合至靶mRNA上, 或阻碍了该基因的翻译, 或引起基因的降解, 最终抑制靶基因表达阻碍蛋白的合成.

由于miRNA在基因表达调控方面起重要作用, 参与生命体的个体发育、细胞分化、增殖、凋亡、病毒侵染和炎症反应等生命过程[14]. 同时miRNA的表达失调可以引起人类多种疾病, 在疾病的诊断、治疗和指导预后中发挥重要的调控作用[15-18].

2 外周血循环中的miRNA

近年来研究发现miRNA具有组织特异性[19-22], 除此之外, miRNA在血液、尿液、唾液、眼泪、胸水、支气管灌洗液、脑脊髓液等不同的细胞外体液中均可稳定表达[23,24]. 2007年, Lawrie等[25]首次检测到了血循环中的miRNA. miRNAs进入体内循环的机制尚不清楚, 目前认为循环中的miRNAs并不是单纯的细胞溶解产物, 可能是包裹于微粒体内或简单的由argonaute 2或nucleophosmin保护而防止其发生降解[26-28]. 循环miRNA表达稳定, RNA酶、高温、极低或极高的pH环境等处理条件, 长时间储存以及多次冻融均不会影响其表达的含量[29]. 越来越多的研究支持循环miRNA成为新一类生物标志物, 例如, 风湿性关节炎患者, 即便抗环瓜氨酸多肽抗体阴性, 血浆miR-24和miR-125a-5p也可以作为潜在的诊断标志物; 心血管疾病患者血循环中miR-1和miR-133a主要来源于受损的心肌, 可作为心肌细胞死亡的标志物[30]; 血清miRNA-146a和miR-223可以作为脓毒血症的新标志物, 具有高特异性和敏感性[31]; 循环miR-323-3p可作为异位妊娠的标志物[32]; 大量研究认为循环miRNA鉴别病变的良恶性质、早期诊断恶性肿瘤、鉴别恶性肿瘤的组织来源、预测肿瘤病变的预后, 甚至筛查化疗的敏感性指导临床诊疗方案[33-40].

3 miRNA与AP的研究进展

AP的具体发病机制还没有完全明确, miRNA这

研发前沿

miRNAs具有组织特异性, 还可在细胞外体液中稳定表达, 循环miRNAs成为新一类生物标志物, 已成为研究的热点. 目前已在AP患者的血清中筛选及检测到一些能够预测AP严重程度的miRNAs.

相关报道
大量文献报道miRNA参与生命体的个体发育、细胞分化、增殖、凋亡、病毒侵染和炎症反应等生命过程, 在疾病的诊断、治疗和指导预后中发挥重要的调控作用, miRNAs也参与了胰腺损伤和AP的发病过程.

一类小分子在整个疾病过程中作用也所知甚少. 随着对胰腺中miRNA认识的深入, 越来越多的研究者开始着手研究miRNA与AP的关系.

3.1 miRNAs在胰腺损伤和AP中的作用 miR-216(包括高度同源的miR-216a和miR-216b)是胰腺组织特异性表达的miRNA[41-44], 当组织受损伤时, 组织特异性miRNA释放入血, 因此可作为组织损伤的标志物. Kong等[45]检测SD大鼠的多种组织器官后发现, miR-216a在胰腺中的表达量最高, 提示miR-216a在胰腺组织中特异性表达, 精氨酸诱导的AP大鼠血清中miR-216a表达增高, 优于淀粉酶、脂肪酶等生化指标, 可作为胰腺损伤检测的特异性标志物. 该观点被Endo等[46]的研究结果进一步证实. Usborne等[47]分别用雨蛙肽和1-氰基-2-羟基-3-丁烯(cyanohydroxybutene)引起大鼠外分泌胰腺损伤模型中发现miR-216a在胰腺损伤后的24 h达高峰, 是AP的潜在标志物. Goodwin等[48]分别在大鼠和小鼠中使用雨蛙肽、*L*-精氨酸和胰管结扎三种经典造模方式, 虽然在不同模型中血清miRNA-216a表达有差异, 但其还是能较好的反映胰腺损伤. Zhang等[49]研究发现转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)刺激大鼠胰腺腺泡细胞株后可引起剂量依赖性miRNA-216a升高, TGF-β抑制剂可显著降低胰腺组织和血清中的miRNA-216a的表达量, 同时发现miRNA-216a通过作用于PTEN和Smad7参与AP病机过程中的PI3K/Akt信号通路和TGF-β通路. 王春全等[50]对60例患AP患者的外周血样本进行检测发现其外周血细胞miR-216a的表达显著高于健康对照者, 提示miRNA可作为AP的诊断依据之一. 值得提出的是, Blenkiron等[51]在AP模型大鼠的肠系膜淋巴结中检测到miR-216a, -375, -217, -148a等7个miRNAs在AP大鼠肠系膜淋巴结有所增加, 且上调程度与AP严重程度呈正相关; 在临床研究中, 血浆miR-216a在轻症和中度AP患者中都显著升高. 该研究首次证明miRNA稳定存在于AP大鼠血液和淋巴结中, AP患者血循环中也存在特定miRNA的改变, 提出miRNA可被探索作为AP新的生物标志物.

除了miR-216, 一些文献报道了其他miRNAs在AP动物中的作用. Tian等[52]观察到SAP过度的炎症反应导致肿瘤坏死因子α等炎症因子过度释放, 诱导肠上皮miR-155过度表达, 使*RhoA*基因转录后表达失调而抑制RhoA蛋白合成, 从而下调紧密黏连蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)和E-钙黏蛋白(E-cadherin, ED)的表达, 这两种蛋白是AJC的重要组成部分, 过程最终导致SAP肠屏障功能障碍. miR-19b在ANP大鼠和TLC-S处理的AR42J细胞中miR-19b 表达升高, 其表达升高与胰腺腺泡细胞坏死的程度相关, 其表达确实可降低腺泡细胞坏死率[53]. miR-9的表达与胰腺纤维化呈正相关, 提示miR-9可作为AP转化为慢性胰腺炎的标志物, 参与AP的转归[54]. 血清miRNA可作为早期筛选AP中胰腺上皮内瘤变等良性肿瘤的生物标志物[55].

3.2 miRNA调控腺泡细胞凋亡与自噬 秦涛等[56]在大鼠AP凋亡相关miRNA表达谱的研究中发现, 其中有5条miRNA上调, 有3条miRNA下调. 付强等[57]用miRNA芯片技术筛选出miR-19b、miR-15b、miR-92、miR-99b、miR-363、miR-135a、miR-22、miR-614等八种可能与AP腺泡细胞凋亡相关的miRNA. Qin等[58]在轻度水肿性胰腺炎小鼠模型中发现, AP胰腺组织中miR-22和miR-135a在胰腺组织中表达显著升高, 上调的miR-22和miR-135a分别通过抑制ErbB3和Ptk2的表达来促进腺泡细胞的凋亡,从而在轻症AP中起到保护作用.

miRNAs调节自噬相关基因的表达参与维持自噬的过程[59], 饥饿诱导AR42J细胞建立胰腺腺泡细胞自噬模型, 用miRNA芯片检测到10个差异表达miRNAs, 生物信息学分析预测miRNAs的靶基因, 分析差异表达miRNA的功能. 结果显示仅仅有miR-148b-3p表达下调, 预测593个靶基因, 为自噬推动的AP发病机制与治疗提供了新的靶向. miR-141直接抑制小鼠hepal-6细胞HMGB1表达, 精氨酸AP体内模型中miR-141调节自噬下游蛋白Beclin-1表达, 减少自噬体和自噬溶酶体的形成, 降低LC3-Ⅱ水平, 升高自噬负调节蛋白p62, miR-141或可为AP的治疗提供基因治疗的新靶点[60]. miR-21与AP腺泡细胞损伤和坏死性凋亡有关, miR-21基因缺失能保护雨蛙肽或精氨酸诱导的小鼠AP, 降低TNF导致的全身炎症反应综合征, miR-21能负性调节肿瘤抑制基因相关的死亡受体调节的体内凋亡通路而增强细胞坏死, 可能作为阻断胰腺病理性坏死的治疗靶点[61].

3.3 血清miRNA作为预测AP的生物标志物 在

不同程度AP患者的外周血中发现, 血清miR-92b, miR-10a, 和miR-7在AP患者中表达降低, 可能有助于早期诊断AP, 并且miR-551b-5p可以作为预测AP严重性的潜在标志物[62]. 研究[63]发现高甘油三酯血症AP患者血清miR-24-3p, 361-5p, 246和222-3p显著升高, miR-181a-5p显著性下调, 这5个miRNA在区分重症AP与中度重症AP方面均显示较好的敏感性和特异性, 其中尤以miR-181a-5p最为显著; miR-181a-5p是唯一表达下调的miRNA, 与甘油三酯、总胆固醇和空腹血糖呈负相关, 而与钙离子呈正相关, 这些研究数据表明血清miRNA具有很好的HTAP生物标志物的潜力. 还有研究[64]检测到AP患者血清miR-126-5p, -148a-3p, -216a-5p, -551b-5p, 以及miR-375的表达, 结果显示miR-126-5p和miR-551b-5p能够预测AP的严重程度.

4 展望

将miRNAs应用于AP的早期诊断, 研究AP及其并发症的发生机制, 为AP的治疗提供新的治疗途径. 通过调节miRNAs的表达研究调控相关蛋白表达, 也将是一种新型治疗手段. 更多或更大样本量的临床研究需要进行来进一步证实miRNA在临床早期预测AP病情严重程度中的价值, 可能在临床应用中会有良好的发展前景, 带来生物标志物领域的新变革.

5 结论

探索无创、简便、准确可靠的预测病情方式, 早期及时筛选出真正危重的患者, 采取积极的救治方法和手段, 对于降低SAP总体病死率具有十分重要的意义. miRNAs在AP中表现出异常表达, 而这些异常表达的 miRNAs 可能在疾病的临床诊断中有重要作用, 同时具备成为疾病生物标志物的潜力, 可以用于预测AP的严重程度或预后.

6 参考文献

1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-115; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]

2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]

3 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]

4 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]

5 Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans. *Nature* 2000; 403: 901-906 [PMID: 10706289]

6 Zeng Y, Cullen BR. Efficient processing of primary microRNA hairpins by Drosha requires flanking nonstructured RNA sequences. *J Biol Chem* 2005; 280: 27595-27603 [PMID: 15932881]

7 Tomari Y, Du T, Zamore PD. Sorting of Drosophila small silencing RNAs. *Cell* 2007; 130: 299-308 [PMID: 17662944]

8 Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, Dorsett Y, Teng G, Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 2004; 15: 185-197 [PMID: 15260970]

9 Liu J, Carmell MA, Rivas FV, Marsden CG, Thomson JM, Song JJ, Hammond SM, Joshua-Tor L, Hannon GJ. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi. *Science* 2004; 305: 1437-1441 [PMID: 15284456]

10 Hutvágner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001; 293: 834-838 [PMID: 11452083]

11 Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors. *Mol Cell* 2004; 16: 861-865 [PMID: 15610730]

12 Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, Norman J, Cooch N, Nishikura K, Shiekhattar R. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature* 2005; 436: 740-744 [PMID: 15973356]

13 Agrawal N, Dasaradhi PV, Mohmmed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67: 657-685 [PMID: 14665679]

14 Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11: 441-450 [PMID: 17011485]

15 Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, Croce CM. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7024-7029 [PMID: 16641092]

16 Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, Xiao T, Schafer J, Lee ML, Schmittgen TD, Nana-Sinkam SP, Jarjoura D, Marsh CB. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One* 2008; 3: e3694 [PMID: 19002258 DOI: 10.1371/journal.pone.0003694]

17 Gandy SZ, Linnstaedt SD, Muralidhar S,

创新盘点

目前基础与临床研究结果支持循环miRNA成为新一类生物标志物. 研究发现, miRNA在各系统疾病中有表达谱变化, 其在胰腺炎中表达变化对疾病的诊断、病情严重程度预警、预后判断等方面有一定的意义.

应用要点

AP至今尚无特异性治疗. 发现调节AP发病的关键miRNAs, 或可找到AP的治疗靶点; 若能筛选鉴定出反映AP病情变化发展、预警重症患者的miRNAs, 则可作为疾病生物标志物开发转化应用, 有理论和实际意义.

Cashman KA, Rosenthal LJ, Casey JL. RNA editing of the human herpesvirus 8 kaposin transcript eliminates its transforming activity and is induced during lytic replication. *J Virol* 2007; 81: 13544-13551 [PMID: 17913828]

18 Macha MA, Seshacharyulu P, Krishn SR, Pai P, Rachagani S, Jain M, Batra SK. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker(s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5287-5297 [PMID: 24479799]

19 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caude A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656 [PMID: 18291553 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.019]

20 Tömböl Z, Szabó PM, Molnár V, Wiener Z, Tölgyesi G, Horányi J, Riesz P, Reismann P, Patócs A, Likó I, Gaillard RC, Falus A, Rácz K, Igaz P. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 895-906 [PMID: 19546168 DOI: 10.1677/ERC-09-0096]

21 Rosenberg MI, Georges SA, Asawachaicharn A, Analau E, Tapscott SJ. MyoD inhibits Fstl1 and Utrn expression by inducing transcription of miR-206. *J Cell Biol* 2006; 175: 77-85 [PMID: 17030984]

22 Beuvink I, Kolb FA, Budach W, Garnier A, Lange J, Natt F, Dengler U, Hall J, Filipowicz W, Weiler J. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e52 [PMID: 17355992]

23 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741 [PMID: 20847327 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405]

24 Molina-Pinelo S, Suárez R, Pastor MD, Nogal A, Márquez-Martín E, Martín-Juan J, Carnero A, Paz-Ares L. Association between the miRNA signatures in plasma and bronchoalveolar fluid in respiratory pathologies. *Dis Markers* 2012; 32: 221-230 [PMID: 22430188 DOI: 10.3233/DMA-2011-0882]

25 Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boultwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672-675 [PMID: 18318758 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x]

26 Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659 [PMID: 17486113]

27 Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5003-5008 [PMID: 21383194 DOI: 10.1073/pnas.1019055108]

28 Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 7248-7259 [PMID: 20615901 DOI: 10.1093/nar/gkq601]

29 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]

30 Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446-454 [PMID: 21642241 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958975]

31 Wang JF, Yu ML, Yu G, Bian JJ, Deng XM, Wan XJ, Zhu KM. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 184-188 [PMID: 20188071 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.145]

32 Zhao Z, Zhao Q, Warrick J, Lockwood CM, Woodworth A, Moley KH, Gronowski AM. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clin Chem* 2012; 58: 896-905 [PMID: 22395025 DOI: 10.1373/clinchem.2011.179283]

33 De Guire V, Robitaille R, Tétreault N, Guérin R, Ménard C, Bambace N, Sapieha P. Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases: promises and challenges. *Clin Biochem* 2013; 46: 846-860 [PMID: 23562576 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.015]

34 Li C, Li JF, Cai Q, Qiu QQ, Yan M, Liu BY, Zhu ZG. MiRNA-199a-3p: A potential circulating diagnostic biomarker for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 89-92 [PMID: 23733518 DOI: 10.1002/jso.23358]

35 Wang H, Tan G, Dong L, Cheng L, Li K, Wang Z, Luo H. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e34210 [PMID: 22523546 DOI: 10.1371/journal.pone.0034210]

36 Nair N, Kumar S, Gongora E, Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol Cell Biochem* 2013; 376: 33-40 [PMID: 23247724 DOI: 10.1007/s11010-012-1546-x]

37 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19: 92-105 [PMID: 18955434]

38 Murata K, Furu M, Yoshitomi H, Ishikawa M, Shibuya H, Hashimoto M, Imura Y, Fujii T, Ito H, Mimori T, Matsuda S. Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013; 8: e69118 [PMID: 23874885 DOI:

10.1371/journal.pone.0069118]
39 Kumar P, Dezso Z, MacKenzie C, Oestreicher J, Agoulnik S, Byrne M, Bernier F, Yanagimachi M, Aoshima K, Oda Y. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013; 8: e69807 [PMID: 23922807 DOI: 10.1371/journal.pone.0069807]
40 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
41 Sood P, Krek A, Zavolan M, Macino G, Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2746-2751 [PMID: 16477010]
42 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814]
43 Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA* 2005; 11: 241-247 [PMID: 15701730]
44 Shingara J, Keiger K, Shelton J, Laosinchai-Wolf W, Powers P, Conrad R, Brown D, Labourier E. An optimized isolation and labeling platform for accurate microRNA expression profiling. *RNA* 2005; 11: 1461-1470 [PMID: 16043497]
45 Kong XY, Du YQ, Li L, Liu JQ, Wang GK, Zhu JQ, Man XH, Gong YF, Xiao LN, Zheng YZ, Deng SX, Gu JJ, Li ZS. Plasma miR-216a as a potential marker of pancreatic injury in a rat model of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4599-4604 [PMID: 20857533 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4599]
46 Endo K, Weng H, Kito N, Fukushima Y, Iwai N. MiR-216a and miR-216b as markers for acute phased pancreatic injury. *Biomed Res* 2013; 34: 179-188 [PMID: 23995054]
47 Usborne AL, Smith AT, Engle SK, Watson DE, Sullivan JM, Walgren JL. Biomarkers of exocrine pancreatic injury in 2 rat acute pancreatitis models. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 195-203 [PMID: 24285669 DOI: 10.1177/0192623313512030]
48 Goodwin D, Rosenzweig B, Zhang J, Xu L, Stewart S, Thompson K, Rouse R. Evaluation of miR-216a and miR-217 as potential biomarkers of acute pancreatic injury in rats and mice. *Biomarkers* 2014; 19: 517-529 [PMID: 25059555 DOI: 10.3109/1354750X.2014.944217]
49 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)-β-induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF-β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]
50 王春全, 陈景祥, 杨进军, 唐小卿, 简华刚. miR-216a在急性胰腺炎患者外周血的表达及临床意义. 免疫学杂志 2013; 29: 47-49
51 Blenkiron C, Askelund KJ, Shanbhag ST, Chakraborty M, Petrov MS, Delahunt B, Windsor JA, Phillips AR. MicroRNAs in mesenteric lymph and plasma during acute pancreatitis. *Ann Surg* 2014; 260: 341-347 [PMID: 24509209 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000447]
52 Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8282-8291 [PMID: 24363519 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8282]
53 Hu MX, Zhang HW, Fu Q, Qin T, Liu CJ, Wang YZ, Tang Q, Chen YX. Functional role of MicroRNA-19b in acinar cell necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 221-225 [PMID: 27072966 DOI: 10.1007/s11596-016-1570-2]
54 韩非, 王春友, 章孟詹. 血浆miR-9在小鼠急性胰腺炎向慢性胰腺炎转化过程中的表达及意义. 中华实验外科杂志 2012; 29: 560-565
55 Hong X, Zhang J, Wu Q, Wang W, Ye AY, Song W, Dai H, Wang X, Wu F, You L, Wu W, Zhao Y. Challenges in detecting pre-malignant pancreatic lesions during acute pancreatitis using a serum microRNA assay: a study based on KrasG12D transgenic mice. *Oncotarget* 2016 Mar 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27009811 DOI: 10.18632/oncotarget.8148]
56 秦涛, 李杰, 张宏伟, 刘传江, 刘健康. 大鼠急性胰腺炎凋亡相关微小RNA表达谱分析. 中华实验外科杂志 2011; 28: 416-418
57 付强, 张宏伟, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 唐强, 王玉柱, 薛飞, 张莉. 微小RNA-92b在大鼠急性胰腺炎中对腺泡细胞凋亡的影响. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1672-167558
58 Qin T, Fu Q, Pan YF, Liu CJ, Wang YZ, Hu MX, Tang Q, Zhang HW. Expressions of miR-22 and miR-135a in acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 225-233 [PMID: 24710937]
59 Gao B, Wang D, Sun W, Meng X, Zhang W, Xue D. Differentially expressed microRNA identification and target gene function analysis in starvation-induced autophagy of AR42J pancreatic acinar cells. *Mol Med Rep* 2016; 14: 590-598 [PMID: 27175615 DOI: 10.3892/mmr.2016.5240]
60 Zhu H, Huang L, Zhu S, Li X, Li Z, Yu C, Yu X. Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in l-arginine-induced acute pancreatitis in vivo. *Pancreatology* 2016; 16: 337-346 [PMID: 27017485 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.004]
61 Ma X, Conklin DJ, Li F, Dai Z, Hua X, Li Y, Xu-Monette ZY, Young KH, Xiong W, Wysoczynski M, Sithu SD, Srivastava S, Bhatnagar A, Li Y. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7151 [PMID: 25990308 DOI: 10.1038/ncomms8151]
62 Liu P, Xia L, Zhang WL, Ke HJ, Su T, Deng LB, Chen YX, Lv NH. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 159-166 [PMID: 24854610 DOI: 10.1016/j.pan.2014.03.019]
63 An F, Zhan Q, Xia M, Jiang L, Lu G, Huang M, Guo J, Liu S. From moderately severe to severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis:

名词解释

miRNAs: 是一类约为19-24个核苷酸的内源性非编码单链RNA, 由70-90个碱基大小的单链前体pre-miRNA, 经Dicer加工产生为成熟miRNA, 诱导靶mRNA的翻译抑制或剪切降解.

同行评价
作者总结近年来AP与miRNA的基础与临床研究结果, 对深入研究AP的发病机制具有一定指导作用, 并有助于推动miRNA作为该疾病生物标志物的研究, 具有良好的科学意义和学术价值.

circulating miRNAs play role as potential biomarkers. *PLoS One* 2014; 9: e111058 [PMID: 25365448 DOI: 10.1371/journal.pone.0111058]
64 Kuśnierz-Cabala B, Nowak E, Sporek M, Kowalik A, Kuźniewski M, Enguita FJ, Stępień E. Serum levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 15: 344-351 [PMID: 26094040 DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.475]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3135

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3135-3141
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

B7-H1与胃肠道肿瘤

邓 瑞, 崔金元, 陶凯雄

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

邓瑞, 在读博士, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572413.

作者贡献分布: 本文综述由邓瑞与崔金元完成; 陶凯雄审校.

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科. tao_kaixiong@163.com
电话: 027-85351619

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer

Rui Deng, Jin-Yuan Cui, Kai-Xiong Tao

Rui Deng, Jin-Yuan Cui, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572413.

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

Immune evasion is a hallmark of cancer. Although cancer cells have been shown to be able to be recognized by T cells, host immune system fails to develop effective antitumor activity and tumor control. B7-H1, an immune inhibitory molecule, plays an important role in the immune evasion process. B7-H1 inhibits T cell immunity during immune priming and effector phases and is also implicated in intrinsic proliferation, apoptosis and migration of tumor cells. Targeting B7-H1 using blockade antibodies has generated immense antitumor activity in preclinical tumor models. Durable response for a variety of tumor types was also documented in clinical trials. Thus, B7-H1 targeted immune therapy offers a new line of tumor treatment. Gastrointestinal cancer is one of the leading causes of tumor morbidity. However, traditional therapy has not been able to effectively improve survival. This review will focus on the role of B7-H1 in immune evasion and the latest progression of the B7-H1 blockade immune therapy in gastrointestinal cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B7-H1; Immune evasion; Gastrointestinal cancer

Deng R, Cui JY, Tao KX. Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3135-3141 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3135.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3135

摘要

恶性肿瘤发生发展过程中会产生突变蛋白, 可作为抗原而被免疫系统识别. 然而机体往

背景资料
B7-H1是新近发现的B7抑制性共刺激分子家族的一员, 被认为是免疫调控的检查点(immune checkpoint). 由肿瘤疫苗等正向刺激肿瘤免疫, 到阻断免疫负调控节点, 是近年来肿瘤免疫研究的重大转变.

同行评议者
张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房; 蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科

研发前沿
针对B7-H1的阻断性抗体已被美国批准应用于晚期膀胱癌的治疗. 在胃肠道肿瘤患者中的临床试验结果显示出安全性, 以及不同亚群的肿瘤对治疗的反应有显著差异. 如何进行正确的疗效预测, 是目前研究的热点.

往难以产生有效控制肿瘤的免疫反应, 即形成所谓肿瘤的免疫逃逸状态. B7-H1是表达在免疫和肿瘤细胞中的B7家族分子, 被发现是维持免疫逃逸的重要机制. B7-H1作为共刺激分子, 能够在T细胞免疫起始和效应阶段下调抗肿瘤免疫反应; 又参与调节肿瘤细胞自身增殖、凋亡和侵袭等生物学行为. 阻断B7-H1, 在临床前肿瘤模型和临床试验中显现出巨大的抗肿瘤效应. B7-H1阻断可能为胃肠道肿瘤提供新的治疗途径. 本文就B7-H1参与肿瘤免疫逃逸的机制及在胃肠道肿瘤中的研究进展作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: B7-H1; **免疫逃逸**; **胃肠道肿瘤**

核心提示: B7-H1在肿瘤组织中高表达, 可抑制特异性T细胞应答效应和诱导T细胞凋亡, 形成肿瘤免疫逃逸状态. B7-H1还参与调节肿瘤细胞自身增殖、凋亡和侵袭等生物学行为. B7-H1阻断性单克隆抗体, 在临床试验中显现出巨大的抗肿瘤效应.

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄. B7-H1与胃肠道肿瘤. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3135-3141 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3135.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3135

0 引言

免疫逃逸是恶性肿瘤的标志性特征之一[1]. 尽管肿瘤能够产生被免疫系统识别的新生抗原, 有效的免疫应答与肿瘤控制却很少自然发生. 以激发正向肿瘤免疫应答为目的的免疫治疗手段, 如肿瘤抗原疫苗、树突状细胞疫苗和T细胞过继疗法尚未在实际应用中取得良好效果[2,3]. 近年理念的主要转变在于, 认识到肿瘤能够诱导形成抑制性免疫微环境, 而治疗应针对这种免疫抑制机制而开展[4]. 其中B7同源物1(B7 homolog 1, B7-H1)是B7共刺激分子家族的一员, 能够抑制T细胞免疫应答, 是T细胞免疫反应的“免疫检查点”[5]. B7-H1在免疫起始和效应阶段抑制T细胞活化. 阻断B7-H1的单克隆抗体在临床前模型和临床试验中展现出对多种晚期肿瘤的治疗效应, 有着巨大的应用前景[6].

胃肠道肿瘤是我国常见的肿瘤类型, 尤其是胃癌和结直肠癌, 发病率高, 晚期患者预后差[7,8]. 传统的治疗手段, 即手术和放化疗是主流方案, 然而对患者生存率的提高作用仍然有限[9,10]. B7-H1免疫疗法的出现, 为胃肠道肿瘤的治疗提供了新的途径. 本文将就B7-H1参与免疫逃逸的机制以及在胃癌和结直肠癌中的研究进展作一综述.

1 B7-H1参与免疫负调节

1.1 B7-H1的表达 *B7-H1*基因最初由对B7共刺激家族成员B7-1和B7-2的同源搜索而得到克隆, 表达一个含290个氨基酸的Ⅰ型跨膜蛋白. 其mRNA在心脏、骨骼肌、胎盘和肺广泛表达, 而蛋白质在正常组织中几乎无表达, 仅单核细胞来源的谱系组成性表达[11]. 但在多种肿瘤, 如肺、结肠、卵巢、黑色素瘤和胃癌组织中B7-H1广泛表达[12]. 干扰素γ(interferon γ, IFN-γ)是B7-H1表达的强诱导剂[11,13]. 研究认为, 肿瘤B7-H1的高表达代表了肿瘤对抗瘤免疫的适应性反应. 将黑色素瘤细胞种植在免疫功能健全小鼠皮下, 肿瘤细胞的B7-H1表达不久后即发生上调; 而种植在$CD8^+$ T细胞剔除或IFN-γ缺陷的小鼠中, B7-H1表达没有变化[14]. 黑色素瘤组织中, B7-H1阳性的肿瘤细胞总是与浸润的淋巴细胞相近, 且局部检测到IFN-γ的表达[15]. 这些结果提示, 肿瘤发展过程中, 先有$CD8^+$ T细胞浸润, 然后肿瘤微环境中IFN-γ上调了肿瘤B7-H1表达.

肿瘤中B7-H1的表达的预后价值有待探讨. 如果B7-H1代表了对预先存在的抗肿瘤活动的适应, 另一方面也提示抗肿瘤活性在早期则可能起到保护作用. 对56例转移性黑色素瘤患者的分析显示B7-H1表达的患者生存率较高[15]. 然而另一项研究中, B7-H1表达则是黑色素瘤患者预后不良的独立因素[16]. 一项包含了胃癌、结直肠癌和食管癌共2993例患者的Meta分析指出, 50%的肿瘤表达B7-H1, 是预后的危险因素[17].

1.2 B7-H1调节T细胞应答起始 尽管最初的研究显示B7-H1可以刺激T细胞增殖, 之后的大部分研究缺乏这种效应[12]. *B7-H1*基因敲除小鼠体内树突状细胞(dendritic cell, DC)和T细胞都显示较正常水平升高的刺激和活化能力, 还有自身免疫病的出现, 支持B7-H1起免疫抑制作用的观点[18]. 抗原提呈阶段, 在成熟DC上表达的B7-H1可为T细胞活化提供共抑

制性信号. B7-H1的受体之一, 程序死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)在T细胞活化早期即有表达. 成熟DC B7-H1与PD-1结合后, 可下调T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)在T细胞膜上的表达水平. 阻断B7-H1的作用后, DC刺激产生高反应性的、高增殖的T细胞[19]. 这项研究提示B7-H1在应答起始即可限制T细胞活化程度. 小鼠膀胱癌模型中, 转染入DC小干扰RNA来沉默B7-H1的表达, 能够使DC分泌高水平白介素12(interleukin 12, IL-12), 降低IL-10分泌, 增强DC刺激T细胞增殖的效应. 经此种DC刺激得到的细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)分泌更多的IFN-γ, 具有更强的细胞毒作用[20].

B7-H1的刺激有助于调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的产生[21]. B7-H1缺陷的抗原提呈细胞较正常抗原提呈细胞在转化生长因子β(translational growth factor β, TGF-β)作用下诱导Treg产生的能力下降. PD-L1(-/-)PD-L2(-/-) Rag(-/-)小鼠接受初始T细胞输注后, 相较Rag(-/-)小鼠转化为Treg的细胞数目降低了10倍[22]. TGF-β本身可上调B7-H1的表达, 进而诱导Treg的产生, 说明TGF-β与B7-H1具有协同作用[23].

B7-H1与T细胞PD-1结合后, 可诱导T细胞失能[24]. 用单克隆抗体阻断DC上B7-H1, 甚至可以重新激活失能T细胞, 使其活化增殖[25]. 这对于DC疫苗为基础的免疫疗法有重要意义.

1.3 B7-H1调节T细胞应答效应阶段 肿瘤抗原激发的免疫应答反应, 最终由效应细胞来完成. CTL是主要的效应细胞. 通过TCR识别特异性主要组织相容性复合体-抗原肽复合物, 在合适的共刺激信号和细胞因子作用下, CTL分泌颗粒酶、穿孔素和利用Fas配体杀伤肿瘤细胞. 大量研究证明, 肿瘤细胞高表达B7-H1, 而活化的T 细胞表达PD-1, B7-H1通过PD-1向效应T细胞传递抑制性信号. PD-1是一个免疫抑制性受体, *PD-1*基因敲除小鼠出现狼疮样肾炎、关节炎等自身免疫病的表型[26]. B7-H1与PD-1结合后, 可直接抑制TCR信号转导, 引起T细胞增殖和IL-2和IFN-γ的分泌水平下降[13].

B7-H1还可诱导T细胞凋亡. 体外实验中, 肿瘤细胞与抗原特异性$CD8^+$ T细胞克隆共培养, $CD8^+$ T细胞凋亡率在表达B7-H1的肿瘤细胞刺激下明显升高. 2C T细胞能够特异识别P815肿瘤细胞, 将活化的2C T细胞过继转移至种植有转染表达B7-H1的P815肿瘤小鼠和种植有不表达B7-H1的P815肿瘤小鼠, 前者缺乏2C T细胞的初始扩增现象, 且8 h后2C T细胞凋亡率明显升高[12].

肿瘤组织虽然发生$CD8^+$ T细胞浸润, 但其分泌细胞因子、细胞毒功能与正常效应T细胞相比却处于抑制状态, 类似于慢性感染中的耗竭状态(T cell exhaustion)[27,28]. T细胞耗竭指在长期抗原刺激下, T细胞逐渐丧失效应功能和增殖能力. B7-H1/PD-1通路在慢性感染中引起T细胞耗竭已有大量研究. 慢性粒细胞性白血病中B7-H1/PD-1通路已被证明导致了肿瘤特异性CTL的耗竭状态[29].

B7-H1可以限制效应性T细胞向记忆性T细胞转化. 抗原免疫后, B7-H1缺陷的小鼠相较野生型小鼠$CD8^+$ T细胞增殖增加, 出现保护性$CD8^+$ T细胞记忆. 机制研究表明, 激活的$CD8^+$ T细胞接受B7-H1的刺激后, 发生了凋亡[30]. 此外, T细胞表达B7-H1对自身存活具有促进作用. B7-H1阴性的$CD8^+$ T细胞转移疗法不能起到对肿瘤的抑制作用[31]. B7-1是新近发现的B7-H1的另一受体, 与B7-H1结合后可双向抑制T细胞增殖和功能, 为B7-H1的作用又增添了一层复杂性[32].

2 B7-H1参与调节肿瘤细胞生物学行为

在众多的实验体系中, B7-H1阳性的肿瘤细胞能够抵抗CTL的杀伤作用, 阻断B7-H1能增强杀伤效应. 对这种现象的解释之一是B7-H1阳性的细胞抑制了T细胞功能. 然而将B7-H1阳性和B7-H1阴性的肿瘤细胞与CTL共培养, CTL选择性杀伤B7-H1阴性的细胞, 提示T细胞功能并未明显受损[33]. 另外的解释是B7-H1可以作为受体向肿瘤细胞传递保护性信号. 尽管B7-H1胞浆区仅含有30个氨基酸, 没有已知的功能模体,研究仍证实这种信号确实存在. PD-1刺激B7-H1引起的信号, 抵抗了CTL的杀伤以及Fas配体和药物诱导的凋亡作用[34,35]. 我们课题组发现B7-H1还可向胃癌干细胞内传递促增殖信号[36]. 在胰腺癌细胞中过表达B7-H1, S期细胞减少, G_1和G_2期细胞比例增加[37]. 敲低结肠癌细胞中的B7-H1表达, 细胞迁移和侵袭能力下降[38]. B7-H1可促进肿瘤上皮间充质转

相关报道
一般认为, B7-H1与程序死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)结合后, 通过PD-1向T细胞内传递抑制性信号. Azuma等报道, B7-H1还可作为受体, 向肿瘤细胞内传递抗凋亡信号, 提示B7-H1本身参与肿瘤生物学行为的调节.

创新盘点

本文综述了B7-H1在肿瘤免疫中的研究进展, 同时以胃肠道肿瘤为重点, 论述了B7-H1阻断治疗的临床应用价值.

化的发生[39]. 多柔比星处理乳腺癌细胞, 能够通过蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)促使B7-H1由膜表面向核内的转位; 抑制AKT, 转位减少, 细胞凋亡增加, 提示B7-H1可能有新颖的核内作用[40].

B7-H1的表达受到多条细胞生长信号通路的调节. 磷酸酶-张力蛋白类似物基因(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)是重要的抑癌基因. PTEN缺失可导致B7-H1表达上调[41,42]. 非小细胞肺癌中表皮生长因子受体激活或突变可通过p-ERK1/2/p-c-Jun上调B7-H1表达[43]. 肺癌中, 棘皮动物微管相关蛋白4-间变性淋巴瘤酶融合基因(echinoderm microtubule protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, *EML4-ALK*)是一个重要的癌基因. *EML4-ALK*融合基因阳性的细胞系显示出更高的B7-H1的表达水平. 抑制ALK, MEK/ERK或PI3K-AKT通路, B7-H1表达随之受到抑制. 肺癌组织标本中B7-H1表达与EML4-ALK表达成正相关[44]. 这些研究提示癌基因信号通路与B7-H1表达存在内在联系, 可能为联合靶向药物与免疫治疗提供理论依据.

3 抗B7-H1单克隆抗体在胃肠道肿瘤中的应用

B7-H1在肿瘤免疫中的作用研究迅速催生了阻断B7-H1能够用于治疗肿瘤的假设, 抗B7-H1单克隆抗体已开展多项针对各种肿瘤的临床试验.

BMS-936559, B7-H1阻断性单抗, Ⅰ期试验纳入207例晚期肿瘤患者, 包括18例结直肠癌和7例胃癌患者. 结直肠癌患者中未出现客观反应, 而胃癌病例未进入效应分析. 在黑色素瘤患者中, 客观反应率在3 mg剂量最高为29%. 许多其他患者观察到疾病稳定(24 wk时比例为12%-41%). 毒性作用大多数为1、2级, 糖皮质激素可缓解. 9%的患者出现3或4级治疗相关毒性反应. 免疫相关的不良反应包括红疹、甲低、肝炎、肾上腺功能不足和重症肌无力等[45].

MPDL3280A, B7-H1阻断性单抗, Ⅰ期试验中175例晚期肿瘤患者参与效应评价, 包括6例结直肠癌患者和1例胃癌患者. 毒性作用包括疲劳、高血糖和肿瘤溶解综合征. 共32例出现客观反应. 1例胃癌患者出现客观反应, 最终30 wk后进展; 1例结直肠癌患者出现客观反应, 48 wk停药后反应持续[46].

MEDI4736, B7-H1阻断性单抗, Ⅰ期试验初步结果显示毒性作用在耐受范围内, 胃肠道肿瘤中已出现客观反应[47].

从以上初步结果来看, 首先, B7-H1阻断抗体的安全性是可靠的. 相较于其他免疫检查点抑制剂, 如CTLA-4和PD-1单克隆抗体, 严重的免疫相关毒性, 如肺炎、结肠炎少见. 然而其自有独特的毒性作用, 在用于治疗胃肠道肿瘤时要予以考虑, 如内分泌毒性、胃肠道毒性和肝毒性; 其次, 肿瘤反应率在胃肠道患者中相对偏低. 如何准确预测肿瘤反应是研究的方向. Pembrolizumab, 一个PD-1阻断性单克隆抗体, 在错配修复缺陷的结直肠癌患者的反应率达到40%(4/10)而在错配修复正常的患者反应率为0(0/18)[48]. 这凸显了不同亚群肿瘤患者对治疗反应的差异性. 错配修复患者被认为带有更多突变蛋白, 因而更容易被免疫系统攻击. 而且微卫星不稳定性与B7-H1表达上调相关[49]. 错配修复缺陷、B7-H1高表达及其他可能的疗效预测指标是研究的热点. 虽然反应率偏低, 一部分患者出现了持久的反应和肿瘤控制, 这是有别于传统疗法的特点. 此外, 临床观察到肿瘤在免疫治疗初期, 反应不明显, 甚至影像学上有进展, 之后肿瘤才缩小. 这种独特的反应模式对标准疗效评价系统提出了挑战[50]. 目前已有许多临床试验考虑免疫检查点阻断抗体与其他药物联用, 如两种免疫检查点阻断抗体联用, 免疫检查点阻断抗体与靶向药物联用等, 可能是未来临床应用的方向[51].

4 结论

B7-H1是T细胞的重要共抑制分子, 与受体结合后, 直接抑制T细胞活化, 促进初始T细胞向Treg分化, 还可促进T细胞凋亡. 除了免疫抑制作用, B7-H1参与调节肿瘤细胞的增殖、存活和迁移行为, 促进上皮间充质转化的发生. 阻断B7-H1的单克隆抗体在临床试验中显现出良好的安全性与抗肿瘤作用, 在胃肠道肿瘤中的应用前景巨大. 对肿瘤患者进行正确的亚群分析, 有助于预测疗效; 将B7-H1阻断抗体与其他疗法连用, 可能为胃肠道肿瘤开辟新的治疗途径.

5 参考文献

1 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]

2 Vacchelli E, Vitale I, Eggermont A, Fridman WH, Fučíková J, Cremer I, Galon J, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013; 2: e25771 [PMID: 24286020 DOI: 10.4161/onci.25771]
3 Fousek K, Ahmed N. The Evolution of T-cell Therapies for Solid Malignancies. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3384-3392 [PMID: 26240290 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-2675]
4 Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263-274 [PMID: 15776005 DOI: 10.1038/nrc1586]
5 Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 467-477 [PMID: 18500231 DOI: 10.1038/nri2326]
6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
7 Zou XN, Duan JJ, Huangfu XM, Chen WQ, Zhao P. [Analysis of stomach cancer mortality in the national retrospective sampling survey of death causes in China, 2004 - 2005]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2010; 44: 390-397 [PMID: 20654226 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.05.006]
8 Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]
9 de Mestier L, Lardière-Deguelte S, Volet J, Kianmanesh R, Bouché O. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2016 Apr 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27156069 DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.010]
10 Jou E, Rajdev L. Current and emerging therapies in unresectable and recurrent gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4812-4823 [PMID: 27239108 DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4812]
11 Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5: 1365-1369 [PMID: 10581077 DOI: 10.1038/70932]
12 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800 [PMID: 12091876 DOI: 10.1038/nm730]
13 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]
14 Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, Gajewski TF. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013; 5: 200ra116 [PMID: 23986400 DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504]
15 Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4: 127ra37 [PMID: 22461641 DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689]
16 Massi D, Brusa D, Merelli B, Ciano M, Audrito V, Serra S, Buonincontri R, Baroni G, Nassini R, Minocci D, Cattaneo L, Tamborini E, Carobbio A, Rulli E, Deaglio S, Mandalà M. PD-L1 marks a subset of melanomas with a shorter overall survival and distinct genetic and morphological characteristics. *Ann Oncol* 2014; 25: 2433-2442 [PMID: 25223485 DOI: 10.1093/annonc/mdu452]
17 Huang B, Chen L, Bao C, Sun C, Li J, Wang L, Zhang X. The expression status and prognostic significance of programmed cell death 1 ligand 1 in gastrointestinal tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2617-2625 [PMID: 26451118 DOI: 10.2147/ott.s91025]
18 Latchman YE, Liang SC, Wu Y, Chernova T, Sobel RA, Klemm M, Kuchroo VK, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10691-10696 [PMID: 15249675 DOI: 10.1073/pnas.0307252101]
19 Karwacz K, Bricogne C, MacDonald D, Arce F, Bennett CL, Collins M, Escors D. PD-L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 581-592 [PMID: 21739608 DOI: 10.1002/emmm.201100165]
20 Wang S, Wang Y, Liu J, Shao S, Li X, Gao J, Niu H, Wang X. Silencing B7-H1 enhances the anti-tumor effect of bladder cancer antigen-loaded dendritic cell vaccine in vitro. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1389-1396 [PMID: 25120371 DOI: 10.2147/ott.s65367]
21 Wang L, Pino-Lagos K, de Vries VC, Guleria I, Sayegh MH, Noelle RJ. Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 9331-9336 [PMID: 18599457 DOI: 10.1073/pnas.0710441105]
22 Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, Sharpe AH. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206: 3015-3029 [PMID: 20008522 DOI: 10.1084/jem.20090847]
23 Song S, Yuan P, Wu H, Chen J, Fu J, Li P, Lu J, Wei W. Dendritic cells with an increased PD-L1 by TGF-β induce T cell anergy for the cytotoxicity of hepatocellular carcinoma cells. *Int Immunopharmacol* 2014; 20: 117-123 [PMID: 24606770 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.027]
24 Tsushima F, Yao S, Shin T, Flies A, Flies S, Xu H, Tamada K, Pardoll DM, Chen L. Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation

■应用要点

B7-H1阻断抗体已在临床试验中显现出针对多种肿瘤包括胃肠道肿瘤的有效性，对B7-H1的研究有助于进一步明确机制和筛选疗效预测的标志.

名词解释

免疫逃逸: 肿瘤在发生发展过程中会产生肿瘤相关或特异抗原, 从而诱发免疫系统识别, 产生抗肿瘤免疫反应, 以致清除肿瘤. 然而多种免疫抑制成分和机制, 如MHC I类分子的低表达, 调节性T细胞、骨髓来源的抑制性T细胞、IL-10, TGF-β、B7-H1等导致的免疫应答效应减弱, 无法抑制肿瘤生长, 即形成肿瘤免疫逃逸;

免疫检查点: 指活化T细胞的表面分子CTLA-4和PD-1与配体结合后, 能抑制T细胞免疫应答, 维持免疫耐受, 避免正常组织的免疫损伤. 肿瘤细胞可利用免疫检查点逃脱杀伤.

and reversal of T-cell anergy. *Blood* 2007; 110: 180-185 [PMID: 17289811 DOI: 10.1182/blood-2006-11-060087]

25 Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, Höfler G, Guthann E, Korthäuer U, Zlabinger G, Steinberger P, Pickl WF, Stockinger H, Knapp W, Stöckl J. B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. *J Immunol* 2003; 170: 3637-3644 [PMID: 12646628 DOI: 10.4049/jimmunol.170.7.3637]

26 Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol* 2001; 22: 265-268 [PMID: 11323285 DOI: 10.1016/S1471-4906(01)01888-9]

27 Baitsch L, Baumgaertner P, Devêvre E, Raghav SK, Legat A, Barba L, Wieckowski S, Bouzourene H, Deplancke B, Romero P, Rufer N, Speiser DE. Exhaustion of tumor-specific CD8+ T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest* 2011; 121: 2350-2360 [PMID: 21555851 DOI: 10.1172/jci46102]

28 Riches JC, Davies JK, McClanahan F, Fatah R, Iqbal S, Agrawal S, Ramsay AG, Gribben JG. T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood* 2013; 121: 1612-1621 [PMID: 23247726 DOI: 10.1182/blood-2012-09-457531]

29 Mumprecht S, Schürch C, Schwaller J, Solenthaler M, Ochsenbein AF. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 2009; 114: 1528-1536 [PMID: 19420358 DOI: 10.1182/blood-2008-09-179697]

30 Gibbons RM1, Liu X, Pulko V, Harrington SM, Krco CJ, Kwon ED, Dong H. B7-H1 limits the entry of effector CD8(+) T cells to the memory pool by upregulating Bim. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1061-1073 [PMID: 23170254 DOI: 10.4161/onci.20850]

31 Pulko V, Harris KJ, Liu X, Gibbons RM, Harrington SM, Krco CJ, Kwon ED, Dong H. B7-h1 expressed by activated CD8 T cells is essential for their survival. *J Immunol* 2011; 187: 5606-5614 [PMID: 22025548 DOI: 10.4049/jimmunol.1003976]

32 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111-122 [PMID: 17629517 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016]

33 Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, Rietz C, Flies DB, Lau JS, Zhu G, Tamada K, Chen L. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005; 65: 1089-1096 [PMID: 15705911]

34 Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2008; 111: 3635-3643 [PMID: 18223165 DOI: 10.1182/blood-2007-11-123141]

35 Wang F, Ma J, Liu J, Jin H, Huang D. Synthetic small peptides acting on B7H1 enhance apoptosis in pancreatic cancer cells. *Mol Med Rep* 2012; 6: 553-557 [PMID: 22752249 DOI: 10.3892/mmr.2012.970]

36 Yang Y, Wu KE, Zhao E, Li W, Shi L, Xie G, Jiang B, Wang Y, Li R, Zhang P, Shuai X, Wang G, Tao K. B7-H1 enhances proliferation ability of gastric cancer stem-like cells as a receptor. *Oncol Lett* 2015; 9: 1833-1838 [PMID: 25789052 DOI: 10.3892/ol.2015.2949]

37 Song X, Liu J, Lu Y, Jin H, Huang D. Overexpression of B7-H1 correlates with malignant cell proliferation in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1191-1198 [PMID: 24378899 DOI: 10.3892/or.2013.2955]

38 Shi SJ, Wang LJ, Wang GD, Guo ZY, Wei M, Meng YL, Yang AG, Wen WH. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e76012 [PMID: 24124529 DOI: 10.1371/journal.pone.0076012]

39 Wang Y, Wang H, Zhao Q, Xia Y, Hu X, Guo J. PD-L1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via activating SREBP-1c in renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2015; 32: 212 [PMID: 26141060 DOI: 10.1007/s12032-015-0655-2]

40 Ghebeh H, Lehe C, Barhoush E, Al-Romaih K, Tulbah A, Al-Alwan M, Hendrayani SF, Manogaran P, Alaiya A, Al-Tweigeri T, Aboussekhra A, Dermime S. Doxorubicin downregulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells: role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R48 [PMID: 20626886 DOI: 10.1186/bcr2605]

41 Song M, Chen D, Lu B, Wang C, Zhang J, Huang L, Wang X, Timmons CL, Hu J, Liu B, Wu X, Wang L, Wang J, Liu H. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e65821 [PMID: 23785454 DOI: 10.1371/journal.pone.0065821]

42 Zhang Y, Zhang J, Xu K, Xiao Z, Sun J, Xu J, Wang J, Tang Q. PTEN/PI3K/mTOR/B7-H1 signaling pathway regulates cell progression and immuno-resistance in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1766-1772 [PMID: 24624456]

43 Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, Zhang Y, He X, Zhou T, Qin T, Huang Y, Yi X, Zhang L. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 910-923 [PMID: 25658629 DOI: 10.1097/jto.0000000000000500]

44 Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4014-4021 [PMID: 26019170 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0016]

45 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton

JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]

46 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrin A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-567 [PMID: 25428504 DOI: 10.1038/nature14011]

47 Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, Vasselli J, Ibrahim RA, Lutzky J, Khleif S. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3002

48 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]

49 Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 16-18 [PMID: 25583798 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1397]

50 Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5300-5309 [PMID: 24089443 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143]

51 Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 893-903 [PMID: 26412280 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004]

同行评价

文章选题恰当, 针对B7-H1在肿瘤中的研究进展展开论述, 抓住热点, 条理清晰, 应用文献新颖, 有较高的学术价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3142

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3142-3148
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肠道菌群的检测方法及研究进展

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君

背景资料
肠道菌群对人体的健康起着保护作用, 但是菌群在数量、种属、比例等方面失调与疾病的发生有关, 随着检测技术的进展, 对肠道菌群的认识也在不断推进, 本文就几种常用的分子生物学技术检测方法作简要阐述.

刘玉婷, 温红珠, 邵兰君, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化科 上海市 200437

刘玉婷, 硕士研究生, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81403362; 国家中医临床研究基地龙医团队基金资助项目, No. LYTD-09; 2012年度上海市自然基金资助项目, No. 12ZR1432000.

作者贡献分布: 本文由郝微微指导完成; 资料搜集与分析由刘玉婷完成; 资料筛选由温红珠与邵兰君完成; 综述由刘玉婷完成.

通讯作者: 郝微微, 主任医师, 200437, 上海市甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化科.
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Intestinal flora: Detection methods and research advances

Yu-Ting Liu, Wei-Wei Hao, Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao

Yu-Ting Liu, Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Wei-Wei Hao, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403362; National TCM Clinical Research Base Longyi Team Project, No. LYTD-09; 2012 Shanghai Natural Science Foundation, No. 12ZR1432000.

Correspondence to: Wei-Wei Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 110 Ganhe Road, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

There are a large number of microorganisms in the human intestine, and they play an important role in digestion and absorption, energy metabolism, immune regulation, disease-resistant ability and so on, and are associated with the development of many diseases. The intestinal flora is of important significance for clinical treatment. This review focuses on a variety of molecular biology technologies for intestinal flora research, such as polymerase chain reaction (PCR), PCR-based 16 S rDNA fingerprinting, fluorescence in situ hybridization, gene chip, metagenome sequencing and so on, as well as the prospects for the research of intestinal flora.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal flora; Detection methods; Molecular biology techniques

Liu YT, Hao WW, Wen HZ, Shao LJ. Intestinal flora: Detection methods and research advances. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3142-3148 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3142.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3142

摘要

人的肠道中栖息着大量微生物, 在消化吸

同行评议者
谭周进, 教授, 湖南中医药大学

收、能量代谢、免疫调节、抗病能力等方面发挥着重要作用, 与很多疾病的发生发展相关. 研究肠道菌群对临床治疗具有非常重要的意义. 本综述着重论述聚合酶链式反应技术(polymerase chain reaction, PCR)、基于PCR基础上的16S rDNA指纹图谱技术、荧光原位杂交、基因芯片、宏基因组测序技术等多种分子生物学技术在肠道菌群研究方面的应用, 并对未来肠道菌群方面的研究进行展望, 希望为临床研究提供参考.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 检测方法; 分子生物学技术

核心提示: 分子生物学技术为菌群的研究提供了一个新视角, 然而人类已经不仅仅满足于从定性和定量的角度去分析肠道菌群的变化, 测序技术使大规模菌群多样性研究成为可能.

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君. 肠道菌群的检测方法及研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3142-3148 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3142.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3142

0 引言

人的肠道中寄存着数量巨大、组成复杂的细菌群, 也是人体最庞大、最复杂的微生物群落, 包括大约30属1000多种细菌[1]. 一般情况下, 肠道菌群与人体及外部环境保持着一个平衡状态, 对人体的健康起着保护作用. 然而, 一旦菌群在数量、种属、比例等方面失调, 这种平衡被打破, 就可引起疾病. 比如, 有研究[2-4]发现溃疡性结肠炎患者粪便中双歧杆菌的数量明显减少, 肠球菌增加. 肝硬化患者肠杆菌科细菌明显增多, 双歧杆菌和乳酸杆菌减少[5,6]. 同时, 许多疾病也可以引起菌群的失调, 从而加重病情. 肠道细菌的分析是一种非常复杂的工作, 随着检测技术的进展, 对肠道细菌的认识也在不断推进. 以下就几种常用的检测方法作简要分析.

1 细菌培养

传统培养法是微生物鉴定的基本方法, 但存在耗时长、培养要求高、影响因素多等问题. 更重要的是, 因为有些微生物要求的生长条件苛刻, 有些是绝对的严格厌氧菌, 还有些是在自然环境中与其他微生物形成共生关系, 实验室很难模拟自然环境的条件, 因而无法得到其纯培养物; 而且细菌培养涉及多种培养基的选择和对微生物的检测, 这在很大程度上取决于技术人员的经验和技巧[7]. 此外, 培养法只能培养活的细菌, 而死的细菌却无法计数, 因此, 培养法得出菌群失调的理论不够精确. 而分子生物学技术方法的出现则为这些细菌的检测提供了可能, 他具有检测时间短、灵敏度高、结果准确等优势, 弥补了传统培养法的诸多不足, 被广泛地应用于肠道微生态生物研究[8].

研发前沿
宏基因组测序为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供重要的理论依据. 已有学者提出将宏基因组学与代谢组学结合, 通过检测肠道菌群及其代谢产物来评价药物、食物等对人体的功效.

2 聚合酶链式反应技术

聚合酶链式反应技术(polymerase chain reaction, PCR)是一种用于放大扩增特定DNA片段的分子生物学技术, 主要通过变性、退火、延伸三个步骤完成. 参与复制的主要因素有DNA聚合酶、连接酶、引物、核苷酸原料等.

2.1 针对16S rRNA/DNA的PCR 16SrRNA基因是编码rRNA相对应的DNA序列, 存在于所有细菌的基因组中, 具有高度保守性及变异性. 根据保守性设计出细菌通用引物, 而可变区的差异可以用来区分不同的细菌, 一个16SrRNA的基因序列就代表着一种原核生物[9]. Tiveljung等[10]使用16SrDNA扩增技术, 在克隆恩病患者病变肠组织中检测到李斯特菌和大肠埃希菌, 从而推测出菌群紊乱与发病有关. 但是该方法存在一定的局限性

2.2 实时荧光定量PCR 实时荧光定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应中, 引入荧光化学物质, 随着PCR反应的进行, 产物不断累积, 荧光信号也不断增强, 这时对荧光信号进行检测, 通过标准曲线对未知模板进行分析, 从而实现对起始模板的定量和定性分析. 因此, 与常规PCR相比, 实时荧光定量分析具有特异性强、灵敏度高、重复性好、自动化程度高的特点, 与DGGE等传统分子技术相比, 该技术可定量到种的水平, 具有其独特的优势[11].

国内已有学者建立了较为系统的包括硬壁菌门菌等在内的9种肠道菌群及总量的荧光定量PCR检测体系, 不仅可以检测肠道各菌群的组成及特征, 还可以定量分析, 动态监测肠道菌群的数量变化, 相对于之前的检测方法更加系统和全面[12-14]. Li等[15]采用实时荧光定量PCR研究急性重症胰腺炎大鼠肠道菌群的变

相关报道 国外Håkansson采用T-RFLP分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠的肠道菌群的多样性和群落结构, 发现肠道菌群发生了改变, 从而证明肠道菌群在UC的发病中起了一定的作用.

化, 发现盲肠部位的大肠杆菌数量增多, 而乳杆菌和双歧杆菌的数量大大减少. Kim等[16]采用实时荧光定量PCR对30例功能性便秘患者的研究发现, 他们肠道菌群的双歧杆菌和拟杆菌的数量减少, 通过益生菌的治疗, 肠道菌群可以恢复正常.

2.3 基于PCR基础上的16S rDNA指纹技术

2.3.1 肠道细菌基因间重复序列-PCR: 肠道细菌基因间重复序列(enterobacterial repetitive intergenic consensus, ERIC)是由Sharple等于1990年在肠道细菌(霍乱弧菌V *cholerae*除外)基因组中发现的长约124-127 bp的非编码保守重复序列, ERIC-PCR扩增产物的大小为50-3000 bp, 每种菌株均存在着数目不等的各自独特的电泳带型, 且主带型能够重复稳定出现, 可用来区别不同种的细菌和同一种细菌中不同菌株[17]. Di Giovanni等[18]于1999年首次将这种ERIC-PCR技术应用到混合菌群群落结构的分析研究上, 得到能够反映菌群组成差异的、重复性好而又稳定的指纹图谱. 因此, ERIC-PCR的指纹图谱能很好地记录混合菌群的微生物生态结构信息. 在医学研究中, 该技术主要用来分析肠道菌群的多样性, 通过不同样品间条带的分布、亮度和数量的变化, 推测出菌群的变化, 也可回收DNA主带, 进行克隆测序, 可知样品中的优势菌群, 探讨菌群与疾病的关系. 鲁海峰曾采用ERIC-PCR的方法对熊猫肠道微生物结构进行研究, 得到大熊猫不同个体肠道微生物群落结构比较相似且稳定的结论[19]. Li等[20]也采用ERIC-PCR技术研究IBD患者的肠道菌群, 证明了健康人比IBD患者的肠道菌群多样性更明显.

2.3.2 变性梯度凝胶电泳/TGGE-PCR: 变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)技术是由Fischer于1979年提出的一种用于检测DNA突变的电泳技术, 起初主要用于医学上, Muyzer等[21]在1993年首次将这项技术应用到微生物群落结构研究方面, 发现其在研究微生物种群方面具有很大的优势. 他既可以对比分析不同的微生物群落之间的差异, 也可以研究同一微生物群落的变化情况. DGGE的原理是使用具有化学变性剂梯度的聚丙烯酰胺凝胶, 双链DNA片段在聚丙烯酰胺凝胶电泳时的迁移行为主要取决于其分子的大小和带电荷的多少, 使同样长度但序列不同的DNA片段区分开来. DGGE分辨率高, 适用于检测100-500 bp的片段, 不需同位素掺入, 避免了同位素污染. 由于肠道微生物种类很多, 只有占群落1%以上的种群才能被检测出来[21,22]. DGGE具有技术可靠、可重复、快速和容易操作的特点, 可直接显示微生物群落中优势组成成分, 可同时对多个样品进行分析[23,24].

周帅等[25]采用DGGE-PCR方法研究脓毒症大鼠肠道菌群的变化, 发现回肠部大肠杆菌增多, 乳酸菌和毛螺旋菌科细菌减少, 而结肠部大肠杆菌和口腔普雷沃菌增加, 乳杆菌减少, 证明了回肠和结肠的菌群发生显著改变, 不同肠段的菌群变化规律也不同.

温度梯度凝胶电泳(temperature gradient gel electrophoresis, TGGE)技术的基本原理与DGGE技术相似, 凝胶温度梯度呈线性增加, 可以有效分离PCR产物及目的片段. TGGE技术与化学变性剂形成梯度的DGGE技术相比, 梯度形成更加便捷, 重现性更强[26]. Wei等[27]采用TGGE-PCR对三只大熊猫的肠道菌群进行研究, 认为熊猫的肠道细菌的种类与其他食草动物有很大区别, 而肠道菌群的失衡导致竹子在肠道中不易被消化. 国内学者用TGGE技术分析人肠道中双歧杆菌的组成. 之所以采用TGGE技术, 是因为其可以显著节约样品DNA. 通常用于TGGE分析的DNA仅需十到几十纳克, 而DGGE一般需180-300 ng, 对一些肠道内双歧杆菌含量较少的个体的样品, 选择TGGE更为灵敏[28].

2.3.3 末端限制性片段长度多态性分析: 末端限制性片段长度多态性分析(Terminal-restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)技术综合了PCR技术、DNA限制性酶切技术、毛细管电泳技术、荧光标记技术和DNA自动测序仪等技术, 通过对特定DNA片段多态性的测定来分析比较微生物的群落结构. T-RFLP技术不仅可以进行微生物种类的定性分析, 也可以进行定量分析. 此外, RFLP还显示出各菌株间的DNA差异, 故可用作种以下菌株的鉴定. 熊婧采用T-RFLP技术分析微生物群落中双歧杆菌的特异性[29].

Håkansson等[30]采用T-RFLP分析DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠的肠道菌群的多样性和群落结构, 发现肠道菌群的总量及乳杆菌、大肠杆菌等的数量均发生了改变, 从而证明肠

道菌群在溃疡性结肠炎的发病中起了一定的作用. Wang等[31]采用T-RFLP技术分析哺乳期前后婴儿肠道菌群的变化, 并指出T-RFLP技术在研究粪便微生物群变化方面有很大的优势. 此外, 国内也有学者建立了人粪便菌群柔嫩梭菌类群特异性的T-RFLP方法, 并认为, 虽然T-RFLP与DGGE灵敏度相同, 但T-RFLP技术重复性更好, 定量更准确, 实验流程也比DGGE的操作步骤简单很多, 适用于大规模样品的比对, 且不同批次的样品之间误差较小, 减少人为误差, 并能最低检测到群落中比例为1%的细菌, 具有高重复性、高通量、易于数字化等特点[32]. 但是T-RFLP的成本要比DGGE高.

3 分子探针技术及基因芯片技术

3.1 荧光原位杂交 荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)是在放射性原位杂交基础上, 以荧光标记取代同位素标记而形成的一种杂交方法. 将带有荧光标记的寡核苷酸探针直接与经过处理的细胞杂交, 使探针渗透到细胞内的核酸, 用荧光显微镜即可观察到带有杂交荧光标记探针的细胞, 通过计算杂交率来定量检测和鉴定细菌. 他不需要通过纯化或扩增步骤, 即可在自然或人工的微生物环境中监测和鉴定不同的微生物个体, 同时对群落组成进行分析. 在临床工作中, 荧光原位杂交技术一般用于对已知菌群的检测, 却不能检测未知菌群. 钟燕等[33]选用5种特异性的16S rRNA寡核苷酸探针, 应用荧光原位杂交技术分析乳糖不耐受者双歧杆菌的构成. 但是, 由于部分微生物也会发出免疫荧光, 所以会产生一定的假阳性和假阴性, 而且, 若细菌中rRNA含量较低, 则检出率也会下降, 这些都会造成实验误差.

3.2 基因芯片技术 基因芯片又称为DNA微阵列, 是在分子杂交技术基础上发展起来的一种新型分子生物技术. 基本原理是将大量探针固定于支持物上, 然后与标记的样品进行杂交, 通过荧光扫描及计算机分析样品中的基因序列及表达信息, 有高通量、高信息量、快速、样品用量少、造价低、用途广泛等优点. 可以同时对上千个基因进行快速分析, 因此对像肠道菌群这样成分复杂的样品, 基因芯片展现出很大的优势极大提高了检测效率[34,35]. 翟俊辉等[36]成功制备了大肠埃希菌、伤寒沙门菌等20多种细菌的基因芯片, 成功的检测到临床常见的感染性细菌.

陈燕飞[37]运用美国俄克拉荷马大学环境基因研究中心研发的第5代功能基因芯片, 对酒精性肝硬化、乙型肝炎肝硬化和正常对照三组研究人群的粪便微生物功能结构进行分析, 发现肝硬化患者肠道微生物功能基因结构与正常对照显著不同、涉及营养物质代谢的功能基因显著减少.

临床上, 基因芯片技术多用于对致病菌的检测. 毛正果等[38]建立的针对16SrRNA序列的基因芯片检测系统, 能够成功地鉴定临床常见的14种肠道致病菌. 王军等[39]也对7种腹泻病致病菌进行检测, 检测阳性符合率为100%, 敏感性高于粪便培养方法[40,41].

虽然基因芯片技术已经广泛应用于微生物研究领域, 但也存在一定的缺陷. 基因芯片的提取纯化过程需要手动操作, 不可避免会引起人为误差, 所以, 选择误差较小的提取方法是整个检测的基础[42]. 而且, 由于探针的杂交有一定的错配率, 如何区分由此所造成的假阳性是临床微生物芯片面临的主要挑战. 另外, 基因芯片的技术成本昂贵、复杂、无法鉴定亚群以及灵敏度等问题也限制了基因芯片的发展.

4 宏基因组(metagenome)测序

宏基因组是指环境中全部微小生物(目前主要包括细菌和真菌)DNA的总和, 宏基因组学是由Pace和andelsman于上世纪90年代提出的一门应用学科, 直接提取环境样品中的宏基因组进行高通量测序和生物信息学分析, 寻找和发现新的功能基因及活性代谢产物的一种方法. Relman实验室和美国基因组研究所于2005年第一次全面开展人类肠道宏基因组学的研究, 完善我们对肠道微生物多样性的认识[43]. 国外Manichanh等[44]首次采用宏基因组学方法发现克隆恩病(Crohn's disease, CD)患者粪便样品中厚壁菌门的多样性较健康人群明显减少, 发现了一种新物种的存在. 2010年, 欧盟资助的“人类肠道元基因组计划(MetaHIT)”进行了迄今最大的肠道细菌基因研究, 为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供重要的理论依[45]. 国内学者利用宏基因组学的方法, 对乙型肝炎肝硬化患者肠道微生物群落结构及功能代谢进行了全面分析, 发现乙型

应用要点
肠道菌群的研究是目前的研究热点, 该综述主要介绍各种检测方法, 为临床科研工作提供参考价值.

名词解释

宏基因组: 一种以环境样品中的微生物群体基因组为研究对象, 以功能基因筛选和测序分析为研究手段, 以微生物多样性、种群结构、进化关系、功能活性、相互协作关系及与环境之间的关系为研究目的的新的微生物研究方法.

肝炎肝硬化患者肠道菌群结构发生改变, 为肝硬化患者的微生态治疗提供理论依据[46]. 虽然宏基因测序使大量的新的微生物种群和新的基因得以发现, 但无法完成某一菌体的具体数量. 还有学者提出宏基因组学与代谢组学的联合应用可以为疾病发生机制的探讨提供理论依据, 也可以通过检测肠道菌群及其代谢产物来评价药物、食物等对人体的功效[47].

5 结论

就目前现状看, 肠道菌群的检测方法研究已经发展到相当高的水平, 传统细菌培养法已经不能满足人们对菌群的认识. 分子生物学技术的开展, 为研究者们提供了一个新的视角. 然而随着科学的发展, 人类也逐渐不仅仅满足于从定性和定量的角度去分析肠道菌群的变化, 而且分子生物技术过程繁琐复杂, 结果相对不精确, 覆盖物种有限的缺点也越来越不能满足科学的严谨性. 测序技术能直接对PCR扩增的16S rDNA片段进行测序, 全面、平行分析多个样本中的微生物群落信息, 使大规模菌群多样性研究成为可能, 为认识肠道菌群打开了一扇大门[48]. 近几年来, 国外学者采用测序技术研究肠道菌群的多样性及与疾病的关系[49]. 目前粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在很多消化道疾病的治疗上取得了一定的进步, 已有不少研究者采用分子生物学技术研究FMT后患者粪便菌群的变化. FMT也逐渐成为研究的热点, 但是对于其具体的作用机制尚不清楚, 能否通过测序技术明确具体的功能菌群, 提高移植的安全性, 尚有待研究[50]. 从发展趋势来看, 将不同的研究技术相互结合来研究肠道菌群, 将这有助于我们更进一步了解胃肠道微生态系统, 为临床治疗提供新的思路和方法.

6 参考文献

1 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592]

2 Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, Wu K. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 245-251 [PMID: 23276768 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.022]

3 Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Köhler H. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2010; 157: 240-244.e1 [PMID: 20400104 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.046]

4 Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1690-1699 [PMID: 15227614 DOI: 10.1086/420823]

5 Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1493-1502 [PMID: 16570339 DOI: 10.3748/wjg.v12.i10.1493]

6 Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 64-67 [PMID: 15612659 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2004.00157.x]

7 Vocale C, Rimoldi SG, Pagani C, Grande R, Pedna F, Arghittu M, Lunghi G, Maraschini A, Gismondo MR, Landini MP, Torresani E, Topin F, Sambri V. Comparative evaluation of the new xTAG GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis. Clinical assessment and potential application from a multicentre Italian study. *Int J Infect Dis* 2015; 34: 33-37 [PMID: 25749649 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.02.011]

8 马素霞, 李小丽, 郑晓燕. PCR法与细菌培养法在急性腹泻患者沙门氏菌检测中的应用比较. 中国病原生物学杂志 2008; 3: 735-737

9 廖炀, 刘作义. 分子生物学技术对肠道菌群检测分析的研究现状. 中国微生态学杂志 2009; 21: 285-287

10 Tiveljung A, Söderholm JD, Olaison G, Jonasson J, Monstein HJ. Presence of eubacteria in biopsies from Crohn's disease inflammatory lesions as determined by 16S rRNA gene-based PCR. *J Med Microbiol* 1999; 48: 263-268 [PMID: 10334593 DOI: 10.1099/00222615-48-3-263]

11 赵洁, 马晨, 席晓敏. 实时荧光定量PCR技术在肠道微生物领域中的研究进展. 生物技术通报 2014; 12: 61-66

12 程悦, 左浩江, 廖虹瑜. 肠道常见菌群荧光定量PCR检测方法的建立. 现代预防医学 2014; 41: 4338-4341

13 郭世奎, 包维民, 龚昆梅. SYBR Green I实时荧光定量PCR法分析结直肠癌患者肠道菌群变化. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 463-46

14 Castillo M, Martín-Orúe SM, Manzanilla EG, Badiola I, Martín M, Gasa J. Quantification of total bacteria, enterobacteria and lactobacilli populations in pig digesta by real-time PCR. *Vet Microbiol* 2006; 114: 165-170 [PMID: 16384658 DOI: 10.1016/j.vetmic.2005.11.055]

15 Li Y, Wu H, Deng Y, Liao R, Xi L, Yao P. [Changes of Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Flora in Rats with Severe Acute Pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 412-417 [PMID: 26211263]

16 Kim SE, Choi SC, Park KS, Park MI, Shin JE, Lee TH, Jung KW, Koo HS, Myung SJ. Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 111-120 [PMID: 25537674 DOI: 10.5056/jnm14048]

17 Lupski JR, Weinstock GM. Short, interspersed repetitive DNA sequences in prokaryotic genomes. *J Bacteriol* 1992; 174: 4525-4529 [PMID:

1624445]
18 Di Giovanni GD, Watrud LS, Seidler RJ, Widmer F. Fingerprinting of mixed bacterial strains and BIOLOG gram-negative (GN) substrate communities by enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence-PCR (ERIC-PCR). *Curr Microbiol* 1999; 38: 217-223 [PMID: 10069857]
19 鲁海峰, 魏桂芳, 李仲逵. ERIC-PCR分子杂交技术分析大熊猫肠道菌群结构.中国微生物杂志 2005; 17: 81-84
20 Li RM, Han Y, Wang JH, Wang ZH. [An analysis of the DNA fingerprinting of intestinal flora in inflammatory bowel disease]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2007; 46: 96-98 [PMID: 17445429]
21 Muyzer G. DGGE/TGGE a method for identifying genes from natural ecosystems. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 317-322 [PMID: 10383868 DOI: 10.1016/S1369-5274(99)80055-1]
22 Meroth CB, Walter J, Hertel C, Brandt MJ, Hammes WP. Monitoring the bacterial population dynamics in sourdough fermentation processes by using PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 475-482 [PMID: 12514030 DOI: 10.1128/AEM.69.1.475-482.2003]
23 刘霞. 应用PCR-DGGE和rep-PCR技术对大鼠及成人肝硬化肝移植后肠道菌群多样性的研究. 杭州: 浙江大学, 2011
24 Dar SA, Kuenen JG, Muyzer G. Nested PCR-denaturing gradient gel electrophoresis approach to determine the diversity of sulfate-reducing bacteria in complex microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2325-2330 [PMID: 15870318]
25 周帅, 王晨阳, 范朝刚. 变形梯度凝胶电泳研究脓毒症大鼠肠道菌群的变化.肠外与肠内营养 2014; 21: 236-240
26 宫曼丽, 任南琪, 邢德峰. DGGE/TGGE技术及其在微生物分子生态学中的应用. 微生物学报 2004; 44: 845-848
27 Wei G, Lu H, Zhou Z, Xie H, Wang A, Nelson K, Zhao L. The microbial community in the feces of the giant panda (Ailuropoda melanoleuca) as determined by PCR-TGGE profiling and clone library analysis. *Microb Ecol* 2007; 54: 194-202 [PMID: 17394039 DOI: 10.1007/s00248-007-9225-2]
28 庞小燕, 张宝让, 魏桂芳. 应用TGGE技术分析人肠道中双歧杆菌的组成. 微生物学报 2005; 45: 738-743
29 熊婧, 张思璐, 魏霜. 属特异性T-RFLP 技术在双歧杆菌群落分析中的应用. 微生物学通报 2014; 41: 2538-2546
30 Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, Xu J, Molin G, Hagslätt ML, Karlsson C, Jeppsson B, Cilio CM, Ahrné S. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice. *Clin Exp Med* 2015; 15: 107-120 [PMID: 24414342 DOI: 10.1007/s10238-013-0270-5]
31 Wang M, Ahrné S, Antonsson M, Molin G. T-RFLP combined with principal component analysis and 16S rRNA gene sequencing: an effective strategy for comparison of fecal microbiota in infants of different ages. *J Microbiol Methods* 2004; 59: 53-69 [PMID: 15325753 DOI: 10.1016/j.mimet.2004.06.002]
32 柳欣源, 申剑, 王婷婷. T-RFLP技术在人肠道柔嫩梭菌类群的组成分析中的应用. 中国微生态学杂志 2009; 21: 696-700
33 钟燕, 黄承钰. 应用荧光原位杂交技术分析乳糖不耐受者结肠菌群. 营养学报 2003; 25: 415-417
34 Dobrindt U, Agerer F, Michaelis K, Janka A, Buchrieser C, Samuelson M, Svanborg C, Gottschalk G, Karch H, Hacker J. Analysis of genome plasticity in pathogenic and commensal Escherichia coli isolates by use of DNA arrays. *J Bacteriol* 2003; 185: 1831-1840 [PMID: 12618447 DOI: 10.1128/JB.185.6.1831-1840.2003]
35 Wang J, Puel JL. From cochlear cell death pathways to new pharmacological therapies. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 1006-1019 [PMID: 18782053 DOI: 10.2174/138955708785740599]
36 翟俊辉, 郭兆彪. 16SrDNA基因芯片检测临床常见感染性细菌. 临床检验杂志 2002; 20: 133-136
37 陈燕飞. 肝硬化患者肠道微生态研究: 从结构到功能. 杭州: 浙江大学, 2013
38 毛正果, 郑浩轩, 王新颖. 基因芯片检测常见肠道致病菌感染的研究与评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 809-812
39 王军, 逄建涛, 刘玉瑜. 基因芯片检测7种常见腹泻病致病菌方法研究. 中国人兽共患病学报 2012; 28: 938-941
40 Liu Y, Bowen NJ, Matyunina L, McDonald J, Prausnitz MR. Gene transfection enhanced by ultrasound exposure combined with drug treatment guided by gene chip analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 349-361 [PMID: 22621736 DOI: 10.3109/02656736.2012.669513]
41 Østerberg FW, Rizzi G, Donolato M, Bejhed RS, Mezger A, Strömberg M, Nilsson M, Strømme M, Svedlindh P, Hansen MF. On-chip detection of rolling circle amplified DNA molecules from Bacillus globigii spores and Vibrio cholerae. *Small* 2014; 10: 2877-2882 [PMID: 24616417 DOI: 10.1002/smll.201303325]
42 Salonen A, Nikkilä J, Jalanka-Tuovinen J, Immonen O, Rajilić-Stojanović M, Kekkonen RA, Palva A, de Vos WM. Comparative analysis of fecal DNA extraction methods with phylogenetic microarray: effective recovery of bacterial and archaeal DNA using mechanical cell lysis. *J Microbiol Methods* 2010; 81: 127-134 [PMID: 20171997 DOI: 10.1016/j.mimet.2010.02.007]
43 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
44 Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211 [PMID: 16188921 DOI: 10.1136/gut.2005.073817]
45 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork

同行评价

本文综述了肠道菌群检测方法, 能较全面概括目前常用的分子生物学技术, 为选择何种检测方法提供了指导, 因此, 本综述具有较强的临床意义.

P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
46 魏晓. 乙肝肝硬化患者肠道微生物宏基因组学的研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012
47 Tuohy KM, Gougoulias C, Shen Q, Walton G, Fava F, Ramnani P. Studying the human gut microbiota in the trans-omics era--focus on metagenomics and metabonomics. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1415-1427 [PMID: 19442166]
48 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展. 微生物学通报 2014; 41: 1195-1202
49 Kaakoush NO, Day AS, Huinao KD, Leach ST, Lemberg DA, Dowd SE, Mitchell HM. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3258-3266 [PMID: 22837318 DOI: 10.1128/JCM.01396-12]
50 Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551-561 [PMID: 20716985 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3149

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3149-3158
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

溃疡性结肠炎内科治疗的进展

周 凤, 吴 静

周凤, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

吴静, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

周凤, 主要从事消化内科疾病临床方面的研究.

作者贡献分布: 本文由周凤设计完成; 吴静审校.

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科.
wujing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-06-03
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Progress in medical treatment of ulcerative colitis

Feng Zhou, Jing Wu

Feng Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Gastrointestinal Disease in Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2016-06-03
Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a kind of chronic inflammatory disease and its etiology and pathogenesis are not clear. Accumulating evidence has indicated that the interactions among genotype, immune system and intestinal microbiota of patients play a significant role in the pathogenesis of UC. At present, it is difficult to cure UC. The main goals of UC treatment include inducing remission rapidly, maintaining the remission stage for a long time and preventing the occurrence of complications. As the incidence of UC keeps rising sharply in the recent 20 years, and a portion of patients have no response to the treatments or the effects are not satisfying, it is necessary to make further research for the treatment of UC. There are some main medical treatments for UC, such as 5-ASA, immune inhibitors, biological agents, Chinese herbal medicine, antibiotics and probiotics. In recent years, some new treatments such as stem cell transplantation, fecal bacteria transplantation and CO enema treatment are becoming the hot spot of research. This article will make a summary of the progress in medical treatment of UC in recent years.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Immune inhibitors; Biological agents; Stem cell transplantation; Chinese herbal medicine

Zhou F, Wu J. Progress in medical treatment of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3149-3158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见的慢性非特异性肠道炎性疾病, 近年我国UC的发病率不断上升, UC患者的生活质量严重下降, 随着基础研究与临床试验的不断深入, 治疗UC的手段层出不穷, 但针对不同UC病情的患者, 治疗方法的选择尚不明确统一, 本文就各种UC不同的治疗方法及其特点做一汇总, 希望对UC的临床治疗带来一些参考意见.

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

研发前沿

目前临床治疗UC以传统药物为主, 生物制剂仍为治疗UC的热点, 其安全性及经济性问题还需解决; 新开展的干细胞移植、粪菌移植等具有很好的研发前景, 在小样本实验及动物实验中有良好的疗效, 但对于其用法、安全性、可行性还需要大量样本实验进一步研究; 中草药的安全性及疗效还需进一步确定.

full/v24/i20/3149.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3149

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用. 针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持, 同时预防并发症的发生; 由于近20年UC的发病率不断升高, 且一些患者对传统治疗手段不反应或反应不完全, 所以对UC的治疗手段需进一步研究. 目前对UC的内科治疗手段主要有5-氨基水杨酸、免疫抑制剂、生物制剂及辅助的中草药、抗生素、益生菌, 近年新开展的干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等治疗手段成为研究的热点, 本文就UC近年来内科治疗手段的进展作一总结.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 免疫抑制剂; 生物制剂; 干细胞移植; 中草药

核心提示: 近年来溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率不断上升, 对UC治疗的研究也不断的深入, 本文依据国内外相关基础研究及临床试验, 从UC传统治疗药物的革新、新型生物制剂的发展、辅助药物的应用到新治疗手段(干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等)的开展进行总结, 为UC的临床治疗提供参考.

周凤, 吴静. 溃疡性结肠炎内科治疗的进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3149-3158 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3149.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3149

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用[1]. 针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持, 同时预防并发症的发生, 近20年UC的发病率不断升高[2]. UC通常从直肠开始向近端结肠发展, 可累及全结肠及末端回肠, 呈反复发作, 可发病于任何年龄, 表现为长期的腹泻、黏液脓血便、腹痛、营养不良等, 可严重影响患者的生活, 而且中性粒细胞、巨噬细胞在结肠黏膜炎症期间长期活跃, 并伴随着一些细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1β和活性氧, 诱导基因突变, 导致原癌基因的激活, 增加结肠癌的发生风险, 在无法根治UC的情况下应积极寻找减轻肠道炎症、降低并发症及癌变发生风险的治疗手段, 尽量避免外科手术的机会. 近年UC的治疗手段越来越多, 如何选择合理的治疗方案仍是一难题, 以下就对UC内科治疗的进展作一综述.

1 传统药物对UC的治疗

UC在传统的治疗药物上有以下几种, 5-氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制剂.

1.1 5-ASA 如柳氮磺吡啶(Salazosulfapyridine, SASP)、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮, 被作为UC诱导和维持缓解的一线药物, 其机制主要是依靠有效成分5-ASA来发挥抗炎作用. SASP为5-ASA的前体药物, 由有效成分5-ASA和作为载体的磺胺吡啶(sulfapyridine, SP)组成, 由于SP可引起头痛、胃肠道反应、荨麻疹等不良反应较多, 故仅适用于轻度UC患者短期服用. 为减少不良反应的发生可通过改造5-ASA结构及剂型来使患者能更好地耐受药物的治疗作用. 改造其结构的有美沙拉嗪、奥沙拉秦、巴柳氮等, 改进其剂型如缓释剂、控释剂、栓剂、灌肠剂等. 根据病变范围的不同应选用不同的制剂, 如美沙拉嗪的肠溶控释剂适用于病变位于回肠末端及右半结肠的患者, 而另一种纤维素膜包裹的5-ASA微球美沙拉嗪控释剂主要用于小肠病变者[3]. 我国2012版治疗指南提出病变局限直肠或直乙状结肠者强调局部用药; 结肠两端受累者口服与局部联合用药, 美沙拉嗪口服联合灌肠效果更佳, 且不良反应较少[4]; 栓剂仅在直肠持续作用, 液体灌肠剂可达结肠脾区. 病情不同的UC患者其药物的用法及种类有较大的差异, 活动期的UC患者目前推荐5-ASA有效剂量为: SASP 4-6 g/d;

美沙拉嗪2.4-4.8 g/d; 奥沙拉秦1-3 g/d; 巴柳氮6.75 g/d. 5-ASA类药物对于大多数患者是安全、可耐受的, 最近美沙拉嗪每日给药1次的剂型(MMX-美沙拉嗪)已被批准用于UC的治疗, 每日给药1次可提高患者的依从性从而降低复发率[5]. 缓解期维持用药的剂量尚不统一, Paoluzi等[6]对156例缓解期UC患者进行治疗观察, 分别给予5-ASA 2.4 g/d和1.2 g/d, 治疗1年后两者的复发率相似, 但高剂量不会导致不良反应发生且能维持更长的缓解时间, 所以建议维持治疗应采用和诱导缓解相同的量. 缓解期的维持治疗时间也无统一定论, 应根据患者具体情况而定. 目前缺乏足够的证据表明5-ASA哪种类型更好, Green等[7]在研究含有相同量5-ASA的美沙拉嗪和巴柳氮的随机、双盲试验中, 表明巴柳氮比美沙拉嗪能够获得更快的缓解, 对于新诊断的UC或未曾治疗的UC患者, 巴柳氮的治疗效果及患者对其耐受性优于SASP[8]. 以上药物对维持缓解都有效, 但也有呕吐、恶心、过敏、肝功能损害等不良反应发生[9], 所以需根据患者的个体情况来制订方案, 实行个体化原则, 因为患者的耐受性可能影响依从性, 从而影响疗效.

1.2 糖皮质激素 我国炎症性肠病诊断治疗指南推荐对于中重度UC, 糖皮质激素为一线用药, 用于疾病的诱导缓解. 糖皮质激素通过下调促炎基因的转录、抑制免疫细胞及黏附分子在炎症组织的表达而发挥作用. 传统的糖皮质激素有泼尼松、琥珀酸氢化可的松、甲基泼尼松龙, 新型的糖皮质激素如布地奈德等, 其制剂有口服制剂、静脉制剂、局部灌肠制剂, 治疗原则起始需足量, 如按照泼尼松0.75-1.00 mg/(kg•d)给药, 其他类型的全身激素按泼尼松的剂量折算, 达到缓解后需缓慢减量至停药, 最多用药不超过半年, 对维持治疗无效[10]. 如病变局限于直肠或左半结肠, 可给予激素局部灌肠, 局部应用糖皮质激素联合5-氨基水杨酸治疗比单一治疗效果更佳[11]. 新型激素如布地奈德引起的不良反应少, 但是治疗效果不如传统激素敏感, 长期使用糖皮质激素, 即使在低剂量下也有骨质疏松、代谢综合征、心血管疾病等不良反应的产生[12]. 且有些UC患者存在激素抵抗或依赖, 所以使用激素时应密切观察患者的反应情况, 以便及时调整治疗方案.

1.3 免疫抑制剂 主要包括硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、环孢素A、他克莫司等. AZA、6-MP为巯嘌呤类药物, 其作用机制还未完全清楚, 可能与其通过各种不同机制抑制T淋巴细胞的激活和增殖, 降低细胞毒性T细胞的作用从而抑制免疫反应性炎症有关[13]. 主要用于对氨基水杨酸盐治疗后反复复发或者不耐受、糖皮质激素依赖或需静脉注射糖皮质激素诱导缓解的UC患者. 通常起效作用较慢, 不适用于急性病期或单用于活动性病变, 主要用于维持缓解, 每日给予AZA 1.5-2.5 mg/kg或6-MP 0.75-1.50 mg/kg可维持缓解治疗[14], 早期应用巯嘌呤类药物可减少患者再住院机会及手术率[15,16]. 对于停药时间尚无定论, Cassinotti等[17]在临床研究中发现, 127例接受AZA维持缓解治疗的UC患者停药后, 1、2和5年的复发率为33.3%、50.0%、66.6%. 多因素分析示复发与UC的广泛程度和使用AZA的时间有关. 其可增加患者淋巴瘤患病的几率, 需定期复查血常规、肝功等, 使用该类药物需权衡利弊. MTX为叶酸拮抗剂, 每周25 mg皮下或肌肉注射可有效诱导UC缓解, Wahed等[18]研究认为巯嘌呤比MTX能更好地诱导缓解. MTX主要用于AZA无效或不能耐受的UC患者, 但长期使用MTX会导致肝细胞变性、坏死, 甚至发生肝硬化, 故其对于UC的治疗有争议, 还需进一步的探索研究. 环孢素A是一种强力的免疫抑制剂, 适用于重度和糖皮质激素治疗无效的UC, 环孢素A静脉注射起效快, 短期有效率达60%-80%, 有助于避免外科手术治疗[19], 但其具有肝肾毒性, 故可作为长期免疫调节治疗的暂时过渡性用药, 是UC的二线用药. 他克莫司的免疫抑制机制与环孢素A相似, 但作用更强, 目前缺乏关于他克莫司的临床对照研究和长期安全性数据, 最佳的血药浓度也有待确定, 故其治疗UC还需谨慎. UC是一种慢性肠病, 需要长期药物治疗, 免疫抑制剂作用较慢, 其使用剂量及使用时间难以把握, 影响治疗效果, 故还需进一步的临床研究探讨其作用特点, 以便更好地服务于临床.

创新盘点

本文对UC传统药物的不同制剂(美沙拉嗪肠溶控释剂、栓剂等)、新型生物制剂(阿达木单抗、Vedolizumab、Tofacitinib等)、最新开展的治疗手段(干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等)各种治疗方法的更新进行了总结, 并阐述了UC患者不同病变范围及不同病情的治疗方法的选择.

2 生物制剂对UC的治疗

在治疗UC上, 生物制剂的使用具有重要意义, 如TNF-α拮抗剂、黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等, 最常用的为TNF-α拮抗剂, 可以抑

应用要点
本文根据近几年国内外实验研究, 阐述了相关治疗的实施方案、药物的用法及用量, 肯定联合用药优于单一用药, 对治疗方法的安全性、经济性、有效性及患者依从性综合评价分析, 对UC的临床治疗具有一定的指导意义.

制UC患者结肠组织中TNF-α[20], 促使损伤黏膜愈合, 减轻炎症反应, 改善患者预后, TNF-α拮抗剂现已用于临床, 相对安全, 黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等还需进一步研究.

2.1 TNF-α拮抗剂 如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗等.正常水平TNF-α是一种炎性细胞因子,参与机体的防御、炎症反应、细胞凋亡和淋巴细胞的激活, 过多会与其他因子一起造成病理损伤[21]. TNF-α拮抗剂能够有效地诱导缓解中重度UC、修复受损黏膜组织、减少激素用量[22]. 2010年TNF-α拮抗剂被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床UC的治疗, 其中英夫利昔单抗是最早用于UC, 是众所周知的一个可以改善预后、减少结肠切除术的生物制剂[23,24]. 对于重症难治性UC效果比环孢素更佳[25], 与AZA有协同作用, 常规量5 mg/kg, 静脉滴注应超过2 h, 诱导缓解阶段分别于0、2、6 wk注射1次, 无效停用, 有效者以后每隔8 wk进行1次维持治疗可达到较好的临床缓解. 英夫利昔单抗为鼠源性TNF-α拮抗剂, 患者因过敏而无法耐受的现象较多, 且输液反应、感染等不良反应增加, 且有13%UC患者对英夫利昔单抗无应答[26], 此时可选用阿达木单抗, 实验表明阿达木单抗比传统常规治疗方法能更有效维持缓解中重度UC患者[27]. 对于英夫利昔单抗无应答的患者使用阿达木单抗会有效, 且没有严重并发症出现[28], 用法为每隔2 wk 40 mg皮下注射. 2013年欧盟委员会批准了戈利木单抗用于中重度活动性UC, 最初200 mg皮下注射, 第2周减至100 mg, 以后每4 wk 50 mg(体质量<80 kg的患者)或100 mg(体质量>80 kg的患者). 以上3种TNF-α拮抗剂对诱导缓解和维持治疗均有较好的疗效, 具体选用哪一种TNF-α拮抗剂应根据患者和医生的情况而定.

2.2 黏附分子拮抗剂 如vedolizumab、etrolizumab. 白细胞黏附内皮细胞是由整合素、趋化因子受体和内皮细胞黏附分子如细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)调节的, 黏附分子拮抗剂通过干扰内皮细胞和循环免疫细胞的相互黏附作用来减少炎症反应. 在一项多中心、随机、双盲对照研究中vedolizumab能有效缓解UC患者的肠道症状及改善内镜下的肠道黏膜病变[29]. Vedolizumab在诱导缓解及维持治疗UC中效果显著[30], 2013-12已被FDA推荐使用于对常规治疗(包括激素和免疫抑制剂)或TNF-α拮抗剂治疗不敏感、无效或耐药的中重度活动性UC患者. Etrolizumab正处于临床试验阶段, 还需进一步的研究探索.

2.3 JAK激酶抑制剂 酪氨酸激酶如JAK1和JAK3是细胞内信号传输的重要分子, Tofacitinib作为JAK激酶抑制剂可阻断细胞信号传导从而被开发利用. 研究对194例重度UC患者(未接受激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗)进行双盲、对照研究, 分为5组, 分别每天使用Tofacitinib 0.5、3、10、15 mg、安慰剂2次, 治疗8 wk, 对患者随访4 wk发现, 每天使用Tofacitinib 15 mg组能给重度UC患者带来临床反应和临床缓解[31], 由于对Tofacitinib只有短期的实验研究, 没有维持缓解的长期临床数据, 故未来还需做大规模的研究来证实其对UC患者有效性及安全性.

随着生物制剂的引入, 对于重度UC的治疗模式发生了变化, 通常免疫抑制剂和生物制剂联合使用比单一应用生物制剂治疗效果更佳, 但由于生物制剂价格较昂贵, 部分患者使用后效果不佳, 且生物制剂有与免疫原性有关的过敏反应, 感染风险及肿瘤发生率的增加, 所以应用生物制剂时需要严格把握患者适应证及个体差异.

3 抗生素及益生菌对UC的治疗

资料显示活动期及缓解期UC患者肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等优势菌减少[32], 机会致病菌增多, 导致肠道菌群失调, 致使肠管黏膜的免疫屏障作用下降; 另外, 长期服用免疫抑制剂易引起感染并发症, 这两方面使得UC使用抗生素是不可或缺的,可作为UC的辅助治疗, 目的在于抑制有害细菌的生长从而减轻疾病的严重程度、减少复发的风险[33]. 为维持肠道菌群平衡, 还需要肠道益生菌, 有益的细菌可能会改变基因表达模式, 调节宿主免疫反应及组织代谢来发挥作用[34], 如嗜热微生物可以诱导缓解轻到中度的活动性UC[35]. 刘勇等[36]对58例UC患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予美沙拉嗪联合益生菌合剂, 对照组只给

予美沙拉嗪治疗, 结果显示治疗组有效率达93.3%, 6 mo复发率7.1%; 对照组有效率79.3%, 6 mo复发率26.1%, 可以看出益生菌对于UC的预防复发、诱导缓解具有良好的作用, 目前市场上益生菌种类繁多, 对其合理的选择没有统一的认识和标准, 大部分益生菌不能和抗生素同服, 且对于急性暴发性伴有肠穿孔的UC患者效果不佳, 但对轻或中度UC患者联合5-ASA有着明显的效果, 故在临床工作中可把益生菌作为UC的常规辅助治疗.

4 干细胞移植对UC的治疗

应用传统药物及生物制剂治疗UC, 仍有很多患者得不到缓解或无法耐受其不良反应, 然而新型的治疗方法干细胞移植可用于难治性UC患者, 他的目标是维持长期缓解、促进肠道黏膜修复、恢复肠道正常功能、甚至治愈UC, 在将来可能会代替常规疗法. 干细胞根据发育阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞, 成体干细胞分为造血干细胞、间充质干细胞、肠道干细胞, 由于肠道干细胞数量有限, 在体外不能长期培养扩增, 故主要应用骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)及造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs).

4.1 BMSCs 2007年Okamoto等[37,38]在UC大鼠动物模型进行BMSCs移植实验中发现这类干细胞能定居于受损的肠道上皮, 可能受损肠道对BMSCs具有趋化作用, 对UC大鼠模型进行BMSCs移植发现, 迁移至受损结肠的BMSCs高于正常结肠[39]. 移植后的BMSCs能定位于UC大鼠模型肠道中[40], BMSCs可分化为UC大鼠结肠上皮细胞[41]. BMSCs可抑制肠道异常免疫反应[42]、参与受损肠道微环境的重建[43]、修复受损伤的黏膜及参与功能重建[44]. 通过实验证明注入的BMSCs可以帮助恢复UC小鼠上皮屏障完整性和改善结肠炎引起的受损隐窝, 改善体质量下降及腹泻症状. 杨波等[45]对17例UC患者随机分组的实验, 7例分在细胞治疗组, 在肠镜直视下对肠道局部黏膜多点注射BMSCs; 另10例给予规范化药物治疗, 结果细胞治疗组有效率100%, 药物治疗组有效率90%, 随访3-14 mo后发现细胞治疗组无复发, 药物治疗组有多例复发患者, 提示BMSCs治疗UC是一种可行办法.

4.2 HSCs HSCs可为肠道隐窝中存在的肠道干细胞提供各种因子或微环境, 增强肠道干细胞分裂增殖能力, 使UC肠黏膜得到修复; HSCs可分化成熟为T、B细胞, 增强体内的细胞免疫和体液免疫, 达到移植后免疫的重建. 在肠道中成纤维细胞可产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 主要作用为调控代谢、降解细胞外基质, 阻止其大量沉积, 在UC患者中细胞外基质的沉淀与降解处于不平衡状态[46], 活化的T淋巴细胞可激活成纤维细胞生成MMPs, 移植后的HSCs调节T淋巴细胞使肠道生成正常的MMPs也可能是其治疗UC的机制.

干细胞移植主要有自体干细胞移植和同种异体干细胞移植, 虽然前景很广但都处于临床实验性阶段, UC的发病机制尚未明确, 一定程度上限制了干细胞治疗UC的研究, 而且还有许多问题需要解决如干细胞调节肠道免疫和修复上皮组织的详细机制、干细胞移植的最佳时机、移植前的准备、移植后的治疗及并发症的防治、干细胞移植与诱导新生肿瘤的关系等, 对于干细胞移植的治疗选择不能盲目的跟风尝试, 应理性对待, 需要大量样本的研究去评估疗效, 相信将来干细胞移植会成为难治性UC的重要治疗手段.

5 粪菌移植对UC的治疗

肠道微生物群在UC发病机制中起着重要的作用, 肠道菌群紊乱引起肠道固有免疫的异常激活可致UC患者症状的持续反复发作, 近年来粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)引起了广泛关注, 对于经标准治疗效果不佳的UC患者具有一定的疗效. FMT是将来自供菌者含有肠道菌群的粪便提取物移植到患者肠道内, 重建肠道菌群来治疗疾病的一种方法. 1989年首例UC患者接受FMT治疗后出现持续性临床及病理组织学治愈[47]. Moayyedi等[48]在一项实验中纳入75例经治疗仍处于活动期的成人UC患者, 在38例患者通过保留灌肠途径进行FMT治疗(1次/wk, 共6 wk), 有9例在接受治疗7 wk后获得病情缓解(24%), 而安慰剂组(安慰剂为水)只有2例病情缓解, 疗效有统计学差异, 不良反应无统计学差异. Borody等[49]认为UC患者行FMT治疗需多次, 每日给予灌肠共14 d, 随后每2 d 1次渐转每周3次、2次、1次, 同步记录临床反应, 于12 wk在无肠

名词解释

黏附分子: 由细胞产生存在于细胞表面或细胞外基质中, 大多数为糖蛋白, 通过受体与配体结合的形式参与细胞的识别、信号的传导、细胞增殖与分化、肿瘤转移等一系列重要的生理和病理过程.

同行评价
本文综述UC药物治疗的方方面面, 有一定的临床价值和临床实用意义.

道清洗条件下行结肠镜检查进行疗效评估. 目前移植途径多种多样, 上消化道如经鼻胃管、胃镜等; 中消化道如经鼻空肠管、盲肠造口置管等; 下消化道如经结肠镜、保留灌肠等, 或几种方式联合使用, 选用何种方式, 应视具体情况而定[50].

FMT的途径、剂量及如何联合其他药物无系统的疗效评价分析, 缺乏大样本的随机对照试验及长时间的随访观察, 且目前FMT由于其供体选择的复杂性、粪便制作过程的繁琐性以及目前尚未观察到但可能存在的长期不良反应等原因, 无足够的证据证明FMT对UC患者的有效性及安全性, 使其在临床上的应用仍较为局限, 所以该方法应用于临床还需进一步的研究. 当然标准化的FMT将来可能成为UC的重要辅助治疗.

6 中草药对UC的治疗

近年来, 中草药治疗UC越来越广泛的应用于临床, 其最常见的形式为替代和补充治疗, 从基础研究到临床应用的探索已证实中草药的生物活性, 用法主要有中草药灌肠、内服或者内服加灌肠, 联合治疗要优于单一治疗[51]. 常见的中草药有芦荟凝胶, 丁酸盐, 直立委陵菜提取物, 小麦草汁, 姜黄素等.

6.1 *芦荟凝胶* 在治疗UC具有良好的效果, 其作用机制为可抑制前列腺素E2和白介素(interleukin, IL)-8的分泌, 抑制活性氧的产生, 但不影响血栓素在人类结肠黏膜的产生[52]. Langmead等[53]在一个随机、双盲、对照试验中, 对44个轻度或中度UC住院患者口服芦荟凝胶及安慰剂, 每天200 mL, 治疗4 wk后发现口服芦荟凝胶组的患者结肠炎活动指数下降, 但内镜下两组的变化无差异性, 说明其对UC有治疗效果, 但对黏膜的修复效果不明显. 所以对于轻或中度且肠道黏膜病变较轻的患者可适用.

6.2 *丁酸盐* 是一种短链脂肪酸, 是肠道细菌分解未被吸收的碳水化合物的代谢产物, 也是肠道上皮细胞的主要能源物质[54,55]. 通过补充丁酸盐, 可减少中性粒细胞的浸润缓解肠道炎症[56], 也可通过增加结肠黏膜中与黏膜修复相关的TGF-β1表达加速UC黏膜的损伤修复, 并通过上调IL-10及下调IL-8分泌使促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡,并通过抑制促炎细胞因子信号通路而发挥抗炎效应. Wan等[57]在对25个活动期UC患者进行治疗观察中发现, 每日服用丁酸盐4 g联合美沙拉嗪效果相比单用美沙拉嗪明显改善患者的疾病活动, 而且组织学及内镜下观察疾病活动指数也有改善. 丁酸盐灌肠也有类似效果[58-60]. 所以对于肠道黏膜病变较重的活动期患者可考虑丁酸盐口服或者灌肠治疗.

6.3 *直立委陵菜提取物* 其中含有大量的单宁酸, 单宁酸具有清除过氧化物的作用, 同时直立委陵菜对腹泻及肠道炎症有治疗作用, 在体外他的抗炎、抗氧化、调节细菌生长也被研究证实[61,62]. Huber等[63]在治疗观察中发现16例活动性UC患者每日口服直立委陵菜提取物2400 mg后, 疾病临床活动指数和C反应蛋白降低, 停止治疗时所有患者临床活动指数提高, 且观察到药物没有明显的不良反应. 在临床上一些C反应蛋白较高或肠道炎症较重的患者口服直立委陵菜提取物是较好的选择.

6.4 *小麦草汁* 已经被用于治疗各种肠道炎症和地中海贫血, 小麦草汁具有抗氧化、抑制促炎细胞因子产生的作用[64], 其对于UC的治疗有临床数据的报道, 能显著减少炎症活动. Ben-Arye等[65]进行一个随机双盲实验, 24例左半UC活动期患者, 分别于第1日服用20 mL小麦草汁或安慰剂, 以后每日增加20 mL, 第5天加至100 mL, 治疗1 mo后评价发现, 小麦草汁组患者的直肠出血、大便次数、腹痛症状较安慰剂组改善, 而小麦草汁的最大不良反应为恶心. 所以针对左半结肠及直肠段特别是有活动性出血的UC患者, 每日服用小麦草汁100 mL有不错的效果.

6.5 *姜黄素* 是一种从姜科植物姜黄提取的一种色素, 为酸性多酚类物质. 姜黄素具有抑制促炎细胞因子产生, 抑制中性粒细胞的趋化和化学增活现象及抑制趋化因子的表达来抑制结肠炎症. 对UC还具有抗氧化应激、抗细胞凋亡等作用[66]. Larmonier等[67]在实验中, 观察轻到中度的45例UC患者, 分别口服5-氨基水杨酸联合姜黄素灌肠(140 mg溶于20 mL水中)或安慰剂灌肠, 结果显示使用姜黄素灌肠治疗的患者其疾病活动性得到改善. 联合传统药物柳氮磺胺吡啶治疗有明显的抗炎效果[68]. Hanai等[69]对89例被诊断为静止期UC的患者进行治疗观察, 其中45个使用姜黄素早晚各1 g联合柳氮磺

吡啶或氨基水杨酸, 44个患者接受安慰剂和柳氮磺吡啶或氨基水杨酸治疗, 结果示接受姜黄素治疗明显改善了患者的临床活动指数和内镜指数评分, 能够缓解静止期UC患者的复发. 虽然中草药用于治疗UC被证实有疗效, 但目前对于中草药使用的安全性还没有权威的说明指南, 一些研究人员质疑中草药对肝脏及肾脏有损害作用, 而且中草药内包含大量混合成分, 具体哪种成分起作用还没有彻底研究清楚, 所以对中草药的安全性及长期应用上需要深入的研究.

7 CO对UC的治疗

CO作为一个内生防守气态分子可减少炎症反应和各器官组织损伤, 包括肠道炎症[70]. 内源性CO是血红素在血红素加氧酶作用后的3个产物之一, 另外两个是Fe^{2+}及胆绿素. 血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)的诱导型HO-1, 通过其抗炎、抗凋亡、抗氧化的不同机制而发挥强大的细胞保护作用. 有资料证明抑制HO-1的活性可加重以小鼠为模型的实验性结肠炎[71], 增加HO-1的表达显著减弱了小鼠的结肠炎症, HO-1的抗炎及细胞保护作用与他的最终产物CO有关[72]. 有趣的是, Lunney等[73]研究表明在结肠炎症的患者中, 吸烟可降低肠道炎症并发症的产生, 这说明吸烟可能对大肠有保护作用, CO就是香烟的组成成分之一. 以上证据表明CO可作为治疗UC的治疗手段. 外源性CO可经直肠进入肠腔抑制肠道炎症, 而且不增加血CO的浓度, 这是一种安全的治疗途径[74]. 尽管还需要进一步的研究来阐明CO对肠道炎症的作用, 但CO作为一种新的治疗分子有很大的潜力.

8 结论

UC有不同临床阶段, 如缓解期或活动期UC、病变局限或病变广泛UC、轻中重度UC等, 其治疗策略也不同, 所以应根据患者具体情况, 实行个体化治疗原则. 当前的治疗手段因多方面的因素还不能完全的控制病情, 进一步的研究是必须的, 所以改善已有的治疗方法开展新的治疗思路才能实现更好的效果. 在干细胞移植、粪菌移植等治疗方法还未成熟时, 传统治疗UC药物在临床的治疗中仍为主要手段, 根据患者的实际情况, 遵循安全、有效、经济的原则选用药物或者方法, 尽临床医生最大的努力来控制病情及减轻患者的痛苦, 所以对于UC治疗的还需更深入的研究.

9 参考文献

1 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]

2 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]

3 李舒, 李世荣, 盛剑秋. 5-氨基水杨酸在炎症性肠病中的应用. 胃肠病学 2016; 21: 250-252

4 张恒斌. 美沙拉嗪不同给药方式对溃疡性结肠炎患者疗效与安全性的影响. 现代医学 2016; 14: 183-186

5 Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A, Stephenson D, Palmen M, Joseph RE. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75; quiz 432-433 [PMID: 17241860 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.011]

6 Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, Rivera M, Paoluzi P. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1111-1119 [PMID: 15854173 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02458.x]

7 Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, Hodgson HJ, Parkins KJ, Taylor MD. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22 [PMID: 9428213 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70627-4]

8 Green JR, Mansfield JC, Gibson JA, Kerr GD, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g daily, and sulfasalazine, 3 g daily, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 61-68 [PMID: 11856079 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01150.x]

9 Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-189 [PMID: 14723609 DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x]

10 朱芳丽, 李秀荣, 张晓岚. 重度溃疡性结肠炎的治疗进展. 临床药物治疗杂志 2010; 8: 33-37

11 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-553 [PMID: 8823568]

12 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid

therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-599; quiz 600 [PMID: 21407179 DOI: 10.1038/ajg.2011.70]
13 Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, Sreekumar R, Jelinek D, McKean DJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ, Egan LJ. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 537-545 [PMID: 15388785 DOI: 10.1124/jpet.104.074815]
14 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16 [PMID: 15306569 DOI: 10.1136/gut.2004.043372]
15 Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238 [PMID: 18485129 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03732.x]
16 Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Otley A, Rosh J, Pfefferkorn M, Mack D, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Mezoff A, Leleiko N, Keljo D, Crandall W. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 949-954 [PMID: 18306311 DOI: 10.1002/ibd.20412]
17 Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annese V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
18 Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, Bloom SL. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 614-620 [PMID: 19552632 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04073.x]
19 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
20 Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor-α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 543-557 [PMID: 20951917 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.018]
21 谭兵, 李瑜元, 聂玉强. 抗肿瘤坏死因子-α治疗的研究进展. 国际内科学杂志 2007; 34: 143-147, 158
22 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
23 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
24 Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, Viscido A, Annese V, Riegler G, Meucci G, Marrollo M, Sostegni R, Gasbarrini A, Peralta S, Prantera C. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 747-756 [PMID: 17697208 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03415.x]
25 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915 [PMID: 23063316 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8]
26 Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-767 [PMID: 19174781 DOI: 10.1038/ajg.2008.88]
27 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
28 Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Forti G, Giorgetti GM, Faggiani R, Zampaletta C, Pelecca G, Brandimarte G. Effectiveness of adalimumab for ambulatory ulcerative colitis patients after failure of infliximab treatment: a first "real-life" experience in primary gastroenterology centers in Italy. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 369-373 [PMID: 25331091]
29 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507 [PMID: 15958805 DOI: 10.1056/NEJMoa042982]
30 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
31 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
32 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms

of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
33 Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers R, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly M. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-1075 [PMID: 1916494 DOI: 10.1136/gut.32.9.1071]
34 Petrof EO, Claud EC, Sun J, Abramova T, Guo Y, Waypa TS, He SM, Nakagawa Y, Chang EB. Bacteria-free solution derived from Lactobacillus plantarum inhibits multiple NF-kappaB pathways and inhibits proteasome function. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1537-1547 [PMID: 19373789 DOI: 10.1002/ibd.20930]
35 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-129, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
36 刘勇, 谭瑞明. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. 吉林医学 2010; 31: 2228-2230
37 Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38 [PMID: 16184419 DOI: 10.1007/s10620-005-2804-5]
38 Okamoto R, Watanabe M. Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1-6 [PMID: 14767727 DOI: 10.1007/s00535-003-1259-8]
39 段征, 徐艳华, 陈小云, 汪维伟. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移. 重庆医科大学学报 2010; 35: 1152-1155
40 段进粮, 聂玉强, 李瑜元, 杜艳蕾, 沙卫红, 何慧华, 董伟华. 大鼠骨髓间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎模型肠道的定位. 广州医学院学报 2006; 34: 1-4
41 张夏梦, 寿折星, 陈望隆, 张继红, 马泽洪, 任俊红. 骨髓间充质干细胞可分化为溃疡性结肠炎大鼠结肠组织上皮细胞. 基础医学与临床 2015: 1325-1330
42 Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gammadelta T cells or invariant natural killer T cells. *Stem Cells* 2009; 27: 693-702 [PMID: 19096038 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0687]
43 Gong Z, Niklason LE. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J* 2008; 22: 1635-1648 [PMID: 18199698 DOI: 10.1096/fj.07-087924]
44 Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Sasaki Y, Isobe M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol* 2009; 218: 350-359 [PMID: 19291714 DOI: 10.1002/path.2535]
45 杨波, 赵振林, 樊强. 自体骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎疗效分析. 临床医药实践 2015: 493-497
46 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696 [PMID: 17560420 DOI: 10.1016/j.suc.2007.03.005]
47 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91183-5]
48 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
49 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/mog.0000000000000027]
50 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercoe E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [PMID: 24467987 DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]
51 Chen Q, Zhang H. Clinical study on 118 cases of ulcerative colitis treated by integration of traditional Chinese and Western medicine. *J Tradit Chin Med* 1999; 19: 163-165 [PMID: 10921142]
52 Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 521-527 [PMID: 14987320 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x]
53 Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, Jewell DP, Rampton DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 739-747 [PMID: 15043514 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01902.x]
54 Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes LK, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Decreased colonization of fecal Clostridium coccoides/Eubacterium rectale species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79: 685-696 [PMID: 22092917 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2011.01252.x]
55 Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3404-3414 [PMID: 23801832 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3404]
56 Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrão NR, Costa TF, Ferreira TM, Gomes-Santos AC, Faria AM, Peluzio MC, Cara DC, Alvarez-Leite JI. Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 430-436 [PMID: 21658926 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.007]
57 Wan P, Chen H, Guo Y, Bai AP. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14099-14104 [PMID: 25339799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14099]
58 Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, Kasper H. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*

1992; 103: 51-56 [PMID: 1612357 DOI: 10.1016/0016-5085(92)91094-K]
59 Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259 [PMID: 8943981 DOI: 10.1007/BF02071409]
60 Patz J, Jacobsohn WZ, Gottschalk-Sabag S, Zeides S, Braverman DZ. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 731-734 [PMID: 8677939]
61 Bos MA, Vennat B, Meunier MT, Pouget MP, Pourrat A, Fialip J. Procyanidins from tormentil: antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 146-148 [PMID: 8820929 DOI: 10.1248/bpb.19.146]
62 Vennat B, Bos MA, Pourrat A, Bastide P. Procyanidins from tormentil: fractionation and study of the anti-radical activity towards superoxide anion. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1613-1615 [PMID: 7735205 DOI: 10.1248/bpb.17.1613]
63 Huber R, Ditfurth AV, Amann F, Güthlin C, Rostock M, Trittler R, Kümmerer K, Merfort I. Tormentil for active ulcerative colitis: an open-label, dose-escalating study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 834-838 [PMID: 17881930 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31804b2173]
64 Nicholas C, Batra S, Vargo MA, Voss OH, Gavrilin MA, Wewers MD, Guttridge DC, Grotewold E, Doseff AI. Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *J Immunol* 2007; 179: 7121-7127 [PMID: 17982104 DOI: 10.4049/jimmunol.179.10.7121]
65 Ben-Arye E, Goldin E, Wengrower D, Stamper A, Kohn R, Berry E. Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 444-449 [PMID: 11989836 DOI: 10.1080/003655202317316088]
66 郭琳, 李昌平. 姜黄素对溃疡性结肠炎作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2863-2869
67 Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, Laubitz D, Janikashvili N, Larmonier N, Ghishan FK, Kiela PR. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 503-515 [PMID: 20629184 DOI: 10.1002/ibd.21391]
68 Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 208-214 [PMID: 24011514 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.006]
69 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502-1506 [PMID: 17101300 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.08.008]
70 Takagi T, Naito Y, Inoue M, Akagiri S, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Inhalation of carbon monoxide ameliorates collagen-induced arthritis in mice and regulates the articular expression of IL-1beta and MCP-1. *Inflammation* 2009; 32: 83-88 [PMID: 19214726 DOI: 10.1007/s10753-009-9106-6]
71 Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: from bench to bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 660-670 [PMID: 15901614 DOI: 10.1164/rccm.200404-465SO]
72 Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, Yoshikawa T. Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Gastroenterol* 2013; 48: 897-909 [PMID: 23188093 DOI: 10.1007/s00535-012-0719-4]
73 Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 997-1008 [PMID: 23072629 DOI: 10.1111/apt.12086]
74 Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Suzuki T, Tsuboi H, Mizushima K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Colonic insufflation with carbon monoxide gas inhibits the development of intestinal inflammation in rats. *Med Gas Res* 2012; 2: 23 [PMID: 22943587 DOI: 10.1186/2045-9912-2-23]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3159

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3159-3163
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展

朱佳杰, 苏晓兰, 郭 宇, 李依洁, 刘 珊, 魏 玮

朱佳杰, 苏晓兰, 魏玮, 中国中医科学院望京医院脾胃病科 功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室 北京市 100102

朱佳杰, 郭宇, 李依洁, 北京中医药大学东直门医院脾胃病科 北京市 100700

刘珊, 北京中医药大学基础医学院 北京市 100029

朱佳杰, 北京中医药大学在读博士, 主要从事中西医结合消化病学研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, Nos. 81273746, 81573806.

作者贡献分布: 本文综述由朱佳杰、苏晓兰、郭宇、李依洁及刘珊共同完成; 魏玮审校.

通讯作者: 魏玮, 教授, 主任医师, 100102, 北京市朝阳区望京中环南路6号, 中国中医科学院望京医院脾胃病科.
sxxtyy@sina.com
电话: 010-84739187

收稿日期: 2016-05-21
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Effect of physical exercises on chronic constipation and underlying mechanisms

Jia-Jie Zhu, Xiao-Lan Su, Yu Guo, Yi-Jie Li, Shan Liu, Wei Wei

Jia-Jie Zhu, Xiao-Lan Su, Wei Wei, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosis and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Jia-Jie Zhu, Yu Guo, Yi-Jie Li, Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Shan Liu, Basic Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273746 and 81573806.

Correspondence to: Wei Wei, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 6 Wangjing Zhonghuan South Road, Chaoyang District, Beijing 100102, China. sxxtyy@sina.com

Received: 2016-05-21
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

Chronic constipation is a very common clinical condition with an increasing incidence. As one of the effective interventions, physical exercise can improve chronic constipation through multiple mechanisms. This paper aims to review the underlying mechanisms with regard to psychology, intestinal motility, gastrointestinal hormones and gut microflora.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Constipation; Physical exercise; Mechanism

Zhu JJ, Su XL, Guo Y, Li YJ, Liu S, Wei W. Effect of physical exercises on chronic constipation and underlying mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3159-3163 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3159

摘要

慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其发病率呈逐年上升趋势. 运动是其有效的干预手段之一, 其具体机制是多方面的. 本文

背景资料
我国成年人慢性便秘的发病率已达4%-6%, 并呈上升趋势, 其病因多样, 且在结直肠肿瘤等疾病的发生中可能起重要作用, 亦是心脑血管意外事件的一个常见诱因, 加之患者常反复就医, 造成了极大的医疗费用负担.

同行评议者
王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科

研发前沿
既往研究多以胃肠道动力、激素等方面为切入点. 随着“生物-社会-心理”医疗模式理念的不断深入, 心理因素越来越受重视. 而近年来肠道微生态的研究成为热点之一.

从精神心理、肠道运动、胃肠道激素以及肠道微生态等四个方面对运动干预便秘的作用及机制进行了综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 便秘; 运动; 机制

核心提示: 慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其发病率呈逐年上升趋势. 运动是其有效的干预手段之一, 其具体机制可能通过精神心理、肠道运动、胃肠道激素以及肠道微生态等四个方面.

朱佳杰, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 刘珊, 魏玮. 运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3159-3163 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3159.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3159

0 引言

慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其表现为排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 且病程≥6 mo[1,2]. 我国成年人慢性便秘的发病率已达4%-6%, 并呈上升趋势, 其病因多样, 与精神压力、性别、肥胖、文化程度、饮食结构、药物使用等均有一定关系[3], 并且在结直肠肿瘤、阿尔茨海默病等疾病的发生中可能起重要作用, 亦是心脑血管意外事件的一个常见诱因. 加之慢性便秘患者常反复就医, 造成了极大的医疗费用负担[3,4], 故临床急需一种经济、简便的治疗方法.

有研究显示运动可减少便秘的发生, Dukas等[5]对62036名中青年女性调查, 发现每天坚持适度运动者便秘的发生率更低(PR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.70). Chien等[4]研究显示, 在台湾青少年中久坐是便秘的一个危险因素, 增加体育活动, 甚至是站立、行走都能减少便秘的发生.

相关报道
Clarke发现运动员肠道微生态的多样性为正常人群的2倍, Mika以动物实验证实运动可增加大鼠肠道菌群的种类和数量, 这可能是运动干预便秘的作用机制之一.

1 运动的作用及机制

国内外研究均证实运动可减少便秘的发生, 而其具体机制可能有以下几方面.

1.1 改善心理状态 随着生物-心理-社会医学模式, 精神心理因素在便秘中的作用越来越被人们所重视.

国内一项纳入561例患者的多中心调查显示, 慢性便秘人群中焦虑、抑郁发生率高达29.7%和50.7%, 且随着便秘严重程度的加重而加重[6]. 徐伟等[7]研究发现, 心理应激可导致大鼠胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MOT)水平降低, 胃肠排空延长, 引发便秘. 心理因素导致便秘的具体机制尚不清楚, 有学者认为长期的社会心理因素使患者处于慢性应激状态, 导致其情感中枢、植物神经中枢和神经内分泌中枢的功能降低, 抑制了胃肠运动, 最终导致便秘[8].

而运动能有效的兴奋人体主管情感的大脑右半球, 使人情绪愉悦, 精神振奋, 并能增强体质, 从而干预多种心理障碍, 如抑郁症、焦虑症、恐惧症、神经症、网瘾等[9]. 王泽军等[10]发现, 运动能诱导成年人海马神经发生以及神经营养因子的表达增加, 从而发挥抗抑郁作用. 赵越等[11]以处方式登山运动对肠易激综合征进行干预, 与马来酸曲美布汀片对照组相比, 腹痛、腹胀、腹泻3种症状的改善率无明显差异(P>0.05), 但便秘的改善率优于对照组(P<0.05). 登山运动不仅可直接刺激胃肠蠕动, 改善消化道功能; 还可改善人际关系, 缓解焦虑、抑郁情绪[12], 并促进β-内啡肽的分泌, 使人处于愉悦轻松的状态[13].

1.2 促进肠道运动 肠道动力异常是便秘, 尤其是慢传输型及排便障碍型便秘极其重要的一个因素. 适度的运动可提高胰蛋白酶、脂肪酶等物质的生物活性, 明显缩短胃肠排空时间, 增加肠道排空率, 改善消化系统的功能[14], 缓解便秘.

刘彦琦等[15]对60例便秘儿童进行直肠肛管测压, 发现其肛管最大收缩压高于正常儿童, 提示便秘儿童存在不同程度的直肠肛管区动力学异常; 其模拟排便时肛管压力及最大容量感觉阈值高于正常儿童, 提示便秘儿童对粪便刺激的感觉能力差, 从而可造成粪便长期滞留于肠道, 水分吸收多而导致便秘. 经Logistic多元回归分析, 活动量小是造成便秘的第四大因素, 其OR值为6.532. 其次, 妊娠期妇女由于孕激素的水平增高, 使肠道平滑肌张力下降, 肠道蠕动减慢, 造成便秘高发[16], 而适度运动的可改善便秘症状[17]. 此外, Kim等[18]研究显示步行活动可以改善肠镜患者的肠道准备, 说明运动可促进肠道运动, 加速肠道内容物及管腔内气体的排出[19]. 邵回龙等[20]发现, 适宜的运动

可改善老年慢性便秘患者的心率变异性(heart rate variability, HRV), 通过改善自主神经功能, 恢复交感神经及迷走神经平衡, 调节肠道运动, 从而改善便秘症状.

1.3 调节胃肠激素 胃肠道可分泌多种激素, 以调节整个消化道的功能. 激素水平紊乱是便秘的另一个重要原因[21].

徐伟等[22]观察不同强调运动下大鼠为排空率、GAS和MOT的变化, 结果显示, 和空白对照组对比, 低强度运动组胃排空率和GAS较空白中有所上升, MOT明显升高(P<0.05). 说明适当的运动可增加MOT的分泌, 对消化功能有良好的促进作用. 乔德才等[23]研究显示, 中等强度的运动可促进机体GAS和MOT的分泌, 对消化功能起一定的促进作用.

MOT作为一种兴奋性胃肠激素, 具有广泛的胃肠道运动促进作用, 能加速胃肠内容物的转运[24], GAS能促进胃酸及胰液的分泌, 与胃动素具有类似的促排空作用, 两者协同, 具有调节胃肠动力的作用, 对便秘有一定的预防作用[25].

1.4 改善肠道微生态 肠道菌群失调亦可引起便秘[21], 而随着近年来人们对肠道微生态认识的不断加深, 其重要性不断提升, 甚至有学者认为微生态的多样性将一个新的健康评价指标[26].

肠道正常菌群减少, 使得食物在肠道内酵解速度减慢, 粪便形成减少、减慢, 还可使肠道动力学改变, 导致粪便在肠道中潴留, 引起排便次数减少、粪质改变、排便困难、肛门阻塞感等[27,28]. 而运动被证实可改变肠道微生态[29], Ray[30]、Clarke等[31]研究发现, 运动员在肠道微生态的多样性上比普通人群高出一倍(22门 *vs* 11门, 68科 *vs* 33科, 113属 *vs* 65属), 但其具体机制目前还未明确, 有学者认为激素、生理的改变以及脑-肠轴的存在可能发挥者重要的作用[32].

肠道微生物可释放儿茶酚胺、组胺等多种神经递质, 直接作用与肠道或通过脑-肠轴, 调节肠道的运动[33]. Mika等[34]发现, 大鼠的跑笼运动可增加拟杆菌门, 减少厚壁菌门, 这种变化可使大鼠增加能量消耗、减少脂肪的堆积、体型向瘦转变[35]; 相反, 如果增加厚壁菌门, 减少拟杆菌门已被证实和肥胖症相关[36], 而肥胖被公认为是便秘的一个危险因素[3]. 其次, 跑笼运动可增加双歧杆菌属[34], 而双歧杆菌的增加被证明可减轻焦虑[37]和抑郁[38]. 此外, 双歧杆菌等益生菌还能发酵碳水化合物, 产生醋酸和乳酸等多种有机酸, 降低肠道pH值, 刺激肠道蠕动, 减少水分吸收, 促进粪便排出[39].

学者发现便秘患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌数量明显减少, 以微生态制剂干预后, 随着肠道微生态的改善, 便秘症状明显缓解, 其有效率可达69.05%-90.0%[40-42].

创新盘点

本文综合国内外相关文献, 对不同学者的研究结果进行分析讨论, 总结了精神心理、肠道运动、胃肠道激素以及肠道微生态可能是运动干预便秘的作用机制.

2 锻炼强度

运动作为一种应激源, 在适度的状态下可使大脑皮层兴奋性增强, 通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴, 促进胃肠激素的释放, 而胃肠激素水平的上升又促进各种消化液的分泌及消化道平滑肌的蠕动, 有利于胃肠运动功能[23]. 但高强度的运动可以激活皮质醇及其受体通路[43,44], 增加肿瘤坏死因子等促炎细胞因子的表达, 又能诱导肠道氧化应激增强, 导致肠道淋巴细胞凋亡[45,46], 还可抑制肠道IgA的生成、影响SIgA的合成, 抑制肠道免疫功能[47], 此外, 高强度的运动还可使机体血液重新分配, 可导致胃肠道缺血, 损伤肠道黏膜上皮, 破坏肠道屏障, 引起内毒素入血[48].

目前尚无关于慢性便秘患者适宜运动量的定量研究, 参考美国运动医学会和美国心脏病协会对维持健康的运动量推荐[49]: 每周至少5次持续30 min的轻度有氧运动, 如快走; 或每周至少3次持续20 min的高强度有氧运动, 如慢跑. 此外, 周勇等[50]观察太极拳及聚乙醇对功能性便秘的疗效, 显示太极拳疗效优于药物, 认为太极拳通过腹式呼吸, 按摩内脏, 促进胃肠道的蠕动以及消化液的分泌, 调节情绪, 降低心理应激等机制改善便秘症状.

总之, 运动可通过改善患者的心理状态, 促进胃肠道的运动, 调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态等方面缓解便秘症状. 在锻炼方式上, 以温和的运动, 如太极拳、慢跑等更为适合.

3 结论

随着对胃肠道领域研究的不端深入, 肠道作为“第二大脑”的地位得到巩固, 加之近年来肠道菌群研究的广泛开展、“脑-肠-菌”轴概念的提出, 人们越来越意识到胃肠道是一个复杂的调控网络, 他涉及精神心理、免疫、内分泌、胃肠动力、微生态等多个方面, 且互相交

应用要点

我国慢性便秘的患病率呈逐年上升趋势, 患者常反复就医, 造成了巨大的医疗负担. 运动作为一种非药物疗法, 融入患者的日常生活中, 易被接受, 且不造成任何经济负担, 是一种值得推广的有效方案.

织、互相影响[51,52]. 运动干预便秘的作用机制不仅是单一地改善患者的心理状态, 促进胃肠道的运动, 调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态, 这4个方面之间也存在着密切的关联, 而其互相之间如何影响、如何调控, 则需要我们进一步深入的研究.

4 参考文献

1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
2 Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 18-25; quiz 26 [PMID: 21989145 DOI: 10.1038/ajg.2011.349]
3 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉). 胃肠病学 2013; 18: 605-612
4 Chien LY, Liou YM, Chang P. Low defaecation frequency in Taiwanese adolescents: association with dietary intake, physical activity and sedentary behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 381-386 [PMID: 21309885 DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01990.x]
5 Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1790-1796 [PMID: 12907334]
6 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍, 柯美云, 方秀才, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查—多中心临床调查. 中国实用内科杂志 2009; 29: 237-239
7 徐伟, 孙维峰, 孙桂华, 梁静, 张娴娴, 刘玲, 李丽. 高强度运动及心理应激对大鼠胃排空及胃肠激素的影响. 解放军医学杂志 2009; 34: 575-577
8 何红艳, 贺平. 功能性便秘的精神心理因素研究. 结直肠肝门外科 2008; 14: 400-402
9 傅旭东, 杨建国. 大学生常见心理障碍的体育运动疗法. 福建体育科技 2008; 27: 60-62
10 王泽军, 李浏, 褚昕宇. 运动抗抑郁作用的神经营养假说. 心理科学进展 2010; 18: 1458-1467
11 赵越, 徐建乐, 卢盛明, 彭连刚. 处方式登山运动治疗肠易激综合征疗效观察. 中国疗养医学 2013; 22: 618-619
12 刘柏青, 邱远. 登山锻炼对大学生体质、心理素质和心理健康水平的影响. 中国组织工程研究与临床康复 2007; 11: 6006-6009
13 马隽, 刘丽萍, 白文忠. β-内啡肽与运动行为的关系. 沈阳体育学院学报 2005; 24: 60-63
14 李秀明, 袁建明, 曾令清, 付世建, 张耀光. 有氧运动训练对中华倒刺鲃幼鱼肠道排空及其数学模型选择的影响. 水生生物学报 2015; 39: 1012-1018
15 刘彦琦, 苏秉忠. 儿童功能性便秘的肛门直肠动力学特点及危险因素分析. 中国儿童保健杂志 2012; 20: 844-846
16 李薇. 妊娠便秘的中医治疗思辨. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 92-93
17 梁珊瑚, 文萍, 叶新平, 郭志芬, 刘仕春, 任晓飞. 乳果糖辅以适度活动治疗妊娠期便秘的初步研究. 中华疾病控制杂志 2009; 13: 598-599
18 Kim HS, Park DH, Kim JW, Jee MG, Baik SK, Kwon SO, Lee DK. Effectiveness of walking exercise as a bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1964-1969 [PMID: 16128940]
19 de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 533-538 [PMID: 19535976 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832e6776]
20 邵回龙, 姜新荣, 田翠环, 张红民. 老年慢性便秘患者自主神经功能变化与运动锻炼的关系. 中国现代医学杂志 2003; 13: 62-64
21 张虹, 刘保延. 功能性便秘的病因研究. 河南中医 2014; 34: 1423-1426
22 徐伟, 孙维峰, 孙桂华, 梁静, 张娴娴, 刘玲, 李丽. 不同强度运动对大鼠胃排空及胃肠激素变化的影响. 中国中西医结合消化杂志 2009; 17: 242-244
23 乔德才, 时晓昀, 刘晓莉. 不同强度运动对体育专业女大学生胃肠激素和免疫物质的影. 中国运动医学杂志 2008; 27: 735-737
24 周世庆, 宋玉环. 胃动素对消化道动力的影响. 现代实用医学 2005; 17: 122-126
25 王郁金, 周永学, 张红, 闫曙光, 谢培, 满思艺. 功能性便秘大鼠在体结肠肌电及血清中胃动素、胃泌素的变化. 陕西中医 2014; 35: 1256-1257
26 Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology* 2010; 139: 1808-1812 [PMID: 20965190 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.025]
27 Jayasimhan S, Yap NY, Roest Y, Rajandram R, Chin KF. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2013; 32: 928-934 [PMID: 23561636 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.004]
28 Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, Norimah AK, Goh KL. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1141-1147 [PMID: 23432408 DOI: 10.1111/jgh.12168]
29 Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, Gomes CP, Fernandes GR, Kruger RH, Pereira RW, Franco OL. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics* 2014; 15: 511 [PMID: 24952588 DOI: 10.1186/1471-2164-15-511]
30 Ray K. Gut microbiota. Tackling the effects of diet and exercise on the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 456 [PMID: 24957009 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.109]
31 Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, Hayes P, O'Reilly M, Jeffery IB, Wood-Martin R, Kerins DM, Quigley E, Ross RP, O'Toole PW, Molloy MG, Falvey E, Shanahan F, Cotter PD. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 63: 1913-1920 [PMID: 25021423 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541]
32 Liu TW, Park YM, Holscher HD, Padilla J, Scroggins RJ, Welly R, Britton SL, Koch LG, Vieira-Potter VJ, Swanson KS. Physical Activity Differentially Affects the Cecal Microbiota of Ovariectomized Female Rats Selectively Bred for High and Low Aerobic Capacity. *PLoS One* 2015; 10: e0136150 [PMID: 26301712 DOI: 10.1371/journal.pone.0136150]
33 Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and

disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem* 2015; 71: 509-525 [PMID: 25749935 DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3]
34 Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS One* 2015; 10: e0125889 [PMID: 26016739 DOI: 10.1371/journal.pone.0125889]
35 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
36 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
37 Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 1132-1139 [PMID: 21988661]
38 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174 [PMID: 18456279 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009]
39 李慧芬. 微生态制剂治疗便秘的药理和临床研究进展. 中国新药杂志 2014; 23: 1146-1148
40 周景欣, 袁杰利, 迟俐, 张新星. 双歧杆菌低聚果糖制剂对便秘人群肠道菌群的调整作用. 中国微生态学杂志 2006; 18: 399-400
41 余英. 老年性便秘与肠道菌群失调的相关性及药物干预性研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 1133-1135
42 陈方, 姚莉亚, 潘勇裕. 培菲康在肠道菌群失调中的双向调节作用. 中国医药导报 2008; 10: 418-419
43 Krüger K, Agnischock S, Lechtermann A, Tiwari S, Mishra M, Pilat C, Wagner A, Tweddell C, Gramlich I, Mooren FC. Intensive resistance exercise induces lymphocyte apoptosis via cortisol and glucocorticoid receptor-dependent pathways. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110: 1226-1232 [PMID: 21393471 DOI: 10.1152/japplphysiol.01295.2010]
44 Cox SS, Speaker KJ, Beninson LA, Craig WC, Paton MM, Fleshner M. Adrenergic and glucocorticoid modulation of the sterile inflammatory response. *Brain Behav Immun* 2014; 36: 183-192 [PMID: 24321216 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.11.018]
45 Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. N-acetyl-L-cysteine inhibits exercise-induced lymphocyte apoptotic protein alterations. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 53-56 [PMID: 15632668]
46 Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 94-101 [PMID: 17561270]
47 金其贯, 胡要娟, 金爱娜, 刘霞, 武倩倩, 王云峰. 不同模式的低氧运动训练对大鼠肠道体液免疫功能的影响. 中国运动医学杂志 2015; 34: 764-769
48 Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, Conn C, Dokladny K, Moseley P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med* 2014; 48: 980-986 [PMID: 23134759 DOI: 10.1136/bjsports-2012-091585]
49 Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423-1434 [PMID: 17762377]
50 周勇, 梁磊, 李虹, 李靖. 24式太极拳锻炼对功能性便秘患者的康复影响. 辽宁体育科技 2015; 37: 52-54
51 Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27144624 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027]
52 Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Quigley EM, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, Zoetendal EG. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27144620 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028]

同行评价

本文从运动干预便秘的作用及机制(改善患者的心理状态、促进胃肠道的运动、调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态等)和锻炼方式选择的国内外最新研究进展做系统综述, 对慢性便秘的临床防治具有很好的理论指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3164

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3164-3170
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择

曹传坤, 孔德润

背景资料
食管胃静脉曲张破裂出血(esophago-gastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化常见并发症, 病情凶险, 病死率高, 患者生活质量差. 随着内镜技术的发展, 内镜下硬化剂注射术、内镜下曲张静脉套扎术、组织胶注射术对食管胃静脉曲张急诊止血和预防再出血有良好的临床效果. 食管胃静脉曲张内镜治疗部位对疗效具有明显影响. 单一内镜下治疗并发症多, 静脉曲张改善率低, 并发症多, 且再发出血率较高. 内镜下联合治疗疗效好.

同行评议者
刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科

曹传坤, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

曹传坤, 淮南东方医院集团总院消化内科 安徽省淮南市 232001

曹传坤, 主治医师, 主要从事门脉高压及其防治方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81271736.

作者贡献分布: 此课题由孔德润设计, 同时参与临床操作治疗及文章审校; 论文检索、采集数据、数据分析及论文写作由曹传坤完成.

通讯作者: 孔德润, 教授, 博士生导师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科.
kongderun168@163.com
电话: 0551-62922039

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices

Chuan-Kun Cao, De-Run Kong

Chuan-Kun Cao, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Chuan-Kun Cao, Department of Gastroenterology, Huainan Eastern Hospital, Huainan 232001, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736.

Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutics effects of precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices and observe the disappearance of blood vessels and side effects.

METHODS: One hundred and four patients with esophagogastric variceal bleeding who underwent precision endoscopic treatment were divided into three treatment groups: treatment above the cardia (n = 68), below the cardia (n = 15) and the combination of both (n = 21). The total effective rate, rate of improvement, rate of significant improvement, rebleeding rate and rate of complications were compared among the three groups.

RESULTS: The total effective rates, improvement rates and significant improve rates were 63.2%, 23.5% and 39.7%, respectively, for the group treated above the cardia; the corresponding percentages were 80.0%, 20.0% and 60.0% for the group treated below the cardia, and 90.5%, 28.6% and 61.9% for the combination group. There were significant differences in the total effective rate (χ^2 = 6.444, P = 0.039) as well as the improvment rate and significant improvement rate (χ^2 = 6.235, P = 0.044). The rebleeding rates at 2 wk and 3 mo after treatment were 11.8% and 19.1% for the group treated above the cardia, 6.7% and 13.3% for that below the cardia, and 9.5% and 14.3% for the combination group. There were no statistical differences in the rebleeding rates among the three groups

(P > 0.05). No serious complications occurred in all the three groups. The incidence rates of complications in the three groups were 30.9%, 33.3% and 38.1%, respectively, and there was no statistical difference among them (P > 0.05).

CONCLUSION: The combination group had the best curative effect.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal varices; Precision; Endoscopy; Liver cirrhosis

Cao CK, Kong DR. Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3164-3170 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3164.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3164

摘要

目的: 比较食管胃静脉曲张精准内镜治疗, 在贲门上方治疗组、贲门下方治疗组、贲门上方和下方联合治疗组3组的疗效, 观察血管消失及不良作用.

方法: 食管胃静脉曲张破裂出血患者104例, 精准内镜治疗分为贲门上方治疗组68例, 贲门下方治疗组15例, 贲门上方和下方联合治疗组21例. 比较3组静脉曲张治疗的总有效率、有效率、显效率、再出血率、并发症发生率.

结果: 治疗后3组静脉曲张总改善率、有效率、显效率, 贲门上方组为63.2%、23.5%和39.7%, 贲门下方组为80.0%、20.0%和60.0%, 贲门上和下方联合治疗组90.5%、28.6%和61.9%. 3组患者治疗后食管胃静脉曲张总有效率有统计学差异(χ^2 = 6.444, P = 0.039), 有效率、显效率有统计学差异(χ^2 = 6.235, P = 0.044). 治疗后2 wk和3 mo内再出血率, 贲门上方治疗组为11.8%和19.1%, 贲门下方治疗组为6.7%和13.3%, 贲门上方和下方联合治疗组为9.5%和14.3%. 3组再出血率均很低, 但无统计学差异(P>0.05). 3组均无严重并发症发生, 3组间并发症的发生率分别为30.9%、33.3%和38.1%, 没有统计学差异(P>0.05).

结论: 食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方和下方联合治疗疗效好.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃静脉曲张; 精准; 内镜; 肝硬化

核心提示: Le,g型食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方与贲门下方联合治疗, “逐条静脉逐点”在血管来源支精准断流, 提高了治疗的效率, 且操作简便安全.

曹传坤, 孔德润. 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3164-3170 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3164.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3164

研发前沿

以往对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张, 常给予单一或分次处理, 有诱发出血的风险, 也不能一次性达到治疗目的. 如何精准断流治疗, 提高疗效, 减少治疗次数, 减少并发症, 是临床亟待解决的问题.

0 引言

食管胃静脉曲张破裂出血(esophago-gastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化常见并发症, 病情凶险, 病死率高. 随着内镜技术的发展, 内镜下硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)和组织胶注射术对食管胃静脉曲张急诊止血和预防再出血有良好的临床效果. 食管胃静脉曲张内镜治疗部位对疗效具有明显影响, 能否精准断流治疗关系到疗效, 目前尚缺少更多的临床研究. 为比较食管胃静脉曲张内镜下不同部位治疗的疗效, 我们对2009-12/2015-11安徽医科大学第一附属医院消化内科住院的肝硬化伴EGVB患者, 从中筛选出食管曲张静脉与胃曲张静脉完全相通的食管胃静脉曲张104例[1,2]. 按精准内镜治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组、贲门下方治疗组、贲门上方和下方联合治疗组, 进行了回顾性对照研究, 重点比较3组治疗后静脉曲张改善的总有效率、有效率、显效率、再出血率、并发症发生率.

1 材料和方法

1.1 材料 病例资料来源于2009-12/2015-11安徽医科大学第一附属医院消化内科初次行内镜下治疗的EGVB的患者. 纳入标准: (1)符合2000-09西安全国传染病与寄生虫病学术会议肝硬化诊断标准及门脉高压症的诊断标准[3]; (2)食管曲张静脉与胃曲张静脉相通; (3)既往或近期有静脉曲张破裂出血史. 排除标准: (1)既往接受过内镜下静脉曲张治疗或介入、手

相关报道
曹立军报道急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血是一项安全可靠的方法, 治疗效果高于单一内镜下止血治疗. 程文芳报道内镜胃曲张静脉组织胶注射后立即行食管曲张静脉套扎治疗食管胃静脉曲张安全有效.

表 1 3组患者一般情况比较

项目	贲门上方组(n = 68)	贲门下方组(n = 15)	上+下方组(n = 21)
男/女	5/23	8/7	17/4
年龄	51.07 ± 9.592	55.33 ± 12.046	51.84 ± 9.597
血红蛋白(g/L)	78.59 ± 20.686	77.60 ± 29.842	77.76 ± 19.692
Child-Pugh分级(A级/B级/C级)	18/44/6	5/9/1	8/13/0
静脉曲张程度(中/重度)	0/68	0/15	0/21

术等治疗者; (2)合并心功能衰竭、呼吸功能衰竭、非肝脏恶性肿瘤、精神性疾病或不能配合者等. 最终纳入患者104例, 其中男70例, 女34例, 最小年龄27岁, 最大年龄73岁, 平均年龄43岁. 按肝硬化病因: 乙型肝炎60例、丙型肝炎3例、酒精3例、自身免疫8例、乙型肝炎+酒精3例、酒精+药物1例、酒精+血吸虫1例、酒精+自身免疫1例、药物3例、血吸虫4例、不明原因17例. 参照Sarin分类法[4]将患者分为两个亚型: GOV1型(指食管曲张静脉延续至胃底小弯侧2-5 cm, 形态多呈直线)患者93例, GOV2型(指食管曲张静脉延续至胃底大弯侧, 曲张静脉多呈结节状)患者11例. 根据治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组68例, 贲门下方治疗组16例, 贲门上方和下方联合治疗组21例. 3组患者性别、年龄、血红蛋白、肝功能分级、静脉曲张程度经方差分析、χ^2检验或秩和检验, 差异无显著(P>0.05), 具有可比性(表1). 胃镜, 日本Olympus公司, GIF-XQ260型电子胃镜; 注射针, 美国COOK公司, 可调式一次性注射针; 硬化剂, 陕西天宇有限公司, 聚桂醇注射液; 套扎器, 美国COOK公司, 6环套扎器; 组织胶, 德国贝朗公司, N-丁基A-氰基丙烯酸酯; 碘化油, 法国Guerbet公司生产.

1.2 方法

1.2.1 术前精确评估规划: 术前常规给予降门脉压力、止血及对症支持等治疗, 贫血较重的患者予输悬浮红细胞治疗. 通过血清生化检查、影像学检查、Child-Pugh和MELD评分系统等评估肝脏储备功能. 通过门静脉CTA影像学检查评估门脉血管以及侧枝循环血管的走行和分布, 尤其是对胃静脉曲张分流状态进行评估. 术前行胃镜检查, 并规划内镜治疗部位和方式, 同时对套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量进行评估. 患者签署知情同意书, 建立静脉通道, 并监测血压、心率、脉氧, 备血、三腔二囊管等.

1.2.2 精准内镜治疗: 强调“血管来源支精准断流”治疗, 套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量根据血管大小、在来源支血管均应控制精准, 保证治疗的高效性. 按精准内镜治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组, 选择内镜治疗的部位位于贲门上方, 包括EIS和EVL; 贲门下方治疗组, 选择内镜治疗的部位位于贲门下方, 主要为组织胶注射术; 贲门上方和下方联合治疗组, 选择内镜治疗的部位为贲门上方和贲门下方联合治疗, 包括EIS+组织胶注射术和EVL+组织胶注射术. 其中(1)EIS: 在贲门上方, 曲张静脉内注射, 每次1-4点, 每个点聚桂醇注射量4-10 mL, 一次总量一般不超过40 mL; (2)EVL: 在贲门上方, 从食管胃结合部开始, 螺旋形向口侧食管移动进行套扎, 每次5-10环, 2个环之间间隔1.5 cm左右; (3)组织胶注射术: 在贲门下方, 曲张静脉内注射, 采用“碘油-组织胶-碘油”三明治夹心法, 组织胶注射量为1-3 mL.

1.2.3 术后精良管理: 内镜治疗后密切观察生命体征, 有无出血征象. 禁食24 h, 流质饮食1 wk. 给予降门脉压、抑酸等治疗, 术后常规使用抗生素3-5 d预防感染. 同时指导患者长期综合治疗, 定期复查, 如果病情需要则再次行内镜治疗.

1.2.4 分级标准: 食管静脉曲张可按食管静脉曲张形态、有无红色征及出血危险程度, 分轻、中、重3度. 轻度(G1): 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 无红色征; 中度(G2): 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 有红色征或食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起但无红色征; 重度(G3): 食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起且有红色征或食管静脉曲张呈串珠状、结节状或瘤状(不论是否有红色征)[2].

1.2.5 观察指标及疗效评估: 随访1-6 mo, 观察并记录术后再出血、并发症发生情况. 患者随

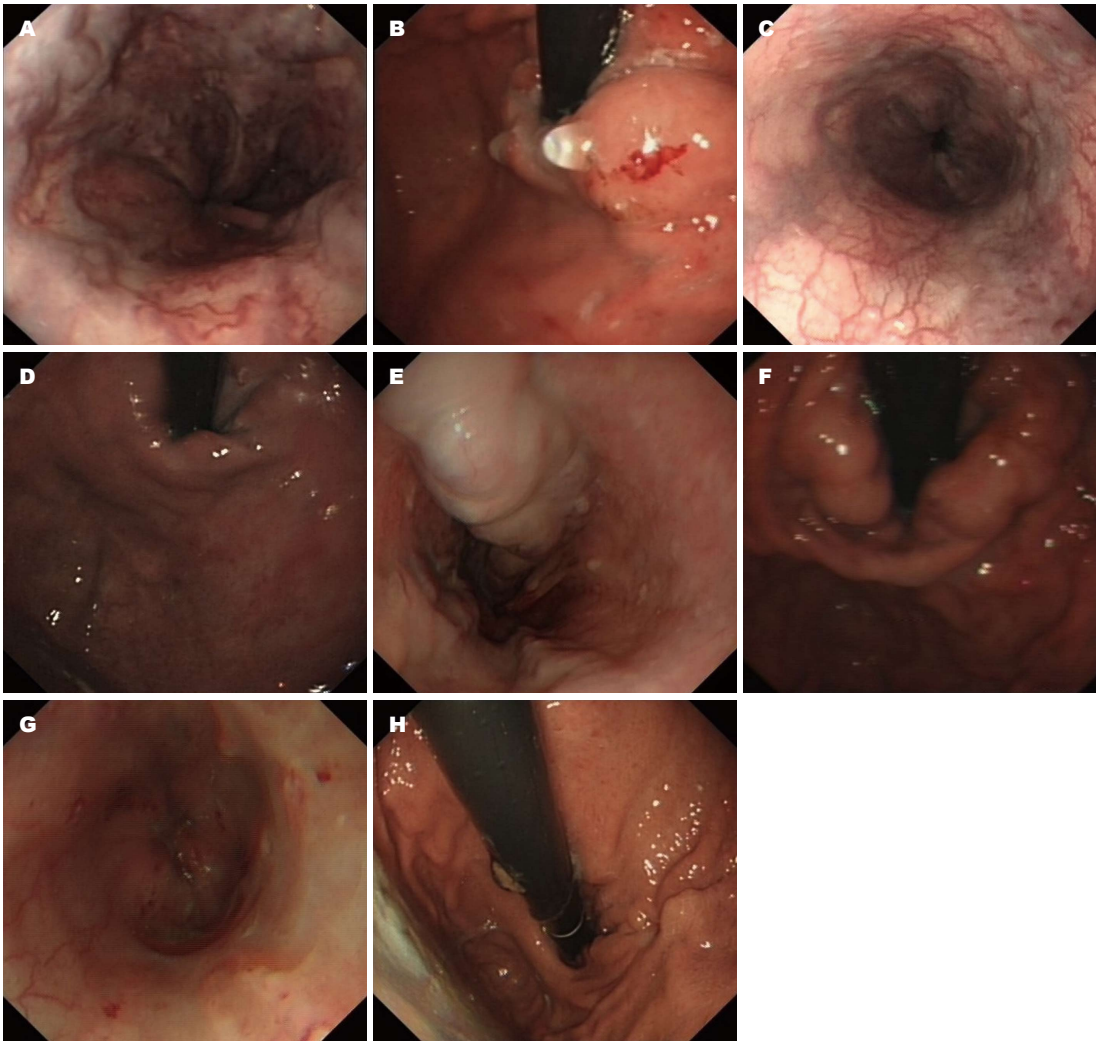


图 1　食管胃曲张静脉贲门上方和下方联合治疗前后的比较. A−D: EVL+组织胶治疗前后的情况; E−H: EIS+组织胶治疗前后情况. A, E: 治疗前食管重度静脉曲张; B, F: 治疗前胃底瘤状静脉曲张; C, G: 治疗后食管曲张静脉基本消失; D, H: 治疗后胃曲张静脉基本消失.

创新盘点

既往内镜下治疗食管胃静脉曲张多数为单一治疗, 静脉曲张改善率低, 并发症多, 且再发出血率较高. 本文重点介绍了联合治疗, 同时提出食管胃静脉曲张精准内镜治疗的理念, "逐条静脉逐点"在血管来源支精准断流, 提高了疗效, 降低再发出血率, 减少了内镜下治疗次数.

访截止曲张静脉基本消失或第二次内镜下治疗. 术后1-6 mo复查胃镜观察疗效, 内镜下曲张静脉特征的评估由固定人员操作. 参照消化内镜学会2009年消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案, 参考过去的经验[5-7], 设定疗效评估方法如下: (1)显效: 食管曲张静脉形态变为中度以下同时红色征消失者, 且胃底曲张静脉团变为条索状并缩小超过50%者; (2)有效: 食管曲张静脉形态变为中度以下但红色征未消失或仅有红色征消失者, 且胃底曲张静脉团块缩小25%-50%者; (3)无效: 除显效和有效外均视为无效; (4)总改善例数 = 显效例数+有效例数.

统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件对数据进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用方差分析进行比较. 计数资料以率的形式表示, 采用χ^2检验进行比较. 等级资料采用秩和检验进行比较. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 食管胃静脉曲张改善情况 贲门上方组68例, 显效27例(39.7%), 有效16例(23.5%), 无效25例, 总改善43例(63.2%); 贲门下方组15例, 显效9例(60.0%), 有效3例(20.0%), 无效3例, 总改善12例(80.0%); 贲门上+下方组21例, 显效13例(61.9%), 有效6例(28.6%), 无效2例, 总改善19例(90.5%). 食管胃曲张静脉贲门上方和下方联合治疗前后的比较如图1所示. 3组食管胃静脉曲张总改善率比较, 经Fisher确切概率法检验, 差异有统计学意义(χ^2 = 6.444, P = 0.039). 3组食管胃静脉曲张显效率、有效率比较, 经秩和检验, 差异有统计学意义(χ^2 = 6.235, P = 0.044).

应用要点
对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张，联合治疗优于单独治疗，对于临床治疗，具有一定的指导意义及实用性.

表 2　3组并发症发生率比较

分组	*n*	胸痛	上腹部不适	发热	吞咽困难或哽咽感	合计	并发症发生率(%)
贲门上方组	68	8	2	9	2	21	30.9
贲门下方组	15	1	2	2	0	5	33.3
贲门上+下方组	21	3	2	3	0	8	38.1

2.2 再出血情况 贲门上方组68例术后2 wk内再出血8例(11.8%), 术后3 mo内再出血13例(19.1%); 贲门下方组15例术后2 wk内再出血1例(6.7%), 术后3 mo内再出血2例(13.3%); 贲门上+下方组21例术后2 wk内再出血2例(9.5%), 术后3 mo内再出血3例(14.3%). 经χ^2检验, 再出血率3组同时比较及两两比较差异均无统计学意义(P>0.05). 由于3组再出血率均较低, 且样本量少, 因此无统计学差异.

2.3 并发症 表2所示: 3组均无异位栓塞、消化道穿孔、食管狭窄等严重并发症. 术后常见并发症有: 胸痛, 可以忍受, 经抑酸剂、黏膜保护剂等应用2-3 d后可缓解; 上腹部不适, 可忍受, 经抑酸剂应用2-3 d后可缓解; 吞咽困难或哽咽感, 一般3-5 d后可自行缓解; 发热, 体温常在37.5 ℃-38.5 ℃之间, 常予抗生素及对症处理后2-3 d后退热. 经χ^2检验, 3组之间并发症发生率没有差别(P>0.05).

3 讨论

EGVB是常见的肝硬化严重并发症. 约50%的肝硬化患者存在胃食管静脉曲张, 每年约7%的肝硬化患者发展为静脉曲张, 每年约7%的肝硬化患者由小静脉曲张发展为大静脉曲张, 静脉出血的年发生率为12%, 再出血的年发生率近60%[8]. 近年由于诊断和治疗技术的快速发展, 急性静脉曲张出血的预后获改善, 但一次急性出血事件的6 wk病死率仍高达20%[9]. 因此临床上控制静脉曲张急性出血及预防静脉曲张出血是极其重要的. 目前套扎治疗、硬化治疗和组织胶注射治疗均是内镜治疗食管胃静脉曲张出血的一线疗法[10].

食管胃静脉曲张可见于约50%的肝硬化患者, 胃静脉曲张发生率可见于33.0%-72.4%的门静脉高压患者[2].目前我国食管胃静脉曲张分类分级标准, 推荐使用LDRf分类方法[1,2,11]. 食管曲张静脉与胃曲张静脉完全相通的食管胃静脉曲张, 即为Le,g型食管胃静脉曲张, 是一种特殊类型的静脉曲张[1,2]. 参考李兆申等的研究[12-15], 在LDRf分型中, Le,g型食管胃静脉曲张存在数量约50%-67%, 这与安徽医科大学第一附属医院Le,g型食管胃静脉曲张占比基本一致. 同时, 胃静脉曲张相对于食管静脉曲张, 出血量大、凶险且不易控制, 死亡率高达10%-30%, 胃静脉曲张在出血自动停止后的再出血率非常高, 达35%-90%[16,17] 因此对于Le,g型食管胃静脉曲张, 临床工作中仅处理食管静脉曲张是很片面的. 因此, 本研究着重探讨Le,g型食管胃静脉曲张在二级预防中精准内镜治疗方法的选择.

精准内镜治疗是以经验医学和循证医学为基础, 相对于个体化医疗, 更加重视疾病深度特征以及内镜治疗和药物的高度精准性, 其操作性和实施性更强, 具有前瞻性、精准性、预防性、个体性、微创性和便利性的特点.精准内镜治疗的策略包括: 术前精确评估规划、术中精准内镜治疗、术后精良管理3个方面. 最大化的消除静脉曲张, 最小创伤侵袭, 最少的并发症发生是食管胃静脉曲张精准内镜治疗追求的目标. 静脉曲张精准内镜治疗的术前精确评估规划: 包括肝脏储备功能的精确评估、门静脉CT血管造影(CT angiography, CTA)影像学评估、内镜治疗部位和方式的选择与用药评估. 术中精准内镜治疗: 内镜治疗技术和过程是精准内镜治疗的重点, 要体现出“精于术中”: (1)按术前内镜治疗规划在术中再次仔细观察评估, 确定或修订治疗计划; (2)采用术者熟悉的设备和技术, “逐条静脉逐点”在血管来源支进行治疗, 强调治疗的精确性. 套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量均应控制得当; (3)选择合适的内镜治疗部位和方法; (4)掌控内镜治疗进程, 确保安全, 应达到确切止血、最少出血、最小损伤的目的. 术后精良管理: 强调有始有终的良好而细致的术

后管理, 努力做到使患者术后在精神、心理和机体三方面同时快速康复. 恰当、及时的药物治疗, 如降门脉压药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和抗生素等, 同时预防、发现并及时处理可能的并发症. 指导患者长期综合治疗, 定期复查, 如果病情需要则再次行内镜治疗, 是提高患者远期生存, 改善生命质量的重要措施.

本研究中, 我们根据治疗部位进行分组, 依据曲张静脉部位和直径采取不同的内镜治疗方法. 贲门上方组采用EIS或EVL; 贲门下方治疗组, 采用组织胶注射术; 贲门上方和下方联合治疗组, 采用EIS+组织胶注射术或EVL+组织胶注射术. 104例患者均顺利完成内镜下治疗. 术后随访1-6 mo. 静脉曲张总改善率、有效率、显效率, 贲门上方组为63.2%、23.5%和39.7%, 贲门下方组为80.0%、20.0%和60.0%, 贲门上和下方联合治组90.5%、28.6%和61.9%. 贲门上方和下方联合治疗组明显优于其他两组.

2 wk和3 mo内再出血率, 贲门上方治疗组为11.8%和19.1%, 贲门下方治疗组为6.7%和13.3%, 贲门上方和下方联合治疗组为9.5%和14.3%. 由于3组再出血率均较低, 且样本量少, 因此无统计学差异.

患者术后随访时间为1-6 mo, 再出血率仅统计3 mo内, 因为部分患者于首次治疗后2-3 mo行第二次内镜下治疗, 因此如果统计较长时间的再出血率, 再次内镜治疗势必会影响对治疗疗效及再出血率的判断.

3组患者术后并发症主要为术后胸痛、上腹部不适、吞咽困难和发热, 并发症发生比例较低, 给予相应处理后, 均可明显缓解. 3组均无异位栓塞、消化道穿孔、食管狭窄等严重并发症发生. 内镜治疗常会引起一些并发症, 其中感染为术后常见的问题, 本研究中术后发热的比例较高. 相关研究显示, 内镜治疗后菌血症的发生率可达到35%[18]. 未使用抗生素的患者, 内镜治疗后血浆内毒素及降钙素原水平增加, 因此对于肝功能代偿较差的Child-Pugh B、C级患者, 内镜治疗术后应考虑预防应用抗生素[19]. 有些学者亦建议内镜治疗前预防应用抗生素, 可减少菌血症和自发性细菌性腹膜炎的发生[20]. 安徽医科大学第一附属医院食管胃静脉曲张内镜治疗后常规应用抗生素3-5 d, 获得了较好的效果.

对于Le,g型食管胃静脉曲张的治疗, 单一EIS: 从食管静脉曲张内注射的硬化剂对胃静脉曲张可以起到治疗作用; 单一组织胶注射: 从胃静脉曲张注射的组织胶可以对食管静脉曲张达到治疗作用; 联合序贯治疗: 首先对胃静脉曲张进行组织胶治疗, 同时或择期再对食管静脉曲张进行套扎或硬化治疗[2]. 以往对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张, 常给予单一或分次处理, 有诱发出血的风险, 也不能一次性达到治疗目的. 安徽医科大学第一附属医院采用联合治疗的方案, 为贲门上方与下方联合治疗, 贲门上方即食管曲张静脉采用EIS或EVL, 贲门下方即胃曲张静脉采用组织胶注射术, 一次性治疗食管和胃静脉曲张, 相比单一方法及分次序贯治疗, 具有操作简便、疗效好、并发症少、住院时间短、住院费用少等优点, 既可以用于二级预防, 也可用于急诊止血. 该联合治疗的方案符合精准内镜治疗的理念.

目前国内大部分学者均认为EVL会加重胃静脉曲张[1,21-23]. 因此对于对Le,g型食管胃静脉曲张的治疗, 不推荐单一EVL治疗. 如果组织胶注射术联合EVL, 将可避免EVL加重胃静脉曲张的可能.

总之, 精准内镜治疗作为一种理念, 一个努力方向, 是值得强调和鼓励的. Le,g型食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方与贲门下方联合治疗, 是安全、有效、可行的, 值得临床推广应用. 然而我们的病例样本量仍较少, 随访时间较短, 其远期疗效、再出血率及病死率等尚需更多的临床病例进一步观察、验证.

名词解释

食管胃静脉曲张精准内镜治疗: 是一种理念, 一个努力方向, 强调“逐条静脉逐点”在血管来源支进行治疗, 精准断流.

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4

2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志 2016; 55: 57-72

3 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会分会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏 2000; 5: 257-263

4 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890 DOI: 10.1002/hep.1840160607]

5 冀明, 王沧海, 于中麟, 张澍田. 国产组织粘合剂注射加套扎治疗食管胃底静脉曲张. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 361-363

6 乔晓, 高宝芹, 马兴刚, 费素娟. 两种方式内镜下治

同行评价

本文对食管胃静脉曲张三种治疗方式进行了比较, 指出联合治疗优于单独治疗, 符合临床治疗原则, 可为临床医师或内镜医师在治疗选择时提供有意义的参考, 具有一定的指导意义及实用性, 具有一定的学术价值.

疗肝硬化食管胃底静脉曲张的疗效分析. 徐州医学院学报 2013; 33: 317-319

7 曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君. 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血58例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5136-5143

8 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]

9 Herrera JL. Management of acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 347-357 [PMID: 24679499 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.001]

10 Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis GV, Leandro G, Samonakis D, Cholongitas E, Burroughs AK. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy* 2006; 38: 797-807 [PMID: 17001564 DOI: 10.1055/s-2006-944566]

11 令狐恩强. 一种新的内镜下静脉曲张分型方法初步探讨. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 505-506

12 李兆申, 王雯, 许国铭. 胃静脉曲张分类、诊断与治疗进展. 华人消化杂志 1998; 6: 342-344

13 吴云林, 吴巍, 史琲, 江凤翔, 林孜, 陆玮. 静脉高压患者胃静脉曲张的内镜识别和分类. 胃肠病学 2007; 12: 335-338

14 朱春燕, 史琲, 吴云林, 杨蒲芳. 门脉高压胃静脉曲张的内镜分类. 临床消化病杂志 2008; 20: 273-276

15 李莉, 张文辉, 韩军, 王新真, 刘亭亭, 刘影, 向璐, 祈小宝, 金波, 李捍卫. 1078例食管胃静脉曲张内镜下表现特点. 中国内镜杂志 2014; 20: 157-160

16 Crisan D, Tantau M, Tantau A. Endoscopic management of bleeding gastric varices--an updated overview. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 413 [PMID: 25189661 DOI: 10.1007/s11894-014-0413-1]

17 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]

18 Poza Cordon J, Froilan Torres C, Burgos García A, Gea Rodriguez F, Suárez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 312-322 [PMID: 22816012 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.312]

19 张兴光, 冯志杰, 蒋树林. 食管胃底静脉曲张内镜治疗后血浆内毒素及降钙素原的测定及临床意义. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 171-174

20 Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1790-1796 [PMID: 24587656 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1790]

21 贾丽萍, 袁晓英, 向明确, 王丹, 沈洲立. 内镜下治疗食管静脉曲张对门脉高压性胃病及胃底静脉曲张的影响. 重庆医学 2010; 39: 584-585

22 王奎, 陈伟庆, 高健, 何松, 邱烈旺, 何璐, 吴素华, 梅浙川. 食管静脉曲张结扎术对胃静脉曲张及其出血的影响. 第三军医大学学报 2012; 34: 1117-1119

23 郝建宇, 吴东方, 王月增, 尚占民, 张杰, 刘正新, 张冬磊. 内镜下组织粘合剂注射联合套扎治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 75-76

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3171

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3171-3176
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比

杨静文, 杨 婷, 王冠华, 张 瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君

杨静文, 杨婷, 张瑞, 张宏飞, 杨文君, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室 宁夏医科大学总医院肿瘤研究所 宁夏回族自治区银川市 750004

杨静文, 杨婷, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002

王宁菊, 宁夏医科大学总医院肿瘤内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨少奇, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨静文, 主要从事肿瘤与营养方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 30860320, 81460434.

作者贡献分布: 此课题由杨文君设计; 由杨婷、王冠华、张瑞及张宏飞收集数据; 由杨静文统计分析数据; 由王宁菊、杨少奇及阮继刚提供临床指导; 论文撰写由杨静文与杨文君完成.

通讯作者: 杨文君, 教授, 750004, 宁夏银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学生育力保持教育部重点实验室, 总医院肿瘤研究所. yw001@nxmu.edu.cn
电话: 0951-6980092

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer in Ningxia

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Guan-Hua Wang, Rui Zhang, Ning-Ju Wang, Hong-Fei Zhang, Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Wen-Jun Yang

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Rui Zhang, Hong-Fei Zhang, Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education); Cancer Institute of the General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Wen-Jun Yang, College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ning-Ju Wang, Department of Medical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30860320 and 81460434.

Correspondence to: Wen-Jun Yang, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education); Cancer Institute of the General Hospital, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yw001@nxmu.edu.cn

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To retrospectively analyze the clinical biological characteristics and prognosis of Hui and Han patients with esophageal cancer (EC) in Ningxia.

METHODS: A total of 794 EC patients hospitalized at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2003 to December

背景资料
宁夏地处我国西北, 是回族聚集区. 本研究通过回顾性分析2003-2012近十年宁夏医科大学总医院食管癌手术患者的临床生物学特征及预后对比分析, 了解其在宁夏回汉族患者中食管癌的情况, 探究食管癌发生发展现状, 为临床食管癌手术患者的诊治提供参考依据.

同行评议者
王军, 主任医师, 河北医科大学第四医院放疗一科; 王雅棣, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科; 陈晓, 教授, 副主任医师, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室

研发前沿
我国食管癌高发，但是目前宁夏地区针对回、汉族食管癌手术患者的临床生物学特征及预后对比分析还鲜有报道. 本研究将针对794例回汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析, 以探讨回汉族食管癌患者的发病特点, 为临床食管癌患者的诊治提供参考依据.

2012 were involved. There were 117 (14.7%) Hui and 677 (85.3%) Han patients. All EC patients were diagnosed gastroscopically and pathologically. Clinical data, including age, gender, occupation, blood type, family history, alcohol addiction, pathological differentiation, tumor length, tumor location, pathological type, and TNM stage were collected and analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS18.0 software by the χ^2 test. Kaplan-Meier analysis was employed to estimate the survival time.

RESULTS: There were no statistically significant differences between Hui and Han patients in age, gender, or occupation (χ^2 = 3.100, P = 0.212; χ^2 = 0.520, P = 0.471; χ^2 = 7.094, P = 0.069), but there were statistically significant differences in smoking and drinking history (χ^2 = 31.089, P = 0.000; χ^2 = 30.647, P = 0.000). There were no statistically significant differences between Hui and Han patients in family medical history, ABO blood types (χ^2 = 0.707, P = 0.400; χ^2 = 4.706, P = 0.319), tumor size distribution (χ^2 = 0.450, P = 0.799), pathological differentiation type (χ^2 = 1.534, P = 0.674), tumor location (χ^2 = 1.878, P = 0.598), and TNM stage (χ^2 = 5.201, P = 0.392). Although there was no significant difference between the two groups in pathological types (χ^2 = 3.632, P = 0.304), the pathological differentiation types of the two groups were mainly moderate or low. The median survival time of Hui and Han EC patients was 29 mo and 38 mo, and there was no statistically significant difference between them (χ^2 = 0.655, P = 0.418).

CONCLUSION: Hui and Han EC patients have no significant differences in the majority of clinical biological characteristics and prognosis. Both groups of EC patients are mainly elderly males with smoking and drinking history. The differentiation is mainly moderate or low differentiation with a poor prognosis.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Ethnic group; Clinical biological characteristics; Prognosis

Yang JW, Yang T, Wang GH, Zhang R, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang WJ. Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer in Ningxia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3171-3176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3171.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3171

相关报道
陈志峰等发现, 西北部的新疆、甘肃也存在着食管癌高发区域, 特别是在我国少数民族哈萨克族食管癌高发, 但是目前针对回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析还鲜有报道.

摘要

目的: 回顾性分析宁夏回族自治区794例回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析.

方法: 选择2003-01-01/2012-12-31在宁夏医科大学总院住院治疗的794例回、汉族食管癌手术患者为研究对象, 所有患者均经胃镜和病理证实, 其中回族117例(14.7%), 汉族677例(85.3%). 收集整理包括年龄、性别、职业、血型、家族史、烟酒嗜好、病理分化、肿瘤长度、肿瘤部位、病理类型及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库. 采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析, 计数资料均采用χ^2检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法.

结果: 794例回、汉族食管癌患者在年龄构成上均以老年(≥60岁)为主(54.7% *vs* 61.4%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 3.100, P = 0.212); 回、汉族食管癌手术患者的性别构成均以男性为主(74.4% *vs* 77.4%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.520, P = 0.471); 回、汉族食管癌患者在职业构成上均以农民为主(51.3% *vs* 38.7%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 =7.094, P =0.069); 回、汉族食管癌患者在吸烟、饮酒方面, 两民族间分布差异有统计学意义(χ^2 = 31.089, P<0.0001; χ^2 = 30.647, P<0.0001); 回、汉族食管癌患者在家族史、ABO血型分布构成上皆无统计学意义(χ^2 = 0.707, P = 0.400; χ^2=4.706, P = 0.319); 回、汉族食管癌患者肿瘤长度和TNM分期在两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.450, P = 0.799, χ^2 = 5.201, P = 0.392); 回、汉族食管癌患者的病理类型均以鳞癌为主(86.3% *vs* 89.2%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 1.534, P = 0.674); 回、汉族食管癌患者肿瘤位置均以胸中段为主(63.3% *vs* 53.6%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 1.878, P = 0.598); 回、汉族食管癌手术患者间分化程度皆以中低分化为主(74.4% *vs* 81.6%), 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 3.632, P = 0.304). 回、汉族患者中位生存时间分别为29 mo和38 mo, 两民族间生存时间差别无统计学意义(χ^2 = 0.655, P = 0.418).

结论: 宁夏回、汉族食管癌手术患者在大部分临床生物学特征及预后等因素方面均无明显差异. 两个民族食管癌手术患者均多见于中老年男性, 病理类型以鳞癌多见,分化程度以中低分化为主, 预后及生存差.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 民族; 临床生物学特性; 预后

核心提示: 回顾性分析宁夏回族自治区794例食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析. 研究观察到回、汉族食管癌患者在吸烟饮酒史方面有差异性, 提示健康的生活方式和生活环境是预防食管癌发生发展的重点.

杨静文, 杨婷, 王冠华, 张瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君. 宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3171-3176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3171.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3171

0 引言

我国食管癌的发病呈明显的地区差异, 据全国防癌办公室第三次肿瘤普查资料显示, 我国食管癌居高不下的现状仍然持续, 如西北部的新疆、甘肃是食管癌的高发区域[1], 特别哈萨克族的食管癌发病率位居我国少数民族前列[2], 宁夏地处我国的西北, 是我国回族聚居区, 回族与哈萨克族具有相似的生活习惯, 目前针对回、汉族食管癌临床生物学特征的对比分析还鲜有报道. 全国3次死因回顾调查结果显示, 20世纪70年代食管癌死亡位居癌症死因的第2位, 90年代与21世纪初, 食管癌死亡位居癌症死因的第4位, 死亡率分别为16.75/10万、17.38/10万和15.21/10万; 同期宁夏食管癌的标化死亡率分别为15.68/10万、13.37/10万和8.17/10万[3,4], 接近或低于全国同期水平, 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2003-2012年经胃镜、病理确诊的794例回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析, 以明确宁夏回、汉族食管癌发病特点, 为临床食管癌手术患者的诊治提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-01-01/2012-12-31在宁夏医科大学总院确诊并进行手术治疗的794例食管癌患者为研究对象进行回顾性分析. 其中回族117例, 年龄33-80岁, 男性87例, 女性30例; 汉族677例, 年龄11-91岁, 男性524例, 女性153例. 食管癌组织学分型依据《实用外科病理学》, 将食管癌病理类型分为鳞癌、腺癌、小细胞癌. 食管癌分期参照2009年UICC国际TNM分期标准第7版, 统计时将ⅠA及ⅠB期归入Ⅰ期, ⅡA及ⅡB期归入Ⅱ期. 全部患者的临床资料如表1.

1.2 方法 利用宁夏医科大学总院病理科病案统计室查询系统, 查询在2003-01-01/2012-12-31确诊的经手术治疗的食管癌手术患者资料. 收集整理包括年龄、性别、职业、血型、家族史、烟酒嗜好、分化程度、病理类型、肿瘤长度及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库, 进行统计分析. 随访: 采用电话方式对整组患者进行随访. 随访内容包括: 生存状态、生存时间、死亡时间等. 生存期按患者手术日起计算, 以月为测度单位, 总生存时间定义为从手术日至死亡或末次随访的时间, 随访截止日期为2016-01-26.

统计学处理 将各项指标结果数量化, 用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析. 其中, 计数资料均采用χ^2检验, 采用寿命表法计算中位生存时间, 单因素分析中生存分布采用Kaplan-Meier计算患者生存率, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 宁夏回、汉族食管癌手术患者的临床生物学特征比较 回、汉族食管癌患者年龄构成、性别构成及职业构成特点: 回、汉族食管癌手术患者以老年患者为主, 年龄构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 3.100, P = 0.212). 回、汉族食管癌手术患者以男性居多, 回族患者男女比例为2.90∶1; 汉族患者男女比例为3.42∶1, 两民族间性别构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 0.520, P = 0.471). 回、汉族食管癌手术患者均以农民为主, 职业构成分布差异无统计学意义(χ^2 = 7.094, P =0.069)(表1).

回、汉族食管癌患者吸烟、饮酒史及家族史分布特点: 回、汉族食管癌患者有吸烟史者分别为37例和402例(31.6% *vs* 59.4%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 31.089, P<0.0001). 回族食管癌患者有饮酒史者12例, 低于汉族

创新盘点

本文系统回顾分析回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后差异, 结果显示回汉族食管癌患者皆好发于老年男性, 有吸烟饮酒史者. 此外, 研究对象病理类型以鳞癌多见, 但腺癌所占比例明显高于国内相关文献报道值, 值得关注和继续研究.

应用要点

本研究将针对794例回汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析，为探讨回汉族食管癌发病特点提供询证依据，为临床食管癌的预防及诊治提供参考依据.

表 1　794例回汉族食管癌手术患者情况描述

项目	回族(*n* = 117)	汉族(*n* = 677)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			3.100	0.212
≤40	4(3.4)	11(1.6)		
40–60	49(41.9)	250(36.9)		
≥60	64(54.7)	416(61.4)		
性别			0.520	0.471
男	87(74.4)	524(77.4)		
女	30(25.6)	153(22.6)		
职业			7.094	0.069
农民	60(51.3)	262(38.7)		
工人	12(10.3)	77(11.4)		
其他	24(20.5)	198(29.2)		
无	21(17.9)	140(20.7)		
吸烟			31.089	0.000
是	37(31.6)	402(59.4)		
否	80(68.4)	275(40.6)		
饮酒			30.647	0.000
是	12(10.3)	245(36.2)		
否	105(89.7)	432(63.8)		
家族史			0.707	0.400
有	18(15.4)	85(12.6)		
无	99(84.6)	592(87.4)		
血型			4.706	0.319
A	35(29.9)	176(26.0)		
B	28(23.9)	202(29.8)		
AB	10(8.5)	64(9.5)		
O	43(36.8)	213(31.5)		
肿瘤部位			1.878	0.598
上	6(20.0)	27(17.6)		
中	19(63.3)	82(53.6)		
下	4(13.3)	35(22.9)		
病理类型			1.534	0.674
鳞癌	101(86.3)	604(89.2)		
腺癌	8(6.8)	41(6.1)		
小细胞癌	1(0.9)	2(0.3)		
分化程度			3.632	0.304
高	19(16.2)	75(11.1)		
中	43(36.8)	284(41.9)		
低	44(37.6)	269(39.7)		
肿瘤长度(cm)			0.450	0.799
<5	45(38.5)	266(39.3)		
≥5	54(46.2)	293(43.3)		
TNM分期			5.201	0.392
0期	7(6.00)	36(5.30)		
Ⅰ期	38(32.5)	179(26.4)		
Ⅱ期	38(32.5)	246(36.3)		
Ⅲ期	28(23.9)	154(22.7)		
Ⅳ期	5(4.3)	32(4.7)		

食管癌患者245例(10.3% *vs* 36.2%), 分布差异有统计学意义(χ^2 = 30.647, *P*<0.0001). 回、汉族食管癌患者有家族史者分别为18例和85例(15.4% *vs* 12.6%), 分布差异无统计学意义(χ^2 =

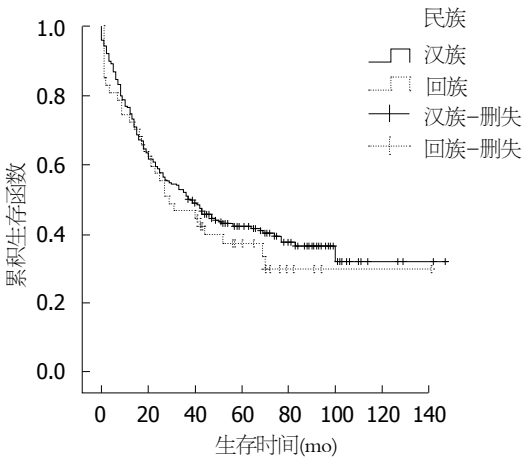


图 1　宁夏回汉族食管癌手术患者生存曲线图.

0.707, P = 0.400)(表1).

回、汉族食管癌患者的ABO血型、肿瘤长度及肿瘤位置分布特点: 回、汉族食管癌患者ABO血型分布差异无统计学意义(χ^2 = 4.706, P = 0.319). 回、汉族食管癌患者均以肿瘤≥5 cm者为主, 两民族间差异无统计学意义(χ^2 = 0.450, P = 0.799). 回、汉族食管癌患者肿瘤位置均以胸中段为主, 两民族间分布差异无统计学意义(χ^2 = 1.878, P = 0.598)(表1).

回、汉族食管癌患者的病理类型、分化程度及TNM分型特点: 回、汉族食管癌均以鳞癌为主, 两民族间病理类型分布差异无统计学意义(χ^2 = 1.534, P = 0.674). 回、汉族食管癌手术患者以低、中分化为主, 两民族间病理分化程度分布差异无统计学意义(χ^2 =3.632, P = 0.304). 回、汉族食管癌手术患者TNM分期以I、II期为主, 两民族间TNM分期分布差异无统计学意义(χ^2 = 5.201, P = 0.392).

2.2 宁夏回、汉族食管癌患者预后分析　对宁夏回族自治区2003-2012年回、汉族食管癌患者进行预后分析, 电话回访到316例, 占39.80%(316/794), 其中回族47例, 汉族269例, 死亡例数分别为回族31例(66.0%), 汉族162例(60.0%), 截尾数据为535 例, 占67.3%(535/794). 回、汉族中位生存时间分别为29 mo *vs* 38 mo, 汉族食管癌手术患者预后生存时间略长于回族患者(图1), 两民族间生存时间差别无统计学意义(χ^2 = 0.655, P =0.418).

3 讨论

食管癌是我国最常见的恶性消化道肿瘤之一. 据研究报道, 我国在河北、河南、山西三省交界的太行山南部地区, 发病率高达100/10万以上[5], 位居世界首位. 本研究通过对宁夏回族自治区794例回、汉族食管癌手术患者对比分析, 发现两民族间临床生物学特征及预后无显著性差异. 此外, 研究数据显示回、汉族食管癌发病年龄主要集中于60岁及以上年龄段(分别为54.7%和61.4%), 这与文献报道一致[6,7].

长期以来多数文献支持我国食管癌的组织病理类型以鳞癌为主, 有别于西方国家食管癌患者以腺癌为主[8,9]. 李秀敏等[10]关于食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理特点的变化分析显示食管癌患者中鳞癌占96.2%, 腺癌占2.1%. 本研究中回、汉族食管癌患者病理类型皆以鳞癌为主, 分别为86.3%和89.2%, 但是腺癌达到6%以上(分别为6.8%和6.1%), 此外, 本研究中食管癌多发于食管中段(分别为63.3和53.6), 下段、上段次之, 与李秀敏等[10]关于食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理特点的变化分析结果一致.

本研究统计结果还表明, 食管癌回族患者男女比例为2.90∶1; 汉族患者男女比例为3.42∶1, 据陈万青等[7]关于2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析显示, 我国食管癌患者男女比例大约为2.29∶1. 对于男性较女性患病比例高的确切原因, 目前尚不清楚, 据余红平等[11]的荟萃分析显示, 可能与男性吸烟饮酒率较高有关.

刘伯齐等[12]在中国103个地区(涉及1.5亿人口)开展的吸烟与食管癌风险的病例对照研究显示, 吸烟为食管癌的重要危险因素. 谭丽等[13]关于环境因素与食管癌发病关系的研究发现, 饮酒是食管癌发病的危险因素. 可能是由于烟草中含有促进肿瘤发生的N-亚硝基化合物、芳香族胺、多聚芳香族碳氢化合物、多种醛类等致癌物质[14]. 本研究数据发现宁夏汉族食管癌手术患者吸烟史达到59.4%. 另外, 汉族食管癌手术患者饮酒比率也较高, 可能是由于酒精会刺激损伤食管黏膜, 长期饮酒可直接造成食管黏膜反复损伤、变性、坏死和增生, 最后可能导致癌变; 而且长期饮酒可使机体免疫功能低下, 成为肿瘤发生的一个前提条件. 本研究中我们发现回族患者中吸烟、饮酒人数明显少于汉族患者, 这与回族信仰伊斯兰教, 视烟酒为禁忌的生活习俗相符. 同时, 我们也观察到回族食管癌患者有吸烟、饮酒史者

名词解释

截尾数据: 如果在规定的结束时间, 由于失访, 死亡, 未愈(未复发、痰菌未转阴)等没有出现结果事件者称之为截尾, 从起点到截止期的时间称为截尾数据.

同行评价

本文研究回汉族食管癌手术患者的临床生物学特征发现回汉族患者间在多个方面并无明显差异, 但在吸烟饮酒史方面有差异性, 提示食管癌与一些生活习惯有关. 文章设计合理, 数据可靠, 对流行病学研究有一定的参考价值.

也存在一定比率(吸烟31.6%, 饮酒10.3%), 可能是随着社会发展, 信息的多元化和共享方式的多样性以及文化的融合, 使得回族聚居的传统格局和生活习俗逐渐被打破, 许多回族居民的生活习惯受到其他民族人群不同程度影响所致.

既往研究[15,16]表明, ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性, 曹建桥等[17]关于宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌血型研究结果显示A>O>B>AB, 推测A型血患食管胃交界部腺癌的风险可能性大. 此外, 杨婷等[18]关于宁夏回族自治区回、汉族胃癌的血型分布B>A>O>AB, 显示B型血患者患胃癌的可能性高于其他血型. 哈丽娜等[19]针对回、汉族宁夏大学生血型分布的流调资料显示: B型与O型血分布接近, 高于A型. 我们关于宁夏回族自治区回、汉族食管癌的血型研究结果显示回族食管癌手术患者O(36.8%)>A(29.9%)>B(23.9), 汉族食管癌手术患者O(31.5%)>B(29.8%)>A(26.0%), 我们注意到无论回、汉族, O型血均高于其他血型, 其中汉族患者的血型与哈丽娜等[19]的研究血型分布接近, 综合分析, O型血患食管癌的风险较大, 具体原因和机制还有待于进一步探究.

总之, 本研究数据显示宁夏回、汉族食管癌患者在多数临床生物学特征及预后方面无差异性. 对于宁夏地区食管癌今后治疗方案的选择和预后的评估有一定的意义, 但仍需要更多的实践资料及更深入的研究证实. 积极开展食管癌的一级预防, 并开展早期食管癌的筛查工作, 做到早诊早治, 防治结合, 最大限度降低食管癌发病率, 提高人群的健康水平.

4 参考文献

1 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策. 中国癌症杂志 2011; 21: 501-504
2 陈志峰, 董稚明. 食管-胃交界腺癌地域发病特点与思考. 中国肿瘤 2011; 38: 57-60
3 张思维, 张敏, 李光琳, 魏文强, 孟凡书, 刘志才, 郑荣寿, 李霓, 陈万青. 2003-2007年中国食管癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 241-247
4 李正直, 郭东更, 赵建华, 郭忠琴, 赵金明, 张学明, 冯月梅. 宁夏地区消化系统恶性肿瘤死亡率变化趋势分析. 上海医学 2007; 30: 61-63
5 贺晓, 赵志敏, 许浩, 李秀敏. 豫北社区不同诊断年龄食管癌患者生存质量调查. 新乡医学院 2013; 40: 3771-3774
6 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
7 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8
8 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
9 Fritz A, Percy C, Jack A. International Classification of Diseases for Oncology. 3rd edition. Geneva: World Health Organization, 2000
10 李秀敏, 赵志敏, 常廷民, 张渊智, 周福有, 王建坡, 王立东, 常扶保, 郭涛, 孔国强, 张连群, 侯晓华. 食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理与遗传易感性. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2367-2373
11 余红平, 施侣元, 幺鸿雁. 吸烟与食管癌关系的Meta分析. 数理医药学杂志 2002; 15: 1-2
12 刘伯齐, 姜晶梅, 陈铮鸣, 陈君石, 张孔来, 曾宪嘉, 赵平, Jillian Boreham, 武燕平, 黎均耀, Richard Peto. 中国103个地区吸烟与食管癌风险研究: 死因调查中的病例对照方法学研究. 中华医学杂志 2006; 86: 380-385
13 谭丽, 王茜, 景学安. 环境因素与食管癌发病关系的研究. 泰山医学院学报 2010; 31: 376-378
14 Stoner GD, Gupta A. Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1737-1746 [PMID: 11698334 DOI: 10.1093/carcin/22.11.1737]
15 彭敏飞, 余素飞, 王静, 王冬莲. ABO血型与8种恶性肿瘤发生的危险度关系研究. 中国卫生检验杂志 2014; 24: 811-813
16 Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, Corley DA, Sharp L, Lagergren J. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2067-2076 [PMID: 20456945 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.032]
17 曹建桥, 王冠华, 杨文君, 代国锋, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 叶晓锋. 宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1949-1955
18 杨婷, 王冠华, 杨明, 张瑞, 马占兵, 张宏飞, 谢琳, 于梦雅, 杨文君. 宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4880-4886
19 哈丽娜, 周学莹, 于欣, 安乾飞. 宁夏医学类院校本科大学生血型分布状况调查分析. 中国卫生统计 2013; 30: 751-752

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3177

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3177-3181
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

药物性肝损伤患者的回顾性分析122例

徐 琴, 刘 浩, 张跃新

徐琴, 刘浩, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

徐琴, 主治医师, 主要从事肝病及感染性疾病方面的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会基金资助项目, No. TQGB20150252.

作者贡献分布: 本文撰写由徐琴完成; 课题设计及文章审校由张跃新完成; 数据收集由刘浩完成.

通讯作者: 张跃新, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心. zhangyx3103@163.com

收稿日期: 2016-05-26
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Causes of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: China Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. TQGB20150252.

Correspondence to: Yue-Xin Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangyx3103@163.com

Received: 2016-05-26
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To analyze the type of drugs that induce liver injury, in order to improve doctors' and pharmacists' awareness of drug-induced liver injury.

METHODS: One hundred and twenty-two patients with drug-induced liver injury diagnosed from March 2012 to December 2014 were enrolled and retrospectively studied. Each case was assessed with RUCAM scale and got a score ≥ 3 points. Data were analyzed by rank sum test.

RESULTS: The top three types of drugs that induced liver injury in the 122 patients were antituberculotic agents (29.51%), immunosuppressants and chemotherapeutics (24.59%), and traditional Chinese herbs (19.67%). There was no significant difference in the severity of liver injury or prognosis among the three clinical types ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Antituberculotic drugs have become the main cause of drug-induced liver injury in Xinjiang. Liver function monitoring should be strengthened to prevent the occurrence of drug-induced liver injury.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Clinical type; Prognosis

Xu Q, Liu H, Zhang YX. Cause of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3177-3181 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3177

背景资料
药物性肝损伤是临床上最常见和最严重的药物不良反应之一. 通过分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 可以帮助临床医师提高对该病的认识.

同行评议者
邢卉春, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

研发前沿

目前欧美等发达国家已先后建立了药物性肝损伤的注册系统和科研协作网络, 我国也创建了Hepatox网站, 通过记录千余种常见药物的肝损伤信息, 为临床医师处方潜在肝毒性药物及评估风险与收益提供了重要依据.

摘要

目的: 分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 提高临床医师对该病的认识, 为临床预防提供参考.

方法: 采用回顾性研究方法, 对2012-03/2014-12间于新疆医科大学第一附属医院住院治疗的RUCAM评分≥3分的122例药物性肝损伤病例进行数据统计, 采用秩和检验进行统计学分析.

结果: 最常见的导致药物性肝损伤的药物为抗结核药(29.51%), 其次为化疗及免疫抑制药(24.59%)、中药(19.67%); 三种临床分型间的肝损伤严重程度比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 三种临床分型间的预后比较, 差异无统计学意义(P>0.05).

结论: 抗结核药已成为目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗结核治疗过程中的肝功监测, 防治药物性肝损伤的发生.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 临床分型; 预后

核心提示: 药物性肝损伤涉及药物种类繁多、发病机制复杂, 其临床类型、肝损伤严重程度及预后在人群中的个体差异性也很大. 目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因.

徐琴, 刘浩, 张跃新. 药物性肝损伤患者的回顾性分析122例. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3177-3181 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3177

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤, 是最常见和最严重的药物不良反应之一[1-3]. 在临床上, 药物性肝损伤可表现为一过性的肝功能异常, 患者无明显的自觉症状或仅有轻度的乏力、恶心等消化道症状; 也可表现为进行性黄疸、凝血功能异常, 出现肝性脑病、腹水等严重并发症, 甚至发生肝功能衰竭, 而危及生命. 因此, 药物性肝损伤在药物的临床毒性监测中, 需引起足够的重视. 我们对2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治的DILI病例进行了回顾性研究, 以期为临床安全诊治提供依据.

相关报道

Jeong等认为药物性肝损伤三种临床类型的肝损伤严重程度及预后均无明显差异. 我国学者柳海环通过临床分析发现抗结核药物为药物性肝损伤的主要病因.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治住院的药物性肝损伤患者122例, 男性57例, 女性65例, 男女比例为1∶1.14, 年龄在2-75岁, 平均年龄37.15岁±20.78岁. 其中, 汉族64例, 维吾尔族32例, 回族10例, 哈萨克族8例, 蒙古族4例, 满族、柯尔克孜族、仡佬族及塔吉克族各1例. DILI纳入标准: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学会议发布的《药物性肝损伤诊治指南》[4], 推荐将Rousel Ucalf因果关系评估法(Rousel Ucalf causality assessment method, RUCAM)[5,6]作为DILI临床诊断的应用量表, 该量表包括: (1)用药史, 用药或停药至起病的时间; (2)病程长短和生化异常的动态特点; (3)有无危险因子如酒精和/或怀孕以及年龄(年龄≥55岁); (4)伴随用药情况; (5)肝损伤非药物性因素的排除或权重, 血液生化异常非肝损伤相关因素的排除; (6)药物既往肝损害的报告; (7)药物再刺激反应. 根据量表逐项评分, 结果判断标准为: >8分非常可能; 6-8分很可能; 3-5分可能; 1-2分不太可能; ≤0分无关. 本组纳入的122例患者RUCAM 评分均≥3分, 其中评分为6-8分(很可能)者62例, 3-5分(可能)者60例. DILI的临床分型: 参照国际药物性肝损伤分型标准[7-9], 将药物性肝损伤分为三型: (1)肝细胞损伤型: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)≥3×正常值上限(ULN)且R≥5(R = ALT/ULN: ALP/ULN); (2)胆汁淤积型: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)≥2 ULN且R≤2; (3)混合型: ALT≥3 ULN, ALP≥2 ULN, 且2<R<5. DILI严重程度分级: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学会议发布《药物性肝损伤诊治指南》[4]中DILI严重程度分级, 分为五级: 0级(无肝损伤): 患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应. 1级(轻度肝损伤): 血清ALT和/或ALP呈可恢复性升高, 总胆红素(total bilirubin, TBil)<2.5 ULN(2.5 mg/dL或42.75 μmol/L), 且INR<1.5. 多数患者可适应, 但有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状. 2级(中度肝损伤): 血清

ALT和/或ALP升高, TBil≥2.5 ULN, 或虽无TBil升高但INR≥1.5. 上述症状可有加重. 3级(重度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, TBil≥5 ULN(5 mg/dL或85.5 μmol/L), 伴或不伴INR≥1.5. 患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长. 4级(急性肝衰竭): 血清ALT和/或ALP升高, TBil≥10 ULN(10 mg/dL或171 μmol/L)或每日上升≥17.1 μmol/L(1 mg/dL), INR≥2.0或PTA<40%, 可同时出现: 腹水或肝性脑病; 或与DILI相关的其他脏器功能衰竭. 5级(致命): 因DILI死亡, 或需接受肝移植才能存活. 疗效标准包括: (1)治愈, 临床症状、体征完全消失或明显改善, ALT、ALP、天门冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素恢复至正常值上限的2倍以内; (2)好转, 临床症状、体征部分缓解, 上述指标有所恢复, 但仍超过正常值上限的2倍; (3)未愈, 症状体征无改善, 肝功能指标改善不明显、病情加重及死亡.

1.2 方法 收集记录患者的一般情况、用药史、饮酒史、临床症状、并发症、停药后治疗效果和各项检测指标. 生化指标包括: ALT、TBIL、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶; 凝血功能指标包括: 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原时间国际标准化比率(INR). 病原学检测指标包括: 嗜肝病毒包括HBV、HCV、HAV、HEV、EBV、CMV等的抗体检测(主要为Ig-M)和/或病毒载量检测. 结缔组织系列检测指标包括: 抗肝抗原抗体谱、肝脏循环免疫、结缔组织基本系列等.

统计学处理 应用SPSS软件包进行统计分析. 计量资料统计学描述以mean±SD标准差表示, 计数资料统计学描述采用构成比. 等级资料的比较采用秩和检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 导致药物性肝损伤的药物 本组病例导致DILI的药物种类繁多, 按治疗原发病分类统计如表1所示. 其中排在前三位的分别是: 抗结核药物(36例, 占29.51%)、化疗及免疫抑制药物(30例, 占24.59%), 中药(24例, 占19.67%).

表 1 导致药物性肝损伤的药物分类

药物分类	*n*	比例(%)
抗结核药物	36	29.51
化疗及免疫抑制药物	30	24.59
中药	24	19.67
内分泌药物	9	7.38
其他抗生素	5	4.10
精神神经用药	2	1.64
其他	16	13.11
合计	122	100.00

2.2 不同临床分型肝损伤严重程度的分析 对122例DILI患者进行临床分型, 肝细胞损伤型95例, 胆汁淤积型20例, 混合型7例. 判断所有DILI患者的肝损伤严重程度, 肝损伤严重程度为0级者0例, 1级者64例, 2级者13例, 3级者30例, 4级者15例, 5级者0例. 将不同临床分型间的肝损伤严重程度应用等级资料的秩和检验进行比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 不同临床类型的预后分析 122例DILI患者均停用引起肝损伤的药物, 并给予保肝、退黄、对症治疗, 其中对于DILI严重程度分级为4级以上的部分患者给予人工肝治疗, 本组患者有31例治愈, 85例好转, 6例未愈. 不同临床分型间的预后比较应用等级资料的秩和检验, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

肝脏是人体内最大的消化器官, 具有分泌胆汁、合成生命活动所必需的蛋白质、免疫调节等作用, 同时他也承担着药物的转化和代谢功能. 无论什么药物通过什么方式, 最终均可经肝动脉和门静脉两套血液循环系统进入肝脏, 肝细胞由于缺少血管屏障可直接与血液接触, 暴露于各种药物或其代谢产物之中, 从而相对于其他脏器肝脏更易出现细胞毒性损伤或变态反应性损伤, 即药物性肝损伤. 目前认为DILI的发病机制主要包括: (1)药物直接肝毒性: 某些药物及其代谢产物可直接造成肝细胞损伤, 并进一步引发免疫和炎症应答等其他肝损伤机制, 这种肝细胞损伤往往呈剂量依赖性, 通常可以预测; (2)特异质性肝毒性: 主要机制有药物基因组学相关的遗传多态性、氧化应激及线粒体损伤、内质网应激、适应性免疫攻击及恢复性肝细胞修复等.

本组研究对122例药物性肝损伤患者进行

创新盘点
抗结核药物是目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 但其各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为大家今后研究的主要方向.

应用要点
目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗痨过程中的肝功监测.

名词解释

药物性肝损伤: 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝细胞毒性损伤或肝脏的变态反应所致的病理过程.

表 2 临床分型与肝损伤严重程度分级 *n*(%)

临床类型	肝损伤严重程度				合计
	1	2	3	4	
肝细胞损害型	48(50.5)	10(10.5)	24(25.3)	13(13.7)	95(100)
胆汁淤积型	12(60.0)	2(10.0)	4(20.0)	2(10.0)	20(100)
混合型	4(57.1)	1(14.3)	2(28.6)	0(0.0)	7(100)
合计	64(52.5)	13(10.7)	30(24.6)	15(12.3)	122(100)

表 3 临床分型与预后 *n*(%)

临床类型	预后			合计
	治愈	好转	未愈	
肝细胞损害型	25(26.3)	64(67.4)	6(6.3)	95(100)
胆汁淤积型	5(25)	15(75)	0(0.0)	20(100)
混合型	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	7(100)
合计	31(25.4)	85(69.7)	6(4.9)	122(100)

临床分型, 肝细胞损害型占多数为77.9%与国内外报道一致[10,11], 其次为胆汁淤积型16.4%, 混合型最少占5.7%. 122例DILI患者的严重程度分级均在2级以上, 考虑与入选的病例均为因病情相对较重而需要住院的患者有关. 所有患者经积极治疗后, 有6例未愈, 其余116例患者均预后良好. 本组研究发现三种临床类型DILI的肝损伤严重程度并无明显差异, 且预后也无明显差异, 此结果与韩国一项回顾性研究的结果一致[12]. 然而, 目前多数研究却认为三种临床类型中肝细胞损害型DILI的预后最差. 临床研究发现不同的年龄、性别, 不同的营养状态和饮食习惯, DILI的临床类型和预后也不同[13,14]. 我们考虑造成研究结果不一致的原因可能与纳入研究的人群、人种不同, 且纳入的病例数也相对较少有关.

本组研究中导致DILI的主要药物有抗结核药、化疗免疫抑制药及中药等, 其中抗结核药所占比例最高达29.51%, 这与多数研究结果相近[15]. 我国最近一次结核病流行病学调查报告显示, 我国活动性、痰涂阳性和菌培养阳性肺结核的患病率分别为459/10万、66/10万和119/10万, 而新疆为1526/10万、196/10万、433/10万, 明显高于全国平均水平, 说明我国为结核病的高发地区, 而新疆又是结核病发病的重灾区. 要有效的控制结核病、阻断其传播, 最佳措施是对患者进行规范的抗结核治疗. 目前世界各国多采用以四个一线抗结核药物利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇为核心的短程治疗方案, 其中利福平、异烟肼、吡嗪酰胺三种抗结核药物有明确肝脏毒性, 且联合用药时还有协同作用, 可导致DILI. 结核患者抗结核治疗刻不容缓, 但另一方面抗结核治疗过程中一旦出现DILI常易导致抗痨治疗的中断, 抗结核药物耐药等严重后果. 因此在临床工作中, 对于抗结核患者的肝功监测尤其重要, 不仅有利于早期发现和诊断药物性肝损伤, 对已发展为DILI的患者通过监测肝功也可以早期判断患者是否有肝损害重症化的趋势, 以便及早采取有效措施, 防治肝衰竭, 减少病死率. 抗结核患者发生DILI时应积极给予处理, 严密观察, 合理调配抗结核药物种类的组合, 在保证肝功平稳的情况下, 完成抗结核的满疗程治疗.

随着对DILI认识的不断提高, 以及药物不良反应报告系统的日臻完善, 促使我们对导致DILI的单一药物的发病机制及临床表现会给予更多的关注, 为临床医师和药师的安全用药, 及DILI早期诊断和防治提供有效的依据. 新疆为结核病的高发地区, 诱导抗结核药物性肝损伤中各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为我们今后研究的主要方向.

4 参考文献

1 Daly AK, Day CP. Genetic factors in the pathogenesis

of drug-induced liver injury. In: Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-Induced Liver Disease. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2013: 215-225
2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
3 Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1139-1154 [PMID: 22761169 DOI: 10.1002/pds.3309]
4 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊疗指南(第1版). 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 37-41
5 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]
6 Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785 [PMID: 19058303 DOI: 10.3748/wjg.14.6774]
7 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
8 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
9 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
10 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损害的流行病学. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 78-80
11 Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 337-347 [PMID: 19826967 DOI: 10.1055/s-0029-1240002]
12 Jeong R, Lee YS, Sohn C, Jeon J, Ahn S, Lim KS. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 439-446 [PMID: 25639449 DOI: 10.3109/00365521.2014.958094]
13 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
14 Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodriguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martinez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009 [PMID: 19475693 DOI: 10.1002/hep.22895]
15 柳海环. 药物性肝病的临床特点和危险因素分析. 中国药学杂志 2010; 45: 234-236

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文为回顾性研究, 对122例药物性肝损伤进行了系统分析. 论文写作层次清晰, 材料与研究方法得当, 结论合理. 研究结果具有一定临床意义, 对今后的临床工作有一定的指导价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3182

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3182-3187
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

慢性丙型肝炎$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞的检测价值

武晓丽

背景资料
调节性T细胞可能参与了丙型肝炎患者的机体免疫抑制过程，其反应强弱与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的自然转归相关，可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标.

武晓丽, 山东省禹城市人民医院感染科 山东省禹城市 251200

武晓丽, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎诊断与治疗方面的研究.

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由武晓丽完成.

通讯作者: 武晓丽, 副主任医师, 251200, 山东省禹城市禹城开拓路753号, 山东省禹城市人民医院感染科.
ycyywxl@163.com
电话: 0534-7260263

收稿日期: 2016-05-18
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Significance of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ regulatory T cells in hepatitis C

Xiao-Li Wu

Xiao-Li Wu, Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Yucheng City, Yucheng 251200, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Wu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Yucheng City, 753 Yucheng Kaituo Road, Yucheng 251200, Shandong Province, China. ycyywxl@163.com

Received: 2016-05-18
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic and therapeutic significance of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ regulatory T (Treg) cell ratio in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C.

METHODS: Ninety-six chronic hepatitis C patients undergoing polyethylene glycol interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) therapy at Yucheng People's Hospital were assigned to an observation group, and 65 healthy volunteers were included in a control group. $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg ratio was detected at baseline and 24 wk after treatment. The changes of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg ratio with different viral levels and liver injury were analyzed. According to whether the patients achieved a virologic response in 24 wk after withdrawal, they were divided into a sustained virologic response (SVR) group or a non-SVR group. The differences between the two groups in $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg ratios were analyzed at baseline and 24 wk after treatment.

RESULTS: The proportion of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg cells at baseline in the observation group was significantly higher than that at baseline in the control group and that at the end of treatment in the observation group ($P < 0.05$). $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg cell ratios of patients with different load of HCV RNA were different. With the increase in HCV RNA load, $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg cell proportion continued to rise significantly ($P < 0.05$). At 24 wk after withdrawal, the rate of SVR in the observation group was 78.3%. The proportion of $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg cells in SVR patients was significantly lower than that of patients without SVR ($P < 0.05$) no matter whether at baseline or at 24 wk after treatment. Correlation analysis showed that the baseline $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg cell proportion was positively correlated with the liver function index AST/ALT ($P < 0.05$).

同行评议者
丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

CONCLUSION: CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg cells may be involved in the pathogenesis of chronic hepatitis, and clinical detection of CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg cell ratio may be helpful for disease diagnosis and prognosis evaluation.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis C; CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg cells; Viral load; Sustained virologic response

Wu XL. Significance of CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ regulatory T cells in hepatitis C. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3182-3187 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3182.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3182

摘要

目的: 探讨慢性丙型肝炎患者外周血CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例对其临床诊治的指导意义.

方法: 以禹城市人民医院收治并采用派罗欣联合利巴韦林治疗的69例慢性丙型肝炎患者为观察组, 同期入院体检的65例健康志愿者为对照组. 分别于基线和治疗24 wk后检CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg比例. 分析基线不同病毒载量及肝损伤程度CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg比例的变化. 同时根据停药后24 wk是否获得病毒学应答分为获得持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)组和未获得SVR组, 并分析两组CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg比例在治疗24 wk前后的差异.

结果: 观察组治疗前外周血CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例高于对照组和治疗(P<0.05). 不同HCV RNA载量的患者外周血CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例不同, 随着HCV RNA载量的升高, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例也持续升高, 组与组之间差异有统计学意义(P<0.05). 治疗48 wk随访24 wk后, 观察组SVR率78.3%. 无论是基线还是治疗24 wk, 获得SVR患者的CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例均明显低于未获得SVR者(P<0.05). 此外, 经相关性分析发现, 基线CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性(P<0.05).

结论: CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞可能参与了慢性丙型肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和预后评估有指导意义.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性丙型肝炎; CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞; 病毒载量; 持续病毒学应答

核心提示: 调节性T细胞是T淋巴细胞中的一个特殊群体, 主导免疫抑制效应. 本文研究显示CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞可能参与了慢性病毒肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义.

武晓丽. 慢性丙型肝炎CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞的检测价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3182-3187 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3182.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3182

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)常使机体发生免疫功能紊乱和免疫耐受, 这是丙型肝炎临床症状隐匿、易于发展为慢性病变的主要原因[1]. 调节性T细胞是T淋巴细胞中的一个特殊群体, 表面高表达CD25, 主导免疫抑制效应, 其功能紊乱被认为是发生免疫逃逸和免疫耐受的重要原因之一[2,3]. 近年, 在HCV的病理性研究中发现了调节性T细胞的异常高表达, 越来越多的学者指出调节性T细胞可能参与了HCV患者的机体免疫抑制过程, 其反应强弱与HCV的自然转归相关, 可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标[4,5]. 本研究对比69例慢性丙型肝炎患者治疗前后的调节性T细胞比例, 并分析其水平的变化与病毒载量、肝损伤程度及抗病毒疗效的关系, 旨在探讨调节性T细胞对慢性丙型肝炎临床诊治的指导意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选取禹城市人民医院2011-07/2013-05收治、并以派罗欣联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者69例为观察组开展的一项前瞻性研究. 纳入标准: (1)符合2008版《丙型肝炎防治指南》中丙型肝炎的诊断标准; (2)病毒载量>10^{3}拷贝/mL; (3)无干扰素治疗禁忌证; (4)无其他类型肝炎合并症. 排除标准: (1)失代偿性肝硬化; (2)肿瘤或癌症; (3)情志或意识障碍; (4)全身炎症性疾病; (5)酒精或药物成瘾. 另以65例同期入院体检的健康志愿者为对照组. 69

研发前沿
免疫耐受是导致丙型肝炎症状隐匿和病毒持续复制的主要原因, 调节性T细胞可能参与了这一过程. 然而, 其具体的作用及对诊断和抗病毒治疗预后评估的价值有待进一步研究.

相关报道
近年, 在HCV的病理性研究中发现了调节性T细胞的异常高表达, 越来越多的学者指出调节性T细胞可能参与了HCV患者的机体免疫抑制过程, 其反应强弱与HCV的自然转归相关, 可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标.

创新盘点

分别于基线和治疗24 wk后检测$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg比例. 分析基线不同病毒载量及肝损伤程度$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg比例的变化. 同时根据停药后24 wk是否获得病毒学应答分析两组$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg比例在治疗24 wk前后的差异.

表 1 SVR+和SVR−患者治疗24 wk前后$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例(mean ± SD, %)

分组	*n*	治疗前	治疗24 wk	*t*值	*P*值
SVR+	54	7.22 ± 0.82	4.05 ± 0.37	25.894	<0.001
SVR−	15	9.45 ± 1.03	8.46 ± 0.52	3.460	<0.001
*t*值		8.802	31.780		
*P*值		<0.001	<0.001		

例观察组中, 男性37例, 女性32例. 年龄41.3岁±8.2岁(18-63岁). 病程3.1年±0.7年(1-11年). 基因1型41例; 非1型28例. HCV RNA载量为5.8 log10 copies/mL±1.3 log10 copies/mL. 65例对照组中, 男性33例, 女性32例. 年龄42.1岁±7.6岁(21-70岁). 两组患者在年龄、性别及基础内科合并症方面差异无统计学意义(P>0.05). 该研究方案符合人体试验伦理学标准, 并得到伦理委员会的批准, 受试者在受试前已知情, 且获得书面同意. 利巴韦林片, 山东齐都药业有限公司, 国药准字: H20073892. 规格: 0.1g/片; 聚乙二醇干扰素α-2a, 派罗欣, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字: J20070055; HCV RNA检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供; 全自动生化分析仪, AU5800, Beckman, 试剂盒由波音特生物科技有限公司提供.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用干扰素与利巴韦林联合治疗方案: 利巴韦林片, 口服, 900-1200 mg/d, 根据体质量适当增减. 聚乙二醇干扰素α-2a, 皮下注射, 180 μg/wk. 48 wk为1疗程, 治疗1疗程后停药观察24 wk, 复发患者再行治疗.

1.2.2 观察指标: (1)$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例: 对照组患者入院体检时抽取清晨空腹肘静脉血, 观察组分别于治疗前1 d和治疗24 wk后抽取清晨空腹肘静脉血, 采用流式细胞法检测外周血$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例. 主要步骤: 取两个EP管(A+B), 各加入100 μL外周血, EDTA抗凝, 管A为样品管, 加入PercP标记的CD4抗体、FITC标记的D25抗体各10 μL, PE标记的CD127抗体10 μL; 管B为阴性对照管, 加入CD4、CD25同型阴性对照剂; 所用抗体和试剂均由美国ebioscience公司提供.置入震荡培养箱, 35 ℃恒温避光孵育20 min. 滴加红细胞裂解液, 继续孵育10 min, 1500 r/min离心5 min, 离心半径为8 cm, 弃上清. PBS液洗涤并重悬后即可行流式细胞仪检测, 先圈定$CD4^+$ T亚群, 再通过CD25和CD127荧光标志定位$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞, 采用Cellquest软件分析$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞所占$CD4^+$ T亚群比例; (2)病毒载量: 于基线、4、12、24、48 wk及停药24 wk时检测HCV RNA, 采用实时荧光定量法检测患者外周血HCV RNA, 最低检测限10^3 copies/mL. SVR定义为停药后24 wk, HCV RNA低于10^3 copies/mL; (3)肝功能: 分别于治疗前和治疗48 wk后抽取观察组患者空腹肘静脉血, 分离血清, 采用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平.

统计学处理 所得数据均采用统计学软件GraphPad Prism 5.0进行分析; 计量资料以mean±SD表示, 观察组治疗前后的比较行配对设计的t检验, 观察组和对照组之间的比较采用t检验; 不同层次HCV RNA载量之间的比较采用方差分析; 计数资料以构成比或率表示, 行χ^2检验; 检验水准: P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 $CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$Treg细胞比例 治疗前, 观察组、对照组外周血$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例分别为8.33%±0.94%、3.81%±0.27%, 两者相比, 差异有统计学意义(t = 37.336, P<0.05); 治疗24 wk后, 观察组$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例为4.21%±0.56%, 与治疗前差异有统计学意义(P<0.05); 其典型病例的流式细胞图如图1所示.

2.2 获得与未获得SVR患者$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例的差异 治疗48 wk随访24 wk后, 观察组69例患者, 获得SVR 54例, 未获得SVR 15例, SVR率为78.3%. 获得SVR患者(SVR+)治疗前和治疗24 wk后$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$ Treg细胞比例均明显低于未获得SVR(SVR-)的患者, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.3 基线HCV RNA载量与$CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$

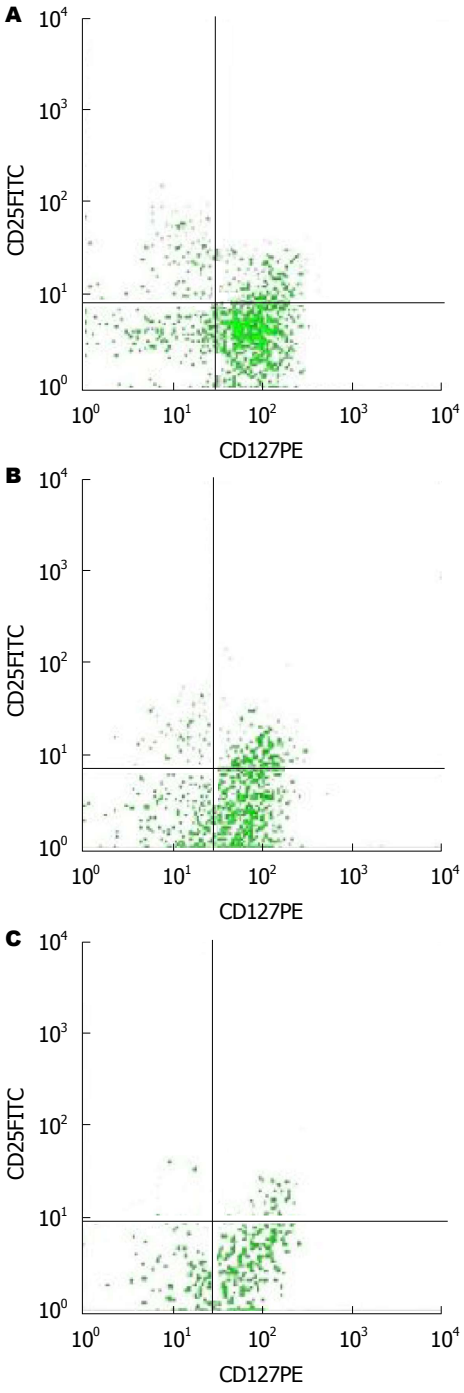


图 1　两组典型病例CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞检测流式细胞图. A: 观察组治疗前, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$Treg细胞(左上旋)比例为8.94%; B: 观察组同一病例治疗后, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$Treg细胞(左上旋)比例为3.98%; C: 对照组, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$Treg细胞(左上旋)比例为3.25%.

Treg细胞比例的关系　进一步分析基线时69例不同HCV RNA载量患者的外周血CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例, 差异存在统计学意义(F = 8.267, P<0.001), 随着HCV RNA载量的升高, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例也持续升高, 且组与组之间的差异均有统计学意义(P<0.05)(表2).

表 2　不同HCV RNA载量患者CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例 (mean ± SD, %)

HCV RNA (log_{10} copies/mL)	n	CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg
10^3	5	4.87 ± 0.38
10^4	11	6.33 ± 0.71[a]
10^5	24	8.04 ± 0.68[ac]
10^6	21	9.25 ± 0.76[ace]
⩾10^7	8	10.20 ± 0.83[aceg]

[a]P<0.01 *vs* 10^3 log10 copies/mL组; [c]P<0.01 *vs* 10^4 log10 copies/mL组; [e]P<0.01 *vs* 10^5 log10 copies/mL组; [g]P<0.01 *vs* 10^6 log10 copies/mL组. HCV: 丙型肝炎病毒.

2.4 CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例与基线肝功能的相关性　相关性分析进一步显示: 观察组患者治疗前CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性(P<0.05)(图2).

3 讨论

丙型肝炎早期临床表现与乙型肝炎相比, 症状隐匿, 更容易发展成为肝纤维化、肝硬化乃至肝癌. 研究[6]表明, HCV抑制宿主固有免疫系统和特异性免疫系统功能, 产生免疫耐受是导致其症状隐匿和病毒持续复制的主要原因, 具体作用机制可总结为两点[7]: (1)破坏Toll样受体介导的信号通路, 阻断天然免疫应答, 包括巨噬细胞、树突状细胞及自然杀伤细胞等; (2)增强调节性T细胞的免疫抑制功能, 削弱T、B淋巴细胞的应答能力. 天然的调节性T细胞表面高表达CD25, 同时也表达CD4, 然而CD4$^+$与CD25$^+$均不具备专属性, 故而CD4$^+$CD25$^+$ Treg不足以表达调节性T细胞. 关于调节性T细胞的特异性标志, 学术界比较公认的是Foxp3$^+$和CD127^{low}. 实质上, 诸多研究已证实Foxp3表达与CD127低表达具有密切相关性[8-10], 考虑到Foxp3为胞内蛋白, 需细胞固化、穿孔后才可鉴定, 本研究以CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$Treg 细胞作为调节性T细胞的衡量标准.

结果显示, 慢性丙型肝炎患者外周血CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$Treg细胞比例明显高于健康人群, 采用派罗欣和利巴韦林联合干预后, CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞比例有所降低, 初步证实了CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞

应用要点
CD4$^+$CD25$^+$CD127$^{low/-}$ Treg细胞可能参与了慢性病型肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义.

名词解释

流式细胞术工作原理是在细胞分子水平上通过单克隆抗体对单个细胞或其他生物粒子进行多参数、快速的定量分析. 他可以高速分析上万个细胞, 并能同时从一个细胞中测得多个参数, 具有速度快、精度高、准确性好的优点, 是当代最先进的细胞定量分析技术之一.

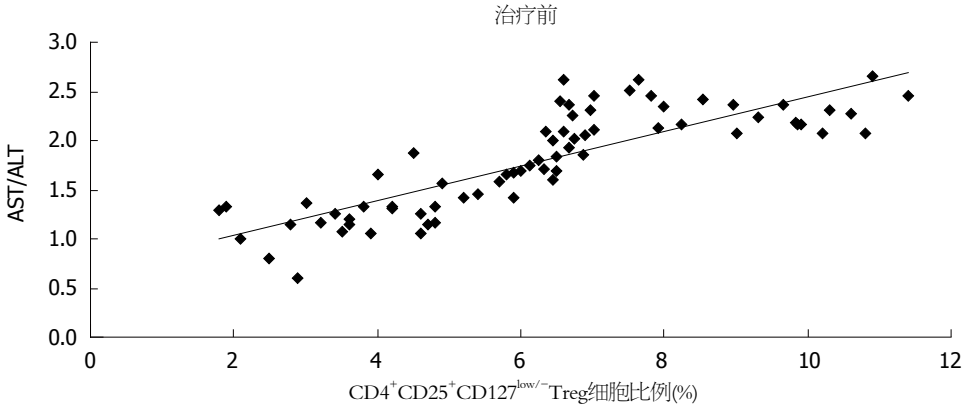


图 2 CD4+CD25+CD127low/-Treg细胞比例与AST/ALT的相关直线. R^2 = 0.6912, P<0.05. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶.

可能参与了慢性丙型肝炎的发病过程.进一步研究发现患者的CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例与病毒载量密切相关, 随着HCV RNA的升高CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例也持续升高, 说明两者存在相辅相成的关系. 此外, 本研究还发现获得SVR的患者治疗24 wk前后CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例较未获得SVR的患者偏低并且下降更明显, 说明高CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞水平可导致HCV清除障碍. 据悉[11-13], 细胞免疫在清除HCV时发挥重要作用, 慢性丙型肝炎患者CD3+T细胞减少, CD4+/CD8+升高, 呈现出典型的细胞免疫抑制状态. 以往也有研究指出CD4+CD25+ Treg细胞是通过抑制HCV特异性T细胞的免疫应答, 能够导致HCV病毒在体内持续性复制[14,15], 与本研究结果基本一致, 均说明高水平的CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞水平不利于HCV清除.

此外, 本研究还发现观察组患者治疗前CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性. ALT主要存在于肝细胞质, 其含量增加能反应肝功能障碍, 却不能反应肝实质损伤. AST分布于线粒体, 主要反应肝细胞的凋亡程度, 故而AST>ALT时, 往往已经发生较严重的肝实质损伤. 国内学者戚应杰等[16]指出AST、ALT的检查结果有助于了解HCV在患者体内的复制水平和肝脏炎性损伤程度. 本研究证实CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例与基线AST/ALT有密切相关性, 说明CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞比例也能从一定程度上预测肝细胞损伤程度, 与患者预后息息相关.

总之, CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞可能参与了慢性病型肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义. 当然, 本研究也存在一定的局限性; 只检测了基线和治疗后24 wk的CD4+CD25+CD127low/- Treg细胞水平, 对于其他多个时间点的动态变化有待进一步研究.

4 参考文献

1 Roque-Cuéllar MC, Sánchez B, García-Lozano JR, Praena-Fernández JM, Márquez-Galán JL, Núñez-Roldán A, Aguilar-Reina J. Hepatitis C virus-specific cellular immune responses in sustained virological responders with viral persistence in peripheral blood mononuclear cells. *Liver Int* 2014; 34: e80-e88 [PMID: 24127783 DOI: 10.1111/liv.12320]

2 Fernandez-Ponce C, Dominguez-Villar M, Aguado E, Garcia-Cozar F. CD4+ primary T cells expressing HCV-core protein upregulate Foxp3 and IL-10, suppressing CD4 and CD8 T cells. *PLoS One* 2014; 9: e85191 [PMID: 24465502 DOI: 10.1371/journal.pone.0085191]

3 吕红, 潘宗琴, 胡世芸, 邱隆敏. CD4+CD25+调节性T细胞与不同HBV感染状态的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1373-1377

4 Ji XJ, Ma CJ, Wang JM, Wu XY, Niki T, Hirashima M, Moorman JP, Yao ZQ. HCV-infected hepatocytes drive CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur J Immunol* 2013; 43: 458-467 [PMID: 23161469 DOI: 10.1002/eji.201242768]

5 Claassen MA, de Knegt RJ, Janssen HL, Boonstra A. Retention of CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in the liver after therapy-induced hepatitis C virus eradication in humans. *J Virol* 2011; 85: 5323-5330 [PMID: 21450832 DOI: 10.1128/JVI.02551-10]

6 Losikoff PT, Mishra S, Terry F, Gutierrez A, Ardito MT, Fast L, Nevola M, Martin WD, Bailey-Kellogg C, De Groot AS, Gregory SH. HCV epitope, homologous to multiple human protein sequences, induces a regulatory T cell response in infected patients. *J Hepatol* 2015; 62: 48-55 [PMID: 25157982 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.026]

7 Kong F, Zhang W, Feng B, Zhang H, Rao H, Wang J, Cong X, Wei L. Abnormal CD4+T helper (Th) 1 cells and activated memory B cells are associated with type III asymptomatic mixed cryoglobulinemia in HCV infection. *Virol J* 2015; 12: 100 [PMID: 26129991 DOI: 10.1186/s12985-015-0324-2]

8 Soldevila B, Alonso N, Martínez-Arconada MJ, Morillas RM, Planas R, Sanmartí AM, Martínez-Cáceres EM. A prospective study of T- and B-lymphocyte subpopulations, CD81 expression levels on B cells and regulatory CD4(+) CD25(+) CD127(low/-) FoxP3(+) T cells in patients with chronic HCV infection during pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment. *J Viral Hepat* 2011; 18: 384-392 [PMID: 20487258 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01317.X]

9 Shen T, Zheng J, Liang H, Xu C, Chen X, Zhang T, Xu Q, Lu F. Characteristics and PD-1 expression of peripheral CD4+CD127loCD25hiFoxP3+ Treg cells in chronic HCV infected-patients. *Virol J* 2011; 8: 279 [PMID: 21645420 DOI: 10.1186/1743-422X-8-279]

10 邓敏, 李明慧, 刘顺爱, 刘凤, 桑燕, 宋淑静, 张书凤, 关小平, 谢尧, 邬小萍, 成军, 徐道振. 慢性HBV感染者调节性T细胞水平及Foxp3与CD127表达关系的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2010; 24: 21-23

11 Soldevila B, Alonso N, Martínez-Arconada MJ, Granada ML, Baía D, Vallejos V, Fraile M, Morillas RM, Planas R, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres EM, Sanmartí AM. A prospective study of lymphocyte subpopulations and regulatory T cells in patients with chronic hepatitis C virus infection developing interferon-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2011; 75: 535-543 [PMID: 21592168 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04112.x]

12 Feuth T, van Baarle D, van Erpecum KJ, Siersema PD, Hoepelman AI, Arends JE. CD4/CD8 ratio is a promising candidate for non-invasive measurement of liver fibrosis in chronic HCV-monoinfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1113-1117 [PMID: 24449348 DOI: 10.1007/s10096-014-2053-7]

13 Shi JJ, Zhang JY, Zhang XX, Wang FS. [HCV infection and specific T lymphocyte immunity]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2016; 24: 170-174 [PMID: 27095758 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.03.003]

14 Perrella A, Arenga G, Pisaniello D, Rampone B, Di Costanzo GG, Atripaldi L, Esposito C, Di Florio E, Perrella O, Cuomo O. Elevated CD4+/CD25+ T-cell frequency and function during hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 1761-1766 [PMID: 19545723 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.01.112]

15 Perrella A, D'Antonio A, Sbreglia C, Sorrentino P, Conca P, Atripaldi L, Conti P, Perrella O. CD4+/CD25+ T cells suppress autologous CD4+/CD25- lymphocytes and secrete granzyme B during acute and chronic hepatitis C. *Pathog Dis* 2014; 72: 124-130 [PMID: 24891135 DOI: 10.1111/2049-632X.12190]

16 戚应杰, 岳莉, 朱义媛, 陈苓. 丙型肝炎患者病毒载量与ALT、AST的相关性研究. 国际检验医学杂志 2012; 33: 1134-1135

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本研究通过检测抗病毒治疗后丙型肝炎患者的调节性T细胞变化, 拟探讨其在丙型肝炎发生发展中的作用. 试验设计严谨合理、数据处理详实可信, 对于丙型肝炎的治疗有一定的临床指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3188

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3188-3194
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素

陈 珑, 候本新, 张相杰, 黄 平

背景资料
目前原发性肝癌的治疗以手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等综合治疗为主. 肝癌是海南三亚地区各族人民高发和病死率最高的肿瘤之一, 黎族是三亚地区以及海南岛的第一大少数民族, 饮食习惯、风俗等方面与汉族有很多不同之处. 对于黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗效果及预后国内报道甚少.

陈珑, 候本新, 农垦三亚医院肿瘤内科 海南省三亚市 572000

张相杰, 东莞市厚街医院内科 广东省东莞市 523960

黄平, 海南省人民医院胃肠外二科 海南省海口市 570100

陈珑, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床方面的研究.

基金项目: 海南省卫生厅2013年度医学科研课题基金资助项目, No. 琼卫科教[2013]64号.

作者贡献分布: 此文主要由陈珑完成; 此课题由陈珑与候本新设计; 研究过程由陈珑、候本新、张相杰及黄平操作完成; 本论文写作由陈珑完成.

通讯作者: 陈珑, 主治医师, 572000, 海南省三亚市解放四路, 农垦三亚医院肿瘤内科. 33471943@qq.com

收稿日期: 2016-05-25
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya

Long Chen, Ben-Xin Hou, Xiang-Jie Zhang, Ping Huang

Long Chen, Ben-Xin Hou, Department of Medical Oncology, Hainan Province Nongken Sanya Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China

Xiang-Jie Zhang, Department of Internal Medicine, Houjie Hospital of Dongguan, Dongguan 523960, Guangdong Province, China

Ping Huang, Department of Gastrointestinal Surgery, Hainan General Hospital, Haikou 570100, Hainan Province, China

Supported by: 2013 Hainan Provincial Health Medical Scientific Research Fund Project, No. [2013]64.

Correspondence to: Long Chen, Attending Physician, Department of Medical Oncology, Hainan Province Nongken Sanya Hospital, 4 Jiefang Road, Sanya 572000, Hainan Province, China. 33471943@qq.com

Received: 2016-05-25
Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To identify factors related to the efficacy of personalized comprehensive treatment and prognosis in 70 Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

METHODS: The clinical data of 70 Li residents undergoing personalized comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma were reviewed retrospectively. Surgery combined with chemotherapy, transcatheter arterial chemoembolization (TACE), molecular targeted agents, ablation therapy, Chinese herbal medicine and others were chosen for the patients. Factors related to the efficacy of personalized comprehensive treatment and prognosis were identified by univariate and multivariate analyses.

RESULTS: The median survival time of the 70 patients was 9 mo. Univariate analysis showed that BCLC stages 0-B, TACE, surgery, AFP < 200 ng/mL, absence of cirrhosis, Child-

同行评议者
姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

Pugh grade A, ablation therapy and molecular targeted treatment were significantly associated with prognosis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that surgery ($P = 0.020$), absence of cirrhosis ($P = 0.012$), Child-Pugh grade A ($P = 0.000$), and BCLC stages 0-B ($P = 0.006$) were independent protective factors for long-term efficacy of personalized comprehensive treatment for 70 Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

CONCLUSION: Surgery combined with molecular targeted agents, TACE, ablation therapy and others prolongs survival time in Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; TACE; Surgery; Child-Pugh grade; Sanya Li residents

Chen L, Hou BX, Zhang XJ, Huang P. Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3188-3194 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3188.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3188

摘要

目的: 探讨三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗的疗效及预后的相关因素.

方法: 回顾性分析70例经个体化综合治疗的三亚地区黎族原发性肝癌患者的临床资料, 全部原发性肝癌患者均为三亚地区黎族患者, 采取以手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等综合治疗, 观察个体化治疗后疗效及预后, 分析相关因素.

结果: 70例患者中位生存期为9 mo. 单因素分析结果显示: BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、甲胎蛋白<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和分子靶向药物治疗与预后相关有统计学意义($P<0.05$). 多因素分析显示: 无合并肝硬化($P = 0.012$)、Child-Pugh分级为A级($P = 0.000$)、有接受手术($P = 0.020$)及BCLC分期为0-B期($P = 0.006$)为影响三亚地区黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素.

结论: 三亚地区黎族原发性肝癌患者经手术、TACE、分子靶向治疗、局部消融治疗等综合治疗获得了较长的生存时间, 早期发现和早期接受手术治疗以及较好的肝功能状态等综合治疗仍然为三亚地区黎族原发性肝癌患者有效的治疗模式.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; TACE; 手术; Child–Pugh分级; 三亚黎族

核心提示: 三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化多学科综合治疗获得了较长的生存时间. BCLC分期为0-B期、甲胎蛋白<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级是三亚地区黎族原发性肝癌患者治疗保护因子.

陈珑, 候本新, 张相杰, 黄平. 70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3188-3194 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3188.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3188

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界尤其亚洲地区最常见恶性肿瘤之一[1], 在我国华南地区发病率及病死率较高, 海南三亚系肝癌高发地区. 黎族为三亚地区第一大少数民族, 饮食习惯、风俗等方面与汉族有很多不同之处. 肝癌的治疗包括手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗及局部消融治疗等多种方法以及多学科综合治疗模式的开展. 治疗方法的选择主要根据原发性肝癌的肝功能分级、分期以及患者体力状态等. 不同分期的原发性肝癌患者目前根据个体的不同情况有多种可选择的治疗方案, 但有效的治疗手段尚比较少. 为进一步探讨三亚地区黎族肝癌的有效治疗模式, 本研究中, 我们通过对农垦三亚医院肿瘤内科2012-09/2016-01 70例三亚地区黎族各期原发性肝癌患者采用个体化治疗, 并观察了远期疗效后, 搜集的临床资料进行回顾性分析, 现将结果报告如下.

研发前沿
肝癌的个体化综合治疗模式一直以来是肿瘤医生们关注的重点, 临床中对三亚地区黎族肝癌个体化综合治疗效果及预后进行分析, 进一步了解其疗效及民族之间区别, 从而为进一步三亚黎族肝癌治疗提供新的有潜力的思路.

相关报道
临床研究显示, 肝癌的个体化综合治疗优于肝癌单一的治疗模式, 而本次的研究也进一步证实了, 手术、TACE、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等个体化综合治疗是三亚黎族原发性肝癌患者理想的治疗模式.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2016-01农垦三亚医院肿瘤内科收治经病理或影像学检查或甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)测定确诊为原发性肝癌患者70例, 男42例, 女28例, 年龄35-80岁, 中位年龄55岁; 合并肝硬化59例, 有肺、骨远端转移17例. 接受手术患者13例, 接受TACE术患者21例, 平均接受TACE术3.5次, 接受局部消融治疗14例. BCLC分期0-B期22例, C-D期48例; Child-Pugh分级A、B、C级分别为10、20、40例. 使用靶向分子药物索拉菲尼治疗42例.

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 对于一般状态好、无心肺肾功能不全、Child-Pugh分级A或B, 无不可切除的肝外转移瘤患者、且选择手术治疗者, 可行手术治疗.

1.2.2 靶向分子药物治疗: 对于PS评分<3、无对索拉菲尼过敏、自愿选择服用靶向分子药物的患者, 服用索拉菲尼靶向分子治疗.

1.2.3 局部消融治疗: 直径≤5 cm肝单发肿瘤或≤3 cm的3个以内多发结节, 无血管侵犯无远处转移, Child-Pugh分级A或B, 可选择包括瘤内无水乙醇注射、射频消融治疗等局部消融手段治疗.

1.2.4 TACE: 肿瘤手术不能切除、术后癌残留、不愿接受手术、肝功能Child分级为A或B级、无肝肾功能不全, 无门脉癌栓阻塞, 肿瘤体积小于肝体积70%, 有TACE适应证可行TACE术.

1.2.5 中药扶正治疗: 所有患者均给予扶正中药联合治疗, 与化疗同步. 具体用法为斑蝥维生素B6、或小牛脾提取物、苦参、艾迪注射液, 20 mL静脉点滴; 均为10 d为1个疗程. 转移灶控制后, 常规检查未发现新病灶每年给予3-4个疗程巩固治疗.

1.2.6 研究指标及随访: 按照WHO标准[2]对转移灶疗效进行评价, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、无变化(no change, NC)和疾病进展(progressive disease, PD), 以患者治疗前后彩超、CT检查结果作为对比. CR为所有肿瘤病灶均完全消失; PR为肿瘤体积缩小50%以上, 同时无任何病灶发生进展或有新病灶出现; NC为肿瘤病灶缩小不足50%或增大未超过25%; PD为有一个或多个肿瘤病灶增大25%以上, 或出现新的病灶; 有效率为CR+PR. 随访至2016-01-31, 随访率为97.2%, 若有失访患者则按死亡计算.

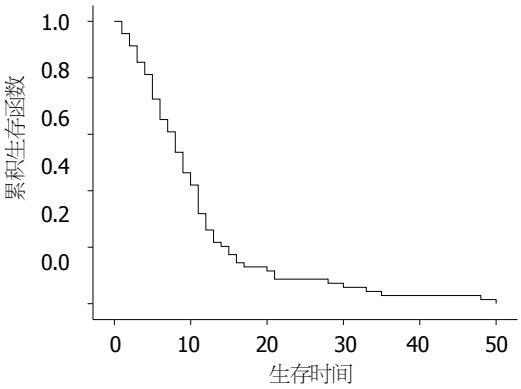


图 1 70例黎族原发性肝癌患者生存曲线.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析. 生存率的计算采用Kaplan-Meier方法, 显著性检验采用Logrank法. 采用Cox回归分析法进行多因素分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 生存情况 所有患者的生存期为1-50 mo, 中位生存期为9 mo. 生存最短者为1 mo, 生存最长者为50 mo, 现肿瘤评价稳定, 带瘤生存; 全组死亡32例, 其死亡原因包括原发肿瘤复发、转移和并发症(主要包括上消化道出血、血性和恶性胸腹水、肝性脑病、肝肾综合征和肝癌结节破裂出血等). 70例黎族原发性肝癌患者的生存曲线如图1.

2.2 单因素分析结果 单因素分析结果表明: 70例三亚黎族原发性肝癌患者经综合治疗后远期疗效单因素中, 年龄、性别、饮酒史、HBsAg阳性、肺、骨转移与否、是否中药生物治疗、接受TACE术次数均对患者预后无关($P>0.05$), 而BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、AFP<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和分子靶向药物治疗有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.3 多因素分析结果 将BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、AFP<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和靶向分子药物治疗以上单因素分析中有统计学意义的单因素导入Cox多因素回归模型进行统计学分析, 结果表明: 无合并

表 1　70例肝癌患者综合治疗后远期疗效单因素分析结果

影响因素	*n*	中位生存时间(mo)	χ^2值	*P*值
年龄(岁)			3.101	0.081
≥50	46	11		
<50	24	8		
性别			2.64	0.096
男	42	10		
女	28	13		
BCLC分期			18.017	<0.001
0-B期	22	28		
C-D期	48	7		
饮酒史			1.776	0.243
有	41	9		
无	29	8		
接受TACE术			5.738	0.021
有	21	23		
无	49	12		
接受手术			8.279	0.005
有	13	15		
无	57	10		
AFP(ng/mL)			8.638	0.003
<200	37	16		
≥200	33	9		
HBsAg阳性			0.447	0.518
无	34	10		
有	36	9		
合并肝硬化			18.834	<0.001
有	59	12.0		
无	11	23.0		
肺转移			2.008	0.125
无	61	9		
有	11	10		
骨转移			1.272	0.120
无	64	15		
有	6	19		
Child-Pugh分级			30.992	<0.001
C级	40	6		
B级	20	17		
A级	10	39		
靶向分子药物治疗			7.157	0.005
无	28	10.0		
有	42	23.0		
局部消融治疗			5.674	0.022
无	56	8.0		
有	14	16.0		
中药扶正治疗			2.776	0.099
无	14	13.0		
有	56	22.0		
接受TACE术次数(次)			3.032	0.079
>1	43	22.0		
1	27	18.0		

AFP: 甲胎蛋白; TACE: 肝动脉介入化疗栓塞.

创新盘点

本文研究首次报道三亚地区黎族原发性肝癌患者综合治疗效果及预后. 本文进一步探讨了三亚地区黎族肝癌的有效治疗模式.

应用要点

本文在个体化综合治疗模式在治疗三亚黎族原发性肝癌患者能否临床获益, 对本地区黎族肝癌患者治疗模式和提升治疗效果有指导作用, 对肝癌治疗有较好的前景.

表 2　68例肺腺癌患者综合治疗后远期疗效的Cox回归分析结果

因素	β值	Wald值	*P*值	OR值	95%CI值
病理类型					
AFP<200 ng/mL				1.000	
AFP≥200 ng/mL	0.440	1.347	0.246	1.552	0.739–3.261
接受TACE术					
有				1.000	
无	0.492	1.541	0.214	1.636	0.752–3.559
局部消融治疗					
有				1.000	
无	−0.140	0.084	0.772	0.869	0.336–2.247
靶向分子药物治疗					
有				1.000	
无	−0.026	0.007	0.933	0.974	0.523–1.784
合并肝硬化					
无				1.000	
有	1.312	6.373	0.012	3.715	1.341–10.289
Child-Pugh分级					
C级				1.000	
B级	−0.542	2.418	0.120	0.582	0.294–1.151
A级	−3.010	17.152	0.000	0.049	0.012–0.205
接受手术					
有				1.000	
无	1.029	7.418	0.006	2.799	1.335–5.870
BCLC分期					
0–B期				1.000	
C–D期	0.691	5.415	0.020	1.995	1.115–3.569

AFP: 甲胎蛋白; TACE: 肝动脉介入化疗栓塞.

肝硬化($P = 0.012$)、Child-Pugh分级为A级($P = 0.000$)、有接受手术($P = 0.020$)及BCLC分期为0-B期($P = 0.006$)为影响三亚黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素(表2).

3 讨论

目前, 原发性肝癌患者治疗方法主要为手术; TACE、局部消融治疗等介入治疗; 靶向分子治疗; 放疗及化疗等. 手术是早期肝癌患者的首选治疗方法, TACE、局部消融治疗等介入治疗; 靶向分子治疗; 放化疗等为中晚期原发性肝癌患者可选治疗方法之一, 国内外资料发现, 单纯手术总体疗效仍欠佳, 中位生存期一般在6-16 mo[2]. 而单纯治疗方式如TACE、局部消融等治疗效果均不尽人意, 肝癌的个体化多种综合治疗模式则较单一治疗方法效果好[3]. 肝癌对放化疗不敏感, 目前肝癌化疗基本药物仅限于蒽环类、顺铂及卡培他滨等, 整体治疗效果不满意[4]. 临床实践中, 较少将放化疗作为综合治疗选择, 故本研究未将放化疗列入研究范畴中. 黎族是三亚地区乃至海南岛第一大少数民族, 对于黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗效果及预后国内报道甚少, 本研究首次报道三亚地区黎族原发性肝癌患者综合治疗效果及预后.

本研究HBsAg检测结果显示: 本研究中所有三亚地区黎族原发性肝癌患者的中HBsAg阳性患者较为常见(36/70例), 感染率为51.4%, 肝炎病毒感染为我国肝癌最常见的危险因素, 主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 50%的肝癌与HBV感染有关, 与国际上其他机构做出的研究结果一致[5], Kim等[6]研究显示, 饮酒与原发性肝癌尤其与非病毒性肝炎原发性肝癌发病相关, 黎族原发性肝癌患者饮酒者较多的原因考虑与三亚地区黎族居民的宗教信仰、喜好饮酒、蔬菜和水果摄入较少等有关. 本研究中黎族原发性肝癌患者中饮酒者比例较高(41/70例), 进一步佐证Kim等[6]的研究结果. 本

研究单因素分析结果表明: 三亚地区黎族原发性肝癌患者经个体化综合治疗后远期疗效单因素中, 肺、骨转移与否均对患者预后无关, 但有研究[7,8]指出肝癌合并其他远处转移的中位生存期极短, 合并骨转移患者生存时间较合并其他部位转移更短. 可能与本研究并无大样本的调查所致相关. AFP指在胚胎发育时期, 由卵黄囊及胎肝合成的一种糖蛋白. 众所周知, 血清AFP水平升高对诊断肝细胞肝癌具有较高的特异性[9]. 刘忠武[10]发现, AFP值变化与肝癌患者生存期及预后相关, AFP值小预后较好, 本研究单因素分析提示三亚黎族肝癌患者AFP<200 ng/mL预后较好, 进一步佐证了国内学者的发现. 本研究单因素分析提示无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级及BCLC分期为0-B期为三亚地区黎族肝癌患者预后保护因素, 佐证了有无合并肝硬化、Child-Pugh分级及BCLC分期等肝功能储备指标是肝癌的独立预后因素[11,12], 治疗方面, 单因素分析提示: 手术是黎族肝癌患者保护因素之一, 但单纯手术总体疗效仍欠佳, 术后若能联合TACE术等综合治疗, 疗效有明显提高[13]. 有临床研究[14]证实: 接受TACE术较保守疗法可明显地延长患者的生存期, 本研究单因素分析提示, 接受TACE术者预后较好, 同样证明了只要闭塞的门静脉有足够的侧支循环, 肝癌患者可能从接受TACE术中获益[15]. 另外, 本研究单因素分析同时提示接受TACE术次数及中药生物治疗均对患者预后无关, 但也有学者研究[16]表明接受TACE术治疗次数及中药生物治疗是肝癌患者预后的保护性因素.

肝功能Child-Pugh分级系统是一种建立在患者血清胆红素、ALB含量、凝血酶原时间、腹水程度及肝性脑病分级评估的方法, 评分越低, 肝功能储备越好. Child-Pugh评级A-C级中, A级为肝功能最好, C级为肝功能最差[17]. Child-Pugh分级为A级(P = 0.000)和无合并肝硬化(P = 0.012)为晚期三亚地区黎族原发性肝癌的保护性因子之一, 原因可能是肝功能良好和无合并肝硬化的三亚黎族原发性肝癌患者大部分治疗效果较好, 所以对预后的影响相对较小, 肝硬化程度是肝癌患者发生肝功能衰竭的危险因素, 重度肝硬化多伴有脾功能亢进、食管静脉曲张等疾患, 使治疗变得复杂困难. 肝功能衰竭一旦发生极难治疗. 肝硬化水平的评估对肝癌包括手术治疗在内的综合治疗时肝储备功能以及判断预后具有重要的参考价值[18]. 另外本研究多因素分析同时提示BCLC分期为0-B期亦为三亚地区黎族原发性肝癌的保护性因子之一. BCLC分期不仅包含肿瘤情况、肝功能评估(Child-Pugh分级)以及体力评分(ECOG评分), 还推荐各分期的治疗方式, 因此在欧美国家被认为是一种较好的分期方法[19]. BCLC分期早的三亚地区黎族肝癌患者预后相对较好, 可能与BCLC分期0-B期的黎族肝癌患者的肝功能储备好, 能够早期接受手术或TACE及局部治疗等综合治疗手段, 获得较长的生存时间有关. 国内郭哲等[20]发现, 对于BCLC分期早且肝功能Child-Pugh分级A级患者, 肝切除较TACE可明显提高患者的远期生存. 且肿瘤个数越少、最大径越短的患者肝切除疗效明显优于与TACE及其他局部治疗的疗效. 本研究多因素分析提示有接受手术(P = 0.020)的三亚地区黎族原发性肝癌患者预后较好, 并且无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级及BCLC分期为0-B期为影响三亚黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素, 佐证了BCLC分期早且肝功能Child-Pugh分级A级患者, 早期接受肝癌手术可明显提高患者的远期生存和改善患者预后. 接受手术的三亚地区黎族原发性肝癌患者预后较好, 可能与能够接受肝癌手术的患者, 肝功能一般较好, 没有肿瘤血管侵犯, 肿瘤的数量及体积较小, 分期较早, 所以预后较好相关.

总之, 三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化多学科综合治疗获得了较长的生存时间. 将BCLC分期为0-B期、AFP<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级是三亚地区黎族原发性肝癌患者治疗保护因子, 早期肝功能较好时接受手术能提高肝癌治疗效果; 本研究仅分析三亚地区黎族原发性肝癌患者疗效及预后有限的影响因素, 其他未涉及的对三亚地区黎族原发性肝癌患者的生存时间的影响因素仍需进一步研究.

同行评价

本文对70例三亚地区黎族肝癌患者个体化综合治疗的效果及预后进行了探讨; 提示该地区黎族肝癌患者早期肝功能较好时接受手术能提高肝癌治疗效果; 具有一定临床意义. 本文特色是反映三亚黎族原发性肝癌患者的治疗现状, 采用单因素、多因素统计分析方法也增加结论的可信性.

4 参考文献

1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]

2 Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, Saïsse J, Grégoire E, Richa H, Campan P. Resection of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

in the major vasculature. A European case-control series. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 855-862 [PMID: 16769542 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.011]
3 张健, 徐爱民. 肝细胞癌伴门静脉癌栓的治疗进展. 癌症进展 2013; 11: 319-322
4 陈珑, 梁冬. 索拉非尼联合希罗达治疗三亚地区回、汉族中晚期原发性肝癌患者的疗效对比分析. 临床肝胆病杂志 2015; 11: 319-322
5 Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 14-22 [PMID: 21115577 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-14]
6 Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, Kudo M. Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study. *Digestion* 2011; 84 Suppl 1: 43-49 [PMID: 22156485 DOI: 10.1159/000333212]
7 Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S. Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection. *World J Surg* 2008; 32: 1738-1747 [PMID: 18463920 DOI: 10.1007/s00268-008-9613-x]
8 Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, Karino Y, Toyota J, Suga T, Asaka M. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1781-1787 [PMID: 16246200 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03919.x]
9 Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 719-722 [PMID: 25684514 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.719]
10 刘忠武. SICAM-1和AFP水平及变化对肝癌患者生存预测的价值. 河北医药 2016; 38: 1052-1054
11 Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Zhang YQ, Li JQ. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 264-269 [PMID: 20066748 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.264]
12 李大鹏, 王启之. 原发性肝癌化疗栓塞及预后因素分析. 中华全科医学 2010; 08: 841-842D
13 Fan J, Zhou J, Wu ZQ, Qiu SJ, Wang XY, Shi YH, Tang ZY. Efficacy of different treatment strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1215-1219 [PMID: 15754408 DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1215]
14 Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413-420 [PMID: 20839057 DOI: 10.1245/s10434-010-1321-8]
15 Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1517-126; quiz 1527 [PMID: 18057286]
16 沈国旭. 中医姑息疗法在中晚期原发性肝癌患者中的疗效观察. 中西医结合研究 2016; 6: 35-36
17 刘华生, 杜文杰. 肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者肝功能的影响. 现代实用医学 2015; 2: 1280-1281
18 元云飞, 李斌奎. 巨大肝癌手术切除治疗的远期疗效. 癌症 2004; 23: 821-824
19 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
20 郭哲, 向邦德. 符合米兰标准肝癌患者肝切除与肝动脉化疗栓塞疗效比较. 中华医学杂志 2014; 94: 1526-1529

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3195

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3195-3198
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值

李立锋, 邵力飞, 王 磊, 胡 刚

李立锋, 邵力飞, 王磊, 余姚市人民医院超声科 浙江省余姚市 315400

胡刚, 余姚市人民医院肝胆外科 浙江省余姚市 315400

李立锋, 主治医师, 主要从事心血管超声与超声介入方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由李立锋设计; 研究过程和数据处理由李立锋、邵力飞、王磊及胡刚共同合作完成; 文章由李立锋写作完成.

通讯作者: 李立锋, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东新区城东路800号, 余姚市人民医院超声科.
2411650534@qq.com

收稿日期: 2016-05-31
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice

Li-Feng Li, Li-Fei Shao, Lei Wang, Gang Hu

Li-Feng Li, Li-Fei Shao, Lei Wang, Department of Ultrasound, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Gang Hu, Department of Liver and Gallbladder Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Feng Li, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yuyao People's Hospital, 800 Chengdong Road, Chengdong New Distric, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. 2411650534@qq.com

Received: 2016-05-31
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To assess the value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage (PTCD) in the treatment of malignant obstructive jaundice.

METHODS: From August 2015 to March 2016, 78 patients underwent ultrasound-guided PTCD at our hospital, including 46 patients with cholangiocarcinoma, 18 patients with pancreatic cancer, 8 patients with bile duct stones and suppurative cholangitis, and 6 patients with ampullary tumor. Right hepatic duct puncture was performed in 48 cases, left hepatic duct puncture in 20 cases, and bilateral liver puncture in 10 cases. Surgical efficacy was observed.

RESULTS: All patients had successful surgery, and the success rate was 100%. No bile peritonitis, abdominal bleeding or other complications occurred. Serum total bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and γ-glutamyl transferase were significantly reduced after surgery ($P < 0.05$). The above indices were all significantly lower on 45 d compared to 10 d after surgery ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Ultrasound-guided PTCD is simple and highly effective in the management of malignant obstructive jaundice, with a high

背景资料
传统治疗恶性梗阻性黄疸手术风险大, 超声能够准确、实时的观察到手术的进度, 本文将超声引导经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)治疗梗阻性黄疸进行分析, 为临床研究提供依据.

同行评议者
危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

研发前沿
患者患有恶阻性黄疸时, 有些患者因疾病肿瘤扩散以及各种不适宜手术的情况时, 超声引导穿刺技术相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全性、准确性的优势.

success rate and few complications.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound; Malignant obstructive jaundice; Percutaneous transhepatic cholangiographic drainage

Li LF, Shao LF, Wang L, Hu G. Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3195-3198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3195.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3195

摘要

目的: 探讨超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值.

方法: 选取自2015-08/2016-03余姚市人民医院进行超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术患者78例, 胆管癌患者46例, 胰头癌患者18例, 化脓性胆管炎伴胆管结石8例, 壶腹部肿瘤6例, 行右肝管穿刺48例, 左肝管穿刺20例, 同时行左右肝管穿刺10例, 观察手术疗效.

结果: 手术后, 所有患者均一针穿刺成功, 成功率100%; 无发生腹腔出血和胆汁性腹膜炎等并发症, 手术后, 血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、γ-古氨酰转移酶相比手术前均有显著降低, 差异具有统计学意义(P<0.05). 且术后45 d相比较术后10 d, 各生化指标含量均有减低, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术具有操作简便、直观、成功率高、并发症少、疗效显著等优点、是恶性梗阻性黄疸治疗的首选方案, 具有更好的临床应用价值.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声; 恶性梗阻性黄疸; 经皮肝穿刺胆管引流术

相关报道
目前相关文献报道多为超声引导PTCD治疗梗阻性黄疸, 能够说明超声引导及时、准确治疗相关疾病并对术后跟踪监测, 及时发现各种不良状况具有很大优势.

核心提示: 超声引导下经皮肝穿刺胆道引流可改善肝脏阻塞情况. 通过清晰、完整的呈现机体内部构造, 利用超声波, 准确、快速定位疾病发病点, 实时、精密监控手术过程. 相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全线、准确性的优势.

李立锋, 邵力飞, 王磊, 胡刚. 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3195-3198 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3195.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3195

0 引言

恶性梗阻性黄疸是由癌肿或者癌肿瘤栓阻塞肝内管外管所引起[1,2], 会对机体造成严重影响. 梗阻性黄疸成因如下: (1)癌肿细胞直接入侵并阻塞胆管; (2)胆管癌肿瘤瘤栓引起的胆道阻塞; (3)癌肿组织形成血栓块形成的梗阻[3,4]. 恶性梗阻性黄疸可引起血液、肝细胞以及其他器官病变, 使体内酸碱失衡、胆红素升高, 心肌功能障碍、肾功能损害, 甚至危及患者生命[5]. 在治疗梗阻性黄疸患者过程中、传统手术术后创伤范围广、渗血严重, 凝血功能差等困难因素, 给手术增加很大风险[6], 超声可以探测肝脏内部结构以及胆管分布走向, 能够准确、实时的观察到手术的进度[7,8]. 基于此, 本文将超声引导经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)治疗梗阻性黄疸进行分析, 对于提高患者身体机能、延长生命具有一定的医学价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取自2015-08/2016-03入余姚市人民医院进行治疗的恶阻性黄疸患者, 将符合纳入标准的78例患者进行超声引导下PTCD治疗, 男35例, 女43例, 年龄40-75岁, 平均年龄55岁±10.5岁. 诊断标准: 肝癌患者出现皮肤、小便赤黄, 血中胆红素浓度升高, 或未见皮肤、巩膜、小便黄染, 仅有血中胆红素浓度升高即可诊断. 血中结合胆红素显著升高, 尿胆红素阳性, 见皮肤瘙痒, 大便呈白陶土色, 为阻塞性黄疸; 血清结合胆红素与非结合胆红素均升高, 以结合胆红素为主, 尿胆红素阳性, 尿胆原增高, 为肝细胞性黄疸. 排除标准: 严重心肺、血液并发症; 超声检查未能证实上述病变或声像图显示不清者、肝脓肿液化前期或液化不充分者、严重出血倾向, 出血、凝血机制障碍者、心电图常规检查异常患者. 患者行肝管穿刺情况如表1.

1.2 方法 首先对患者进行穿刺前的准备工作: 进行碘过敏试验, 穿刺引流前禁食8 h, 必要时

表 1 患者基本资料

项目	病例(n = 78)
年龄(岁)	40–75
性别[n(%)]	
男	35(45)
女	43(55)
病因	
胆管癌患者	46
胰头癌患者	18
化脓性胆管炎伴胆管结石	8
壶腹部肿瘤	6

表 2 恶性梗阻性黄疸患者超声PTCD前后肝脏生化指标变化情况

时间	总胆红素 (μmol/L)	直接胆红素 (μmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	γ–GT (U/L)
PTCD术前	438 ± 205	145 ± 80	650 ± 300	150 ± 60	730 ± 320
PTCD术后10 d	250 ± 135	75 ± 28	425 ± 180	101 ± 40	445 ± 175
PTCD术后45 d	185 ± 105	60 ± 25	400 ± 150	85 ± 35	300 ± 150
χ^2值	5.128	7.182	4.156	3.985	5.132
P值	0.031	0.028	0.034	0.036	0.018

PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流; γ–GT: γ–谷氨酰转移酶.

作清洁灌肠处理减少压力. 术前患者需供给维生素K和抗生素以提高凝血酶原并预防感染; 常规超声检查肝脏内病变情况, 制定穿刺方案; 术前30 min适当给患者服用镇静剂和镇痛剂. 进行穿刺设备的准备: 将所需设备进行消毒处理; Chiba细穿刺针, 导丝直径0.85 mm, 长81 cm; 扩张管6.5-8.5 F, 长20-22 cm; 引流管6-9 F. 选择左、右最佳穿刺胆管作为目标(胆管扩张后内径≥6 mm). 患者取平卧位, 消毒铺巾, 利用专门的灭菌穿刺探头, 采用局部麻醉, 选择穿刺点. 患者需屏住呼吸, 迅速将针刺入胆管目标, 针与胆管成一定仰角, 超声显示穿刺针尖在胆管内, 引流管放入扩张的右肝胆管内. 置管后, 引流管与皮肤缝合, 后面放置导流装置. 如果引流管位置不当, 需重新调整. 术后休息, 定时监测心跳、血压, 关注胆汁血液量, 同时补充营养, 并进行消炎处理. 观察术后10 d以及术后4 d相关指标情况.

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据统计学分析, 结果用mean±SD表示, 数据比较采用配对t检验; 计数资料采用χ^2检验, 检验水准$\alpha = 0.05$. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床指标变化情况 在78例患者中, 进行右肝胆管、左肝胆管以及两侧同时穿刺患者分别为48例, 20例, 10例. 78例患者全部一针穿刺成功. 穿刺后胆管胆管内径<4 mm, 较之前明显改善. 手术后10 d以及手术后45 d检查肝功生化指标: 血清总胆红素指标、直接胆红素指标、碱性磷酸酶指标、丙氨转氨酶指标、γ-GT指标在术后10 d含量、术后45 d含量相比较术前均明显降低, 差异具有统计学意义(χ^2 = 3.985-7.182, P = 0.0180-0.036)(表2).

2.2 并发症 超声引导下的PTCD对患者进行治疗过程中会出现一定并发症, 在78例术后患者中, 穿刺后并未发现体温异常, 有两例患者由于穿刺针与胆管角度没有控制好而出现胆汁漏出现象, 经及时调整后恢复正常而无需再次穿刺, 本次研究未出现死亡病例.

3 讨论

恶性梗阻性黄疸主要由于胆汁聚集, 阻塞胆管, 从而造成细胞免疫功能降低, 引起身体机能病变, 内部循环系统紊乱, 同时使身体多个器官

创新盘点
通过超声引导PTCD治疗恶性梗阻性黄疸, 通过相关指标上分析对比, 总结其临床效果, 并探讨其作用机制以及相对于传统治疗的优越性.

应用要点
本文探讨超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值, 提出超声引导PTCD是恶性梗阻性黄疸治疗的首选方案, 具有更好的临床应用价值.

名词解释

恶性梗阻性黄疸: 是由癌肿或者癌肿瘤栓阻塞肝内管外管所引起胆汁聚集, 阻塞胆管, 使细胞免疫功能降低, 引起身体机能病变, 严重者会危及生命.

功能遭到损害, 严重者会危及生命[9,10]. 当患者因疾病肿瘤扩散以及各种不适宜手术的情况时, 超声引导下的PTCD就会发挥一定优势, 通过改善肝脏阻塞情况, 达到使患者症状改善, 增强生存能力的目的. 本次研究利用超声引导, 超声不仅能够清晰、完整的呈现机体内部构造, 而且利用超声波, 可以准确、快速定位疾病发病点, 实时、精密监控整个手术过程. 超声引导穿刺技术相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全性、准确性的优势[11-13]. 目前, 超声引导下PTCD日趋成熟, 能够有效的治疗恶性黄疸阻塞, 使患者痛苦程度明显降低, 感染性小, 更易被患者接纳. 本次研究中, 采用超声PTCD治疗恶性梗阻性黄疸, 患者全部一次性穿刺成功, 且穿刺后肝脏各指标相比较术前均明显降低, 增强了患者生存能力, 对于延长生命具有重大意义[14]. 对于本次研究中出现的极少量的并发症, 通过采用选择最优胆管, 控制穿刺后胆汁量和穿刺针与胆管角度后仍然可以被患者接受并达到治疗目的[15-17].

总之, 结合超声PTCD的技术, 通过超声影像, 避免了对周围重要器官组织损害, 降低胆管出血、感染或者其他并发症[18], 提高安全性, 穿刺后还能跟踪监测, 及时发现各种不良状况, 及早采取措施, 防止对身体造成更大伤害[19,20]. 提高患者的自信心与生命力, 由于本研究病历不多, 患者个人身体素质等方面存在差异, 可能研究结果不尽相同, 就本次而言, 超声PTCD技术具有重要的临床医学价值.

同行评价

超声引导PTCD治疗梗阻性黄疸, 及时、准确治疗相关疾病并对术后跟踪监测, 及时发现各种不良状况具有很大优势, 值得临床推广.

4 参考文献

1 Temple LK, Litwin DE, McLeod RS. A meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy in patients suspected of having acute appendicitis. *Can J Surg* 1999; 42: 377-383 [PMID: 10526524]

2 Ishibashi N, Yamagata K, Sasaki H, Seto K, Shinya Y, Ito H, Shinozuka K, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 389-395 [PMID: 22266228 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.004]

3 Bhatia KS, Rasalkar DD, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen YH, Ahuja AT. Real-time qualitative ultrasound elastography of miscellaneous non-nodal neck masses: applications and limitations. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1644-1652 [PMID: 20800941 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.010]

4 Lintula H, Kokki H, Vanamo K, Valtonen H, Mattila M, Eskelinen M. The costs and effects of laparoscopic appendectomy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 34-37 [PMID: 14706955 DOI: 10.1001/archpedi.158.1.34]

5 吕镔, 孔冬梅, 李雪峰. 超声引导经皮肝穿刺胆道置管引流术在恶性梗阻性黄疸中的临床应用. 济宁医学院学报 2011; 34: 335-357

6 杨娜, 夏要友, 冯蕾. 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术治疗阻塞性黄疸的临床价值. 中国介入影像与治疗学 2012; 9: 494-496

7 王华, 汪涛. 经PTCD窦道胆道金属支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸临床疗效分析. 第三军医大学学报 2011; 33: 1337, 1345

8 周风采, 任静, 刘延军, 李丰新, 牛志强, 周金芳. 经皮经肝胆管内外引流对胰腺的影响. 医学影像学杂志 2011; 21: 225-228

9 Kazemier G, Hazebroek EJ, Lange JF, Bonjer HJ. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. *Surg Endosc* 1999; 13: 194 [PMID: 9918630 DOI: 10.1007/s004649900938]

10 韩东刚, 封娟毅, 于珊珊. 对比探讨实时超声弹性成像与99TCm-MIBI亲肿瘤显像在甲状腺占位性结节疾病中的诊断价值. 中国超声医学杂志 2011; 27: 367-368

11 Sinha AP. Appendicectomy: an assessment of the advisability of stump invagination. *Br J Surg* 1977; 64: 499-500 [PMID: 922311 DOI: 10.1002/bjs.1800640714]

12 周瑞莉, 王满立, 王煜, 李妙珊, 王敏. 二维超声联合实施超声弹性成像技术诊断甲状腺微小癌的临床分析. 中国超声医学杂志 2012; 28: 409-412

13 张国辉, 程艳, 李娟. 彩超引导下PTCD治疗恶性梗阻性黄疸临床应用与分析.大理学院学报(综合版) 2014; 13: 52-54

14 翁高龙, 黄建国. 彩超引导经皮肝穿刺胆管置管引流术治疗恶性梗阻性黄疸.中国临床医学影像杂志 2014; 25: 55-57

15 Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendicectomy in pregnancy: a systematic review. *Int J Surg* 2008; 6: 339-344 [PMID: 18342590 DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.01.006]

16 崔婧芳, 李艳, 王彩妍. 彩超引导下经皮肝胆管穿刺术治疗阻塞性黄疸的应用及护理. 中国煤炭工业医学杂志 2014; 17: 68-79

17 Fingerhut A, Millat B, Borrie F. Laparoscopic versus open appendectomy: time to decide. *World J Surg* 1999; 23: 835-845 [PMID: 10415210 DOI: 10.1007/s002689900587]

18 朱彦军, 王建晓, 王连祥. 经皮经肝胆管穿刺引流术后应用复方苦参碱治疗恶性梗阻性黄疸160例疗效观察与护理. 中国药物与临床 2013; 12: 1659-166018

19 黄声岳, 陈建波, 胡爽征, 陈志鑫, 毛旭道. 彩超引导下PTCD治疗恶性梗阻性黄疸的应用. 现代实用医学 2013; 4: 68-87

20 彭玲, 李珂, 董燕, 张妙贤, 徐媛. 彩超引导经皮经肝穿刺胆道引流治疗恶性梗阻性黄疸. 实用医药杂志 2013; 30: 614-615

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3199

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3199-3203
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果

张文婷, 谢丽美, 俞海燕

张文婷, 杭州市萧山区第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 311200

谢丽美, 杭州市萧山区第一人民医院肝胆外科 浙江省杭州市 311200

俞海燕, 杭州市萧山区第一人民医院胃肠外科 浙江省杭州市 311200

张文婷, 主管护师, 主要从事消化内科护理的工作.

作者贡献分布: 本研究由张文婷设计; 张文婷、谢丽美及俞海燕共同完成研究与数据统计处理; 本论文由张文婷总结与写作完成.

通讯作者: 张文婷, 主管护师, 311200, 浙江省杭州市萧山区市心南路199号, 杭州市萧山区第一人民医院消化内科.
3334951417@qq.com
电话: 0571-83807713

收稿日期: 2016-06-01
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography

Wen-Ting Zhang, Li-Mei Xie, Hai-Yan Yu

Wen-Ting Zhang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Li-Mei Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Hai-Yan Yu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Ting Zhang, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, 199 Shixin South Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. 3334951417@qq.com

Received: 2016-06-01
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP), influencing factors, and the impact on the quality of nursing care.

METHODS: From January 2015 to December 2015, 168 patients who underwent ERCP were randomly divided into two groups according to the time of admission. An intervention group (n = 106) received comfort nursing, and a control group (n = 62) received routine nursing. Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension, postoperative food intake without permission, patient satisfaction, postoperative recovery, and postoperative incidence of pancreatitis were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to identify independent factors related to comfort nursing.

RESULTS: There was no significant difference in gender, age, educational level or occupation between the two groups (P > 0.05). Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension,

背景资料
舒适护理作为一种新型的护理模式, 他是一种具有整体性、个体化的护理模式, 以降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标. 提高患者的围手术期的护理质量是目前研究热点之一.

同行评议者
朱秀琴, 副主任护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

研发前沿
内镜逆行胰胆管造影检查目前深受胆石症患者青睐, 虽然是一项微创技术, 但在手术期间会受到很多因素的影响, 术后胰腺炎、消化道出血等术后并发症也常有发生.

postoperative food intake without permission, and patient satisfaction were significantly improved in the intervention group compared with the control group, but postoperative recovery and postoperative pancreatitis showed no significant difference between the two groups. Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension, postoperative food intake without permission, and patient satisfaction were factors independently associated with comfort nursing.

CONCLUSION: Comfort nursing can improve sleep quality and patient's mood fluctuation, reduce the consumption of food without permission, and improve patient satisfaction in patients with gallstone disease undergoing ERCP.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comfort nursing; Gallstone disease; Endoscopic retrograde pancreatic duct radiography; Perioperative period

Zhang WT, Xie LM, Yu HY. Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3199-3203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3199

摘要

目的: 分析舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期应用的效果及其影响因素, 进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响.

方法: 选取2015-01/12杭州市萧山区第一人民医院住院并行内镜逆行胰胆管造影手术168例患者, 排除高血压等慢性基础疾病、胰腺炎患者. 将患者按照入院时间随机分为两组; 干预组106例采用舒适护理管理模式, 对照组62例采用常规护理管理模式. 两组患者分别入住不同病房区, 以进行针对性的护理, 避免因护理模式不同而造成的沾染影响. 采用统计学软件SPSS20.0对比分析不同护理方式下患者术前睡眠质量、术中血压异常、中止情况及手术配合度、术后发生胰腺炎、术后擅自进食及身体恢复情况、住院满意度等因素的差异性, 采用χ^2进行组间差异比较分析, 并对舒适护理的相关影响因素作Logistic回归分析, 找到其独立作用因素.

结果: 本次研究对象中干预组106例实施舒适护理、对照组62例实施常规护理, 两组患者在性别、年龄、文化程度及职业构成等方面均无显著差异(P>0.05), 具有可比性; 舒适护理组患者术前睡眠欠佳发生率、术中血压异常波动、术中手术不配合、术中终止、术后睡眠欠佳、术后擅自进食、住院不满意等因素与常规护理组比较, 均有显著改善, 但尚不能认为舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者术后恢复良好、术后发生胰腺炎有影响; 舒适护理对患者术前睡眠、术中血压情况、术中配合情况、术中终止情况、术后睡眠情况、术后擅自进食及住院满意度等有独立作用.

结论: 对患者采用舒适护理, 术前: 稳定情绪、提高睡眠质量. 术中: 稳定血压、降低手术中止率、提高配合度. 术后: 改善睡眠、减少擅自进食、提高住院满意度. 但不能确定舒适护理对术后恢复情况、术后胰腺炎发生率存在影响.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 舒适护理; 胆石症; 内镜逆行胰胆管造影; 围手术期

核心提示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更好的改善睡眠质量, 减少术后擅自进食、提高住院满意度. 可见, 对患者实施术后舒适护理, 对患者的睡眠改善、患者的依从性及住院满意度具有较大影响.

张文婷, 谢丽美, 俞海燕. 舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3199-3203 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3199.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3199

相关报道
国内温秋云等研究显示, 对内镜逆行胰胆管造影患者实施舒适护理, 能显著提高患者的舒适度、住院的满意度等.

0 引言

经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是一项逆行显示胰胆管的造影技术, 具有创伤小、恢复快的优点, 广泛应用于肝、胆、胰疾病的诊断和治疗[1]. ERCP检查目前深受胆石症患者青睐, 虽然是一项微创技术, 但在手术期间会受到很多因素的影响, 术后胰腺炎、消化道出血等术后并发症也常有发生[2]. 舒适护理是一种具有

表 1 一般情况比较

项目	干预组(n = 106)	对照组(n = 60)	χ^2值	P值
性别			0.000	0.995
男	46(44.40)	27(43.55)		
女	60(56.60)	35(56.45)		
年龄(岁)			2.721	0.452
≤40	32(30.19)	14(22.58)		
≤60	21(19.81)	13(20.97)		
≤80	27(25.47)	19(30.65)		
>80	26(24.53)	16(25.81)		
文化			6.677	0.095
小学及以下	30(28.30)	19(30.65)		
初中	19(17.92)	17(27.42)		
高中	29(27.36)	14(22.58)		
大专及以上	28(26.42)	12(19.35)		
职业			4.586	0.307
务农	18(16.98)	15(24.19)		
打工	21(19.81)	22(35.48)		
管理	23(21.70)	10(16.13)		
退休或无业	44(41.51)	25(40.32)		

创新盘点

本研究通过分析舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期应用的效果及其影响因素, 进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响, 为临床护理提供科学依据.

整体性、个体化的新型护理模式, 以缩短、降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标[3]. 温秋云等[4]研究显示, 对ERCP患者实施舒适护理, 能显著提高患者的舒适度、住院的满意度等. 本研究通过分析舒适护理在胆石症ERCP围手术期应用的效果及其影响因素, 进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响, 为临床护理提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/12杭州市萧山区第一人民医院住院并ERCP 168例患者, 作为研究对象, 其中干预组106例实施舒适护理, 对照组62例实施常规护理. 对照组患者男27例、女35例; 年龄最小25岁, 最大88岁, 平均年龄56.2岁±11.3岁. 干预组患者男46例、女60例; 年龄最小18岁, 最大86岁, 平均年龄58.4±13.6岁; 两组研究对象在年龄、性别、职业及文化程度等无显著差异(P>0.05), 具有可比性(表1). 选取标准[5]: 数据收集完整患者、胆结石采用ERCP治疗的患者; 排除高血压等慢性基础疾病、胰腺炎患者. 将患者按照入院时间随机分为两组; 干预组106例采用舒适护理管理模式, 对照组62例采用常规护理管理模式. 诊断标准[6]: (1)胆石症: 超声诊断胆囊、胆管内的结石影; (2)胰腺炎: 根据《诊断学》标准, 胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应; (3)睡眠障碍: 根据匹兹堡睡眠质量评分表, 总分≥7分时在我国成年人里被认为睡眠欠佳; (4)血压异常: 根据《中国高血压防治指南》标准, 舒张压≥90 mmHg或收缩压≥140 mmHg为血压异常.

1.2 方法

1.2.1 护理: 常规护理[7]: (1)术前指导患者手术注意事项、准备术前用药; 指导患者术前禁食、禁饮10-12 h; (2)术中协助患者取合适体位、观察患者生命体征变化; (3)术后指导患者饮食护理、病情观察, 嘱患者常规禁食1 d, 禁食期间保持口腔清洁.

舒适护理[8]: 在常规护理的基础上增加, (1)术前主治医生和责任护士对患者和家属进行访视, 指导术中各种配合知识; 向患者简要介绍手术, 缓解其紧张焦虑情绪, 为新入院的ERCP患者制定个性化的健康宣教单, 播放ERCP电视宣教片; (2)术中播放轻音乐营造舒适的手术环境; 利用小枕头等软物提高手术体位的舒适度; 通过语言、动作、态度对患者进行心理干预. 在整个过程中给予患者心理上的支持, 鼓励其坚持完成手术, 并力求做到动作轻柔、熟练, 尽可能地减少手术带来的不舒适感; (3)术后评估患者不适因素、对不同因素制定相应措施和心理指导, 耐心倾听患者主诉, 及时了解患者关心、需解决的问题, 尽量予以

应用要点

对胆石症逆行胰胆管造影患者围手术期实施舒适护理, 对患者的治疗效果与康复具有积极意义.

名词解释
内镜逆行胰胆管造影是一项逆行显示胰胆管的造影技术, 具有创伤小、恢复快的优点. 舒适护理作为一种新型的护理模式, 他是一种具有整体性、个体化的护理模式, 以降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标.

表 2 舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者的影响 *n*(%)

影响因素	干预组	对照组	χ^2值	*P*值
术前睡眠欠佳	20(18.87)	18(29.03)	9.63	0.033
术中血压异常波动	5(4.72)	11(17.74)	10.25	0.031
术中手术不配合	7(6.60)	11(17.74)	13.37	0.023
术中终止	4(3.77)	8(12.90)	11.31	0.025
术后睡眠欠佳	13(12.26)	16(25.81)	9.47	0.034
术后擅自进食	1(0.94)	3(4.84)	14.19	0.018
术后恢复良好	86(81.13)	48(77.42)	5.02	0.910
术后发生胰腺炎	3(2.83)	4(6.45)	6.50	0.872
住院不满意	1(0.94)	5(8.06)	13.16	0.025

表 3 舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者影响的多因素分析

影响因素	OR	95%CI	*P*值
术前睡眠欠佳	0.634	0.453–0.975	0.024
术中血压异常波动	0.258	0.131–0.542	0.008
术中手术不配合	0.372	0.203–0.711	0.013
术中终止	0.319	0.151–0.705	0.010
术后睡眠欠佳	0.475	0.304–0.752	0.017
术后擅自进食	0.191	0.041–0.903	0.007
住院不满意	0.168	0.051–0.622	0.005

解释; 密切观察患者的面色、体温、脉搏、呼吸、血压的变化; 有无呕吐、腹痛、反跳痛及大便的颜色、量、性状. 及时检测血淀粉酶, 于术后4 h抽血查淀粉酶, 一般每隔1 wk复查血淀粉酶, 每隔1 mo进行B超检查, 以观察肝胆系统情况.

1.2.2 体格检查: (1)测量体温: 帮助患者擦干腋窝下汗液, 体温计水银端放腋窝深处, 夹紧体温计, 5-10 min取出; (2)测量血压: 要求在测量血压前避免进食, 剧烈运动, 受检者取卧位或者坐位, 露出右上臂, 测量过程中保持上臂与心脏在同一水平上; (3)腹部检查: 采用触诊方式, 从左下腹逆时针方向开始, 检查腹部有无局限性压痛[9].

统计学处理 采用统计软件SPSS20.0对数据进行处理. 采用多元线性回归进行相关性分析, 采用卡方进行组间差异比较分析, 采用多变量Logistic回归进行多因素分析. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 舒适护理对胆石症ERCP患者的影响 根据术前、术中、术后多种因素调查分析, 结果显示: 舒适护理组患者术前睡眠欠佳发生率, 术中血压异常情况、手术不配合及中止率, 术后擅自进食、住院不满意等因素与常规护理组比较, 均有显著改善; 但尚不能认为舒适护理对胆石症ERCP患者术后恢复良好、术后发生胰腺炎有影响(表2).

2.2 舒适护理对胆石症ERCP患者影响的多因素分析 为排除其他可能无关的因素的作用, 探讨不同护理方式对胆石症ERCP患者的影响, 应用多因素Logistic回归分析对患者术前睡眠, 术中血压情况、配合及中止情况, 术后擅自进食及住院满意度等进行多因素分析, 结果显示: 舒适护理对患者术前睡眠, 术中血压情况、配合及中止情况, 术后睡眠、擅自进食及住院满意度等有独立作用(表3).

3 讨论

舒适护理是一种具有整体性、个体化的新型的护理模式, 与常规护理相比, 舒适护理更加强调“以患者为中心”的服务理念[10]. 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者术前一般都有恐惧、焦虑情绪, 极易引起心理性失眠, 进而影响患者的治疗与康复[7]. 本次研究结果显示: 胆

石症ERCP围手术期患者在术前实施舒适护理比常规护理更能帮助患者提高睡眠质量, 稳定情绪. 可见, 对患者实施术前舒适护理, 能有效缓解患者恐惧、焦虑情绪, 提高术前睡眠质量.

在手术过程中, 由于手术刺激、疼痛等因素影响, 可能会导致术中血压波动大[11]; 由于插镜后而引起的恶心、呕吐等则会导致患者配合度降低[12]; 患者对手术耐受力下降, 严重时可能会出现手术中止的情况[13]. 舒适护理强调术中与医生的护理配合和对患者的身心护理[3]. 本次研究结果显示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更能稳定术中血压、提高术中配合度、降低手术中止率. 可见, 对患者实施术中舒适护理, 有利于手术的顺利进行.

在手术完成后, 患者由于各种外界及自身的因素影响易出现烦躁情绪, 从而影响患者的术后睡眠质量[5]; 又由于文化程度及疾病了解不详等原因, 少部分患者往往不遵医嘱, 会出现擅自进食的行为[14]; 并且患者的心理舒适度也直接影响患者的住院满意度[15]. 本次研究结果显示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更好的改善睡眠质量, 减少术后擅自进食、提高住院满意度. 可见, 对患者实施术后舒适护理, 对患者的睡眠改善、患者的依从性及住院满意度具有较大影响.

总之, 对胆石症ERCP患者围手术期实施舒适护理, 对患者的治疗效果与康复具有积极意义. 但本次由于样本较少, 除出现急性胰腺炎外, 还可能出现出血、感染等其他并发症, 因此, 本研究结果具有一定的局限性, 需进一步扩大研究.

4 参考文献

1 张晓清, 于永立. ERCP在胆道疾病中的作用. 中国医药指南 2011; 16: 59-60
2 Bruesehoff MP. ERCP: much ado about blockages. Update your knowledge about the diagnostic and therapeutic uses for endoscopic regrograde cholangiopancreatography. *Nursing* 2010; 40: 46-50 [PMID: 20714253 DOI: 10.1097/01.NURSE.000087158.5986.f8]
3 Putman-Casdorph H, Drenning C, Richards S, Messenger K. Advance directives: evaluation of nurses' knowledge, attitude, confidence, and experience. *J Nurs Care Qual* 2009; 24: 250-256 [PMID: 19525766]
4 温秋云, 李惠香, 王巧珍. 经内镜逆行胰胆管造影患者实施舒适护理的研究. 国际医药卫生导报 2010; 16: 2220-2222
5 Beddoes L, Botti M, Duke MM. Patients' experiences of cardiology procedures using minimal conscious sedation. *Heart Lung* 2008; 37: 196-204 [PMID: 18482631]
6 Rousseaux M, Pérennou D. Comfort care in severely disabled multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2004; 222: 39-48 [PMID: 15240194]
7 Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB. Association between physicians' beliefs and the option of comfort care for critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1607-1615 [PMID: 22885651]
8 Kolcaba K, Wilson L. Comfort care: a framework for perianesthesia nursing. *J Perianesth Nurs* 2002; 17: 102-111; quiz 111-113 [PMID: 11925582]
9 Dean RA, Major JE. From critical care to comfort care: the sustaining value of humour. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1088-1095 [PMID: 18321272]
10 Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, Seppelt IM, Webb SA, Weisbrodt L, McKinley S. Patient comfort in the intensive care unit: a multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 213-219 [PMID: 23944208]
11 Kirchhoff KT, Spuhler V, Walker L, Hutton A, Cole BV, Clemmer T. Intensive care nurses' experiences with end-of-life care. *Am J Crit Care* 2000; 9: 36-42 [PMID: 10631389]
12 McCarthy EP, Phillips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying with cancer: patients' function, symptoms, and care preferences as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S110-S121 [PMID: 10809464]
13 Lei S,Yan Z, Jing Z. Application of comfort care in the acute myocardial infarction patients undergoing autologous bone marrow mononuclear cell transplantation. *Modem Clinical Nursing* 2009; 4: 5
14 Zhoujun Z, Zhou'na W, Fujun Y. A study on applying of comfort nursing in extremity rehabilitation of cerebral apoplexy patients. *Chinese Nursing Research* 2008; 8: 19
15 蔡华, 谭红专, 陈金辉, 朱亚兰, 周维, 李丹, 殷丹. 舒适护理对胆石症ERCP的疗效影响分析. 中国保健营养 2014; 24: 2178-2179

同行评价

该文研究思路清晰, 设计合理, 具有一定的临床实用价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3204

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3204-3208
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

改善结肠镜检查质量方法的临床应用

谭婉燕, 任 莉, 任宏宇, 刘 俊

背景资料
结肠镜及病检是发现结直肠癌的金标准, 由于肠道本身的特点, 结肠镜检查可能受以下一些因素的影响, 如肠道准备情况、退镜时间、医生的专业技术和经验、结肠镜操作单位的规模或水平差异、辅助观察和成像方法、患者个体素质和舒适度等. 如何简单高效的提高镜检质量, 值得关注和研究.

谭婉燕, 任宏宇, 刘俊, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科 湖北省武汉市 430022

谭婉燕, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化科 湖北省武汉市 430077

任莉, 湖北省枣阳市第一人民医院药剂科 湖北省枣阳市 441200

谭婉燕, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由谭婉燕与任宏宇设计; 研究过程由谭婉燕、任宏宇及刘俊完成; 研究所用药物的规范使用由任莉指导; 数据分析与论文写作由谭婉燕完成.

通讯作者: 任宏宇, 教授, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科. hongyur@hotmail.com
电话: 027-85726447

收稿日期: 2016-06-09
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure

Wan-Yan Tan, Li Ren, Hong-Yu Ren, Jun Liu

Wan-Yan Tan, Hong-Yu Ren, Jun Liu, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, Hubei Provence, China

Wan-Yan Tan, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430077, Hubei Provence, China

Li Ren, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang 441200, Hubei Provence, China

Correspondence to: Hong-Yu Ren, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Provence, China. hongyur@hotmail.com

Received: 2016-06-09
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

同行评议者
丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

Abstract

AIM: To assess the effect of three controllable clinical factors (bowel preparation, observation methods of doctors and comfort degree of patients) on the quality of colonoscopy to improve the quality of colonoscopy.

METHODS: Nine hundred outpatients who underwent conventional colonoscopy were randomly selected and divided into different groups, based on bowel preparation, observation methods of doctors, and use of pinaverium bromide tablets or not. An experienced colonoscopist recorded the hygienic level of the bowel on a Boston Bowel Preparation Scale, assessed the degree of bubbles, assessed the degree of pain, and recorded the polyp detection rate and small polyp detection rate.

RESULTS: There was no significant difference in bowel preparation among different groups ($P > 0.05$). The bubble volume (especially in the right-side colon) in patients treated with espumisan was less than that in patients treated with polyethylene glycol electrolyte powder alone ($P < 0.05$). The degree of pain in patients treated with pinaverium bromide was less than that in patients treated with scopolamine ($P < 0.05$). The polyp detection

rate and the small polyp detection rate were significantly higher in patients who were observed in the insertion and withdrawal group than in the withdrawal alone group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The bowel can be effectively cleaned with polyethylene glycol electrolyte powder, and the bubble volume can be effectively reduced after taking espumisan. The pain degree of patients taking pinaverium bromide is less than that of patients without taking. The polyp detection rate and small polyp detection rate are higher in the insertion and withdrawal group than the withdrawal alone group. These results indicate that the quality of colonoscopy could be effectively improved by all the above ways.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bowel preparation; Polyethylene glycol electrolyte powderp; Espumisan; Pinaverium bromide

Tan WY, Ren L, Ren HY, Liu J. Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3204-3208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3204

摘要

目的: 从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个可控的临床因素, 探讨提高结肠镜检查质量的方法.

方法: 900例接受结肠镜检查的门诊患者, 根据肠道准备、观察方法和是否加服匹维溴胺的不同各随机分组, 由内镜医生及助手根据Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Scale, BBPS)评分记录肠道清洁度, 评估肠腔内气泡程度, 记录受检者腹痛程度和息肉及微小息肉检出率.

结果: 两组患者的肠道准备清洁有效性并无明显差异. 加服西甲硅油乳剂组患者的肠内气泡量(尤其是右半结肠)少于仅服用聚乙二醇电解质散组; 加服匹维溴胺片组患者在操作过程中的腹痛程度低于仅肌注东莨菪碱组; 在退镜和进境均观察病变组患者的息肉检出率和微小息肉检出率均高于仅退镜观察组. 以上差异均具有统计学意义($P<0.05$).

结论: 聚乙二醇电解质散能有效的清洁肠道, 西甲硅油可减少肠内气泡量, 匹维溴胺可有效缓解患者腹痛, 进境和退镜的同时肠道观察可提高息肉和微小息肉的检出率, 均有利于改善结肠镜检查质量.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道准备; 聚乙二醇电解质散; 西甲硅油; 匹维溴胺

核心提示: 为了提高结肠镜检的质量, 本文从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个临床可控的方面来探讨, 提示优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 均可提高结肠镜的检查质量.

谭婉燕, 任莉, 任宏宇, 刘俊. 改善结肠镜检查质量方法的临床应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3204-3208 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3204.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3204

0 引言

结直肠癌是人类常见恶性肿瘤, 我国近年来的发病率逐年增高[1]. 结肠镜检在结直肠癌的预防中发挥重要作用. 因此, 结肠镜检查质量, 也受到广泛关注. 目前研究认为, 结肠镜检可能受以下一些因素的影响, 如肠道准备情况、退镜时间、医生的专业技术和经验、结肠镜操作单位的规模或水平差异、辅助观察和成像方法、患者个体素质和舒适度等. 本文旨在从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个临床可控的方面来探讨改善结肠镜检查质量的方法.

1 材料和方法

1.1 材料 2016-01/05在华中科技大学同济医学院附属协和医院行普通结肠镜的门诊患者(排除结直肠术后、不全肠梗阻、急性重度结肠炎或既往有严重肠腔狭窄或畸形、严重心肺脑疾病、休克或昏迷等不能配合检查者、妊娠女性)900例. 根据肠道准备方法不同, 随机分为聚乙二醇组450例, 口服复方聚乙二醇电解质散, 其中男性270例, 女性180例, 平均年龄47.5岁; 聚乙二醇+西甲硅油组450例, 口服聚乙二醇电解质+西甲硅油, 其中男性252例, 女性198例, 平均年龄44.4岁; 根据医生观察方法,

研发前沿
本文探讨提高结肠镜检查质量的方法, 从三个临床可控的方面进行经验介绍, 以提高镜检质量, 减少病变的漏检, 降低结直肠癌的发生率.

相关报道
有关提高结肠镜检查质量的报道较多, 从各个方面阐述了各种方法, 有使用化学和或NBI染色检查, 在较高等级的操作医院检查, 提高医生检查经验, 在升结肠或同时直肠反转观察, 延长退镜时间等, 参考了大样本多中心的研究.

创新盘点
结肠镜检查是结直肠癌筛查和早期诊断的首选方法. 本文采用随机对照的方法, 表明优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 均可提高结肠镜的检查质量.

随机分为退镜组450例, 在退镜时进行观察, 其中男性238例, 女性212例, 平均年龄44.8岁; 进境+退镜组450例, 在退镜和进境均进行观察, 其中男性248例, 女性202例, 平均年龄46.9岁. 根据是否加服匹维溴胺, 分为东莨菪碱组290例, 镜检前肌注东莨菪碱, 其中男性163例, 女性127例, 平均年龄46.8岁; 匹维溴胺组330例, 检查前后口服匹维溴胺, 其中男性184例, 女性146例, 平均年龄44.5岁; 东莨菪碱+匹维溴胺组280例, 其中男性160例, 女性120例, 平均年龄46.2岁. 各组在性别、年龄、体质量指数、结肠镜检查目的、患病严重程度等方面均无统计学意义, 具有可比性. 结肠镜检查由一位肠镜操作例数>10000的技术娴熟的内镜医生采用单人法操作, 进镜时间超过20 min的患者即停止操作, 转麻醉肠镜继续完成检查. 由内镜医生评估肠腔清洁度、肠内气泡、患者腹痛反应及息肉检出情况, 助手记录. 聚乙二醇电解质散, 组分: 聚乙二醇4000 64 g、无水硫酸钠5.7 g、碳酸氢钠1.68 g、氯化钠1.46 g、氯化钾0.75 g; 西甲硅油乳剂30 mL(1 mL乳剂中含40 mg西甲硅油), 匹维溴胺50 mg/片; 东莨菪碱注射液 0.3 mg/支; Olympus CF-Q260AI结肠镜.

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 肠镜检查前1 d即进食低脂、少渣、易消化食物. 前1 d晚上8点开始禁食, 将2包聚乙二醇电解质散溶入2000 mL温水, 在2 h内服完, 检查当天凌晨4点再将2包聚乙二醇电解质散溶入2000 mL温水, 2 h内服完. 检查当天凌晨6点口服西甲硅油乳剂30 mL. 同时, 检查前1 d开始服用匹维溴胺100 mg/次, 3次/d, 与餐同服, 检查结束后继续服用1 d, 剂量和方法同前. 在检查开始前30 min注射东莨菪碱注射液0.3 mg.

1.2.2 观察指标: (1)肠道清洁程度: 内镜医生根据Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Scale, BBPS)[2], 对肠镜进行充分的冲洗和抽吸后评估受检者肠道清洁程度. 结肠分为右半结肠(盲肠和升结肠)、横结肠(肝区和脾区)、左半结肠(降结肠、乙状结肠和直肠)3部分进行评分. 内镜下各肠段清洁程度评分系统为4分表, 0分: 固体粪便未清除, 肠道未准备, 黏膜显示不清晰; 1分: 部分肠腔黏膜可见, 但其余部分黏膜因残留粪便或不透明液体而显示不清; 2分: 黏膜显示清晰, 但仍有少量固体粪便或不透明液体; 3分: 肠道黏膜显示清晰, 未见残留粪便或不透明液体. 肠道清洁总分为各结肠段评分之和, 最低分0分表示肠道未准备, 最高分9分表示最清洁. 如果内镜医生因肠道准备不充分而停止操作, 其余未检查部分肠道评分视为0分; (2)肠内气泡程度: 根据视野清晰程度将肠道内气泡存在情况分成4个等级. Ⅰ级: 全结肠无泡沫, 视野清晰; Ⅱ级: 升结肠内少许泡沫, 但不影响视野; Ⅲ级: 结肠内散见泡沫, 部分视野受影响; Ⅳ级: 结肠黏膜表面附着大量泡沫, 需用生理盐水或生理盐水加西甲硅油冲洗方能有效观察黏膜; (3)息肉检出: 记录各肠段的息肉检出数量、大小, 活检后送病理组织学检查. 分别计算总息肉检出率和微小息肉(直径<5 mm)检出率. 息肉检出率为至少发现一个息肉的结肠镜例数占总体的比例[3], 微小息肉检出率为至少发现一个微小息肉的结肠镜例数占总体的比例; (4)腹痛反应程度: 检查过程中腹痛分级. Ⅰ级: 无腹痛, 检查顺利; Ⅱ级: 轻微腹痛, 检查顺利; Ⅲ级: 中等腹痛, 但可耐受; Ⅳ级: 严重腹痛, 患者无法进行检查.

统计学处理 实验数据均采用SPSS20.0统计软件进行分析, 计量资料采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肠道的清洁程度和气泡量程度的比较 两组肠道准备清洁度总肠道BBPS评分总分别为7、8分, 无明显差异($P>0.05$); 肠道气泡量, 聚乙二醇+西甲硅油组气泡量Ⅰ、Ⅱ占的比例分别为88.7%和4.4%, 分别与单纯聚乙二醇组41.6%和20.9%相比, 差异均有统计学意义($\chi^2=219.830$和$\chi^2=55.002$, 均$P=0.000$, 表1).

2.2 检出率比较 息肉检出率, 进境+退镜组为21.6%(97/450), 和单纯退镜组13.3%(60/450)比较, 差异有统计学意义($\chi^2=10.562$, $P=0.001$); 微小息肉检出率, 进境+退镜组为10.4%(47/450), 和单纯退镜组6.0%(27/450)比较, 差异有统计学意义($\chi^2=5.890$, $P=0.015$).

2.3 腹痛程度比较 患者腹痛评分Ⅰ、Ⅱ级者表示检查顺利. 东莨菪碱组顺利完成结肠镜检查比例65.2%, 3例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查; 匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例62.1%, 5例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查;

应用要点
虽然提高结肠镜检的质量有多种方法, 但是, 从肠道准备、解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 这三个临床可控的方面进行改进, 可简单高效的提高镜检质量.

表 1 两组肠道内气泡量程度比较 [n = 450, n(%)]

分组	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	P值
聚乙二醇组	187(41.6)	94(20.9)	159(35.3)	10(2.2)	
聚乙二醇+西甲硅油组	399(88.7)[a]	20(4.4)[a]	31(6.9)	0(0)	0.000

[a]P<0.05 *vs* 聚乙二醇组.

表 2 腹痛程度比较 n(%)

分组	n	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	P值
东莨菪碱组	290	38(13.1)	151(52.1)	98(33.8)	3(1.0)	
匹维溴胺组	330	39(11.8)	166(50.3)	120(36.4)	5(1.5)	0.431
东莨菪碱+匹维溴胺组	280	98(35.0)[a]	164(58.6)[a]	17(6.1)	1(0.36)	0.000

[a]P<0.05 *vs* 东莨菪碱组.

名词解释

息肉检出率: 为至少发现一个息肉的结肠镜例数占总体的比例; 微小息肉检出率: 为至少发现一个微小息肉的结肠镜例数占总体的比例.

东莨菪碱+匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例93.6%, 1例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查. 匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例与东莨菪碱组相当, 差异无统计学意义(χ^2 = 0.620; P = 0.431,表2); 东莨菪碱+匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例高于东莨菪碱组, 差异有统计学意义(χ^2 = 69.553, P = 0.000, 表2).

3 讨论

人们生活水平的提高, 多肉少动等生活饮食习惯的改变, 结直肠癌的发病率逐年上升. 结肠镜及病检是发现结直肠癌的金标准[4], 也是治疗早期结直肠癌及其癌前病变的有效手段. 但是, 由于肠道本身的特点, 结肠镜检查不可能对病变的发现做到万无一失, 故早在2012年, 英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)在结直肠癌筛查项目(Bowel Cancer Screening Programme, BCSP)的结肠镜质量报告中就提出了结肠镜质量控制指标[5], 包括操作的技术, 患者的安全和患者的舒适度等方面. 具体体现在以下几个方面: 操作技术的各项指标(如腺瘤检出率、盲肠插镜率、退镜时间等), 患者安全性(如穿孔、出血等并发症)以及患者的主观舒适度(如疼痛、肠道准备等).

结肠清洁程度对于结肠镜检查结果是一个主要的决定性因素[6], 决定结肠镜检查的质量、难度和速度. 有效的肠道准备, 严格的内镜操作, 对病变检查结果是最重要的[7]. 目前聚乙二醇电解质散常用于肠道清洁, 美国结直肠癌多学会工作组(US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, USMSTF)推荐聚乙二醇电解质溶液4 L分次方案提供高质量的清肠效果[8]; 与传统清肠药相比, 电解质紊乱发生率很低[9]. 本研究亦提示服用聚乙二醇电解质散的患者, 肠道准备良好.

西甲硅油乳剂中含有聚二甲基硅烷, 可改变消化道中气泡的表面张力, 使之分解, 释放出的气体又可被肠壁吸收, 并通过肠蠕动排出. 西甲硅油是纯物理性作用, 不被肠道吸收, 不会产生不良作用, 可治疗由胃肠道中积气过多引起腹胀不适, 亦可作为消化道内镜检查术前的辅助用药. 研究显示西甲硅油乳剂可减少肠道内气泡量, 使肠道准备更优良, 且减少冲洗[10]. 本研究也提示加用西甲硅油组气泡量明显减少, 对提高结肠镜检质量有重要意义.

退镜时间, 即为从盲肠退镜至肛门口黏膜的观察时间[11]. 为了提高息肉和腺瘤的检出率, 6 min是较为公认的退镜的最短时间[12]. 但在进镜时, 肠腔逐渐充气张开, 较容易从各种角度进行观察, 退镜时, 肠腔为进镜后的肠管结构, 肠道的皱襞和弯曲处增多, 黏膜病变观察的难度加大, 一些在进镜时发现但未摘除的息肉, 在退镜再观察时反而较难再找到. 所以, 进境时对肠道的观察是非常重要的[13]. 本研究提示, 在保证退镜6 min的基础上, 在进境和退镜均认真观察肠道的总息肉检出率和微小息肉检出率均明显高于仅在退镜观察组.

结肠镜检查过程中由于不断注气, 牵拉肠

同行评价
本文准确反映了研究工作的科学问题, 实验证据充足, 讨论条理分明, 具有系统的理论分析和有价值的科学结论.

腔呈襻, 加上患者紧张情绪, 会感到腹胀、腹痛不适, 舒适度降低, 严重者不能耐受配合完成检查. 东莨菪碱是一种外周性的抗胆碱药物, 能解除肌肉痉挛. 有报道指出, 东莨菪碱可降低插镜难度、减少插镜时间, 提高息肉的检出率, 特别是中、重度肠痉挛患者的息肉检出率[14]. 匹维溴铵是一种高选择性钙离子拮抗剂, 通过抑制钙离子内流, 从而调节内脏高敏感性和肠道动力异常, 常用于治疗肠易激综合征和结肠痉挛相关的疼痛. 其抑制肠道平滑肌收缩主要为减少无效的和一过性的痉挛收缩, 并不影响肠道自发性收缩, 反而有促进肠道规律的动力推进作用. 匹维溴胺无抗胆碱能活性, 没有对心血管系统的不良作用, 不良反应少. 已有研究显示匹维溴胺可简便有效地防止肠镜检查中患者肠痉挛引起的腹痛[15]. 本研究中, 匹维溴胺组患者的腹痛程度与东莨菪碱组相当, 两者联用, 患者的腹痛程度明显降低.

总之, 优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 均可提高结肠镜的检查质量.

4 参考文献

1 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 赵平, 赫捷. 1989-2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析. 中华肿瘤杂志 2012; 34: 517-524
2 Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 269-276 [PMID: 24629422 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.031]
3 Francis DL, Rodriguez-Correa DT, Buchner A, Harewood GC, Wallace M. Application of a conversion factor to estimate the adenoma detection rate from the polyp detection rate. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 493-497 [PMID: 21353846 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.005]
4 Hassan C, Fuccio L, Bruno M, Pagano N, Spada C, Carrara S, Giordanino C, Rondonotti E, Curcio G, Dulbecco P, Fabbri C, Della Casa D, Maiero S, Simone A, Iacopini F, Feliciangeli G, Manes G, Rinaldi A, Zullo A, Rogai F, Repici A. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 501-506 [PMID: 22239959 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.037]
5 Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, Nickerson C, McNally RJ, Patnick J, Rees CJ. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012; 61: 1050-1057 [PMID: 21940723 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300651]
6 柴小兵, 罗金健. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用.世界华人消化杂志 2016; 24: 2410-2414
7 Brunner KT, Calderwood AH. Quality in Colonoscopy. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 461 [PMID: 26292664 DOI: 10.1007/s11894-015-0461-1]
8 Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Lieberman DA, Levin TR, Rex DK. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 543-562 [PMID: 25220509 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.002]
9 Voiosu T, Ratiu I, Voiosu A, Iordache T, Schipor A, Baicus C, Sporea I, Voiosu R. Time for individualized colonoscopy bowel-prep regimens? A randomized controlled trial comparing sodium picosulphate and magnesium citrate versus 4-liter split-dose polyethylene glycol. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 129-134 [PMID: 23799210]
10 Matro R, Tupchong K, Daskalakis C, Gordon V, Katz L, Kastenberg D. The effect on colon visualization during colonoscopy of the addition of simethicone to polyethylene glycol-electrolyte solution: a randomized single-blind study. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e26 [PMID: 23238113 DOI: 10.1038/ctg.2012.16]
11 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533-2541 [PMID: 17167136]
12 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
13 Xirasagar S, Li YJ, Hurley TG, Tsai MH, Hardin JW, Hurley DM, Hebert JR, de Groen PC. Colorectal cancer prevention by an optimized colonoscopy protocol in routine practice. *Int J Cancer* 2015; 136: E731-E742 [PMID: 25242510 DOI: 10.1002/ijc.29228]
14 Corte C, Dahlenburg L, Selby W, Griffin S, Byrne C, Chua T, Kaffes A. Hyoscine butylbromide administered at the cecum increases polyp detection: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44: 917-922 [PMID: 22893135 DOI: 10.1055/s-0032-1310009]
15 钟巧兰. 得舒特在结肠镜检查中的应用. 临床医学 2011; 31: 111-112

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3209

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3209-3214
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚 坚

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650000

王晓青, 在读研究生, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 王晓青负责撰写论文; 琚坚负责课题设计; 琚坚、杨建华及段宇珠提供修改意见.

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科.
jujianyn@163.com
电话: 0871-63402172

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-06-28
在线出版日期: 2016-07-18

Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction

Xiao-Qing Wang, Jian-Hua Yang, Yu-Zhu Duan, Jian Ju

Xiao-Qing Wang, Jian-Hua Yang, Yu-Zhu Duan, Jian Ju, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-06-28
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To compare the data of diabetic patients with diabetic gastrointestinal dysfunction and those without to identify factors associated with gastrointestinal dysfunction in patients with diabetes mellitus.

METHODS: One hundred and eighty diabetes mellitus patients treated from 2006 to 2015 at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University were included, including 80 with diabetic gastrointestinal dysfunction as a case group, and 100 without diabetic gastrointestinal dysfunction as a control group. The two groups were compared with regard to gender, age, medical history, islet function (C-peptide release test), glycosylated hemoglobin, fasting blood-glucose, 2 h postprandial blood glucose, diabetic complications (diabetic nephropathy, diabetic eye disease, coronary heart disease, diabetic ketosis and cerebral artery elasticity, peripheral vascular atherosclerosis, and diabetic peripheral neuropathy) and other related paramters.

RESULTS: There was no significant difference in sex distribution between the two groups (P = 0.083). C-peptide levels at 0, 1, and 2 h were significantly lower in the case group than in the control group (1.79 ng/mL ± 1.54 ng/mL *vs* 1.98 ng/mL ± 1.20 ng/mL, P = 0.367; 2.86 ng/mL ± 2.33 ng/mL *vs* 3.97 ng/mL ± 2.77 ng/mL, P = 0.05; 3.33 ng/mL ± 2.58 ng/mL *vs* 8.44 ng/mL ± 3.62 ng/mL, P < 0.001). Fasting blood glucose was lower in the case group than in the control group (8.53 mmol/L ± 3.61 mmol/L *vs* 9.10 mmol/L ± 3.70 mmol/L, P = 0.30). The proportions of patients with peripheral atherosclerosis and those with coronary heart disease in the case group were significantly higher than those in the control group (25% *vs* 7%, P = 0.01; 26.25% *vs* 24%, P = 0.73). The proportions of diabetic nephropathy, diabetes,

背景资料
糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状,虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短,但可以影响患者的生活质量. 重度胃轻瘫可以导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗. 不仅造成患者的痛苦, 而且花费大量人力、财力, 给患者及其家庭带来沉重的负担.

同行评议者
王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院

研发前沿
糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 其中神经、血管、血糖控制情况在糖尿病相关的胃肠功能紊乱起着重要的作用.

eye diseases, diabetic ketosis, and peripheral neuropathy were also significantly higher in the case group than in the control group (37.5% *vs* 16%, $P = 0.02$; 45% *vs* 15%, $P < 0.001$; 22.5% *vs* 20%, $P = 0.72$; 51.25% *vs* 21%, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The occurrence of diabetic gastrointestinal dysfunction is associated with islet function, history, coronary heart disease, diabetic nephropathy, diabetic eye disease, and peripheral neuropathy. Patients with poor islet function, long history of disease, complications like coronary heart disease, diabetic nephropathy, diabetic eye disease, and peripheral neuropathy are more likely to develop diabetic gastrointestinal disorders. However, diabetic gastrointestinal dysfunction has no significant correlation with age, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, diabetes ketosis, or peripheral vascular atherosclerosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastrointestinal dysfunction; Gastroparesis; Diabetes enteropathy

Wang XQ, Yang JH, Duan YZ, Ju J. Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3209-3214 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3209.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3209

摘要

目的: 对伴有胃肠功能紊乱与不伴胃肠功能紊乱的糖尿病患者的相关资料、数据进行整理, 分析糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的相关因素, 及其相关因素在糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制中的作用.

方法: 选取昆明医科大学第二附属医院于2006-2015间住院的符合糖尿病诊断条件的180例患者, 其中80例诊断为糖尿病性胃肠功能紊乱, 设定为病例组; 100例无胃肠功能紊乱糖尿病患者, 设定为对照组. 比较两组的性别、年龄、糖尿病患病时间的长短、胰岛功能(C-肽释放试验)、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、脑动脉硬化、外周血管动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变)等相关指标并进行统计学分析.

结果: 病例组0、1、2 h C-肽均低于同一时间点上的对照组0、1、2 h C-肽(1.79 ng/mL±1.54 ng/mL *vs* 1.98 ng/mL±1.20 ng/mL, $P = 0.367$)、(2.86 ng/mL±2.33 ng/mL *vs* 3.97 ng/mL±2.77 ng/mL, $P = 0.05$)、(3.33 ng/mL±2.58 ng/mL *vs* 8.44 ng/mL±3.62 ng/mL, $P < 0.001$), 差异有统计学意义. 病例组中冠心病、脑动脉硬化患者所占比例均高于对照组(25% *vs* 7%, $P = 0.01$)、(26.25% *vs* 24%, $P = 0.73$). 病例组中糖尿病肾病、糖尿病眼病、糖尿病酮症、外周神经病变患者所占比例均高于对照组(37.5% *vs* 16%, $P = 0.02$)、(45% *vs* 15%, $P<0.001$)、(22.5% *vs* 20%, $P = 0.72$)、(51.25% *vs* 21%, $P<0.001$).

结论: 糖尿病性胃肠功能紊乱的发生与胰岛功能、患糖尿病时间的长短、糖尿病合并冠心病、糖尿病肾病、糖尿病眼病、外周神经病变有一定的关系, 胰岛功能差、患糖尿病时间长、合并冠心病、糖尿病肾病、糖尿病眼病、外周神经病变的患者更有可能合并糖尿病性胃肠功能紊乱. 而糖尿病性胃肠功能紊乱与性别、年龄、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖尿病酮症、外周血管动脉粥样硬化及脑动脉粥样硬化没有明显的关系.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病性胃肠功能紊乱; 胃轻瘫; 糖尿病性肠病

核心提示: 糖尿病性胃肠功能紊乱的病因尚不完全清楚, 病因复杂, 本文对伴有胃肠功能紊乱与不伴胃肠功能紊乱的糖尿病患者的相关资料、数据进行整理, 分析糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的相关因素, 及其相关因素在糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制中的作用.

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚坚. 糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3209-3214 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3209.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3209

0 引言

糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病. 其发病机制尚不完全清楚, 其发病因素可能包括: 高血糖、胃肠自主神经病变、胃

肠道微血管病变、胃肠平滑肌变化、Cajal间质细胞变化、胃肠激素的变化、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等. 糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状[1], 虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短, 但可以影响患者的生活质量. 重度胃轻瘫可以导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗[2]. 糖尿病胃轻瘫为糖尿病晚期并发症, 患者通常有10年以上的病史, 才会发生胃轻瘫. 糖尿病肠病发病率为10%-20%. 如果能针对糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制早期预防及治疗, 阻断其发展, 可能会改善患者预后. 所以, 对糖尿病性胃肠功能紊乱进行研究既有临床意义, 又有学术价值.

1 材料和方法

1.1 材料 包括年龄、性别、糖尿病患病时间、胰岛内分泌功能(C-肽释放实验)、糖化血红蛋白、空腹及餐后2 h血糖、糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变). 本次研究的180例患者中病例组80例, 诊断为糖尿病性胃肠功能紊乱, 包括糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病, 病例组中1型糖尿病患者3例, 2型糖尿病患者77例, 诊断为胃轻瘫者4例, 76诊断为糖尿病性肠病. 根据临床症状, 腹泻与便秘交替49例, 腹泻9例, 腹胀6例, 便秘14例, 腹痛4例, 呃逆1例, 恶心呕吐9例, 纳差2例. 对照组100例, 1性糖尿病1例, 2型糖尿病99例, 均无病例组上述症状.

1.2 方法 糖尿病性胃轻瘫的诊断标准: 参照蒋桂明等[3]相关研究中DGP的诊断标准: (1) 存在糖尿病基础疾病; (2)存在下列一项或多项表现: 早饱、饱胀、嗳气、腹痛、恶心、呕吐、厌食等临床症状, 且持续2 wk以上; (3)内窥镜和/或钡餐检查排除机械性梗阻和其他器质性疾病; (4)B超检查无肝、胆、胰、脾、肾的器质性病变; (5)排除其他可能引起上述症状的系统性疾病和精神性疾病. 糖尿病肠病诊断标准参照段裕等[4]相关研究中标准: (1)存在糖尿病基础疾病; (2)顽固性、无痛性腹泻, 或便秘, 或腹泻、便秘交替出现, 有间歇性、大便稀水样, 病程>6 mo者; (3)大便常规及致病菌培养均阴性, 消化道钡餐或其他相关检查无肠道器质性疾病,肝、胆、胰腺B超检查均无异常.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 年龄、病史、胰岛功能(C-肽释放实验)、糖化血红蛋白(%)、空腹及餐后2 h血糖等计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验; 糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变)等计数资料采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病例组与对照组胰岛功能(0、1、2 hC-肽释放试验)比较 病例组0、1、2 h C-肽均低于同一时间点上的对照组0、1、2 h C-肽(1.79 ng/mL±1.54 ng/mL *vs* 1.98 ng/mL±1.20 ng/mL, P = 0.367)、(2.86 ng/mL±2.33 ng/mL *vs* 3.97 ng/mL±2.77 ng/mL, P = 0.05)、(3.33 ng/mL±2.58 ng/mL *vs* 8.44 ng/mL±3.62 ng/mL, P<0.001), 差异有统计学意义.

2.2 病例组与对照组各项指标比较 病例组与对照组相比平均患病年数(11.25年±6.34年 *vs* 7.69年±6.80年, P<0.001), 差异有统计学意义.糖尿病胃肠功能紊乱组的性别比例与对照组比较采用χ^2检验, P = 0.083, 差异无统计学意义. 病例组、对照组平均年龄、平均空腹血糖、平均餐后2 h血糖、平均血红蛋白相比分别为(59.83岁±15.14岁 *vs* 53.57岁±13.00岁, P = 0.90; 8.53 mmol/L±3.61 mmol/L *vs* 9.10 mmol/L±3.70 mmol/L, P = 0.30; 13.21 mmol/L±4.60 mmol/L *vs* 14.51 mmol/L±5.46 mmol/L, P = 0.09; 10.29%±3.50% *vs* 9.66%±2.78%, P = 0.18), 差异均无统计学意义.

2.3 病例组与对照组合并各项疾病的比较 病例组、对照组相比 糖尿病肾病所占比例、糖尿病眼病、外周神经病变所占比例、冠心病所占比例分别为(37.5% *vs* 16%, P = 0.02; 45% *vs* 15%, P<0.001; 51.25% *vs* 21%, P<0.001; 25% *vs* 7%, P = 0.01), 差异均有统计学意义. 2组相比外周动脉粥样硬化所占比例、脑动脉弹性降低所占比例、糖尿病酮症所占比例分别为(61.25% *vs* 59%, P = 0.88; 26.25% *vs* 24%, P = 0.73; 22.5% *vs* 20%, P = 0.72), 差异均无统计学意义.

3 讨论

3.1 糖尿病性胃肠功能紊乱 糖尿病性胃肠功

名词解释
糖尿病性胃肠功能紊乱: 是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病.

同行评价
本文研究针对糖尿病胃肠道功能紊乱的风险因素进行了回顾性分析,有一定的意义.

能紊乱是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病. 大多数症状与胃肠功能受损有关[5]. 其发病机制复杂, 糖尿病性胃肠病的病因是多方面的[6], 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠肠功能紊乱也起着重要的作用. 其发病机制尚不完全清楚, 发病机制可能包括: 高血糖、胃肠自主神经病变、胃肠道微血管病变、胃肠平滑肌变化、Cajal间质细胞变化、胃肠激素的变化、*H. pylori*感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等. 糖尿病酮症为糖尿病晚期常见并发症, 也可表现为胃肠道症状, 本次研究也把糖尿病酮症作为研究指标, 结果显示糖尿病酮症与糖尿病性胃肠功能紊乱无明显的关系.

3.2 性别、年龄、糖尿病患病时间长短对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本研究显示对照组与病例组糖尿病患病时间相比差异有统计学意义, 病例组患病时间更长, 平均水平超过10年. 说明糖尿病患病时间长短与发生糖尿病性胃肠功能紊乱有关, 病史越长越容易发生胃肠功能紊乱, 糖尿病伴有胃肠功能紊乱的患者多处于糖尿病的中、晚期. 有学者研究表明糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者中晚期的并发症[7], 与本次实验研究结果相符合. 病例组的男女比例与对照组相比, 差异无统计学意义, 考虑性别因素在糖尿病性胃肠功能紊乱中不起重要作用. 但国外也有学者认为女性糖尿病性胃肠功能紊乱的发病率高于男性[8]. 但本研究显示糖尿病性胃肠功能紊乱与性别没有明显相关性. 本研究显示对照组平均年龄与病例组平均年龄相比差异无统计学意义, 都集中在50岁左右, 说明年龄与发生糖尿病性胃肠功能紊乱无明显关系. 不能完全排外本次实验过程中出现的误差及样本量不足所致, 进一步证实可通过大样本临床随机对照实验.

3.3 神经病变对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示糖尿病是否合并外周神经病变与糖尿病性胃肠功能紊乱有统计学意义. 有外国学者认为胃肠道自主神经病变是糖尿病患者一种严重而常见的并发症, 经常与其他周围神经病变并存, 在糖尿病患者中, 常存在胃轻瘫、直肠敏感性降低及心律失常等, 证实了糖尿病自主神经病变为弥漫性障碍[9]. 糖尿病性胃肠功能紊乱患者胃肠自主神经及营养神经的血管发生病变, 导致神经营养障碍及自主神经脱髓鞘, 使胃肠道内的自主神经功能发生变化, 影响胃肠道运动功能, 造成胃肠道功能紊乱[10]. 糖尿病性神经病变有报道称是通过多元醇途径的作用, 细胞内的山梨醇增加和肌醇减少, 导致神经细胞变性、神经细胞中的氧化氮合酶表达缺失、胃肠道神经元表达缺失, 进而导致自主神经发生阶段性脱髓鞘的改变[3]. 本次研究发现病例组的外周神经病变的发生率大于对照组, 差异有统计学意义, 说明了糖尿病性胃肠功能紊乱与神经病变有关, 也与糖尿病性自主神经病变经常与其他周围神经病变并存这一学说相符合.

3.4 高血糖对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本研究显示对照组平均空腹血糖水平与病例组平均空腹血糖水平相比差异无统计学意义, 而且对照组空腹血糖水平大于病例组空腹血糖水平. 本研究显示对照组平均餐后2 h血糖水平与病例组平均餐后2 h血糖水平相比差异无统计学意义, 但对照组平均餐后2 h血糖水平高于病例组平均餐后2 h血糖水平. 本研究显示2组平均糖化血红蛋白相比差异无统计学意义, 对照组低于病例组. 有研究表明糖尿病性胃肠功能紊乱至少部分与血浆葡萄糖浓度有关, 血液中的葡萄糖浓度变化可逆性的影响人类的胃肠道蠕动, 研究[11]证实了这个观点, 无论在体外体内高血糖条件下啮齿动物肠道神经元细胞凋亡, 与PI3K活性和神经胶质细胞线源性神经营养因子受损有关. 为减少糖尿病胃肠道并发症的风险和减少高血糖对胃肠道功能的急性影响, 血糖控制将继续是最重要的治疗目的[12]. 甚至有国外学者认为自主神经病变在糖尿病患者中是常见的, 除了严格的血糖控制, 没有进一步的治疗、预防这种现象方法[13]. 对胃排空延迟的调节可以通过加强血糖控制解决[14]. 有外国学者研究表明糖尿病胃肠功能紊乱可能是在高血糖期间急性产生的, 空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)及糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)患者胃排空延迟可能继发于急性高血糖[15]. 自发性和胰高血糖素诱导的高血糖导致小肠慢波节律失常[16]. 但也有外国学者研究表明糖尿病患者胃肠道症状的变化与血糖控制不相关, 而与抑郁

的变化呈正相关[17]. 虽然本次实验发现代表长期血糖控制情况的糖化血红蛋白在两组间没有统计学意义, 但是病例组的糖化血红蛋白仍然高于对照组. 至于空腹血糖, 本次研究显示病例组平均空腹血糖小于对照组平均空腹血糖, 与国内相关研究观点相矛盾, 可能是由于糖尿病性胃肠功能紊乱患者多处于糖尿病中晚期, 且合并其他并发症, 病情比较重, 在住院期间加强控制血糖有关. 本次研究显示病例组平均餐后2 h血糖低于对照组平均餐后2 h血糖, 个别病例有发生低血糖反应, 这与国内相关研究相符合, 国内人事相关研究表明胃轻瘫组餐后2 h血糖低于正常组, 3、4 h高于正常组, 可能是由于糖尿病性胃轻瘫患者胃排空延缓, 持续刺激胰腺及胰岛素分泌延迟, 食物吸收时间与胰岛素分泌时间不匹配[18]. 本研究不能排外研究过程中病历搜集误差及病例数不够等造成的偏差, 可通过以后的前瞻性随机对照实验证实行进一步研究.

3.5 胰岛内分泌功能对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示病例组与对照组对比1、2 h C-肽差异有统计学意义, 病例组1、2 h C-肽比对照组C-肽低; 而0 h C-肽两组无明显的统计学意义, 提示病例组与对照组的C-肽不完全相同, 病例组与对照组的胰岛功能不同, 病例组较对照组胰岛功能差, 胰岛功能在一定程度上可以预测糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的作用, 胰岛功能差的糖尿病患者更易发生糖尿病性胃肠功能紊乱. 本次研究表明胰岛功能在一定程度上可以预测糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的作用, 胰岛功能差的糖尿病患者更易发生糖尿病性胃肠功能紊乱.

3.6 血管病变对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示糖尿病眼病、糖尿病肾病、糖尿病合并冠心病均与糖尿病性胃肠功能紊乱有关, 糖尿病眼病是视网膜血管病变引起的, 为小血管病变, 糖尿病肾病发病机制也是肾脏的小血管病变, 冠心病也与小血管的病变有关, 证实了小血管病变在糖尿病性胃肠功能紊乱发病的作用. 而本次研究显示糖尿病性胃肠功能紊乱与是否合并外周动脉粥样硬化无明显关系, 与糖尿病合并脑动脉硬化也无明显的相关性. 糖尿病性胃肠功能紊乱的发病机制是胃肠道小血管病变, 而外周动脉粥样硬化(颈动脉、下肢血管动脉)及脑动脉均为大中动脉. 国内学者认为糖尿病性胃肠功能紊乱以胃肠道内的微血管病变为主, 且常合并视网膜和肾脏等小血管的病变. 胃肠道的微血管由于糖化血红蛋白的持续沉积, 造成胃肠道平滑肌细胞的营养障碍, 并且沉积于胃肠道微血管内糖化血红蛋白引起氧化应激反应, 病理表现血管内皮细胞增生、基底膜增厚, 导致胃肠道血流量减少, 甚至缺血, 影响胃肠道的运动功能紊乱、感觉异常[10]. 本次研究显示糖尿病胃肠功能与糖尿病眼病、糖尿病肾病、冠心病有相关性, 而与外周动脉粥样硬化、脑动脉硬化没有明确的相关性, 进一步说明糖尿病性胃肠功能紊乱与小血管病变有关, 与大中血管无明确相关性.

4 参考文献

1 李霞. 糖尿病胃轻瘫的临床研究现状. 辽东学院学报 2015; 20: 61-65
2 李君玲, 仝小林, 逄冰, 田佳星, 周强, 李敏. 重度胃轻瘫治疗方式的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2537-2543
3 蒋桂明, 陈宣任, 陈一铭. 青少年糖尿病患者胃轻瘫的临床特点分析. 当代医学 2010; 16: 62-63
4 段裕, 毕桂芝. 血府逐瘀汤加味治疗糖尿病性肠病疗效观察. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 63
5 Gregersen H, Liao D, Drewes AM, Drewes AM, Zhao J. Ravages of Diabetes on Gastrointestinal Sensory-Motor Function: Implications for Pathophysiology and Treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 6 [PMID: 26768896 DOI: 10.1007/s11894-015-0481-x]
6 Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 8-18 [PMID: 18173559 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01056.x]
7 左振魁, 韩佳瑞. 健脾温肾固涩方治疗糖尿病顽固性腹泻的临床研究. 中医药信息 2012; 29: 46-47
8 Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-1269 [PMID: 11423513 DOI: 10.2337/diacare.24.7.1264]
9 Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 784841 [PMID: 25136644]
10 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 16-17
11 Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116: 299-302 [PMID: 16453015 DOI: 10.1172/JCI27758]
12 Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016; 59: 409-413 [PMID: 26634570]
13 Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 267-280

[PMID: 24458095 DOI: 10.1159/000358728]
14 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1270-1278 [PMID: 20939851 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01609.x]
15 Boronikolos GC, Menge BA, Schenker N, Breuer TG, Otte JM, Heckermann S, Schliess F, Meier JJ. Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2015; 58: 1175-1182 [PMID: 25725624]
16 Ouyang X, Li S, Foreman R, Farber J, Lin L, Yin J, Chen JD. Hyperglycemia-induced small intestinal dysrhythmias attributed to sympathovagal imbalance in normal and diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 406-415 [PMID: 25630445 DOI: 10.1111/nmo.12506]
17 Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2023-2030 [PMID: 18796098 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01943.x]
18 魏剑芬, 陈冬, 吴乃君, 王颖, 马绍杰. 2型糖尿病合并胃轻瘫患者血糖水平的临床观察. 中国糖尿病杂志 2015; 23: 245-247

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3215

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3215-3218
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

肛管直肠管状–绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习

陈 琴, 杨向东, 周 聪

陈琴, 杨向东, 周聪, 成都肛肠专科医院结直肠外科 四川省成都市 610015

陈琴, 主治医师, 主要从事结直肠、肛肠外科的研究.

作者贡献分布: 本文文献查阅与论文撰写由陈琴完成; 病理诊断由周聪完成; 指导修改由杨向东完成.

通讯作者: 杨向东, 教授, 主任医师, 610015, 四川省成都市青羊区大墙东街152号, 成都肛肠专科医院结直肠外科.
zhongyanren2010@163.com
电话: 028-86510120

收稿日期: 2016-05-28
修回日期: 2016-06-03
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-07-18

Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review

Qin Chen, Xiang-Dong Yang, Cong Zhou

Qin Chen, Xiang-Dong Yang, Cong Zhou, Department of Colorectal Surgery, Anorectal Hospital of Chengdu City, Chengdu 610015, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiang-Dong Yang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Anorectal Hospital of Chengdu City, 152 Daqiang East Street, Qingyang District, Chengdu 610015, Sichuan Province, China. zhongyanren2010@163.com

Received: 2016-05-28
Revised: 2016-06-03
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-07-18

Abstract

Perianal Paget's disease (PPD) is a kind of rare intraepithelial carcinoma that is easily misdiagnosed due to atypical clinical manifestations. The diagnosis of PPD relies mainly on pathological examination by recognizing the presence of Paget's cells. Here we report a case of anorectal tubular-villous adenocarcinoma with PPD, which was confirmed by immunohistochemical method after extended local excision *via* the anus. In order to enhance clinicians' awareness of this rare disease and improve its diagnosis and treatment, we performed a literature review to discuss the histogenesis, clinical features, pathological characteristics, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of PPD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Perianal Paget's disease; Diagnosis; Surgical treatment

Chen Q, Yang XD, Zhou C. Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3215-3218 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3215.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3215

摘要

肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)是一种少见的上皮内腺癌, 临床表现不典型, 极易误诊. 诊断主要靠病理检查发现病变组织中有派杰特细胞. 本文报道肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑PPD 1例, 经肛门局部行扩大切除术, 术后经病检确诊为PPD. 为进一步提高和增强临床医师对罕见病的认识

背景资料
肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)较罕见, 临床表现不典型, 大多易误诊为肛周湿疹, 国内外有零星散在的病例报道. 该病真实的发病率很难估计, 临床上难以判断, 常根据病理检查发现病变组织中有Paget细胞而确诊.

同行评议者
柳增善, 教授, 吉林大学人兽共患病研究所/动物医学学院

研发前沿
PPD是一种少见的上皮内腺癌, 至今原因不明. 本病临床表现不典型, 多见于女性和白种人, 发病年龄在50-80岁之间. 因其罕见, 临床上对该病缺乏认识, 极易误诊, 主要靠病理检查确诊. 纵观国内外文献, 大多数局限于病例报道.

及诊治水平, 本文通过复习文献详细讨论了PPD的组织发生、临床特点、病理特征、诊断、鉴别诊断、治疗及预后.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肛周派杰氏病; 诊断; 外科治疗

核心提示: 肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)是一种少见的上皮内腺癌, 至今原因不明. 该病临床表现不典型, 极易误诊, 主要靠病理检查确诊. 好发于50-80岁之间的女性和白种人. 大多数PPD合并结直肠或其他内脏的恶性肿瘤. 治疗取决于是否出现侵犯和其他相关的肛门直肠恶性疾病, 单纯PPD的预后相对较好.

陈琴, 杨向东, 周聪. 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3215-3218 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3215.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3215

0 引言

肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)至今发病原因不明. 1874年, Paget[1]首次报道了Paget病, 此为一种好发于女性乳腺、乳头、乳晕部位的湿疹样癌. 1893年, Darier等[2]首次报道了PPD. 之后世界各地有零星的病例报道, 但尚无大型临床研究. 因该病缺乏典型的临床表现, 有时以瘙痒为主要症状, 极易误诊为肛周湿疹, 若局部应用激素类药物疗效不显著, 应高度怀疑本病. 确诊有赖于病理检查. 现将成都肛肠专科医院近期收治的术后病理发现的PPD 1例的临床资料分析报告如下.

1 病例报告

患者女性, 77岁, 因黏液血便伴肛门疼痛2年, 加重2 mo于2016-03-08入院. 2年前, 患者主要表现为黏液血便, 常自行溢出肛门外, 伴肛门疼痛, 呈轻微刺痛. 2 mo前, 上述症状加重, 黏液量逐渐增多, 并影响社交. 疼痛呈持续性、阵发加重. 既往有高血压病3级(高危组)病史数年. 入院检查: 胸部体查, 发现左侧乳房自乳头沿外上、外下象限界线走行散在丘疹, 表面略见脱屑, 基底不红, 略高于皮面. (膀胱截石位)视诊: 肛门左后侧距肛缘3 cm处一大小约0.8 cm×0.8 cm, 粉红色的粟粒状突起, 质脆. 指诊: 肛门松弛. 距肛缘约3.5 cm直肠后壁触及一大小约2 cm×2 cm的溃疡, 表面欠光滑, 边界清楚. 退出指套有少量血染. 镜检: 直肠下段黏膜充血、糜烂. 齿线上3、7、11点位黏膜隆起色红.直肠后壁可见溃疡面有明显出血点. 入院诊断为: 肛旁新生物待诊、直肠肛管溃疡待诊、混合痔、不完全性肛门失禁、高血压病3级(高危组). 为尽快明确直肠肛管溃疡及肛旁新生物性质, 入院当天在换药室于直肠后壁溃疡处取活检1块, 肛门左后侧距肛缘3 cm处粟粒状物取活检1小块, 送病检. 积极完善血常规、凝血、生化、心电图, 回报均未见明显异常. 换药室取病检结果回报: (肛旁新生物)表皮层内查见多处单个或团巢状异型细胞浸润, 核分裂易见. 疑为肛周Paget病, 建议作免疫组织化学以进一步明确诊断. (直肠溃疡)提示黏膜轻度慢性炎. 拟在乳房部丘疹处取病理检查以明确有无乳腺Paget病, 但患者拒绝. 肠镜检查提示直肠末段瘤样增生, 并于镜下取活检1块, 病检提示肛管直肠管状-绒毛状腺瘤. 胸部及全腹计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 食管裂孔疝; 左肾错构瘤可能; 其余未见特殊阳性体征. 经与患者及家属积极沟通后, 建议经肛手术, 取得患者及家属同意后, 请内科会诊排除手术禁忌证, 于骶管内麻醉加静脉全麻下行肛旁新生物、直肠腺瘤经肛扩大切除术. 肛旁新生物和直肠内肿块均完整切除送病检, 术后常规痔科换药. 后病理结果回示: 肛管-直肠管状腺瘤. 肛门旁派杰病, 活检组织的切缘和底部均未见病变累及. 免疫组织化学染色回示: 肿瘤细胞呈PCK(+)、CK7(+)、CEA(+)(图1). 术后患者恢复良好, 目前继续随访中.

2 讨论

乳腺外派杰氏病(extramammary Paget's disease, EPD)又称乳腺外湿疹样癌, 主要发生于腋窝、脐部、会阴部、外生殖器及肛周等, 均为大汗腺分布部位, 临床较少见. 而PPD则更为罕见, 其真实的发病率很难估计, 几乎少于所有肛门疾病的1%, 及所有派杰氏病的6.5%[3]. 鉴于PPD的罕见, 有必要结合文献进行详细讨论, 具体如下.

2.1 PPD的组织发生 PPD大多数是指位于肛周6 cm范围内及齿线下的原位癌[4]. 病因尚不

相关报道
Perez等通过对斯隆-凯特琳癌症中心在1950-2011年的数据研究得出: PPD没有特异性临床表现, 常常导致诊断延迟. 临床诊断主要通过组织学检查显示派杰特细胞的存在.

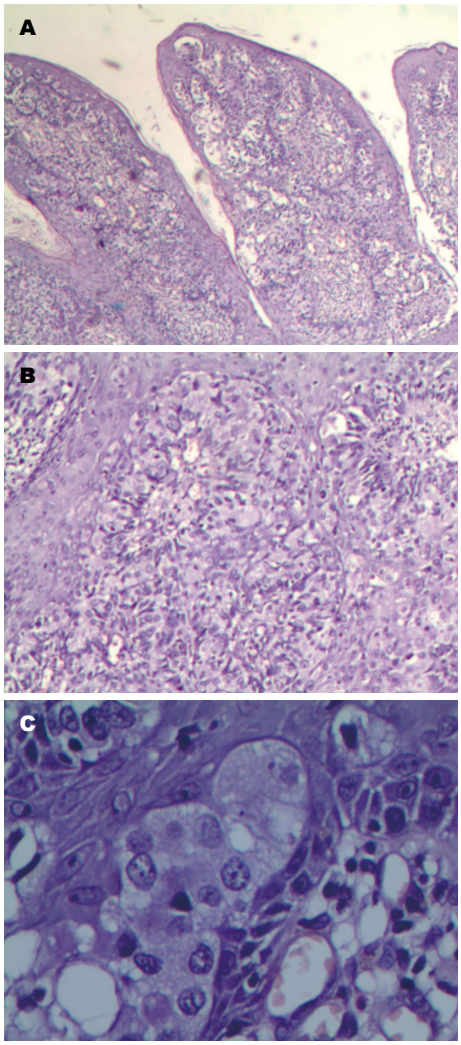


图 1 免疫组织化学染色结果. A: 增生的鳞状上皮乳头中成团排列的派杰特细胞(HE×40); B: 鳞状上皮与真皮层之间成团排列的派杰特细胞(HE×100); C: 空泡样派杰特细胞成团排列, 部分细胞见异型性(HE×400).

明确. 关于PPD的组织发生是有争议的, 目前主要有四种理论[5]: (1)PPD细胞来自于表皮下方的顶浆分泌性腺癌或外分泌性腺癌; (2)在表皮、顶浆分泌结构及直肠腺体多部位同时受到不明原因的癌性刺激; (3)来自于表皮基底多分化潜能干细胞的原位腺癌; (4)从伴发的同时性或异时性的直肠腺癌向表皮转移而来. 在部分文献报道中, 又将前三种称为原发性PPD, 后一种称为继发性PPD. 免疫组织化学中的CK7、CK20、GCDFP15的表达可以较好地区分这两种类型. 原发性PPD的免疫组织化学表现为: CK7+/CK20-/GCDFP15+. 继发性PPD的免疫组织化学表现为: CK7+/CK20+/GCDFP15-. 而CDX2的表达可进一步明确继发性PPD是源于肛管直肠腺癌或结肠腺癌. 然而, 大约1/3的患者没有内脏恶性肿瘤而呈现CK7+/CK20+/GCDFP15-表达. 2%的原发性PPD可表达CDX2[6]. CK7在这两种类型PPD中均有表达, 是识别Paget细胞并与其他疾病鉴别的一个较好标志物[7,8].

本病例行病理及免疫组织化学, 找到了Paget细胞, 并提示CK7(+). 鉴于权威教科书中并未提及将PPD分为原发及继发, 因此本文报道的病例并未如此细分. 本病例PPD伴发的是肛管直肠管状-绒毛状腺瘤, 是否发生恶变, 只有靠长期随访可知.

2.2 PPD的临床特点 PPD是一种少见的上皮内腺癌, 其发病年龄在50-80岁之间, 女性和白种人更为常见[9]. 典型的临床特点如下: (1)病变初起为鳞屑性红斑, 随后表面糜烂, 有淡黄色液体渗出, 逐渐发生浸润, 皮肤变厚发硬, 有黄色结痂, 边界清楚; (2)患部奇痒或有灼痛感, 长期不愈; (3)常伴发直肠癌、尿道癌或宫颈癌. 然而临床上出现的症状往往都不典型, 如长期肛周湿疹或瘙痒, 流脓, 偶尔疼痛等. 这些病变大多数首先被视为良性皮肤病, 采用局部糖皮质激素和抗真菌治疗. 而当长期治疗无效后, 才怀疑是该病. 本文报道的病例是以黏液血便及肛门疼痛为主要症状, 患者并未出现肛周瘙痒, 肛周皮损表现也极不典型. 术前也并未考虑诊断为PPD.

2.3 PPD的病理特征 PPD的病理类型一般分为三型: 第一型发生于肛周部而不伴有其深面的附属器癌; 第二型是伴有其深面的大汗腺或小汗腺的癌, 第三型是发生于肛周部并伴有其他癌如直肠腺癌、尿道癌、宫颈癌或乳腺癌等. PPD病损处表皮内有散在的派杰特细胞,分为两型: (1)普通细胞型: 细胞较大、圆形或多边形、胞质透亮、胞核居中、染色质疏松、核仁清晰, 可见核分裂象, 单个或3-5个成簇分布于表皮的基底或整个表皮层内; (2)印戒细胞型: 细胞浆内富含黏液, 胞核位于周边, 状似印戒细胞. 此型较多见. 该例患者的病例类型属于第一型, 其细胞分型也属于普通型.

2.4 PPD的诊断及鉴别诊断 Perez等[10]通过对斯隆-凯特琳癌症中心在1950-2011年的数据研究得出: PPD没有特异性临床表现, 常常导致诊断延迟. 临床诊断主要通过组织学检查显示派杰特细胞的存在. 另外, CK7、CK19和C-erbB2是诊断乳房外派杰特病的良好的免疫组织

创新盘点

PPD的病例报道绝大多数来自于国外, 主要是白种人. 1893年, Darier和Couillaud首次报道了该病. 之后世界各地有零星的病例报道, 尚缺乏大型临床研究. 报道的PPD病例中大多合并结直肠或其他内脏的恶性肿瘤. 中国目前的病例报道数极少. 本病例合并的是良性肿瘤: 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤, 尚未见报道. 结直肠外科医生要提高对PPD的认识水平.

应用要点

临床上PPD少见, 容易误诊, 病理活检对临床有提示作用. 所有PPD患者的5年疾病特异生存率为54%-70%, 而10年生存率则降到39%-45%. 临床医生应注意: 肛周皮损, 有时会出现瘙痒症状, 若局部应用激素类药物疗效不显著, 应高度怀疑本病.

化学标记[11,12].

PPD的鉴别诊断包括鲍温病(Bowen's disease)、派杰氏样恶性黑色素瘤(Pagetoid malignant melanoma)等. PPD的Paget细胞胞质内含有黏液, PAS、AB和黏液卡红染色阳性, 瘤细胞表达CEA、CK7、CK8和CK20等腺上皮标记, 而CK10和CK13为阴性, 可与鲍温病鉴别. PPD的Paget细胞不表达S-100蛋白或HMB45, 可与派杰氏样恶性黑色素瘤鉴别[13].

2.5 PPD的治疗及预后 PPD的治疗取决于是否出现侵犯和其他相关的肛门直肠恶性疾病. 对于没有周围侵犯的病变可以行局部切除治疗. 为了达到切缘阴性, 通过显微镜确定病变侵犯的范围十分重要. 病变具有侵袭性或是伴有相关肛门直肠恶性疾病, 应考虑行腹会阴联合的根治性切除[10].

所有PPD患者的5年疾病特异生存率为54%-70%[14-16]. 而10年生存率则降到39%-45%[15,16]. 单纯PPD的预后相对较好, 5年的无病生存率为60%-64%[5,15].

PPD要达到治疗上的共识是困难的, 且大多数的文献都是病例报道[17]. 因缺乏大宗研究, 因此有必要尽可能多地报道个案, 以便在将来形成诊断指南和规范的治疗方法.

同行评价

PPD在临床上较为少见, 且诊断困难. 为系统性梳理该类病例以提供分析的基础数据, 需要更多病例积累. 本病例报道结合文献对该病进行了详细的分析和讨论, 有一定参考价值.

3 参考文献

1 Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew Hosp Res* (London) 1874; 10: 87-89

2 Darier J, Couillaud P. Sur un eas de maladie de Pager de la region kerineo-anal er scrotale. *Ann Dermatole dr Syph* 1893; 4: 25-31

3 Kyriazanos ID, Stamos NP, Miliadis L, Noussis G, Stoidis CN. Extra-mammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing the operative management technique. *Surg Oncol* 2011; 20: e61-e71 [PMID: 20884199 DOI: 10.1016/j.suronc.2010.09.005]

4 Lian P, Gu WL, Zhang Z, Cai GX, Wang MH, Xu Y, Sheng WQ, Cai SJ. Retrospective analysis of perianal Paget's disease with underlying anorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2943-2948 [PMID: 20556842 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2943]

5 Gaertner WB, Hagerman GF, Goldberg SM, Finne CO. Perianal Paget's disease treated with wide excision and gluteal skin flap reconstruction: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1842-1845 [PMID: 18584248 DOI: 10.1007/s10350-008-9409-y]

6 Suthiwartnarueput W. Primary perianal Paget's disease with focal adenocarcinoma, signet-ring cell differentiation and unusual immunohistochemical expression: a case report. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 Suppl 2: S162-S168 [PMID: 26211119]

7 Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 170-179 [PMID: 9500217]

8 Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 243-247 [PMID: 10730755]

9 Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 59-65 [PMID: 10651695]

10 Perez DR, Trakarnsanga A, Shia J, Nash GM, Temple LK, Paty PB, Guillem JG, Garcia-Aguilar J, Weiser MR. Management and outcome of perianal Paget's disease: a 6-decade institutional experience. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 747-751 [PMID: 24807600 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000100]

11 Miyamoto A, Akasaka K, Oikawa H, Akasaka T, Masuda T, Maesawa C. Immunohistochemical study of HER2 and TUBB3 proteins in extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 578-585 [PMID: 20534991 DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181cd35e0]

12 Hikita T, Ohtsuki Y, Maeda T, Furihata M. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization studies on noninvasive and invasive extramammary Paget's disease. *Int J Surg Pathol* 2012; 20: 441-448 [PMID: 23001873]

13 刘创峰, 王群, 孔蕴毅, 涂小予, 王坚, 朱雄增. 伴发于直肠腺癌的肛周佩吉特病. 中华病理学杂志 2004; 33: 11-15

14 Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Paget's disease of the perianal region--an aggressive disease? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1187-1194 [PMID: 9336114]

15 McCarter MD, Quan SH, Busam K, Paty PP, Wong D, Guillem JG. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 612-616 [PMID: 12792436]

16 Jensen SL, Sjølin KE, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H. Paget's disease of the anal margin. *Br J Surg* 1988; 75: 1089-1092 [PMID: 2850073]

17 Kim CW, Kim YH, Cho MS, Min BS, Baik SH, Kim NK. Perianal Paget's Disease. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 241-244 [PMID: 25360433 DOI: 10.3393/ac.2014.30.5.241]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3219

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): 3219-3222
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

戈谢病I型伴自发性脾破裂1例报告

陈士明, 陈清华, 杜卫东

陈士明, 陈清华, 浙江中医药大学第一临床医学院 浙江省杭州市 310053

杜卫东, 浙江省中医院肝胆外科 浙江省杭州市 310006

陈士明, 在读硕士, 主要从事肝胆外科方向的研究.

作者贡献分布: 陈士明参与撰写手稿、投稿等工作; 陈清华负责搜索文献; 陈士明与陈清华翻译部分文献; 杜卫东提供病例并指导修改.

通讯作者: 杜卫东, 副教授, 硕士生导师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院肝胆外科.
doctordu@sina.cn
电话: 0571-87070965

收稿日期: 2016-06-09
修回日期: 2016-06-20
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease

Shi-Ming Chen, Qing-Hua Chen, Wei-Dong Du

Shi-Ming Chen, Qing-Hua Chen, the First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Wei-Dong Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Du, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. doctordu@sina.cn

Received: 2016-06-09
Revised: 2016-06-20
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

Gaucher's disease (GD) is a relatively rare metabolic disease caused by inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. Here we describe a very rare case of spontaneous rupture of the spleen in a 37-year-old male with GD. In this case, spontaneous rupture of the spleen was the only symptom of the disease. Such unusual presentation of GD prompted a differential diagnosis with more common forms of splenic rupture. We also discuss the disease process and future management options.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gaucher's disease; Spontaneous; Splenic rupture

Chen SM, Chen QH, Du WD. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3219-3222
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3219.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3219

摘要

戈谢病是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病. 我们描述了一个此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊患者. 1例37岁的男性, 以脾自发性破裂是唯一的症状而被确诊为戈谢病, 这种不寻常的表现应与更常见形式的自发性脾破裂相鉴别. 我们讨论疾病过程和补充对该疾病未来的管理资料.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
戈谢病(Gaucher's disease, GD)多见于儿童, 主要发病机制是体内编码β-葡萄糖脑苷脂酶的基因(位于1q21染色体)缺陷, 从而造成葡萄糖脑苷脂(glucerebrosidase, GBA)大量沉积于单核巨噬系统的溶酶体内.

同行评议者
李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

研发前沿
GD的突变有着高度可变性, 位于1q21染色体超过200个突变位点, 其中大多数属于单核酸替换, 并且突变类型与已知受影响家庭成员并无特定的联系, 早期发现, 早期酶替代治疗可以减少患者后期可能出现的并发症.

关键词: 戈谢病; 自发性; 脾破裂

核心提示: 戈谢病是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病. 此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊极少见, 病变可出现在任何组织器官, 主要是脾、肝、骨髓、大脑、破骨细胞等.

陈士明, 陈清华, 杜卫东. 戈谢病I型伴自发性脾破裂1例报告. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3219-3222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3219.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3219

0 引言

戈谢病(Gaucher's disease, GD)是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病(lysosomal storage disease, LSD)[1]. 此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊极少见[2,3]. 浙江中医药大学附属第一医院收治1例. 现结合国内外文献, 报告如下.

1 病例报告

患者男性, 37岁, 主诉 “左侧季肋部疼痛伴头晕、乏力12 h”于2014-09-06急诊入院. 入院前无明确外伤史, 无家族史. 既往有扩张性心肌病、左侧第10肋骨骨折史(具体不详). 查体: 中度贫血貌, 腹膨软, 左上腹轻度压痛, 无肌紧张、反跳痛, 移动性浊音(+), 肝肋下未及. 血常规+C反应蛋白(C-reaction protein, CRP): 白细胞(white blood cell, WBC)19.4×10^9/L, 中性粒细胞百分比89.9%, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)102 g/L. CT回示: (1)脾脏显示密度不均; (2)右肾小囊肿, 腹、盆腔积液; (3)肝脏正常大小(图1). 急诊穿刺抽出暗红色不凝血. 行急诊手术术中可见脾脏约10 cm×20 cm×5 cm大小, 上极脏面有一破裂口约7 cm×2 cm, 中极脏面有两处破裂口分别约6 cm×1 cm、2 cm×1 cm, 共吸出积血2500 mL. 病理诊断: 脾脏组织细胞增生性疾病(考虑GD). 特染: Perls(-)、网状纤维围绕细胞周围, PAS(+)(图2). 免疫组织化学(图3): CD68(+)、CD163(+)、CD14散在(+)、CD1a(-)、S-100(-)、CD35(-)、LCA(-)、CK广谱(-)、SMA(-)、EMA(-)、CD10(-)、MPO(+)、CD15散在(+)、CD30(-)、CD20(-)、CD79a(-)、PAX-5(-)、CD138(-)、κ(-)、λ少数(+)、CD117(-)、CD43(-)、CD3(-)、CD21(-)、CD23(-)、Vim(+). 骨髓象: 粒-巨细胞增生明显. 术后血小板高达1239×10^9/L, 行抗凝治疗, 术后恢复较好, 随访1.5年, 血小板恢复正常, 未出现其他相关症状.

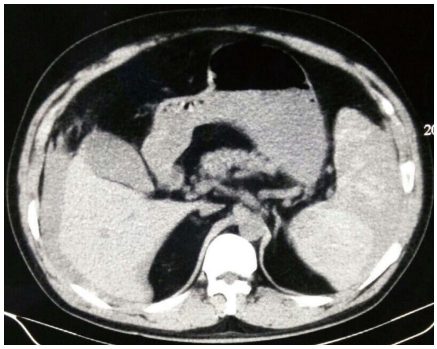


图 1 腹部增强CT. 脾脏密度不均匀, 腹、盆腔积液.

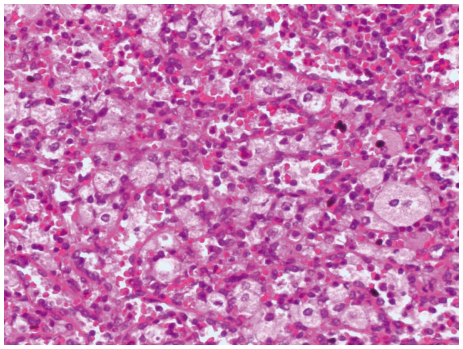


图 2 脾脏组织HE染色(×100). 脾脏白髓及红髓中弥漫性泡沫样细胞浸润, 核较小, 异型性不明显, 见广泛出血. PAS染色染色呈强阳性颗粒, 细胞质中可见纤维状物质.

2 结果

GD旧称高雪氏病. 1882年Gaucher首次描述本病, 1964年Brady等对本病进行了详细、系统的介绍. 临床上分为三种类型, 其中Ⅰ型最为常见, 多见于成人. Ⅱ型、Ⅲ型相对少见, 多见于儿童. 主要发病机制是体内编码β-葡萄糖脑苷脂酶的基因(位于1q21染色体)缺陷, 从而造成葡萄糖脑苷脂(glucerebrosidase, GBA)大量沉积于单核巨噬系统的溶酶体内[1]. 本病主要有以下2个临床特征: (1)早期无特异性表现, 进展可快可慢, 多数起病隐匿; (2)不明原因肝脾大或脾亢症状、三系减少, 偶有以骨痛甚而病理性骨折为首发症状, 病变可累及多个系统[1,2]. 目前本病主要从以下几个方面来诊断: (1)在骨髓或脾脏穿刺涂片中通过和细胞形态找到典型的戈谢细胞可作为本病的确诊依据; (2)测定β-葡萄糖脑苷脂酶(β-glucosidase, β-Glc)在单

相关报道
Biscay等报道过以髋关节炎为唯一症状的GD1型, 2013年Khan等报道1例患者因侵袭中耳而导致听力受损而被诊断Ⅰ型GD患者.

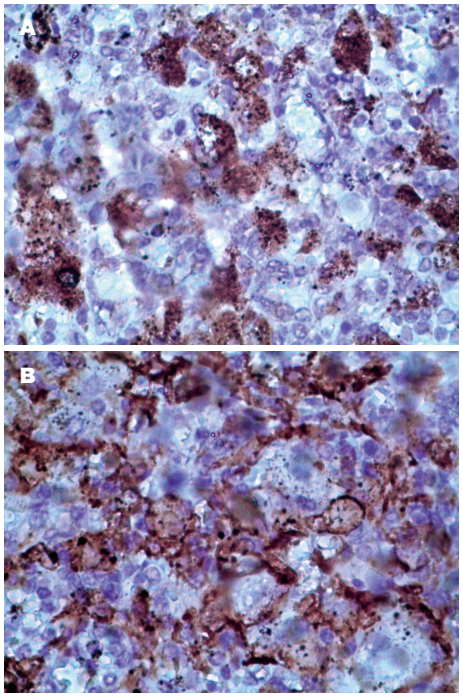


图 3　免疫组织化学染色(×40). A: CD68; B: CD163.

核巨噬细胞或是皮肤成纤维细胞的活性即分子酶学分析; (3)检测DNA中的基因变异位点. 临床上最常用的是第一种方法, 但本病极为罕见, 很容易误诊[1,3]. 注意与血液的恶性肿瘤、海蓝色组织细胞增生症等相鉴别, 这些疾病有着所谓的“假戈谢细胞”, 其细胞形态极其相似. 本例选用了PAS特染(+): 胞核为绿色, 胞质为深粉红色, 并可见镜下见纤维网状结构围绕细胞周围及少量细胞内, 并可见胞内较多的囊泡, 符合葡萄糖脑苷脂沉积的特点. 这与鞘磷脂沉积病大量特征性的板层小体有着明显的区别. 与国外Bogoeva等[4]及国内学者对GD超微结构的文献报道相一致. 另外本例选用26种单抗对戈谢细胞的免疫表型进行检测. 其中CD68(+)、CD168(+)、CD14散在(+)、CD15散在(+)、Vim(+)、MPO(+)证明了该细胞来源于单核巨噬系统细胞. 其中CD68是最可靠的单核巨噬细胞标志物. CD35(-)、LCA(-)、CD43(-)、CD3(-)排除了此种细胞T细胞源性. CK广谱(-)、EMA(-)排除了上皮细胞来源. CD10(-)、CD30(-)、CD20(-)、CD79a(-)、CD117(-)、CD21(-)、CD23(-)、PAX-5(-)、CD138(-)、κ(-)排除了B细胞源性. 从而在一定程度上排除了血液系统的恶性肿瘤. 国内外关于高雪氏细胞免疫表型的报道相当少见, 也没有统一的标准.

自发性脾破裂是无明确伤史而发生的脾脏突发性或隐匿性破裂, 1874年Atkinson首先描述. 自发性脾破裂少见,国内相关文献报道约占全部脾破裂的3%-4%. 主要发生于病理性脾脏[5,6]. 传染性疾病、脾占位性疾病、血液性疾病及结缔组织病等可导致脾脏病理性肿大, 脾包膜、髓质脆弱. 本例以自发性脾破裂、腹膜内出血为唯一的临床表现, 缺乏特征性的肝脾肿大、外围血系减少, 对于这种类似的患者就非常容易导致漏诊或诊断延迟. 国外相关文献也曾多有报道唯一症状突出的GD Ⅰ型, 例如Brisca等[7]报道过以髋关节炎为唯一症状的GD1型, Marcucci等[8]对于GD骨病进行系统的分析与研究. 这无疑对GD发病症状的异质性有着重要的临床意义. 有报道称不同的基因型有着不同的临床表现, 甚至有时相同的基因型, 病情轻重也可不同, 研究发现GD的突变有着高度可变性, 位于1q21染色体超过200个突变位点, 其中大多数属于单核酸替换, 并且突变类型与已知受影响家庭成员并无特定的联系, 病变可出现在任何组织器官, 主要是脾、肝、骨髓、大脑、破骨细胞等[1,9]. 2013年Khan等[10]报道1例患者因侵袭中耳而导致听力受损而被诊断Ⅰ型GD患者. 搜索文献发现仅1964年Bonucci等[3]报道了1例已被确诊的GD患者发生的自发性脾破裂. 这也强调了GD的临床表型的异质性. 本例虽以自发性脾破裂、出血而被确诊, 但未必是首发症状, 因为患者有扩张性心肌病以及左侧第10肋骨骨折史, 我们考虑是否与本病相关. 应给予临床足够重视.

3　参考文献

1 Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 37-50 [PMID: 25755533 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.005]
2 Schettino RA, De Luca F, Sgambati V. [Splenic rupture in a patient with Gaucher's disease]. *Rass Int Clin Ter* 1971; 51: 1378-1381 [PMID: 5140338]
3 Bonucci E, Piegaja D. Spontaneous rupture of the spleen in the course of occult gaucher's disease. *Arch Ital Anat Istol Patol* 1964; 38: 466-472 [PMID: 14302505]
4 Bogoeva B, Petrusevska G. Immunohistochemical and ultrastructural features of Gaucher's cells--five case reports. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 131-134 [PMID: 11852732]
5 Laseter T, McReynolds T. Spontaneous splenic rupture. *Mil Med* 2004; 169: 673-674 [PMID: 15379083]
6 Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously

创新盘点

1964年Bonucci等报道了1例已经发现为戈歇病的患者在疾病过程中伴发自发性脾破裂, 本文与其不同的因自发性脾破裂而诊断为GD, 另外患者既往有扩张性心肌病、左侧第10肋骨骨折史, 作者考虑是否有相关性.

名词解释

溶酶体贮积症: 是一组遗传性代谢疾病, 由于基因突变致溶酶体中有关酸性水解酶缺陷, 导致机体中相应的生物大分子不能正常降解而在溶酶体中贮积, 引起细胞组织器官功能的障碍.

同行评价

GD病例比较罕见, 对此病早期管理, 对改善患者后期生活质量及降低并发症几率有临床指导意义.

diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012; 12: 11 [PMID: 22889306 DOI: 10.1186/1471-227X-12-11]

7 Brisca G, Di Rocco M, Picco P, Damasio MB, Martini A. Coxarthritis as the presenting symptom of Gaucher disease type 1. *Arthritis* 2011; 2011: 361279 [PMID: 22046515 DOI: 10.1155/2011/361279]

8 Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C, Brandi ML. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 477-494 [PMID: 25377906 DOI: 10.1007/s00223-014-9923-y]

9 Machaczka M, Klimkowska M. Novel heterozygous c.798C>G and c.1040T>G mutations in the GBA1 gene are associated with a severe phenotype of Gaucher disease type 1. *Ann Hematol* 2014; 93: 1787-1789 [PMID: 24577513 DOI: 10.1007/s00277-014-2036-x]

10 Khan A, Stimpson P, Karmolinski A, Patel N. Middle-ear involvement in type I Gaucher's disease - a unique case. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 1226-1229 [PMID: 24300021 DOI: 10.1017/S002221511300252]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月18日; 24(20): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

金博 主任医师
中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

李玲 副教授
东南大学附属中大医院

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院

王从俊 副教授
上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

王富春 教授
长春中医药大学

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

严兴科 教授
甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周春祥 教授
南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

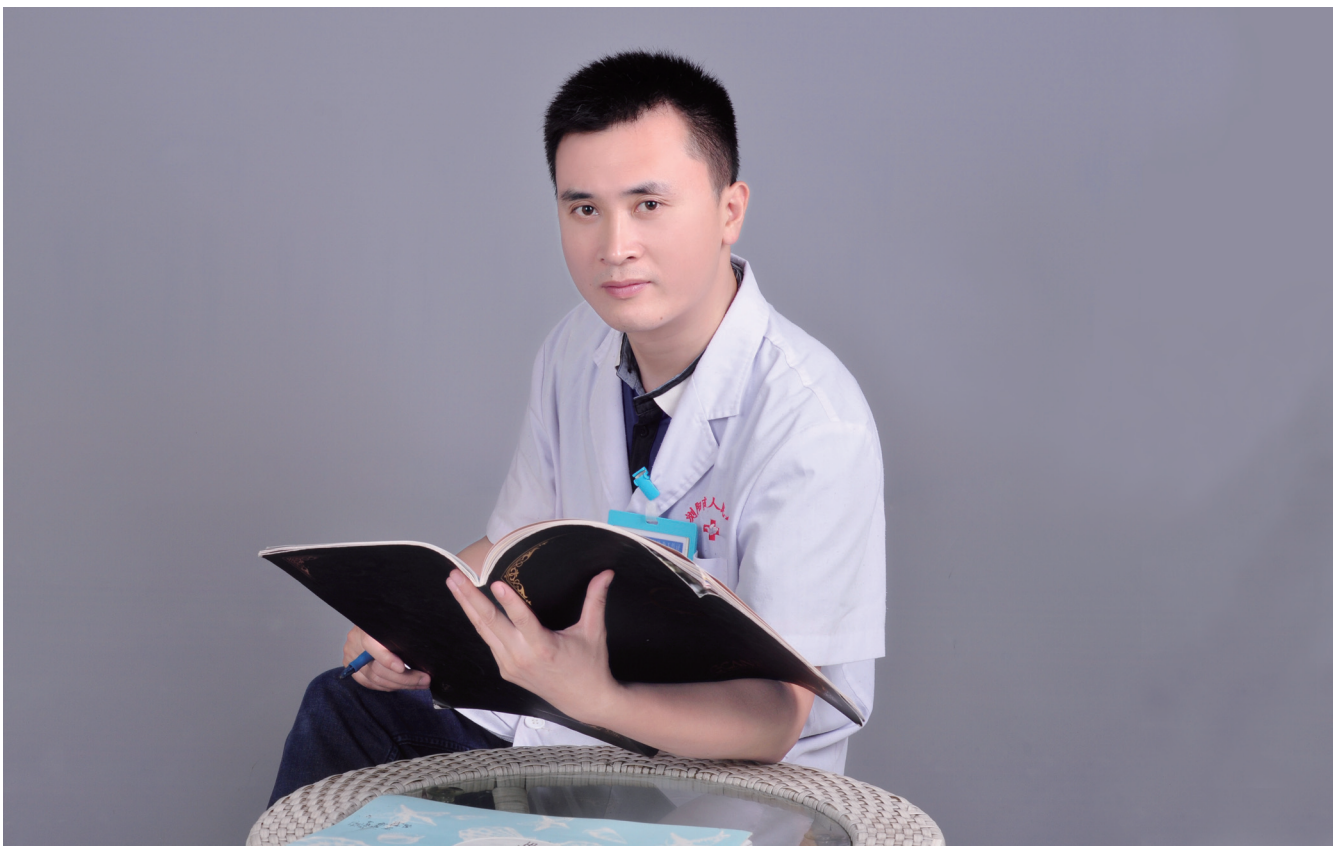
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 7 月 28 日　第 24 卷　第 21 期　(Volume 24 Number 21)



21/2016

ISSN 1009-3079
21>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年七月二十八日 第二十四卷 第二十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邳敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年7月28日 第24卷 第21期 (总第533期)

述评

3223 理念与实践结合-重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗

王军, 张彦军

3232 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景

寻权, 王宏, 何福

3238 低位直肠癌外科治疗现状与展望

魏东

3248 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚

3255 消化系肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系

高军, 高品

基础研究

3262 LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文廉, 万里新

临床研究

3270 侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析

朱明达, 殷红专, 苏琪

文献综述

3281 肠道菌群失调与自闭谱系障碍患者胃肠失调的关系研究进展

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩

临床经验

3288 胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲

3293 C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值

曾珺, 韩超群, 丁震

3299 血清PCT、CRP检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇

3304 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值

杨舒, 李杰

3309 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔

3314 粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值

李军, 吕愈敏

3319 老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素

刘申坤, 彭红

3325 长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3231　《世界华人消化杂志》正文要求
3261　《世界华人消化杂志》修回稿须知
3269　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3280　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3298　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3324　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家、长沙普外专业委员会青年委员、浏阳市普外专业委员会副主委. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊美国《*Surgical Endoscopy*》上发表专业论文20余篇. 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖两项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗, 以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-07-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents Volume 24 Number 21 July 28, 2016

EDITORIAL

3223 Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Wang J, Zhang YJ

3232 Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects

Xun Q, Wang H, He F

3238 Surgical treatment of low rectal cancer: Current status and future prospects

Wei D

3248 Role of stress and intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease

Wang SL, Zhao SB, Fang J, Ma D, Fu HY, Li ZS, Bai Y

3255 Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas

Gao J, Gao P

BASIC RESEARCH

3262 Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells

Tao HY, Qu ZY, Wei GM, Sheng J, Wang WL, Wan LX

CLINICAL RESEARCH

3270 Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China

Zhu MD, Yin HZ, Su Q

REVIEW

3281 Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders

Jiang CZ, Qin YY, Zhou SM, Pan YL, Yan XQ, Wang YB, Liang Y

CLINICAL PRACTICE

3288 Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases

Liu YB, Sun Y, Cai LY, Yuan QY, Liu F

3293 Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis

Zeng J, Han CQ, Ding Z

3299 Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis

Li YC, Hu WY, Li J, Luo HX, Zhou J, Chen CJ

3304 Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging

Yang S, Li J

3309 Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX

3314 Clinical value of PCR detection of cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease

Li J, Lv YM

3319 Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Liu SK, Peng H

3325 Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication

Jiang YH, Fu P, Zou XR

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 21 July 28, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery of Changsha Medical University Affiliated Liuyang Hospital, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3223

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3223-3231
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

理念与实践结合–重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗

王 军, 张彦军

王军, 张彦军, 河北医科大学第四医院放疗科 河北省石家庄市 050011

王军, 教授, 主任医师, 主要从事胸部肿瘤放射治疗基础与临床方向的研究.

作者贡献分布: 张彦军负责收集文献, 撰写论文; 王军负责审阅和修稿.

通讯作者: 王军, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市中山东路206号, 河北医科大学第四医院放疗科.
wangjunzr@163.com

收稿日期: 2016–03–21
修回日期: 2016–04–26
接受日期: 2016–05–03
在线出版日期: 2016–07–28

Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Jun Wang, Yan-Jun Zhang

Jun Wang, Yan-Jun Zhang, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Correspondence to: Jun Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 206 Zhongshan East Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. wangjunzr@163.com

Received: 2016-03-21
Revised: 2016-04-26
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

Abstract

The incidence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) is rising rapidly in recent years. The opinion that AEG is an independent disease different from squamous cell carcinoma of the esophagus and gastric adenocarcinoma has been accepted by more and more scholars. R0 resection with D2 lymph node dissection is the cornerstone of treatment, but surgical techniques remain controversial with particular uncertainty about the operation ways, appropriate resection extent about the esophagus and stomach, and lymphadenectomy sites. Neoadjuvant therapy has attracted increasing attention due to a high rate of relapse after resection and poor survival rate for most patients with advanced disease at diagnosis. Although clinical literature and meta-analyses show that neoadjuvant chemotherapy results in a significant survival benefit at 5 years for resectable locally advanced AEG, and preoperative chemoradiotherapy also should be as a standard treatment for AEG versus surgery alone, the optimal regimens of neoadjuvant therapy and comparisons between preoperative chemotherapy and chemoradiotherapy still need to be studied further.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Surgery; Neoadjuvant therapy

Wang J, Zhang YJ. Combination of concept and clinical practice - putting a high premium on neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3223-3231 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/

背景资料
近年来食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率在胃癌中所占比例超过了50%, AEG的预后较差, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受. 目前尚无专门针对AEG多学科证据.

同行评议者
刘国龙, 教授, 主任医师, 广东省广州市第一人民医院肿瘤科

研发前沿

AEG患者接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议.

full/v24/i21/3223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223

摘要

近年来食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率急剧上升, 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受. 手术切除是AEG获得根治性治疗的基石, 只有完整切除原发肿瘤及D2淋巴结清扫才能达到有效的治疗目的. 关于各型AEG根治术的手术径路、食管胃切除范围、淋巴结清扫范围等问题尚存在一些争议. 此外由于多数患者确诊时已处于局部进展期, 单纯手术治疗局部复发率高, 生存状况较差, 因此AEG的新辅助治疗受到较多关注. 目前相关临床研究显示新辅助化疗使AEG患者5年生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段应用于临床实践, 而有关新辅助治疗的最佳方式以及新辅助放化疗和新辅助化疗的疗效比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃结合部腺癌; 手术治疗; 新辅助治疗

核心提示: 食管胃结合部腺癌的手术治疗存在争议, 由于术后复发率较高, 其新辅助治疗受到较多关注. 目前研究显示新辅助化疗使患者生存获益, 新辅助放化疗亦可作为标准的治疗手段, 而新辅助治疗的最佳方式仍需要前瞻性临床研究.

王军, 张彦军. 理念与实践结合-重视食管胃结合部腺癌的新辅助治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3223-3231
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3223

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG)这一概念由德国学者Siewert等[1]在1987年首次提出, 将位于食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)上下5 cm范围内的腺癌统称为AEG, 并依据癌肿主体部位与齿状线的关系将AEG分为3型. Ⅰ型AEG即远端食管腺癌, 肿瘤中心位于EGJ上1-5 cm处, 产生背景为肠上皮化生、Barrett食管等; Ⅱ型为贲门癌, 肿瘤中心位于EGJ上1 cm至下2 cm范围; Ⅲ型为贲门下癌, 肿瘤位于EGJ下2-5 cm范围, 侵犯EGJ. 该分型为进行合理的外科治疗奠定了基础, 在世界范围内应用广泛[2-4]. 近年来AEG的发病率上升了300%, 在胃癌中所占比例超过了50%[5], AEG的预后较差, 5年生存率为38.7%-9.0%[6,7]. 其作为一类独立于食管癌、胃癌疾病的观点被越来越多的学者接受. 目前尚无专门针对AEG多学科证据, 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 可能成为今后的主流治疗, 但相关研究尚在起步阶段; 而NCCN指南推荐对于未行新辅助治疗的R0术后T3、T4期和/或N+患者应接受辅助放化疗, 以期改善患者预后, 但在诸多方面尚存在争议. 我们将从AEG的手术治疗现状及新辅助治疗等方面的研究综述如下.

1 手术治疗

手术切除是AEG获得根治性治疗的基石. AEG的手术径路可分为经胸和经腹两大类, 经胸径路包括右胸腹两切口(Ivor-Lewis径路)、左胸一切口、左胸腹联合切口(LTA组)三种, 经腹则主要采用经腹食管裂孔径路(abdominal-transhiatal approach, TH). 由于AEG解剖位置特殊, 手术入路、手术方式、淋巴结清扫范围等尚存在争议.

1.1 根治度 有研究[8,9]对比了接受不同程度切除的AEG患者长期生存情况, R0(切缘无癌细胞, 完整切除)组的5年生存率43%-49%, R1(镜下见切缘有癌细胞)组5年生存率0%-11%, R2(肉眼可见切缘癌细胞)组5年生存率0%-4%, R0较R1、R2切除使患者有更好的生存获益. 此外淋巴结清扫彻底与否是食管胃结合部腺癌治疗的关键. 日本胃癌研究学会根据解剖部位对淋巴结进行分类, N1指胃小弯侧(第1、3、5站)和胃大弯侧(第2、4、6站)的胃周淋巴结; N2指胃左动脉旁淋巴结(第7站)、肝总动脉旁淋巴结(第8站)、腹腔动脉旁淋巴结(第9站)和脾动脉旁淋巴结(第10、11站). D0切除是指N1站淋巴结没有完全清除, D1切除是指同时包括大、小网膜和N1站淋巴结的胃切除,

D2切除是指同时包括网膜、横结肠系膜前叶和N2淋巴结的胃切除. 对于近端胃癌, 还要求进行脾切除、远端胰腺切除以切除第10站和11站淋巴结.

1.2 Siewert Ⅰ型AEG外科治疗 Siewert Ⅰ型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. 由于食管切缘阳性是影响预后的重要因素, 有些学者认为应尽量多地切除食管, 甚至要求上切缘距离癌肿8-10 cm以上. 目前普遍认同的观点是Ⅰ型AEG根治术中上切缘至少应达到5 cm以上[10]. 荷兰的Ⅲ期临床试验将Siewert Ⅰ、Ⅱ型的患者分为右胸腹两切口径路和TH径路组[6], 结果显示对于Siewert Ⅰ型患者, 经胸径路组5年存活率为51%, TH径路组为37%, 经胸径路组虽然提高了14%, 但差异没有统计学意义. 其他报道甚至包括前瞻性研究也未能显示经胸径路比TH径路有明确的生存优势[11,12]. 但经胸径路可以充分清扫纵隔淋巴结, 只要患者能够耐受手术, 有学者认为右胸腹两切口径路是治疗Siewert Ⅰ型AEG的最佳手术方式[13]. 亚组分析经食管裂孔行食管切除可以减少术后并发症[14], 但是淋巴结清扫比较困难, 所以此术式仅对于早期Ⅰ型肿瘤患者, 或者有合并症, 手术耐受力差的患者. 由于Siewert Ⅰ型解剖学位置较高, 淋巴结转移率也以No. 110, 111, 112, 20, 1, 2, 3a, 3b, 4sa, 4sb, 7淋巴结为高, 故手术时需彻底清扫这些淋巴结; 而No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 5, 6, 19淋巴结则较少发生转移, 手术时可根据探查结果、淋巴结有无增大而决定是否清扫. Siewert Ⅰ型的淋巴结清扫范围为食管旁、隆突下、右支气管旁、后纵隔以及膈肌食管裂孔周围的淋巴结, 对于是否需要进行腹腔D2淋巴结清扫, 荷兰的临床研究(Dutchtrials)对经胸入路手术同时行腹腔D2淋巴结清扫的患者是否受益结论并不确定.

1.3 Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG的外科治疗 Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫[14]. 日本的Ⅲ期临床试验(JCOG 9502)[7]研究了Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG, 结果显示与经腹食管裂孔径路相比, 右胸腹两切口方式没有提高5年生存率, 且手术风险增大; 但对于食管浸润范围在3 cm以内的Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG, TH组术后总生存时间、无瘤生存时间和5年生存率均明显优于LTA组. 基于该项研究结果, TH径路作为Ⅱ、Ⅲ型AEG首选手术径路已被多数学者所接受. 若肿瘤浸润食管3 cm以上且可根治切除, 伴胸段食管浸润的Ⅱ型AEG, 术前或术中判断经TH径路难以达到R0切除者, 则应选择经胸径路行食管次全切除加近端胃切除术[15]. Ⅱ、Ⅲ型AEG原则上按照胃上部癌的手术规范确定淋巴结清扫范围(D1-D2术), 癌肿浸润食管者应考虑同时清扫后下纵隔、食管裂孔和膈下淋巴结, 原则上不行上纵隔淋巴结清扫. Ⅱ、Ⅲ型AEG根治术中食管切除范围多参照胃癌根治术的原则确定其上切缘距离, T1肿瘤应确保2 cm以上的切缘, T2以上肿瘤上切缘应达到局限型病变在3 cm以上, 浸润型病变5 cm以上. 由于食管胃结合部独特的淋巴结转移规律, 对伴有食管浸润者在确保安全吻合的前提下应切除足够长的食管, 原则上上切缘应达5 cm以上, 若肿瘤主体位置高, 上切缘不足5 cm, 则应作快速病理检查排除切缘阳性可能.

除手术径路和切缘范围外, Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG是否需行全胃切除尚未统一认识. 有学者认为近端胃切除术可能会影响根治手术的彻底性, 并影响部分患者的预后. 如Kim等[16]研究共入组147例近端胃癌患者, 其中104例患者行全胃切除术, 43例患者行近端胃切除术. 全胃切除组患者复发率为4.8%, 近端胃切除术组患者复发率为39.5%; 对于Ⅲ和Ⅳ期胃癌患者全胃切除组患者的5年生存率高于近端胃切除术组患者. 2010年第3版日本胃癌治疗指南明确指出可根治切除的近端胃癌, T2以上或cN(+)癌肿的标准术式应是全胃切除术, 对于cN0的T1期癌肿可行近端胃切除术, 但需保留远侧1/2以上的胃以考虑其正常的生理功能的保留. Yamashita等[17]报道225例Siewert Ⅱ型患者, 结果显示No. 1淋巴结转移率最高为38.2%, No. 3为35.1%, No. 2为23.1%, No. 7为20.9%, No. 11、9、8a淋巴结也分别有25、23、14例阳性患者. 当阳性淋巴结数为0和1-2个时, 其5年存活率分别为76.6%和62.3%, 而阳性淋巴结数>3个时, 其5年生存率只有22.4%. 因此对于Siewert Ⅱ型患者, 作者认为淋巴结清扫范围应至少包括

创新盘点

既往对于AEG的研究不是包括在食管癌就是包括在胃癌的研究中, 目前尚无专门针对AEG多学科证据, 也无专门针对AEG这个独特疾病的归纳和总结. 但对于可切除的胃癌患者(包含AEG患者)接受术前放化疗的获益价值趋向明确, 在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要.

应用要点

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是治疗基石, Siewert Ⅰ型AEG, 其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于食管鳞癌. Siewert Ⅱ、Ⅲ型AEG其生物学行为和淋巴结转移方式更接近于胃癌, 多主张行经腹食管裂孔径路的扩大全胃切除术, 即全胃切除联合远端食管切除, 联合腹腔D2淋巴结清扫. 新辅助化疗能够使包括AEG在内的胃癌患者获益, 新辅助化放疗可以使患者获得较好的病理缓解率, 治疗价值较为明确, 但新辅助放化疗与新辅助化疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据.

No. 1、2、3a、3b、4sa、4sb、7、8a、9、11 p淋巴结, 而其余区域淋巴结的清扫与否则应根据术中是否发现有肿大淋巴结等具体情况而定, 且这些部位的阳性淋巴结数目与预后显著相关. 陈希等[18]报道126例Siewert Ⅱ和Ⅲ型患者, 结果显示Ⅲ型AEG患者在1、2、3、7、8a、4sb、11、组淋巴结转移为主, 其淋巴结转移率>20%; 其次为第9、10组淋巴结转移, 转移率分别为19.7%、16.9%. 而Ⅱ型AEG患者第4sa、4sb、4d、5、6、10、11组淋巴结转移率低于Ⅲ型AEG患者(P<0.05). 我们组分析393例食管胃结合部腺癌患者的病理资料[19], 结果显示Siewert Ⅱ型和Ⅲ型有着相似的淋巴结转移规律, 在贲门(No. 1、2)、胃小弯(No. 3)、胃左动脉(No. 7)、脾动脉(No. 11)、脾门旁(No. 10)、肠系膜根部(No. 14)及腹主动脉旁(No. 16)淋巴结转移度分别为36.7%和36.7%、40.3%和36.0%、35.4%和46.2%、50.0%和36.0%、54.5%和46.8%、0%和46.7%、50.0%和40.9%; 在腹腔动脉(9组)淋巴结转移度分别为20.0%和26.1%, 上述区域是出现淋巴结转移的高危区域, 应引起临床重视.

2 新辅助治疗

新辅助治疗包括术前放疗、术前化疗或新辅助放化疗等方式, 理论上讲新辅助治疗具有较为明显的优势, 通过缩小原发肿瘤体积以提高R0切除率从而提高局控率; 并能够更早的干预微转移病灶, 改变肿瘤细胞的生物学行为; 可降低在手术操作中的局部和远处播散. 但该治疗策略的风险在于治疗的过程中肿瘤可能进展, 此外由于化疗或放疗的治疗毒性, 手术治疗可能被延期甚至失去, 从而减少了行根治性切除的机会.

2.1 *新辅助放疗* 关于AEG新辅助放疗的探索已有10余年的历史. Zhang等[20]报道370例AEG患者, 随机分为术前放疗组[171例, DT 40Gy/(20f•4W)]和单纯手术组(199例), 结果显示术前放疗可使手术切除率明显提高(89.5% *vs* 79.4%, P<0.01), 淋巴结阳性率降低(64.3% *vs* 84.9%, P<0.001), 生存获益显著(10年生存率19.75% *vs* 13.30%; P = 0.0094); 其局部复发率、淋巴结转移率及远处转移率均有所下降. Meta分析[21]亦显示术前放疗能够提高胃癌术后5年总生存率(RR = 1.39, 95%CI: 1.13-1.73). 2009年EORTC专家共识推荐AEG新辅助放疗处方剂量为45Gy/(25f•5W), 放疗技术采用3D-CRT或者IMRT技术, 并对靶区勾画范围有了相对较为具体的建议[22].

2.2 *新辅助化疗* 多数资料显示新辅助化疗使可切除的食管癌和胃癌患者患者获益[23-25], 但专门研究AEG临床试验较少, 多数包含在食管癌和胃癌的研究中.

美国INT-0113研究[26,27]关于食管癌新辅助化疗的研究是阴性结果. 467例食管癌患者随机分为术前化疗组和单纯手术组, 其中包括54%的下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 不包括近端胃癌. 术前化疗组采用3周期化疗(顺铂100 mg/m^2 d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m^2 d1-d5), 术后再辅助化疗2周期. 术前化疗组的病理完全缓解率很低(2.5%), 中位生存期和3年生存率分别为14.9 mo和23%, 而单纯手术组分别为16.1 mo和26%, 组间无明显差异. 两组患者R0切除率均为60%, 总复发率为57%, 5年生存率亦相近. 该研究结果显示新辅助化疗并不能给患者带来生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗多数患者没有完成术后的2周期化疗(52%患者完成1周期, 38%患者完成2周期), 且术前化疗病理完全缓解率低有关. 而英国MRC OEO2研究[23,28]共入组802例食管癌患者, 其中66%为食管下段腺癌和贲门癌, 随机分为术前化疗组(顺铂80 mg/m^2 d1; 氟尿嘧啶1000 mg/m^2 d1-d4, 共2周期)和单纯手术组, 结果显示术前化疗组较单纯手术组显著提高了R0+R1切除率(60% *vs* 54%, P<0.001), 且中位生存期和5年生存率亦均有所提高(16.8 mo *vs* 13.3 mo, P = 0.03; 23% *vs* 17%, P = 0.03), 显示新辅助化疗能使患者获益, 而术前化疗亦未增加围手术期死亡率和术后并发症. 上述两个研究的结论有所不同, 分析可能与INT-0113研究中顺铂剂量较高, 且术前化疗时间长, 病理完全缓解率低, 影响了手术的完成以及研究本身未进行严格分期和人种差异有关.

奠定胃癌围手术期化疗地位的是英国MAGIC研究[24], 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者所占比例较低(26%). 503例胃癌患者随机分为围手术期化疗组和单纯手术组. 尽管仅有55%的患者完成了术后辅助治疗, 但

围手术期化疗组R0切除率为79%, 显著高于单纯手术组的69%(P = 0.018), 且围手术期化疗组显著缩小了肿瘤体积, 减少淋巴结转移并降低了局部和远处复发率. 无病生存率和5年生存率围手术期化疗组亦显著高于单纯手术组(30% *vs* 17%, P<0.001和36% *vs* 23%, P = 0.009). 该研究中尽管AEG所占比例较低, 但AEG与其他部位腺癌的治疗效果相比未见明显差异. 与MAGIC研究人群不同, FFCD-9703研究[25]共纳入224例胃癌患者, 但下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者高达75%, 随机分为术前化疗组和单纯手术组. 术前化疗组采用顺铂+氟尿嘧啶两药联合方案(术前2-3周期, 术后3-4周期), 结果显示单纯手术组5年无病生存率和总生存率分别为19%和24%, 而术前辅助化疗组达到34%和38%(P = 0.003、0.02), 且术前化疗组较单纯手术组的R0切除率明显提高(87% *vs* 74%, P = 0.04), 该研究表明术前新辅助化疗可以使包括AEG在内的胃癌患者获益. 尽管两项有关胃癌新辅助化疗的大型研究结论相似, 但MAGIC研究手术根治性率较低, 且所报道的D2切除率比目前公认的范围要小, 局部复发率高达40%. 两项研究中在对照组5年生存率相似的情况下, FFCD-9703研究中两药方案与MAGIC研究三药联合的化疗方案比较5年生存率相近, 这一结果是否与入组患者的AEG所占比例不同有关, 值得进一步探讨.

Ronellenfitsch等[29]对14个包括AEG在内的随机研究共2422例食管胃结合部腺癌患者进行荟萃分析, 该分析拥有8个随机对照研究包括1049(43.3%)患者的具体生存数据. 结果显示术前化疗组使食管胃结合部腺癌患者5年生存绝对获益10%(HR = 0.81; 95%CI: 0.73-0.89, P<0.0001). 因此从上述资料看, 新辅助化疗可以使AEG患者生存获益的证据较为充分, 但新辅助化疗的应用指征、联合方案, 术前化疗最佳周期数、化疗剂量以及术后是否仍需进行辅助化疗等, 联合靶向治疗疗效如何, 仍需要高质量的前瞻性临床试验予以深入研究.

2.3 *新辅助放化疗* 新辅助化放疗是当前AEG的研究热点之一, Fiorica等[30]的荟萃分析显示新辅助放化疗可以使食管癌患者生存获益. 在CROSS研究[31,32]结果出现之前, 与AEG有关的新辅助化放疗价值的前瞻性随机研究结论尚未统一, 如Walsh等[33]和CALBG 9781[34]的研究结果虽显示新辅助放化疗使AEG患者生存获益, 而Urba等[35]和Burmeister等[36]报道的新辅助放化疗并未使AEG患者获益, 但上述研究本身存在不足.

Walsh等[33]研究共入组113例食管腺癌患者, 随机分为术前化放组(58例)和单纯手术组(55例), 其中41%为贲门或下段食管腺癌. 术前化放疗组采用2周期化疗, 具体为氟尿嘧啶15 mg/kg, d1-d5, 30-35; 顺铂75 mg/m^2, d7、37, 同期放疗40 Gy/15次, d1-d19. 结果显示术前化放疗组3年生存率和中位生存期分别为32%和16 mo, 显著高于单纯手术组的6%和11 mo(P = 0.01). 且术前化放组病理完全缓解率为22%, 术后病理淋巴结转移率也有显著降低(25% *vs* 82%, P = 0.001). 但该研究报道单纯手术组的3年生存率仅为6%, 与多数文献报道的30%-40%的5年生存率不相符, 因此术前放化组较单纯手术3年总生存率26%的生存获益一直备受争议. CALBG 9781研究[34]比较了食管癌患者术前放化疗与单纯手术的疗效, 其中75%下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌, 术前放化组采用顺铂100 mg/m^2 d1+氟尿嘧啶1000 mg/m^2 d1-d4, d1, 5 wk, 同步放疗50.4 Gy/28次. 原计划入组475例, 但由于入组速度较慢试验提前关闭, 仅入组了56例患者, 结果显示术前化放疗组合较单纯手术组的中位生存期优势明显(54 mo *vs* 21 mo, P = 0.002), 5年生存率显著提高(39% *vs* 16%, P = 0.005). 虽然该研究的结果与Walsh等[33]的报道相一致, 但该试验入组病例数少, 说服力不足.

Urba等[35]纳入100例患者食管癌, 此研究主要包括下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌患者(75%), 随机分为术前化放组和单纯手术组. 术前化放组采用顺铂、氟尿嘧啶和长春新碱三药联合, 同时联合放疗45 Gy/30次, 3 wk, 1.5 Gy×2次/d. 与Walsh等[33]的报道一致是这两项研究术前新辅助放化组患者都有>90%的R0切除率, 而Urba等[35]研究中术前放化组患者病理完全缓解率达28%, 局部复发率仅为19%, 显著低于单纯手术组的42%(P = 0.0002). 但术前放化组的局控优势并未转化为生存的获益, 术前化放组和单纯手术组的中位生存期分别为17.6 mo和16.9 mo, 3年生存率分别为30%和

同行评价
本文逻辑性良好, 有一定的临床参考价值.

16%, 组间差异不显著(P = 0.18). 由于两组远处转移率都约为60%, 提示应重视全身治疗. Burmeister报道[36]256例患者, 其中62%为下段食管腺癌和跨越齿线的腺癌. 术前化放组给予1周期化疗(顺铂80 mg/m^2 d1+氟尿嘧啶800 mg/m^2 d1-d4)并同期放疗(35 Gy/15次). 术前化放组中位生存期为21 mo, 与单纯手术组18 mo相比无明显生存获益, 分析原因可能与新辅助化疗周期数较少及放疗照射剂量偏低有关. 因此上述四项随机对照研究各自存在问题, 主要包括无术前超声内镜的详细分期, 入组病例数少, 术前放化疗剂量不足, AEG所占比例不等, 以及术后全身性治疗重视程度不够等.

CROSS研究[31,32]为AEG的新辅助放化疗提供了有力的证据, 研究入组363例食管癌患者, 82%的患者为食管下段腺癌和跨越齿线的腺癌, 随机分为术前放化组和单纯手术组. 术前放化组采用每周卡铂与紫杉醇方案, 共5 wk, 同期联合放疗, 照射剂量为41.4 Gy/23次. 结果显示的R0切除率为92.3%, 显著高于单纯手术组的67.0%(P<0.002); 而淋巴结转移率明显降低(75% *vs* 31%, P<0.001). 术前放化组中位生存期和3年生存率分别为49 mo和59%, 显著高于单纯手术组的26 mo和48%. 在后续的报道中, 术前同步放化疗患者病理完全缓解率鳞癌患者高达49%, 腺癌患者为23%.

有关AEG新辅助放化疗的价值也有荟萃分析结果. Kumagai等[37]纳入8项包括CROSS研究在内的胃癌或食管胃结合部腺癌随机对照研究, 结果表明新辅助化放疗与单纯手术相比, 患者生存获益明显(HR = 0.75, 95%CI: 0.65-0.86, P<0.001). 通过上述循证医学证据, 基本可以认为AEG新辅助放化疗可作为标准的治疗手段应用于临床实践.

2.4 *新辅助放化疗与新辅助化疗* 由于荟萃分析提示新辅助放化疗和新辅助化疗均对AEG患者获益, 那何种新辅助治疗方式为佳临床研究并不多见. 第一个专门针对于此项研究的临床试验进展并不顺利, 但值得一提的是该研究入组人群均为AEG患者, 即去除了食管癌和胃体癌等其他部位肿瘤的混杂因素[38]. 研究拟入组354例AEG患者, 但因进行困难仅有126例患者纳入研究. 患者随机分为新辅助化疗(A组)和诱导化疗+同步放化疗后手术组(B组), 同步放疗剂量较低为30 Gy/15次. 研究显示两组患者R0切除率虽相似(70%), 但新辅助放化组病理完全缓解率为16%, 高于新辅助化疗组的2%(P = 0.03); 且淋巴结阴性率亦高于新辅助化疗组(64% *vs* 37%, P = 0.01). 新辅助放化疗组的3年总生存率和中位生存期有高于新辅助化疗组的趋势(48% *vs* 28%, 33 mo *vs* 21 mo, P = 0.07), 但术后病死率略高(10% *vs* 4%, P = 0.26). 虽然该项研究未达到预计目的, 病理完全缓解率和淋巴结阴性率的提高仍提示新辅助放化疗是AEG患者有价值也是很有潜力的治疗策略, 但由于照射剂量偏低, 术前放化组的病理完全缓解率仍低于20%. Burmeister等[39] II期临床试验共入组75例食管癌和AEG患者, 随机分为术前放化组和术前化疗组. 结果显示术前放化组病理缓解率有显著提高(31% *vs* 8%, P = 0.01), 但中位生存期和无病生存期术前放化疗组为26 mo和32 mo, 与术前化疗组的14 mo和29 mo相比差异不显著(P = 0.37、0.83). 上述两项研究虽然放疗剂量均为30 Gy, 但病理完全缓解率相差较大分析其主要原因可能是Burmeister等[39]研究中多数为食管癌患者, AEG仅为15例(20%), 而Stahl等[38]研究则全部为AEG患者(在CROSS研究中我们明显看到鳞癌和腺癌对新辅助放化疗病理反应率的显著差别). 在前述Kumagai等[37]荟萃分析中, 作者将上述两组资料合并进行分析, 仍未得出术前放化疗优于术前化疗的结论, 因此对于新辅助放化疗和新辅助化疗的比较仍需要更多前瞻性临床研究数据, 在综合考虑患者耐受性的同时, 为达到较高的病理完全缓解率, 建议照射剂量适当提高.

3 结论

当前, AEG的治疗策略面临巨大的挑战, 根治性手术是AEG患者治愈的主要手段, 在R0基础上的D2淋巴结清扫虽是标准术式, 但多项临床研究及尸检结果显示AEG仍有较高的局部-区域复发和远处转移的发生率. 因此在D2手术基础上, 进一步探索包括手术在内的综合治疗模式尤其是新辅助治疗对于局部进展期AEG来说显得尤为重要. 目前新辅助治疗依然有许多问题需要高质量的临床试验来回答, 如新辅助放化疗的指征和方案选择、哪一类患者更能

从新辅助放化疗可以获益等, 如何针对患者的病理分期、分子标志物、不同Siewert分型等进行个体化治疗策略等仍是我们亟待回答的问题.

4 参考文献

1 Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58: 25-32 [PMID: 3829805]

2 Yuasa N, Miyake H, Yamada T, Ebata T, Nimura Y, Hattori T. Clinicopathologic comparison of Siewert type II and III adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 2006; 30: 364-371 [PMID: 16485063 DOI: 10.1007/s00268-005-0434-x]

3 Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, Tsuburaya A, Kobayashi O. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009; 33: 95-103 [PMID: 18958523 DOI: 10.1007/s00268-008-9740-4]

4 Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophagogastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146; discussion 146 [PMID: 15895452 DOI: 10.1002/jso.20218]

5 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]

6 Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, Ten Kate FJ, Obertop H, Tilanus HW, van Lanschot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992-1000; discussion 1000-1001 [PMID: 18043101 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c4037]

7 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, Nashimoto A, Hiratsuka M. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 644-651 [PMID: 16887481 DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5]

8 Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353-361 [PMID: 10973385 DOI: 10.1097/00000658-200009000-00007]

9 Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 751-764 [PMID: 17030271 DOI: 10.1016/j.soc.2006.07.015]

10 Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg* 2007; 246: 1-8 [PMID: 17592282 DOI: 10.1097/01.sla.0000255563.65157.d2]

11 Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95: 260-269 [PMID: 17249275]

12 Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 306-313 [PMID: 11465217 DOI: 10.1016/S0003-4975(00)02570-4]

13 von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6608-6613 [PMID: 17075972 DOI: 10.3748/wjg.v12.i41.6608]

14 Sauvanet A, Mariette C, Thomas P, Lozac'h P, Segol P, Tiret E, Delpero JR, Collet D, Leborgne J, Pradère B, Bourgeon A, Triboulet JP. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 253-262 [PMID: 16038824 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.002]

15 Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 125-131 [PMID: 10449684]

16 Kim JH, Park SS, Kim J, Boo YJ, Kim SJ, Mok YJ, Kim CS. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach. *World J Surg* 2006; 30: 1870-1876; discussion 1870-1876; [PMID: 16957826]

17 Yamashita H, Katai H, Morita S, Saka M, Taniguchi H, Fukagawa T. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 274-280 [PMID: 21772128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182263911]

18 陈希, 胡祥, 曹亮. siewertⅡ型和Ⅲ型食管胃结合部腺癌的淋巴结转移规律. 中华消化外科杂志 2014; 13: 115-119

19 王军, 张彦军, 刘青, 郭银, 李娜, 武亚晶, 王祎, 曹峰, 景绍武, 杨从容. 食管胃结合部腺癌淋巴结转移规律对根治性放疗靶区勾画参考. 中华放射肿瘤学杂志 2015; 24: 367-370

20 Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934 [PMID: 9869212 DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00280-6]

21 Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, D'Angelo E, Dinapoli N, Nicolotti N, Valentini C, La Torre G. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 176-183 [PMID: 19586672 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.06.014]

22 Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, Maingon P, Haustermans K, Bosset JF, Gulyban A,

Poortmans P, Collette L, Kuten A. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92: 164-175 [PMID: 19375186 DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.018]

23 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067 [PMID: 19770374 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083]

24 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]

25 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]

26 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1979-1984 [PMID: 9869669 DOI: 10.1056/NEJM199812313392704]

27 Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3719-3725 [PMID: 17704421]

28 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733 [PMID: 12049861]

29 Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3149-3158 [PMID: 23800671 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029]

30 Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxì A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-930 [PMID: 15194636]

31 van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, van Dekken H, Wijnhoven BP, Tilanus HW, Richel DJ, Busch OR, Bartelsman JF, Koning CC, Offerhaus GJ, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg* 2008; 8: 21 [PMID: 19036143 DOI: 10.1186/1471-2482-8-21]

32 Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, van Laarhoven HW, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, Ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090-1098 [PMID: 26254683 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6]

33 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467 [PMID: 8672151 DOI: 10.1056/NEJM199608153350702]

34 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]

35 Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 305-313 [PMID: 11208820]

36 Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 659-668 [PMID: 16129366 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6]

37 Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, Ye W, Lundell L, Schuhmacher C, Mauer M, Burmeister BH, Thomas JM, Stahl M, Nilsson M. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 282-294 [PMID: 25491892 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.11.039]

38 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N,

Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]

39 Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47: 354-360 [PMID: 21084184 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3232

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3232-3237
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景

寻 权, 王 宏, 何 福

背景资料
临床上对慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)、胰腺癌的治疗效果一直欠佳, 对急性重症胰腺炎患者, 也有较高的死亡率. 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在大量实验的基础上, 对胰腺疾病具有一定的治疗效果, 可能也是胰腺疾病治疗方面新的曙光.

寻权, 王宏, 何福, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科 湖南省浏阳市 410300

王宏, 副教授, 副主任医师, 主要从事肝胆胰外科的临床和基础研究.

作者贡献分布: 本文由王宏和寻权共同完成, 两人贡献分布均等; 何福审校.

通讯作者: 王宏, 副教授, 副主任医师, 410300, 湖南省浏阳市人民中路119号, 长沙医学院附属浏阳医院肝胆胰外科.
317209130@qq.com
电话: 0731-83605762

收稿日期: 2016-03-29
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects

Quan Xun, Hong Wang, Fu He

Quan Xun, Hong Wang, Fu He, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Hong Wang, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang Hospital Affiliated to Changsha Medical University, 119 Renmin Middle Road, Liuyang 410300, Hu'nan Province, China. 317209130@qq.com

Received: 2016-03-29
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

同行评议者
谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

Abstract

The incidence of pancreatic diseases is increasing year by year. Current treatments for pancreatic diseases are mainly symptomatic, and the research on the repair and restoration of function of the pancreatic cells progresses slowly. Stem cells have been widely used in the treatment of diseases in recent years because of their ability of multi-directional differentiation and repair of cell damage caused by disease and injury. Numerous studies confirm that pancreatic stem cells after transplantation can differentiate into pancreatic cells and play an important role in the recovery of external secretory function and repair of the damaged pancreatic cells. Particularly, both *in vivo* and *in vitro* studies show that bone marrow mesenchymal stem cells have achieved remarkable results in the treatment of pancreatic diseases, laying a theoretical and practical basis for clinical treatment of pancreatic diseases with stem cells. This article outlines the progress in treatment of acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer with bone marrow mesenchymal stem cells, demonstrating that stem cells are expected to become one of new methods for the treatment of pancreatic diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bone marrow mesenchymal stem cells; Stem cell transplantation; Pancreatic diseases

Xun Q, Wang H, He F. Bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of pancreatic diseases: Research status and prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3232-3237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3232

摘要

胰腺疾病的发病率逐年增加, 目前针对胰腺疾病治疗以控制临床症状为主, 但胰腺细胞损伤修复及功能恢复研究进展缓慢. 目前干细胞因其多向分化增殖和对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能, 近年在疾病治疗方面应用广泛. 已有大量实验证实, 胰腺干细胞在移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 尤其是骨髓间充质干细胞, 在治疗胰腺疾病方面的体内外研究成果显著, 为干细胞治疗应用于胰腺疾病的临床治疗奠定了理论和实践基础. 本文概述该细胞在急慢性胰腺炎及胰腺癌的研究进展及不足, 证实了干细胞有望成为治疗胰腺疾病新方法之一.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骨髓间充质干细胞; 干细胞移植; 胰腺疾病

核心提示: 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植后能分化胰腺功能细胞, 在胰腺内、外分泌功能恢复及胰腺细胞损伤修复中扮演重要作用. 同时BMSCs可减轻急性胰腺炎大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 移植入胰腺癌体内后, 可强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移. BMSCs在腺疾病治疗中具有重要的理论基础和实验基础.

寻权, 王宏, 何福. 骨髓间充质干细胞治疗胰腺疾病研究现状与前景. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3232-3237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3232.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3232

0 引言

随着科技水平进步, 干细胞移植已经成为医学研究热点之一. 而胰腺干细胞移植近年来在胰腺疾病治疗研究中也越来越引起众多学者重视[1-3]. 胰腺干细胞移植后能分化成胰腺功能细胞, 其在胰腺内、外分泌功能恢复和胰腺细胞损伤修复中扮演着重要作用. 干细胞是一类具有自我更新和多向分化增殖能力的原始细胞, 能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 既具有生理性的更新能力, 又对损伤与疾病导致的反应有修复功能[4-10]. 研究[11]表明, 胰腺相关干细胞有骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 、胰源性干细胞、神经源性干细胞、成体小肝细胞、肠源性干细胞等, 这些干细胞在体内、外实验中均证实可以诱导分化成为胰腺干细胞, 且各类细胞的分离、纯化、移植途径及剂量均有大量报道, 这也为胰腺干细胞应用于胰腺治疗提供了细胞学基础. 目前BMSCs在胰腺疾病治疗方面成果显著[12-14], 本文主要阐述了近年BMSCs在治疗胰腺疾病方面的体内、外研究成果, 希望BMSCs移植能成为临床治疗胰腺疾病的一种新方法.

1 BMSCs与慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)为多病因所致的胰腺实质细胞纤维化, 继发胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病和胰管高压所致症状. 最终导致胰腺内、外分泌功能永久性丧失. 其基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张及胰管结石等改变. CP治疗非常复杂, 不同治疗手段各有利弊[15,16]. 目前CP的治疗主要着眼于缓解慢性顽固性腹痛, 解除胰管梗阻, 改善胰腺内外分泌功能及并发症的控制, 保护和改善残存的胰腺功能. 手术对缓解CP患者顽固性疼痛效果较好, 但对内外分泌功能不全的效果欠佳, 长期病死率仍较高, 临床常疗效欠佳. 实际上很多CP患者胰腺呈弥漫性慢性炎症病变, 并不适合手术治疗, 因此, 寻找能够延迟或预防胰腺实质和功能损害的治疗新方法仍是今后研究工作的主要方向. 胰腺干细胞尤其是BMSCs, 在CP治疗中已有一定实验基础[13,17].

Marrache等[18]用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 研究结果显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 表明该细胞对抑制胰腺组织纤维化有一定的作用. 小鼠BMSCs移植后可诱导分化胰岛组织细胞, 分泌胰岛素, 且这些细胞表达鼠胰岛素Ⅰ和Ⅱ, 且其表达受葡萄糖诱导, 将细胞细胞移植入患有糖尿病小鼠体内, 能显著降低小鼠血糖水平[19]. BMSCs移植组外周血和骨髓有核细胞数量明显增多, 且$CD29^+$、$CD44^+$、$CD45^-$细胞比例显著高于未移植组, 表明BMSCs功能状态与CP病情相关, BMSCs能在CP时发挥保护作用, 促进损伤修复[20]. 刘洪斌等[21]将BMSCs移植入慢性胰腺损伤的大鼠, 结果显示经BMSCs

研发前沿

当前BMSCs对胰腺疾病的治疗, 主要研究方向为, 体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的调节机制, 以及BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制. 但如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待进一步实验解决, 如何提高细胞的功能修复水平也很重要, 临床实验也较少.

相关报道

Marrache等用BMSCs移植治疗老鼠CP模型, 显示该细胞体内迁移后可作用于胰腺星状细胞群, 有抑制胰腺组织纤维化的作用. 这是治疗CP的基础. BMSCs移植后也可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 减少腺泡细胞变性, 胰腺水肿, 减轻胰腺炎炎症细胞浸润, 并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达, 这也是治疗急性胰腺炎的理论基础. Sun等发现, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体. 这些都是BMSCs治疗胰腺疾病的重点和热点, 是下一步研究的基础.

创新盘点

本文概述了BMSCs治疗胰腺疾病(包括CP、急性胰腺炎和胰腺肿瘤这三种疾病)的一些研究进展、研究方向和目前一些亟需解决的研究问题, 较为全面. 为下一步研究奠定了基础, 并指明了方向, 同时为转化为临床需要也提出了设想.

治疗的CP大鼠胰腺病变程度及纤维化程度显著减轻, 胰腺组织内结缔组织生长因子、转化生长因子β、Ⅰ、Ⅲ型胶原水平及髓过氧化物酶活性显著降低, 提示BMSCs对CP大鼠胰腺损伤有显著的修复作用, 其机制可能和抑制结缔组织生长因子、转化生长因子β产生、抑制炎性反应、减少胶原增生有关. BMSCs亦可抑制自然杀伤细胞(NK细胞)增殖, 减少其毒性, 减少细胞因子产生[22]. 在临床方面, Thakkar等[23]用1例CP患者自己的脂肪组织来源的BMSCs和骨髓造血干细胞分泌诱导的胰岛素入皮下组织注射, 所需的胰岛素计量仅为提取胰岛素的一半, 并提供了安全可行的治疗1型糖尿病方法. Lazebnik等[24]将BMSCs植入CP动物模型中, 探讨得出列移植细胞最佳剂量和作用时间长短, 为BMSCs进行临床研究提供了理论基础.

2 BMSCs与急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是外科常见急腹症, 起病急骤, 死亡率高, 预后差, 反复发作性AP可引起CP和胰腺癌. BMSCs已被报道具有潜在的治疗作用, 但具体的机制尚不清楚. BMSCs具有免疫调节作用, 降低炎症反应, 帮助患者修复受损组织及恢复器官功能[25-27].

BMSCs移植可减轻AP大鼠胰腺组织损伤和炎症反应, 可进行自我更新和多向分化能力和免疫调节功能, 减少腺泡细胞变性, 胰腺水肿, 减轻胰腺炎炎症细胞浸润, 并在不同程度的胰腺炎中减少炎症介质和细胞因子的表达, 同时诱导调节性T细胞的数量增加[28]. BMSCs在AP多脏器功能损伤方面起到保护作用, 体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎性细胞因子的释放[29]. 研究显示BMSCs具有抗炎症作用并对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)具有保护作用[30,31], BMSCs明显降低AP炎症及AP相关性肺损伤, 具有降低血清白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α), 降低IL-1、IL-6及胰腺组织中TNF-α及核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)的表达, 体外实验表明他可以防止胰腺炎通过外分泌调节炎性细胞因子的释放[32]. NF-κB是一种多效调节因子, 许多基因与应激和炎症过程的关键, 这是大多数细胞胞浆作为定位一种未加工的前体蛋白活性的配合物[33]. 体内移植的BMSCs定位是由于被动地困在相关的器官, 但不主动归巢于AP早期胰腺的炎症部位, BMSCs在AP时起到很多脏器功能损伤时的保护作用. Choi等[34]实验显示BMSCs受基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)及其趋化因子受体4(chemokine receptor-4, CXCR4)等多种趋化因子的影响, 可到迁移至受损组织处, 局部定向分化为受损细胞, 从而作为组织损伤替代治疗供体. 研究结果表明, BMSCs可改善SDF-1/CXCR4轴参与SAP受损胰腺细胞的修复和再生过程, 移植的BMSCs能明显减少系统性炎症(TNF-α、IL-1、IL-6、IL-4下降, IL-10和TGF-β增加, 促进组织修复和新生血管形成(血管内皮生长因子↑, Ang-1↑, HGF↑, TGF-β ↑, CD31 ↑)[35]. SDF-1/CXCR4在骨髓间充质干细胞迁移的重要调节剂. 然而, 这种作用在AP的机制尚未调查. 在研究中[36], 用BMSCs特异的细胞表面标志及分化潜能鉴定, 体内细胞跟踪, 一方面, 完全阻断CXCR4表达可抑制BMSCs的迁徙, 另一方面, 通过SDF-1/CXCR4轴调节BMSCs的迁移, 促进胰腺损伤的修复, SDF-1与CXCR4与BMSCs体内迁移的相互作用, 表明BMSCs的迁移对AP的胰腺损伤修复具有重要的调节作用.

临床试验方面, 将大鼠胰腺60%部分切除, 2 d后处死并取出胰腺, 处理后取其上清液, 在BMSCs已生长至融合时加入培养基, 培养1 wk后得到表达胰岛素、胰高血糖素、生长抑素、胰多肽的胰岛内分泌细胞, 并能感受葡萄糖刺激而分泌胰岛素[34]. Cui等[37]通过移植BMSCs或注射粒细胞集落刺激因子的方法治疗*L*-精氨酸诱导的SAP, 结果治疗组48 h和72 h AMY水平明显低于对照组, 病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组. 国内、外研究表明[38,39], BMSCs通过分泌调节蛋白和细胞因子等发挥调节细胞凋亡和抑制SAP时大鼠自噬增强, 同种异体BMSCs移植能有效减轻SAP时的肾损伤, 可能与BMSCs早期通过某信号通路抑制胰腺腺泡细胞自噬, 减轻炎症反应有关. 同时有学者证实间充质细胞移植可改善AP所致的肾功能损害[9]. 亦证实SAP相关肺损伤有一定作用[12,40,41]. 另外, BMSCs培养基的旁分泌因子移植, 作为一个新的安全和操作方便的治疗手段, 能与细胞移植同等有效, 但生

物安全风险将大大降低, 将含有旁分泌因子的细胞培养悬液注入将是AP治疗细胞移植治疗措施中行之有效的方法[42]. 另有研究通过移植BMSCs的方法治疗*L*-精氨酸诱导的SAP, 结果治疗组48 h和72 h测得的血淀粉酶水平明显低于对照组, 病理检查结果显示治疗组胰腺损伤程度亦轻于对照组, 提示BMSCs有助于减轻SAP的病情, 这也为治疗重型胰腺炎提供了新的方法[43].

3 BMSCs与胰腺癌

胰腺癌主要指胰外分泌胰腺癌, 是一种最常见的胰腺肿瘤. 干细胞定向分化移植在晚期胰腺肿瘤的应用已取得一定成果[44]. NK4为肝细胞生长因子受体拮抗剂, 常被作为候选靶向治疗[45]. Sun等[46]将带有NK4腺病毒转染的BMSCs植入大鼠胰腺癌模型体内, 不仅对胰腺癌细胞有明显趋向性, 而且强烈抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移. 这些研究结果表明, BMSCs可以作为胰腺癌靶向基因治疗的载体. 有学者还发现与健康对照组相比胰腺癌患者高水平表达IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IL-23浓度. 在胰腺癌患者, IL-6、IL-8、IL-10水平, 和IL-23表达与外周血骨髓间充质细胞和胚胎样干细胞水平密切相关, 因此BMSCs移植可能改变胰腺癌临床症状[47]. 此外, Moniri等[48]研究发现, 转染肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体的BMSCs也显著抑制胰腺癌细胞的生长. 李亚红等[49]采用局部放疗联合自体干细胞移植支持下的大剂量化疗治疗手术无法切除的胰腺癌, 取得了较好的疗效. 术后应用干细胞移植进行治疗, 将给患者带来希望.

4 结论

BMSCs在胰腺疾病治疗方面已积累了大量经验. 已形成了BMSCs统一的提取、纯化、保存方法. 证实了BMSCs体内移植后细胞定迁徙情况、迁徙至受损部位的的调节机制, 并通过体内外的实验证实了BMSCs能分化成胰腺功能样细胞并发挥胰腺细胞的功能. 大量实验结果阐明了BMSCs在胰腺细胞损伤修复及胰腺细胞内外分泌功能恢复作用及机制. 为胰腺疾病的治疗, 提功了安全、有效的一类治疗方案. 然而, BMSCs移植治疗胰腺疾病广泛应用于临床, 还需长期的前期研究, 仍存在很多盲点, 使BMSCs应用于临床存在许多有待解决的问题. 如: (1)目前所熟知的MSCs生物学特性均是在细胞培养扩增状态下, 而对原始状态MSCs的生物学功能却知之甚少. 此外, 如何选择最佳的MSCs类型、移植途径、移植细胞数等问题仍有待解决; (2)不同个体来源的胚胎干细胞其组织相容性抗原不尽相同, 进行移植将引起免疫排斥反应, 如何避免异源组织之间的相互排斥仍需进一步解决; (3)研究表明, 诱导分化得到的胰岛细胞的胰岛素分泌量小, 不能满足临床的需要. 而有效产生胰岛素的细胞不能很好地增殖, 如何保持二者之间的平衡, 给干细胞的研究带来了新的难题. 相信随着当今科技的迅猛发展及对干细胞的不断深入研究, 将有助于我们进一步认识BMSCs在替代治疗中的利弊, 并最终为BMSCs在胰腺疾病应用于临床提供依据.

应用要点

BMSCs治疗胰腺疾病研究目前主要还是集中在细胞实验和动物实验阶段, 但为大家的临床应用指明了方向和前景, 是研究人员下一步研究的目标.

5 参考文献

1 Yin F, Battiwalla M, Ito S, Feng X, Chinian F, Melenhorst JJ, Koklanaris E, Sabatino M, Stroncek D, Samsel L, Klotz J, Hensel NF, Robey PG, Barrett AJ. Bone marrow mesenchymal stromal cells to treat tissue damage in allogeneic stem cell transplant recipients: correlation of biological markers with clinical responses. *Stem Cells* 2014; 32: 1278-1288 [PMID: 24452962 DOI: 10.1002/stem.1638]

2 Chen Z, Lu F, Fang H, Huang H. Effect of mesenchymal stem cells on renal injury in rats with severe acute pancreatitis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; 238: 687-695 [PMID: 23918880 DOI: 10.1177/1535370213490629]

3 Lanzoni G, Oikawa T, Wang Y, Cui CB, Carpino G, Cardinale V, Gerber D, Gabriel M, Dominguez-Bendala J, Furth ME, Gaudio E, Alvaro D, Inverardi L, Reid LM. Concise review: clinical programs of stem cell therapies for liver and pancreas. *Stem Cells* 2013; 31: 2047-2060 [PMID: 23873634 DOI: 10.1002/stem.1457]

4 Zhou HX, Liu ZG, Liu XJ, Chen QX. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation combined with hyperbaric oxygen treatment for repair of traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 2016; 11: 107-113 [PMID: 26981097 DOI: 10.4103/1673-5374.175054]

5 Shafiq M, Jung Y, Kim SH. Insight on stem cell preconditioning and instructive biomaterials to enhance cell adhesion, retention, and engraftment for tissue repair. *Biomaterials* 2016; 90: 85-115 [PMID: 27016619 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.020]

6 Jadasz JJ, Lubetzki C, Zalc B, Stankoff B, Hartung HP, Küry P. Recent achievements in stem cell-mediated myelin repair. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 205-212 [PMID: 27035898 DOI: 10.1097/WCO.0000000000000323]

7 Okada K, Kawao N, Yano M, Tamura Y,

名词解释

BMSCs: 可以诱导分化成为胰腺干细胞, 是具有多向分化增殖能力和的自我更新的原始细胞, 不仅能产生表现型和基因型与自己完全相同的子细胞, 并且具有更新能力, 在细胞因子作用下定下分化受损细胞, 又对损伤与疾病导致的细胞损伤有修复功能的细胞.

Kurashimo S, Okumoto K, Kojima K, Kaji H. Stromal cell-derived factor-1 mediates changes of bone marrow stem cells during the bone repair process. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310: E15-E23 [PMID: 26530150 DOI: 10.1152/ajpendo.00253.2015]

8 Abdelwahid E, Kalvelyte A, Stulpinas A, de Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Foldes G. Stem cell death and survival in heart regeneration and repair. *Apoptosis* 2016; 21: 252-268 [PMID: 26687129 DOI: 10.1007/s10495-015-1203-4]

9 Scarfì S. Use of bone morphogenetic proteins in mesenchymal stem cell stimulation of cartilage and bone repair. *World J Stem Cells* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26839636 DOI: 10.4252/wjsc.v8.i1.1]

10 Li X, Yuan Z, Wei X, Li H, Zhao G, Miao J, Wu D, Liu B, Cao S, An D, Ma W, Zhang H, Wang W, Wang Q, Gu H. Application potential of bone marrow mesenchymal stem cell (BMSCs) based tissue-engineering for spinal cord defect repair in rat fetuses with spina bifida aperta. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27: 77 [PMID: 26894267 DOI: 10.1007/s10856-016-5684-7]

11 白一彤, 蒋贺宇, 陈少夫. 干细胞治疗慢性胰腺炎展望. 实用药物与临床 2009; 12: 61-63

12 Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, Kuwatani M, Onishi R, Masamune A, Takeda H, Sakamoto N. Effect of Fetal Membrane-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Rats With Acute and Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2016; 45: 707-713 [PMID: 26646279 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000541]

13 Gautam A. Islet cell transplantation for patients with chronic pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 470-471 [PMID: 26722212 DOI: 10.1007/s12262-015-1367-8]

14 Gong J, Wang Y, Cao Y. Migration path of stem cells involved in the repair of damaged pancreatic tissue caused by pancreatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2438-2445 [PMID: 24966954]

15 Stroescu C, Dima S, Scarlat A, Ivanov B, Bouaru O, Ionescu M, Vasilescu C, Popescu I. Surgical treatment of chronic pancreatitis--a 14 years experience. *Chirurgia* (Bucur) 2010; 105: 21-30 [PMID: 20405676]

16 Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Discov Med* 2010; 9: 304-310 [PMID: 20423674]

17 Qin T, Liu CJ, Zhang HW, Pan YF, Tang Q, Liu JK, Wang YZ, Hu MX, Xue F. Effect of the IkBα mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis. *Genet Mol Res* 2014; 13: 371-385 [PMID: 24535864 DOI: 10.4238/2014.January.21.5]

18 Marrache F, Pendyala S, Bhagat G, Betz KS, Song Z, Wang TC. Role of bone marrow-derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1113-1120 [PMID: 18367560 DOI: 10.1136/gut.2007.143271]

19 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001; 292: 1389-1394 [PMID: 11326082 DOI: 10.1126/science.1058866]

20 董育玮, 赵航, 张汝玲. 骨髓干预对L-精氨酸诱导慢性胰腺炎模型的影响. 胃肠病学 2013; 18: 341-345

21 刘洪斌, 杨静, 李东华. 骨髓间充质干细胞移植修复大鼠慢性胰腺损伤. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 4257-4261

22 Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008; 111: 1327-1333 [PMID: 17951526 DOI: 10.1182/blood-2007-02-074997]

23 Thakkar UG, Vanikar AV, Trivedi HL. Co-infusion of autologous adipose tissue derived neuronal differentiated mesenchymal stem cells and bone marrow derived hematopoietic stem cells, a viable therapy for post-traumatic brachial plexus injury: a case report. *Biomed J* 2014; 37: 237-240 [PMID: 25116721 DOI: 10.4103/2319-4170.132893]

24 Lazebnik LB, Trubitsyna IE, Agafonov MA, Kniazev OV, Liundup AV. [Mesenchymal stromal cells transplantation in acute and chronic pancreatitis in rats]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011; (7): 28-31 [PMID: 22363996]

25 Hua J, He ZG, Qian DH, Lin SP, Gong J, Meng HB, Yang TS, Sun W, Xu B, Zhou B, Song ZS. Angiopoietin-1 gene-modified human mesenchymal stem cells promote angiogenesis and reduce acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 3580-3595 [PMID: 25120736]

26 Tu XH, Huang SX, Li WS, Song JX, Yang XL. Mesenchymal stem cells improve intestinal integrity during severe acute pancreatitis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1813-1820 [PMID: 25109509 DOI: 10.3892/mmr.2014.2453]

27 Fantuzzi G. Mesenchymal stem cells in models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 256-257 [PMID: 23727495 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.058]

28 Jung KH, Yi T, Son MK, Song SU, Hong SS. Therapeutic effect of human clonal bone marrow-derived mesenchymal stem cells in severe acute pancreatitis. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 742-751 [PMID: 25142942 DOI: 10.1007/s12272-014-0465-7]

29 Jung KH, Song SU, Yi T, Jeon MS, Hong SW, Zheng HM, Lee HS, Choi MJ, Lee DH, Hong SS. Human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells inhibit inflammation and reduce acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 2011; 140: 998-1008 [PMID: 21130088 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.047]

30 Cyranoski D. Stem cells: a national project. *Nature* 2008; 451: 229 [PMID: 18202606 DOI: 10.1038/451229a]

31 Scolding N, Marks D, Rice C. Autologous mesenchymal bone marrow stem cells: practical considerations. *J Neurol Sci* 2008; 265: 111-115 [PMID: 17904159 DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.009]

32 Yin G, Hu G, Wan R, Yu G, Cang X, Ni J, Xiong J, Hu Y, Xing M, Fan Y, Xiao W, Qiu L, Wang S, Wang X. Role of bone marrow mesenchymal stem cells in L-arg-induced acute pancreatitis: effects and possible mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4457-4468 [PMID: 26191136]

33 Xiao WQ, Yin GJ, Fan YT, Qiu L, Cang XF, Yu G, Hu YL, Xing M, Wu de Q, Wang XP, Hu GY, Wan R. Catalpol ameliorates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats via inhibiting activation

of nuclear factor kappa B. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11957-11972 [PMID: 25000266 DOI: 10.3390/ijms150711957]
34 Choi KS, Shin JS, Lee JJ, Kim YS, Kim SB, Kim CW. In vitro trans-differentiation of rat mesenchymal cells into insulin-producing cells by rat pancreatic extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 1299-1305 [PMID: 15823584 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.111]
35 Qian D, Gong J, He Z, Hua J, Lin S, Xu C, Meng H, Song Z. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells repair necrotic pancreatic tissue and promote angiogenesis by secreting cellular growth factors involved in the SDF-1 α /CXCR4 axis in rats. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 306836 [PMID: 25810724 DOI: 10.1155/2015/306836]
36 Liao A, Shi R, Jiang Y, Tian S, Li P, Song F, Qu Y, Li J, Yun H, Yang X. SDF-1/CXCR4 axis regulates cell cycle progression and epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of survivin in glioblastoma. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 210-215 [PMID: 25421212 DOI: 10.1007/s12035-014-9006-0]
37 Cui HF, Bai ZL. Protective effects of transplanted and mobilized bone marrow stem cells on mice with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2274-2277 [PMID: 14562392 DOI: 10.3748/wjg.v9.i10.2274]
38 Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59 [PMID: 17200706 DOI: 10.1172/JCI30082]
39 Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; 311: 1880-1885 [PMID: 16574858]
40 Wu Q, Wang F, Hou Y, Chen S, Wang B, Lu F, Huang H, Chen Y. The effect of allogenetic bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on lung aquaporin-1 and -5 in a rat model of severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 965-976 [PMID: 22456279 DOI: 10.5754/hge12094]
41 Sukheeja D, Agarwal L, Choudhary P, Vashist N, Rai NN. Metastatic small cell carcinoma of lung to pancreas mimicking as acute pancreatitis: A case report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: ED13-ED14 [PMID: 26155488 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12685.5980]
42 Chen K, Zhou Z, Zhou B, Li Y. [Potential therapeutic effect of paracrine factors from bone marrow-derived mesenchyme stem cells in the treatment of severe acute pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 245-248 [PMID: 25997300]
43 贾忠, 封光华. 骨髓间充质干细胞移植对重症急性胰腺炎早期炎症级联反应的调控机制. 医学研究杂志 2008; 37: 22-24
44 Gong J, Robbins LA, Lugea A, Waldron RT, Jeon CY, Pandol SJ. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol* 2014; 5: 426 [PMID: 25426078 DOI: 10.3389/fphys.2014.00426]
45 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335]
46 Sun YP, Zhang BL, Duan JW, Wu HH, Wang BQ, Yu ZP, Yang WJ, Shan YF, Zhou MT, Zhang QY. Effect of NK4 transduction in bone marrow-derived mesenchymal stem cells on biological characteristics of pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3729-3745 [PMID: 24595237 DOI: 10.3390/ijms15033729]
47 Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, Sałata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, Dołęgowska B, Starzyńska T. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One* 2014; 9: e97613 [PMID: 24849506 DOI: 10.1371/journal.pone.0097613]
48 Moniri MR, Sun XY, Rayat J, Dai D, Ao Z, He Z, Verchere CB, Dai LJ, Warnock GL. TRAIL-engineered pancreas-derived mesenchymal stem cells: characterization and cytotoxic effects on pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 652-658 [PMID: 22767216 DOI: 10.1038/cgt.2012.46]
49 李亚红, 王黎明, 张艳. 自体外周血干细胞移植治疗晚期胰腺癌1例. 西北国防医学杂志 2005; 26: 193

同行评价

本文综述了骨髓间充质干细胞在胰腺疾病中的应用, 整体行文流畅, 条理清楚, 具有一定的科学性和创新性, 具有一定的临床应用与指导价值.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3238

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3238-3247
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

低位直肠癌外科治疗现状与展望

魏 东

背景资料
直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升. 其中, 中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%; 治疗理念不断改进, 本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点.

魏东, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所 河南省洛阳市 471031

魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠肿瘤、结直肠肿瘤、便秘外科治疗方面的研究.

作者贡献分布: 本文由魏东独立完成.

通讯作者: 魏东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 471031, 河南省洛阳市高新区华夏路2号, 中国人民解放军第150中心医院全军肛肠外科研究所. wd150yyw5k@yeah.net
电话: 0379-64169319

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-04-22
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Surgical treatment of low rectal cancer: Current status and future prospects

Dong Wei

Dong Wei, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China

Correspondence to: Dong Wei, Professor, Chief Physician, Institute of Anal-colorectal Surgery, the 150th Central Hospital of Chinese PLA, 2 Huaxia Road, High-tech Zone, Luoyang 471031, He'nan Province, China. wd150yyw5k@yeah.net

Received: 2016-04-01
Revised: 2016-04-22
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

Abstract

Rectal cancer is a common type of malignant tumor in China, and its incidence rate is rising year by year. Middle and low rectal cancer accounts for 70%-80% of all rectal cancer cases. The treatment concept requires not only radical resection of tumor, but also preservation of the anal and urogenital function, in order to improve the quality of life. Improved surgical technique requires laparoscopic minimally invasive surgery, to reduce trauma and shorten hospital stay. To improve the 5-year disease-free survival rate, correct treatment of distant metastases, especially liver metastases, is required. By improving the accuracy of preoperative staging of rectal cancer, applying neoadjuvant therapy, and following the principle of total mesorectal excision, patients can benefit in terms of increased resection rate, decreased operation complication incidence, increased sphincter preservation, decreased local recurrence and increased overall survival rate. With the development of medical technology, minimally invasive surgery for low rectal cancer has been developed rapidly. Surgical resection is the only curative method in the therapy of rectal cancer and liver metastases. However, there are still some doubts concerning what to resect first in cases of synchronous rectal cancer and liver metastases in order to achieve the best results. In this paper, we discuss new progress in the surgical treatment of low rectal cancer and rectal cancer liver metastases.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Low rectal cancer; Sphincter saving resection; Neoadjuvant therapy; Rectal liver metastases; "Liver-first" approach

Wei D. Surgical treatment of low rectal cancer: Current

同行评议者
齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科

status and future prospects. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3238-3247 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3238

摘要

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升. 其中, 中低位直肠癌占直肠癌发病率的70%-80%; 治疗理念的发展要求不仅要根治肿瘤, 还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能, 提高生活质量; 手术技术的提高要求腹腔镜微创治疗, 减少创伤, 缩短住院时间; 提高5年无病生存率要求对远处脏器转移的正确处理, 尤其是肝脏转移灶的处理. 通过提高低位直肠癌术前分期准确度、新辅助治疗, 并遵循全直肠系膜切除原则, 能够提高手术切除率, 降低手术并发症的发生率, 提高保肛率, 降低术后局部复发率, 延长生存时间. 随着医学技术的发展, 低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展. 对于直肠癌肝转移患者唯一有效的治疗是手术切除, 但是直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果, 仍存在争论. 本文主要阐述了低位直肠癌外科治疗现状及低位直肠癌同时肝转移的外科治疗新观点.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 低位直肠癌; 保肛手术; 新辅助治疗; 直肠癌肝转移; “肝脏手术优先”

核心提示: 低位直肠癌的治疗不仅要根治肿瘤, 还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能, 提高生活质量. 近些年, 低位直肠癌的微创治疗得到迅速发展. 直肠癌同时肝转移患者首先应切除的部位以达到最佳的治疗效果, 仍存在争论.

魏东. 低位直肠癌外科治疗现状与展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3238-3247 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3238

0 引言

直肠癌是常见并且发病率逐年上升的恶性肿瘤之一, 我国直肠癌的发病率每年约为6.85/10万[1,2], 并且中低位直肠癌占的比例约为70%-80%. 早期发现, 早期诊断, 早期手术治疗仍然是直肠癌最有效的方法, 鉴于早期发现和早期诊断的问题至今在世界范围内尚无解决, 临床病例仍以中晚期患者居多, 致使5年生存率长期徘徊在50%-65%左右, 其中约有2/3患者最终死于直肠癌肝转移[3]; 因此对于低位直肠癌的治疗的主流仍是以外科手术为主的综合、多学科治疗. 低位直肠癌手术治疗的致残性明显, 随着医学技术的不断进步和人们对生活质量要求的提高, 外科医生不仅要根治肿瘤, 还要尽量保留肛门和泌尿生殖功能, 提高生活质量; 这就要求低位直肠癌的外科治疗不断革新, 不断进步. 在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移, 其10年生存率目前只有5%左右[4]; 治疗策略应主要取决于病灶是否可切除[5]. 外科医生关心的另一个问题是II期直肠癌, II期直肠癌是一类在临床及生物学特性均存在异质性的疾病, 约占直肠癌病例的1/4; 在所有直肠癌中, II期直肠癌微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的比例较高, 提示不同分期的直肠癌生物学行为有所不同.

本文就低位直肠癌外科治疗新进展进行总结分析, 同时探讨直肠癌同时肝转移患者的手术原则、II期直肠癌在生物学及治疗方面的研究进展, 展望未来低位直肠癌外科治疗的发展方向.

研发前沿

在直肠癌患者中大约有35%-50%的患者在诊断直肠癌的时候或者在疾病治疗过程中发生肝转移, 其10年生存率目前只有5%左右, 其治疗策略应主要取决于病灶是否可切除.

1 低位直肠癌的术前分期

低位直肠癌的术前分期对于制订诊疗方案, 选择最佳的手术方案尤为重要, 而术前分期主要依靠影像学方法来判断. 主要的影像学方法包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、直肠腔内超声(transrectal ultrasound, ERUS)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET). MRI和ERUS是诊断低位直肠癌局部分期的首选方法, 相比而言, ERUS更适合于早期低位直肠癌的诊断, MRI更适合于局部晚期直肠癌的诊断, CT更有助于肿瘤远处转移的分期, 对肿瘤局部分期差于MRI和ERUS. 氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像/计算机断层扫描(FDG-PET/CT)对于术前判断淋巴结远处转移有较好的敏感度、特异度及准确度, 能够提高低位直肠癌术前分期的准确性, 为不同分期的患者提供更为准确的治

相关报道
手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%.

疗方案[6,7]. 但由于FDG-PET/CT价格昂贵, 目前尚不是评估低位直肠癌的常规方法. 提高低位直肠癌术前分期准确度, 能够降低手术并发症的发生率, 提高保肛率, 改善患者术后生活质量.

2 全直肠系膜切除原则与侧方淋巴结清扫

1982年Heald等[8]首次提出了全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)的概念, TME手术特点是在直视下, 锐性分离盆腔脏层和壁层之间间隙, 即沿着直肠系膜外缘无血管区锐性分离, 直达肛提肌水平, 将直肠系膜全部切除, 同时还强调了注意保护性功能及膀胱功能所依赖的自主神经. TME操作保证了最初癌肿播散的部位可以真正地得到根治, 从而保证了根治的手术质量, 使局部复发率降到前所未有的水平[9,10]. TME必须保证直肠系膜的完整性, 直肠系膜周边切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性, 直肠远端系膜切缘(distal mesorectal margin, DMM)阴性. CRM是直肠癌的重要病理分期因素, CRM阳性是指CRM包含有肿瘤细胞, 或者直肠系膜环周切缘距离肿瘤边缘最近距离≤1 mm. 环周切缘是直肠癌预后的重要影响因素之一, CRM阳性将导致预后不良, 是公认的术后复发的高危因素, Nagtegaal等[11]的一项回顾性分析共纳入1985-01/2006-07的17568例直肠癌患者, 研究表明, CRM阳性是直肠癌远处转移、局部复发及长期生存率的重要影响预测因子, CRM对直肠癌的治疗过程具有重要的影响. 2011年NCCN直肠癌诊疗指南中, 明确有CRM规范化检测和TME质量控制的内容[12]. CRM阳性与否一方面与主刀医师的技术水平密切相关, 另一方面与肿瘤本身的浸润程度有关. 新辅助治疗能够降低术前肿瘤分期, 同时降低了CRM阳性率. 直肠癌的生长主要以肠腔内和向近端浸润扩散为主, 向下浸润生长通常不超过2 cm. DMM也同样影响低位直肠癌的预后, DMM阳性提示肿瘤残留可能, 导致预后不良. 波兰Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre的一项系统回顾共纳入17项研究中的948例DMM<1 cm病例和4626例DMM>1 cm病例, 研究表明, DMM<1 cm并不会影响到直肠癌患者的预后; 同时, 该中心进一步的研究表明, 对于一些严格选择的做过术前新辅助治疗的进展期直肠癌患者, DMM接近于5 mm也是可以接受的[13,14].

侧方淋巴结转移与进展期低位直肠癌的局部复发、预后密切相关, 是否行侧方淋巴结清扫应综合考虑术前检查评估结果、肿瘤分期及术中疑有侧方淋巴结转移. 低位直肠癌中侵犯直肠固有筋膜和有侧方淋巴结转移的患者必须行侧方淋巴结清扫, 清扫重点是沿直肠中动脉向髂内动脉周围走行的淋巴结, 特别是髂内淋巴结和闭孔淋巴结是低位直肠癌. 侧方淋巴结清扫可以降低局部复发率, 提高长期生存率. 日本的一项多中心回顾性研究共纳入1991-1998年间的1977例直肠癌患者, 其中930例在未行新辅助治疗的情况下行侧方淋巴结清扫术, 共有129例患者侧方淋巴结阳性, 通过约57 mo的长期随访, 侧方淋巴结阳性患者局部复发率为25.6%, 侧方淋巴结阴性患者局部复发率为6.8%(P<0.0001), 结果表明, 侧方淋巴结阳性对直肠癌长期预后有重要影响, 对于T3-T4期低位直肠癌更可能出现侧方淋巴结阳性, 应行侧方淋巴结清扫术[15].

3 低位直肠癌保肛手术

保肛手术是指按照传统经典手术原则需要行腹会阴联合切除术的低位直肠癌, 通过低位或超低位吻合从而保留肛门功能. 低位直肠癌保肛手术的基本原则包括: 不降低生存率, 不增加局部复发率; 术后排便功能正常或接近于正常, 不降低患者生活质量; 保肛手术必须遵循保留自主神经和TME原则.

低位直肠癌行保肛手术有经前方、后方和肛管三种途径, 主要方式包括: (1)经腹低位前切除术(low anterior resection, LAR)与经前会阴超低位直肠前切除术(anterior perineal plane for ultra low anterior resection of the rectum, APPEAR); (2)经骶直肠切除术; (3)经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR); (4)各类拖出式吻合术(Bacon和Parks术式). 经骶直肠切除术术后切口感染、吻合口瘘及吻合口狭窄、术后排便功能不良等并发症的发生率较高, 现已很少使用. 各类拖出式吻合术主要是经肛门结肠肛管吻合术(Parks术)和改良肛管结肠拖出切除术(Bacon术), 对于直肠残端过短难以完成低位或超低位吻合的患者, 可行Parks术或改良Bacon术.

3.1 LAR与APPEAR术 LAR作为一种主要的保肛术式, 是各种低位直肠癌根治术中保留肛门控便功能效果最好的术式, LAR的适用人群仅限于距肛缘4 cm或距齿状线2 cm以上的直肠癌[16], 吻合口位于肛管直肠环以上, 保证了肛门内外括约肌和肛提肌功能的完整性, 术后患者排便功能良好, 并发症相对较少, 并发症中影响最大的是吻合口瘘, Warschkow等[17]回顾性分析527例直肠癌根治术并行结直肠吻合的患者, 研究表明, 术中出血量大、输注血液替代品、患血管疾病及进展期肿瘤是发生吻合口瘘的危险因素, 肿瘤下缘距肛缘越远或做预防性造口则可以减少吻合口瘘的发生.

2008年, 英国的Williams等[18]最先报道了APPEAR术, 适用于常规手术不能保肛的良恶性疾病. APPEAR术的腹部操作部分与普通的前切除术相同, 将直肠分离到盆底后, 通过前会阴平面游离直肠最末端, 拖出拟切断的结直肠, 切除标本后通过吻合器或手工缝合的方法保肛. APPEAR术式一项新的超低位吻合保肛方法, 不管是适用范围还是疗效及手术并发症的发生率, 都需要进一步的研究.

3.2 ISR 该手术方式最初由Lyttle等[19]于1977年提出, 用于炎症性肠病行结肠、直肠切除的患者. Schiessel等[20]将ISR用于低位直肠癌的治疗, 并发展成为一种极限保肛手术方式. ISR手术经腹操作部分按照TME原则分离直肠至肛提肌平面, 会阴操作部分由肛门口近侧的内外括约肌间沟环形切开, 进入内外括约肌之间的间隙, 将内括约肌与外括约肌分离, 与经腹操作汇合, 移除直肠及内括约肌, 将结肠与肛管吻合. 术中应做冰冻病理检查远端有无浸润. 该术式适用于肿瘤距肛缘4-5 cm以内, 未浸润内外括约肌高中分化的T1、T2及部分T3期患者. ISR手术方式主要包括: 部分ISR、次全ISR、完全ISR、ISR合并部分外括约肌切除术[21].

Saito等[22]对2000-2008年199例行ISR的患者进行随访分析, 平均随访78 mo, 预计7年生存率为78%, 无病生存率为67%, 认为ISR达到良好根治效果的同时保留了肛门功能, 是一种可选的保肛方法. Akagi等[21]的一项系统评价表明, ISR平均术后病死率<2%, 通过平均40-94 mo的随访, 局部复发率0%-22.7%, 平均5年总生存率和无病生存率分别为79%-97%和69%-86%. 尽管手术及肿瘤预后方面, ISR都是可以选择的手术方式, 但是仍需要从肿瘤复发、肛门生理功能及盆腔解剖方面进一步努力, 来减少并发症, 改善生活质量.

4 腹会阴联合切除术

腹会阴联合切除术(abdominal perineal resection, APR)由Miles在1908年提出, 在很长一段时间内, APR一直是低位直肠癌的标准术式[23], 主要适用于浸润性、分化差的距离肛缘5 cm以内的直肠癌; 距离肛缘3 cm以内的直肠癌; 肛管和肛门周围癌. APR手术切除较彻底, 但是其永久性造口给予患者带来了极大的痛苦, 降低了术后生活质量, 特别是对患者心理、社会方面的影响很大, 导致许多患者不愿接受该手术方式. Holm等[24]提出的柱状腹会阴切除术, 改变手术体位, 充分暴露手术视野, 切除范围更为充分, 降低了局部复发率, 对于局部浸润严重、分化差的肿瘤患者具有较好疗效. 随着各种保肛手术的不断发展, 腹会阴联合切除术逐步成为低位直肠癌的最后选择术式.

5 低位直肠癌的微创治疗

微创是低位直肠癌外科治疗的方向, 包括: 局部切除术、腹腔镜手术、机器人手术, 经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminalendoscopic surgery, NOTES)和经肛门全直肠系膜切除(transanal total mesorectal excision, taTME). 目前, NOTES手术和taTME手术在临床上仍属于起步阶段, 特别是taTME是一个近两年开始开展的新术式, 其临床疗效和安全性都有待于更多的临床试验进行评价. 但或许在不久的将来, taTME将会成为中低位直肠癌外科治疗的另一重要手术方式.

5.1 局部切除术 早期直肠癌的局部切除仍存在争议, 早期直肠癌的手术方法主要包括LE和根治性切除, 两者各有各的优点: LE能够降低手术并发症和死亡率, 而根治性切除通过淋巴结清扫获得肿瘤根治效果[25]. 在肿瘤复发率和生存率方面, LE是否不差于根治性切除仍存在较大的争议[26,27].

早期低位直肠癌(Tis-T1N0M0)行局部切除术(local excision, LE), 因手术仅切除肿瘤原

创新盘点

本文深入探讨直肠癌同时肝转移患者的手术原则、Ⅱ期直肠癌在生物学及治疗方面的研究进展, 展望未来低位直肠癌外科治疗的发展方向.

应用要点
选择最佳手术方式、治疗方案，为患者提供更为精确的个体化治疗，将有助于降低复发率，延长生存时间，改善生活质量，使更多的患者受益，提高我国低位直肠癌治疗的总体水平.

发病灶, 不行区域淋巴结清扫, 所以必须严格把握手术适应证, 以减少术后复发率. LE适用于: pT0N0M0、pT1N0M0期肿瘤, 侵犯肠周径<30%, 肿瘤最大径<3 cm, 切缘阴性, 肿瘤活动、不固定. 若术后组织病理学检查出现不良组织病理学特征包括肿瘤直径>3 cm或低分化或血管、淋巴浸润, 或切缘阳性, 则需追加根治手术.

低位直肠癌的局部切除有多种手术方式: 如经肛门局部切除术、经骶尾骨或阴道切除术、经肛门括约肌切除术、经肛门内镜微创手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM). 其中, 经肛门局部切除术和TEM是最常用的局部切除术式. 经骶尾骨或阴道切除术和经肛门括约肌切除术技术难度稍高, 并且术后并发症如吻合口瘘、脓肿、肛门失禁、肛瘘等发生率较高, 临床较少使用.

5.2 腹腔镜低位直肠癌根治术 Jacobs等[28]和Fowler等[29]于1991年率先将腹腔镜应用于结直肠手术, Köckerling等[30]于1992年成功完成了首例腹腔镜下Miles手术. 近二十余年, 腹腔镜直肠癌根治术得到迅速发展.

腹腔镜下低位直肠癌根治术, 与传统手术相比, 视野清晰, 对肿瘤的挤压组织少、用超声刀剪开浆膜出血少, 锐性分离骶前筋膜和直肠固有筋膜之间的疏松结缔组织间隙时, 判断和入路选择更为准确; 较开腹手术解剖层次清晰. 更有效地避免损伤直肠固有筋膜、骶前筋膜、下腹下神经、盆神经丛以及输尿管等周围临近组织. 且能够非常顺利的达到高位结扎系膜血管的目的[31]. COLOR及EnROL等一系列腹腔镜与开腹直肠癌手术的大宗病例多中心随机临床对照研究结果表明, 腹腔镜低位直肠癌根治术的远期疗效与开腹手术相同, 生存率方面甚至优于开腹手术[32,33], 且腹腔镜手术创伤小, 出血少, 恢复快, 技术成熟.

近几年来, 3D(three-dimensional imaging)腹腔镜技术得到飞速发展, 在许多研究中心已开始应用于直肠癌手术, 3D腹腔镜能够显示清晰的三维立体手术视野, 给术者以精确的层次感和操作纵深感, 更接近真实立体成像, 有利于手术操作, 适用范围将逐渐推广.

5.3 机器人在低位直肠癌手术中的应用 目前主要的两种机器人手术系统是美国Intuitive Surgical公司的达芬奇机器人手术系统(Davinci Surgery System)和美国Computer Motion公司的宙斯机器人手术系统(ZUES Microwrist System).

Mak等[34]2014年的系统评价表明: 机器人直肠癌手术是安全可行的, 相比腹腔镜手术, 机器人手术的中转开腹率更低, 术中出血量更少; 机器人手术术后并发症、肛门失禁、性功能障碍及短期肿瘤预后与腹腔镜手术无明显差异; 但是机器人手术花费更高. Kang等[35]对比共495例中低位直肠癌开腹(OS组)、腹腔镜手术(LS组)、机器人手术(RS组)的研究表明: RS组和LS组的首次通气时间、进流食时间和术后住院日明显低于OS组, 并且在进流食时间和术后住院日方面, RS组优于LS组; RS组术后第1-5天可视疼痛评分要低于OS组和LS组; RS组的术后肛门失禁发生率和CRM阳性率要明显低于OS组, 三组的术后2年无病生存率无明显差异, 因此, 在发挥中低位直肠癌微创手术的优势方面, 机器人手术是可以选择的有效手术方式.

6 低位直肠癌的新辅助治疗

低位直肠癌的新辅助治疗能够提高手术切除率, 提高保肛率, 延长生存时间[36]. 对于T3N0、任何T分期N1-2可切除直肠癌患者, 建议行术前新辅助放化疗, T4期和局部晚期不可切除的直肠癌患者, 则必须行术前新辅助放化疗, 根据放化疗后的缓解情况再决定是否行手术治疗. Sloothaak等[37]研究表明, 新辅助放化疗开始后的15-16 wk, 也就是新辅助放化疗结束后的10-11 wk是病理完全缓解率的最高期, 此时, 是手术的最佳时期. De Caluwé等[38]对可切除的Ⅱ、Ⅲ期直肠癌行术前放疗(radiotherapy, RT)和放化疗联合(conformal radiation therapy, CRT), 进行Meta分析表明: RT组和CRT组的术后死亡率和吻合口瘘发生率无明显差异, 但CRT组明显增加了急性不良反应(OR: 1.68-10, $P = 0.002$), 轻微增加了术后整体并发症发病率(OR: 0.67-1.00, $P = 0.05$). 与RT组相比, CRT组能够显著增加病理完全缓解率(OR: 2.12-5.84, $P<0.00001$), 但并没有增加保肛率(OR: 0.92-1.30, $P = 0.32$). 5年局部复发率方面, CRT组要显著低于RT组(OR: 0.39-0.72, $P<0.001$), 两组的5年整体生存率和5年无病生存率差异

无统计学意义.

7 低位直肠癌同时肝转移的外科治疗

手术切除是直肠癌同时肝转移患者获得长期生存唯一有效的治疗手段, 在一些专科中心其5年生存率约为40%, 术后10年生存率能达到25%[39]. 外科治疗的最终目标是R0切除, 为了达到最佳的手术效果, 适应症的把握显得至关重要. 能否切除取决于: 转移灶的位置及数目、残余肝脏体积、正常肝组织的质量. 手术切除需要处理的一个重要问题就是优先切除肝脏转移灶还是直肠原发病灶; 以及何时进行原发灶与转移灶同期切除.

7.1 *原发灶与转移灶同期切除* 同期切除的优势是可以减少患者的心理压力、低经济支出以及缩短住院时间. 而分期切除则避免了肝脏及肠道同期手术的叠加风险. 目前报道关于同期与分期切除比较的研究中, 法国一项共纳入1568例结直肠癌同时肝转移患者的多中心研究[40]显示, 同期切除的手术死亡率为7%, 而分期切除只有2%. 这表明同期切除会显著提高围手术期死亡率[41], 实施同期切除的患者需进行严格筛选.

7.2 *分期切除: 肠道手术优先* 传统治疗观念中, 合并有肝转移的结直肠癌患者应分期治疗(肠道手术优先), 这主要涉及肿瘤原发灶的根治性切除. 术后进行全身化疗, 然后再进行肝脏的手术.

目前推荐的分期手术治疗是在切除原发肿瘤后紧接着进行3-6 mo化疗, 然后再行包括肝脏手术的二期手术. 这种治疗的问题在于肝转移对生存的决定作用要强于直肠原发肿瘤. 有时候, 直肠原发病灶切除术后的化疗并不能顺利进行, 尤其当发生吻合口瘘等并发症时[42,43]. 另外, 对于进展期直肠癌患者通常推荐进行周期约为5 wk的新辅助放化疗, 而二期手术则一般在新辅助化疗后6-10 wk进行. 因此患者有将近15 wk未治疗肝转移灶, 使得肝转移灶持续进展[44]. 还有一些动物实验报道[45]指出: 原发肿瘤的切除会导致转移灶的快速生长. 其分子机制可能是: 原发病灶的切除的同时也去除了原发肿瘤所介导的对转移灶血管生成的抑制作用, 这也支持了临床上常见的原发肿瘤切除术后肝转移灶血管密度增加的现象[46].

7.3 *分期切除: 肝脏手术优先* 与“肠道手术优先”完全相反的“肝脏手术优先”已经被报道是可行、安全和有效的手术方式, 尽管他增加了直肠原发肿瘤生长导致肠梗阻的风险, 但这风险可以通过Hartman手术来解决[47]. 针对1999-2010年期间发表文章的系统回顾证实: 优先行肝脏转移灶切除的患者其总体生存率要高于非优先行肝切除患者, 并表明肝转移患者行肝切除术后其5年生存率在16%-74%(平均38%)之间[48].

“肝脏手术优先”策略的主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失. 直肠癌患者通常需要一个综合的肿瘤综合治疗策略, 包括化疗、放疗和复杂的盆腔手术, 因此这类患者可能是这种手术策略的最佳适应者[49]. 尽管肝脏优先手术的患者通常有更重的肝肿瘤负荷, 而且往往需要进行肝大部切除, 但这种逆向的治疗策略被证明是安全的, 且较其他治疗策略长期疗效更佳[50].

8 Ⅱ期直肠癌

接近四分之一的结直肠癌患者为Ⅱ期, 这组患者的临床病理特征、分子生物学及预后均有一定差异. MSI阳性的T3患者预后很好, 可不给予术后辅助化疗, 而T4患者复发风险高, 应考虑给予辅助化疗. Ⅱ期的辅助治疗必须个体化, 需考虑肿瘤分期和MSI状态.

8.1 *Ⅱ期直肠癌的生物学* Ⅱ期直肠癌为肿瘤已经突破肌层(T3)或侵犯临近脏器(T4), 但尚无引流区域的淋巴转移或远处转移. 尽管与其他分期的直肠癌有相同之处, 但是Ⅱ期直肠癌与其他分期直肠癌也有显著的差异. 其中公认的是Ⅱ期直肠癌MSI的频率较高, 高度MSI通常具有显著的淋巴细胞浸润特性[51]. 肿瘤的MSI可采用PCR方法检测, 在5个微卫星标志物至少检出2个为不稳定则为阳性; 或通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)方法检测错配修复蛋白, 这些蛋白染色阴性与高度MSI状态有很好的一致性[52]. 基于MSI对预后及治疗的重要指导意义, 推荐对Ⅱ期直肠癌进行MSI检测, 尤其是T3病灶.

8.2 *Ⅱ期直肠癌的辅助化疗* FOLFOX方案是Ⅲ期直肠癌术后辅助化疗的标准方案, 而Ⅱ期直肠癌术后是否需要辅助化疗, 一直是争论的热

名词解释

肝脏手术优先: 传统治疗观念中, 同时合并肝转移的直肠癌患者应先行肠道手术治疗, 再行肝脏手术治疗, “肝脏手术优先”与之完全相反, 其主旨思想和目的是避免原发肿瘤切除及肿瘤综合治疗期间的时间损失.

同行评价
本文内容丰富，可读性强，系统总结了低位直肠癌外科治疗新进展，并深入探讨了低位直肠癌同时肝转移患者的手术原则、Ⅱ期直肠癌的研究进展，在低位直肠癌外科治疗的发展方向进行展望，对临床治疗指导意义大.

点, 至今仍未达成共识. QUASAR研究[53]表明, 根据传统的组织病理学及分子肿瘤特征对Ⅱ期患者预后评估和化疗反应性预测作用是有限的. 目前仅建议具有转移复发高危因素的Ⅱ期直肠癌患者接受化疗. 由于MSI阳性的直肠癌比阴性者表现出更好的预后, 且对5-氟尿嘧啶类化疗药物不敏感, MSI成为直肠癌的预后和预测化疗疗效的重要标志物.

8.3 MSI对预后的指导意义 一项大型随机临床试验(randomized clinical trials, RCTs)[54]和一项Meta分析[55]的数据证实, MSI阳性的肿瘤患者预后好. 这项包括了7642例患者的Meta分析显示, 与微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)患者相比, 1277例MSI阳性患者的死亡风险比为0.65(95%CI: 0.59-0.71)[55]. MSI阳性的T3患者复发风险极低, 提示他们从术后化疗中的获益极小, 这些患者可不给予辅助化疗. 而MSI阳性的T4患者比例极低, 仅占Ⅱ期直肠癌的2%, 这部分患者的预后与MSS的T3患者相似, 因此, 对于这部分患者应考虑给予辅助化疗. 判断直肠癌MSI状态对提高直肠癌的预防、诊断和治疗水平, 对降低直肠癌的发病率和死亡率有着重要意义.

9 结论

总之, 随着外科技术的不断发展, 低位直肠癌的外科手术将不断向保肛、微创、个体化、综合治疗方面发展, 在根治肿瘤的同时, 也更加注重提高患者术后生活质量. 生物心理社会医学模式于1977年首次提出, 旨在建立以患者为核心, 以人为本, 综合考虑疾病、心理及社会状况的新型医学模式, 不仅重视人的生物生存状态, 而且更加重视人的社会生存状态, 更高层次上实现了对人的尊重. 在低位直肠癌的治疗中, 该模式要求兼顾生存时间与生活质量, 并充分考虑患者及其家属的心理、经济、社会需求.

随着对健康的日益重视, 特别是亚健康人群不断扩大, 肿瘤的早期诊断将越来越多, 可以预见在不久的将来, 直肠癌中早期肿瘤占的比重将不断增大, 而进展期直肠癌比例较前缩小, 实现直肠癌的早发现、早诊断和早治疗, 直肠癌的疗效将日益改善.

目前, 腹腔镜直肠癌手术, 特别是腹腔镜低位直肠癌手术的开展尚未完全普及, 腹腔镜超低位直肠癌手术需要手术操作娴熟且经验丰富的外科医师, 因此, 在未来腹腔镜直肠癌手术医师的规范化培训将更加普及, 技术交流将更加广泛. 随着腹腔镜器械的不断进步、微创技术的不断革新、外科理念的不断深入, 腹腔镜手术将成为直肠癌手术的首选术式, 机器人直肠癌手术也将更加普及, 应用更加广泛. 将腹腔镜微创与保肛结合治疗低位直肠癌, 将是低位直肠癌更为合适的手术方式. 直肠癌的手术治疗将进入更加广泛、更加普及、更加大众化的微创时代.

R0切除仍是直肠癌肝转移比较有效的根治性治疗手段, 随着外科理念的不断变化及治疗手段的不断进步, 直肠癌同时肝转移可切除的比例明显增高, 原来很多不可切除的肝脏转移灶转变为可能切除, 术后的生存率也明显提高. 经过筛选的部分患者可以行同期肝脏及直肠手术, 但对于需要行肝大部切除、老年患者以及需要行复杂直肠手术的患者应选择分期手术. “肝脏手术优先”的分期手术方法是一种新的治疗策略, 且能改善那些获得R0切除的患者的预后.

直肠癌的术前分期将更加精确, 根据术前分期更准确的选择更优的手术方式, 根据患者分子标志物、基因检测、术后病理分期、对新辅助放化疗的反应情况指导术后的辅助治疗, 更为精准的个体化辅助治疗将是低位直肠癌的治疗目标. 靶向药物是目前转化性治疗研究的重点, 分子靶向药物的出现, 给晚期直肠癌特别是化疗失败患者, 提供了更多选择, 分子靶向药物的个体化治疗治疗将是研究及治疗的方向, 未来数年, 将有更多的靶向治疗药物临床应用于治疗直肠癌. 直肠癌免疫治疗愈来愈受到关注, 逐渐成为研究热点. 免疫治疗运用现代生物技术, 主要通过提高患者自身机体免疫系统的抗肿瘤能力来控制和杀伤肿瘤细胞. 免疫治疗在不久的将来有可能成为直肠癌个体化治疗的重要方式[56].

MDT是指临床多学科综合治疗团队, MDT在国外的大型医院已经成为直肠癌治疗的重要模式, 一些重要的肿瘤治疗中心, 均建立了MDT治疗工作模式. MDT综合诊疗模式不但在治疗前评估提供了最准确的分期信息, 更为治疗提供了最优化的决策和治疗方法, 也为患者带来了最佳的治疗结局, 应该大力推广.

选择最佳手术方式、治疗方案, 更为精确的个体化治疗, 将有助于降低复发率, 延长生存时间, 改善生活质量, 使更多的患者受益, 提高我国低位直肠癌治疗的总体水平.

10 参考文献

1 陈琼, 刘志才, 程兰平, 宋国慧, 孙喜斌, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 2003-2007年中国结直肠癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 179-182

2 王宁, 孙婷婷, 郑荣寿, 张思维, 陈万青. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析. 中国肿瘤 2013; 22: 515-520

3 Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499 [PMID: 16230676 DOI: 10.1200/JCO.2004.00.6155]

4 Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56-62 [PMID: 19149763 DOI: 10.2174/157488709787047558]

5 Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the Paul Brousse Hospital experience. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 100-105 [PMID: 18333255 DOI: 10.1080/13651820500496266]

6 Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 397-404 [PMID: 16485158 DOI: 10.1245/ASO.2006.04.042]

7 Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 347-353 [PMID: 18424814 DOI: 10.1093/jjco/hyn032]

8 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616 [PMID: 6751457 DOI: 10.1002/bjs.1800691019]

9 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899 [PMID: 9711965 DOI: 10.1001/archsurg.133.8.894]

10 Baek JH, McKenzie S, Garcia-Aguilar J, Pigazzi A. Oncologic outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 882-886 [PMID: 20395863 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79114]

11 Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-312 [PMID: 18182672 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7027]

12 顾晋, 王林. 中低位直肠癌环周切缘的规范化检测及研究进展. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 229-233

13 Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 801-808 [PMID: 21879269 DOI: 10.1245/s10434-011-2035-2]

14 Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, Gornicki A, Bujko K. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis* 2012; 14: 71-78 [PMID: 21199273 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02542.x]

15 Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672 [PMID: 17041749 DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z]

16 Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 560-567 [PMID: 23575394 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c]

17 Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colorectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2772-2782 [PMID: 21468782 DOI: 10.1245/s10434-011-1696-1]

18 Williams NS, Murphy J, Knowles CH. Anterior Perineal PlanE for Ultra-low Anterior Resection of the Rectum (the APPEAR technique): a prospective clinical trial of a new procedure. *Ann Surg* 2008; 247: 750-758 [PMID: 18438111 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816b2ee3]

19 Lyttle JA, Parks AG. Intersphincteric excision of the rectum. *Br J Surg* 1977; 64: 413-416 [PMID: 871615 DOI: 10.1002/bjs.1800640611]

20 Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1376-1378 [PMID: 7953423 DOI: 10.1002/bjs.1800810944]

21 Akagi Y, Kinugasa T, Shirouzu K. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: a systematic review. *Surg Today* 2013; 43: 838-847 [PMID: 23139048 DOI: 10.1007/s00595-012-0394-3]

22 Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3608-3615 [PMID: 24923221 DOI: 10.1245/s10434-014-3762-y]

23 Lange MM, Rutten HJ, van de Velde CJ. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 456-463 [PMID: 19013050 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.012]

24 Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232-238 [PMID: 17143848 DOI: 10.1002/bjs.5489]

25 Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 345-352 [PMID: 25276407 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066]

26 Sajid MS, Farag S, Leung P, Sains P, Miles WF, Baig MK. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness

of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014; 16: 2-14 [PMID: 24330432 DOI: 10.1111/codi.12474]
27 Heidary B, Phang TP, Raval MJ, Brown CJ. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J Surg* 2014; 57: 127-138 [PMID: 24666451 DOI: 10.1503/cjs.022412]
28 Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-150 [PMID: 1688289]
29 Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 183-188 [PMID: 1669400]
30 Köckerling F, Gastinger I, Schneider B, Krause W, Gall FP. Laparoscopic abdominoperineal excision of the rectum with high ligation of the inferior mesenteric artery in the management of rectal carcinoma. *Endosc Surg Allied Technol* 1993; 1: 16-19 [PMID: 8050003]
31 魏东, 赵艇, 蔡建, 张剑锋, 张辉, 张长山. 腹腔镜低位直肠癌内括约肌切除保肛手术的临床应用. 腹腔镜外科杂志 2009; 14: 830-832
32 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218 [PMID: 23395398 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0]
33 Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, Dutton SJ. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1804-1811 [PMID: 24799480 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3694]
34 Mak TW, Lee JF, Futaba K, Hon SS, Ngo DK, Ng SS. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 184-193 [PMID: 24936229 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.184]
35 Kang J, Yoon KJ, Min BS, Hur H, Baik SH, Kim NK, Lee KY. The impact of robotic surgery for mid and low rectal cancer: a case-matched analysis of a 3-arm comparison--open, laparoscopic, and robotic surgery. *Ann Surg* 2013; 257: 95-101 [PMID: 23059496 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182686bbd]
36 Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, McGrath K, Lee C, Anscher MS, Clary B, Mantyh C, Pappas TN, Ludwig K, Seigler HF, Tyler DS. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-785 [PMID: 11371736 DOI: 10.1097/00000658-200106000-00007]
37 Sloothaak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100: 933-939 [PMID: 23536485 DOI: 10.1002/bjs.9112]
38 De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD006041 [PMID: 23450565 DOI: 10.1002/14651858.CD006041.pub3]
39 Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125-135 [PMID: 18156932 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2]
40 Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262 [PMID: 8608500 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77: 7<1254 ::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I]
41 Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3481-3491 [PMID: 17805933 DOI: 10.1245/s10434-007-9522-5]
42 Chiappa A, Biffi R, Bertani E, Zbar AP, Pace U, Crotti C, Biella F, Viale G, Orecchia R, Pruneri G, Poldi D, Andreoni B. Surgical outcomes after total mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 182-93; discussion 181 [PMID: 16900534 DOI: 10.1002/jso.20518]
43 Tran CL, Udani S, Holt A, Arnell T, Kumar R, Stamos MJ. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 873-877 [PMID: 17161111 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.061]
44 Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 23-30 [PMID: 19273952 DOI: 10.1007/DCR.0b013e318197939a]
45 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328 [PMID: 7525077 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3]
46 Peeters CF1, de Waal RM, Wobbes T, Westphal JR, Ruers TJ.Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006; 119: 1249-1453 [PMID: 16642475 DOI: 10.1002/ijc.21928]
47 Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, Rubbia-Brandt L, Majno PE. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 430-435 [PMID: 19212115 DOI: 10.1159/000184734]
48 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti

MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]

49 Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg* 2012; 256: 772-778; discussion 772-778 [PMID: 23095621 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182734423]

50 Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barrosso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 707-16; discussion 716-8 [PMID: 23433970 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029]

51 Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-2087.e3 [PMID: 20420947 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064]

52 Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-1048 [PMID: 11844828 DOI: 10.1200/JCO.20.4.1043]

53 Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2]

54 Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH, Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1295-1303 [PMID: 10433618 DOI: 10.1093/jnci/91.15.1295]

55 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/JCO.2005.01.086]

56 刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4464-4472

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3248

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3248-3254
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用

王树玲, 赵胜兵, 方 军, 马 丹, 符宏宇, 李兆申, 柏 愚

背景资料
近年来, 中国炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)的发病率呈持续上升趋势, 但其确切的病因和发病机制仍然未知. 目前已大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生.

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚, 上海第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

柏愚, 副教授, 硕士生导师, 主要从事炎症性肠病、消化系肿瘤、胆胰疾病的基础与临床研究及内镜诊疗.

基金项目: 第二军医大学优秀青年学者基金资助项目, No. 201301; 2014年上海市青年科技启明星计划(A类)基金资助项目, No. 14QA14044800.

作者贡献分布: 王树玲、赵胜兵及方军对本文贡献相同; 柏愚与王树玲负责课题设计; 赵胜兵、方军、马丹及符宏宇负责文献收集、文献整理; 王树玲、赵胜兵及方军共同完成论文写作; 审校由柏愚及李兆申完成.

通讯作者: 柏愚, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 上海第二军医大学长海医院消化内科. baiyu1998@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-05
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-07-28

Role of stress and intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai

Shu-Ling Wang, Sheng-Bing Zhao, Jun Fang, Dan Ma, Hong-Yu Fu, Zhao-Shen Li, Yu Bai, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: Outstanding Young Scholars Fund of the Second Military Medical University, No. 201301; and 2014 Shanghai Rising-Star Program (type A), No. 14QA1404800.

Correspondence to: Yu Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. baiyu1998@hotmail.com

同行评议者
李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-05
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-07-28

Abstract

Stress, provoked by stressors, can cause a series of physical and psychological reactions and initiate both central and peripheral responses to maintain homeostasis. The causes of inflammatory bowel disease are poorly understood, which may involve complex interactions among environmental, psychological, dietary, immunological and pharmacological factors. This paper reviews the epidemiological and clinical data on how stress may precipitate in the attack, relapse and recurrence of inflammatory bowel disease. A possible biological mechanism is the impaired intestinal barrier including physical barrier, biologic barrier, immunological barrier and chemical barrier. Clinical epidemiological data and many animal studies show that stress may reduce mucous secretion and increase colonic permeability, which are the characteristic changes of inflammatory bowel disease. Understanding the relationship between stress and inflammatory bowel disease can improve the health related quality of life and lower the medical cost.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stress; Intestinal barrier dysfunction; Inflammatory bowel disease; Mechanism

Wang SL, Zhao SB, Fang J, Ma D, Fu HY, Li ZS, Bai Y. Role of stress and intestinal barrier dysfunction in

inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3248-3254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3248

摘要

应激是机体在各种内外环境因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应. 肠道是人体重要的消化吸收器官, 同时通过肠黏膜将肠腔与机体内环境相隔, 防止肠腔内的细菌、内毒素等有毒物质进入体内, 发挥重要的屏障功能, 研究表明肠道是应激状态下最易受损的器官. 目前, 炎症性肠病的病因和发病机制尚不明确, 研究证实除基因易感性外, 环境因素与其发病率的急剧上升密切相关. 众多研究发现应激与炎症性肠病的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关, 因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 应激; 肠道黏膜屏障障碍; 炎症性肠病; 机制

核心提示: 肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官. 众多研究发现应激主要通过损伤肠道黏膜屏障导致炎症性肠病的发生, 并且两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量.

王树玲, 赵胜兵, 方军, 马丹, 符宏宇, 李兆申, 柏愚. 应激及肠道屏障功能障碍在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3248-3254 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3248.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3248

0 引言

肠道不仅仅是一个消化吸收器官, 还是一个具有重要免疫、内分泌和屏障功能的脏器. 在严重创伤、感染、烧伤、脑血管意外以及心理亚健康等应激状态下, 胃肠道黏膜易受到攻击和损害, 造成肠道屏障功能障碍, 导致细菌移位以及内毒素血症, 产生一系列肠道功能紊乱. 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 目前IBD的发病率呈逐年上升的趋势, 已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要作用, 但其具体的病因和发病机制目前尚不明确. 最近有实验发现应激通过损伤肠道黏膜的肠道上皮细胞或细胞间紧密连接, 导致机械屏障损伤、肠道通透性增加、细菌移位并引起内毒素血症、局部或全身炎症反应, 而免疫反应可进一步加重炎症反应, 最终引起IBD. IBD也可导致焦虑、抑郁等情绪的产生, 使患者更容易处于应激状态, 形成恶性循环. 因此, 对应激与IBD发病机制、预后的研究有望成为治疗IBD、提高患者生活质量及降低医疗成本的重要方法.

研发前沿

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点. 大量研究证实应激可通过损伤肠道黏膜屏障功能引发IBD并影响其发展、治疗及预后, 但尚缺乏足够证据证实其直接效应关系. 另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率及其作用机制更有待进一步深入研究.

1 应激

应激是机体在各种内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的生理及心理等全身性非特异性适应反应, 又称为应激反应[1,2]. 机体在应激状态下可导致高度紧张的情绪状态, 主要表现为精神紧张、焦虑、抑郁等, 引起内环境紊乱[3]. 应激源从性质上可以分为以下5类: (1)机械性(如手术、创伤等); (2)物理性(如过冷、过热、电离辐射、运动等); (3)化学性(如酸、碱、毒物等); (4)生物学(如病毒、细菌等); (5)心理性(如悲伤、恐惧等). 研究资料[4]表明, 各种应激源的刺激对机体活动均有不同程度的影响, 当刺激超过了机体所能适应代偿的程度, 将发生一系列病理生理变化. 而肠道是体内最大的贮菌库和内毒素库, 是应激状态下最早受累的器官.

2 肠道屏障功能

肠道屏障是指肠道能防止肠腔内的有害物质(细菌和毒素等)穿过肠道黏膜进入体内其他组织器官和血液循环的结构和功能的总和[5]. 正常的肠道屏障功能主要由机械屏障、免疫屏障、生物屏障、化学屏障四个部分组成.

机械屏障主要由肠道黏液层、肠道黏膜上皮细胞、细胞间连接、上皮基底膜、黏膜下固有层等构成, 其中肠道黏膜上皮细胞及细胞间连接是机械屏障的决定因素. 细胞间连接包括紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒连接等, 其中由紧密链接蛋白构成的紧密连接在控制细胞间渗透作用中最为重要[6,7]. 此外, 机械屏障还包括肠道的运动功能, 研究表明肠道蠕动可通过阻止细菌在局部肠黏膜长时间的滞留而发挥肠道自净作用.

相关报道
研究发现处于活动期的IBD患者相对于正常组有应激表现的比例明显升高, 从而加速病情的进展, 严重影响患者生活质量. 应激主要通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统、损伤机体的免疫炎症反应, 导致肠病屏障功能障碍, 参与IBD的发生.

肠道是人体最大的免疫器官之一, 在阻止细菌入侵方面发挥关键作用. 肠道的免疫屏障主要由肠道相关淋巴样组织(gut associated lympatic tissue, GALT)及肠道黏膜分泌的IgA、IgM、IgE等构成. 其中由肠道淋巴细胞产生和分泌的IgA主要以sIgA的形式存在[8], sIgA通过与抗原结合形成sIgA-抗原复合物后与IgA抗体结合, 将抗原转移到黏膜固有层并递呈给树突状细胞, 引发免疫反应. 研究发现其在保持消化道上皮完整性、保证肠道消化功能、维持必须营养方面发挥着重要作用.

肠道是人体最大的细菌库, 肠道菌群数量和分布的相对稳定形成了一个相互作用的微生态系统, 此微生态的平衡则构成肠道的生物屏障, 为能量的吸收、储存提供了重要的环境因素[9]. 由小肠杯状细胞分泌的黏蛋白可保护肠道黏膜, 其缺失将导致炎症性肠道疾病与直肠癌的发生[10]. 肠道屏障功能正常时, 肠腔内的细菌和有毒物质无法穿过肠道黏膜上皮层进入固有层, 相反, 若肠道功能受损, 细胞间渗透性增加, 细菌及内毒素等则进入血液循环从而引发一系列疾病.

肠道的化学屏障主要包括进入肠道的胆汁、肠道分泌的各种消化酶、肠道黏膜分泌的黏多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质. 其中的黏蛋白是一种高度糖机化的蛋白质, 可有效阻止微生物与上皮层的接触. 此外, 其他化学物质还可有效裂解并杀灭细菌, 降低毒素浓度, 同时通过与内毒素的结合减少内毒素的吸收, 从而防止细菌入侵并减少细菌易位.

因此, 肠屏障功能的维持依赖于肠黏膜上皮、肠道内正常菌群、肠道内分泌物、 肠道蠕动、肠相关免疫细胞等功能. 但研究发现肠道屏障功能可在严重烧伤、休克等应激状态下受到损害并引起一系列病理生理的变化, 是应激状态下最早最易受损的器官[4].

3 应激后肠道屏障功能障碍

早在20世纪30年代, 有研究发现消化系统特别是胃肠道功能较易受到应激刺激的双向影响, 即应激既可以对胃肠道起到防御作用, 也可以损害胃肠道的屏障功能. 例如中小强度的运动应激对肠道黏膜屏障能起到一定的保护作用[11], 大强度运动应激则对肠道黏膜屏障起破坏作用. 应激引起肠黏膜损伤的因素主要包含以下几个方面.

3.1 机械屏障受损 在严重外伤、烧伤、休克等应激状态下, 交感神经兴奋, 肠道有效循环血容量减少、组织灌注不足导致肠道黏膜缺血缺氧. 肠道缺氧可通过黄嘌呤氧化酶、儿茶酚胺、肠道微小脉管系统及中性粒细胞“呼吸爆炸”等途径产生羟自由基、超氧阳离子等氧代谢产物, 损伤肠道黏膜细胞的核酸、蛋白质等物质, 改变肠道绒毛结构, 最终导致肠道上皮功能障碍甚至细胞死亡[8], 并进一步使微生物和内毒素渗入肠道黏膜屏障, 激活机体补体系统, 产生C3a、C3b、C3c及C3d等大量降解产物, 引起内脏血流的进一步下降, 形成恶性循环. 研究发现, 肠道缺血缺氧可引起细胞酸中毒, 导致组织损伤并且增加细胞外Ca^{2+}内流而加重细胞水肿, 引起上皮细胞通透性增加. 此外,肠道在应激状态下可产生肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素、干扰素、一氧化氮等炎症介质, 损伤肠道黏膜细胞的形态及功能, 破坏细胞间的紧密连接, 并引起肠道毛细血管通透性增加[12,13], 从而促使微生物及有毒物质通过肠道黏膜上皮细胞到达黏膜下淋巴管、肠系膜淋巴结等部位并进入血液.

3.2 免疫屏障障碍 肠道免疫系统发挥防御作用的同时, 还参与细胞因子和炎症介质的表达及分泌, 调节机体的免疫应答及炎症反应. 应激可明显抑制肠道的IgA的分泌, 合成sIgA的浆细胞功能减弱且数量也相应减少, 削弱其抵抗细菌的能力, 导致肠道黏膜结构的破坏.研究发现, 应激状态下常合并营养不良, 使GALT产生Th-2细胞因子减少, 降低CD11b/CD18等黏附分子的表达、巨噬细胞的化学趋化及吞噬功能, 加速肠道黏膜损伤, 同时还可破坏杯状细胞导致黏蛋白减少, 降低肠道的非特异性屏障功能. 应激状态下, 细菌数量增加导致肠道内毒素水平明显升高, 造成肠道细胞免疫功能的直接损伤. 此外, 内毒素还可激活局部和全身炎症介质级联反应, 产生大量肿瘤坏死因子、干扰素等细胞因子[14,15], 上调肠道免疫功能, 参与肠道微循环障碍, 造成肠道上皮细胞及辅助细胞的损害[16], 使其对小分子和大分子物质的通透性增加, 通过松弛的紧密连接进入固有层并与免疫细胞相互作用, 激活免疫炎症反应, 造成屏障功能障碍, 形成

恶性循环.

3.3 生物屏障损害 肠道黏膜面积达300-400 m^2, 寄居细菌达10^{13}-10^{14}, 其中以专性厌氧菌为主, 构成人体最大的细菌库. Wilmore[17]研究发现肠道是疾病状态下一个大的病原储存库, 是应激反应中重要的靶器官. 应激状态下肠道黏膜屏障、免疫屏障受损, 机体胆汁分泌减少, 肝肠循环紊乱, 导致胃肠蠕动减慢、肠道黏膜供氧不足, 使其代谢率降低, 最终导致肠内细菌移位、菌群失衡[18], 肠道常驻及暂住菌群产生大量致病物质, 引起肠道屏障损伤及炎症反应[19]. 应激还可明显抑制肠道分泌IgA的功能, 合成sIgA的浆细胞数量相应减少, 杀菌能力减弱, 导致革兰阴性细菌过度繁殖, 导致肠道细菌数量增多. 此外, 严重外伤、烧伤等应激状态下大剂量广谱抗生素的应用, 也可致使肠道菌群失调. 病原微生物通过与肠道表面分子结合改变紧密连接蛋白的表达致使肠道屏障损伤, 其也可通过产生内毒素及蛋白酶等物质造成生物屏障受损.

3.4 化学屏障受损 严重创伤、感染等应激使患者处于禁食状态或者需行胃肠减压, 肠道因缺乏食物及激素的刺激, 黏膜修复更新能力减弱, 同时胃酸、胆汁、胰液、溶菌酶等分泌减少, 导致肠道化学杀菌能力减弱; 此外, 临床工作中为预防应激性溃疡早期应用的胃酸抑制剂, H2受体阻断剂、质子泵抑制剂等, 降低了胃液等消化液的pH值, 使其抗菌能力减弱.

3.5 其他机制 应激状态可降低肠摄取、利用氧的能力, 减少肠上皮细胞能量供给. 另外, 谷氨酰胺作为肠上皮细胞的主要能量来源, 创伤后其摄取、利用及其主要的水解酶活性均明显下降, 影响肠黏膜修复. 应激状态导致肠道黏膜组织缺血、缺氧, 而动物及临床实验表明恢复血液再灌注后其损伤反而加重, 这种现象被称为缺血再灌注损伤. 应激状态下机体产生的反应性氧中间产物对免疫炎症细胞形成预激作用, 造成心脏、肾脏、肺脏及肝脏的损伤, 形成二次打击.

4 应激导致IBD

IBD是多种病因未明的慢性复发性胃肠道疾病的统称, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). Molodecky等[20]研究发现, IBD的发病率呈逐年上升的趋势, 亚洲国家特别是中国的发病率也明显上升, 其中以中国的发病率最高(3.44/100000)[21], 这一现象可能与发展中国家医疗资源的匮乏、治疗方案选择的局限性有关. 调查发现IBD患者通常面临生活质量的下降[22,23]、需药物或手术等终身治疗[24]、罹患结直肠癌的风险增加[25]甚至会出现诸多肠外并发症[26,27]等问题, 因此对IBD病因及发病机制的研究具有十分重要的临床意义.

已知基因、环境因素以及肠道内抗原的异常免疫反应在IBD的发病中起到重要的作用[28,29], 但其具体病因和发病机制目前尚不明确. 研究表明IBD易感基因定位可进行疾病的预测[30], 但是IBD发病率的急剧上升说明环境因素特别是应激与IBD也密切相关[31]. IBD相关的动物实验、观察性研究以及流行病学证据均表明应激可加重IBD症状甚至导致病情的急剧恶化[32-36]. 最近的观察性随访试验及临床对照试验也表明应激与IBD密切相关: 加拿大的一项观察性队列研究对101例临床缓解的CD患者进行了1年的随访发现应激(HR = 4.5, 95%CI: 1.9-10.7, P<0.001)及处理策略(HR = 1.9, 95%CI: 1.2-2.8, P = 0.004)与CD的复发密切相关[34]; 意大利的一项前瞻性队列研究对62例UC患者在第6个月时进行症状的评估后发现处于应激状态下的患者更容易复发(OR = 6.5, 95%CI: 1.2-34.0, P<0.05)[37]. 加拿大的另一项对704例IBD患者(61%为CD患者)进行随访的研究也发现应激与IBD病情的恶化有显著相关性(OR = 2.40, 95%CI: 1.35-4.26)[33]. 但是Timmer等[38]进行的一项包含21项心理学研究的系统回顾以及欧洲的一项多中心的随机对照试验发现心理治疗并不能降低IBD的复发率. 但Heikkilä等[39]研究发现紧张的工作等应激状态与IBD病情的发展无显著地相关性. 因此, 对应激与IBD发生、发展、诊治及预后相关性的临床及基础研究具有重要意义.

近年来应激与IBD的相关性成为讨论的热点. 有学者认为, IBD相关性应激特别是心理应激是对不良身体状况的心理及生理反应: Graff等[40]研究发现活动期的IBD患者相对于正常组更容易表现出情绪低落、逃避性应对等反应, 而缓解期患者相对于正常组的表现无明显差异, 因此有研究者认为心理应激与IBD是否处于活动期有关[33], 而与是否患有IBD无关. 此

创新盘点

本文重点阐述了应激通过损伤肠道屏障功能参与IBD的发生, 同时引用最新的临床试验结果, 提出应激在IBD发生、发展、治疗及预后的重要性, 并指出目前尚缺乏应激状态的干预与IBD相关性试验, 为进一步深入研究提供了新的思路.

应用要点

本文对应激及肠道屏障功能在IBD中的作用的相关研究进行了回顾, 并对相关机制进行了总结, 另外, 对应激与IBD间互相影响的潜在机制进行了探索, 为IBD机智的研究及治疗提供了新的思路.

外, 研究发现IBD患者罹患紧张、焦虑等情绪的比率是正常人的3倍[41], 且约25%的IBD患者患有抑郁, 约30%患有焦虑[42,43], 因此对IBD患者心理应激问题的研究与解决可有效提高患者生活质量、减轻社会医疗资源负担. 但也有学者认为应激状态是IBD发生发展的重要原因: IBD患者相对于正常人罹患焦虑等心理应激的比例明显升高, 应激相关的症状持续时间更长, 且约80%的IBD患者在被确诊前已有2年的焦虑病史[42]. 因此, IBD可以导致焦虑、抑郁等心理应激, 心理应激同样可以加速IBD病情的进展, 两者互为因果, 严重影响健康相关的生活质量[43-45].

众多研究发现应激主要通过以下途径损伤肠道黏膜屏障进而导致IBD的发生. Maunder等[35]发现应激通过下丘脑刺激机体的交感及副交感神经系统, 进而激活胃肠道的炎症反应, 导致IBD临床症状的恶化. 应激还可激活肠道神经系统导致肠道分泌及运动功能的紊乱[46]. Collins等[47]研究表明缓解期的IBD大鼠模型在应激状态出现肠道分泌减少、结肠通透性增高. 应激可引起T细胞功能障碍从而损伤机体的免疫炎症反应, 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经-肾上腺素、促炎因子、P物质以及巨噬细胞等途径参与IBD的炎症反应. 当机体处于应激状态时, 外周血中IL-1、IL-6、IL-12、TNF-α、干扰素-γ等含量增加[48-52], 损伤肠道黏膜屏障功能, 最终导致IBD的复发.

5 结论

应激与肠道黏膜屏障功能障碍在IBD的发生发展中发挥着重要作用. 近年来, 应激与IBD的发生、发展、诊治及预后相关性已引起研究者的高度重视. 大量研究证实应激与IBD的发生、预后存在相关性, 但尚缺乏足够证据证实应激是通过何种机制导致IBD的发生. 另外, 干预机体的应激状态后是否可降低IBD的发生率、复发率及其作用机制更有待进一步深入研究. 上述问题的阐明有望为IBD的诊断及治疗提供新的策略.

6 参考文献

1 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267: 1244-1252 [PMID: 1538563 DOI: 10.1001/jama.1992.03480090092034]

2 LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol* 2000 2002; 30: 91-103 [PMID: 12236899 DOI: 10.1034/j.1600-0757.2002.03009.x]

3 Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 854-866 [PMID: 1416562 DOI: 10.7326/0003-4819-117-10-854]

4 李兴照, 蔡晨, 徐庆连, 胡宏, 夏正国. ω-3多不饱和脂肪酸对严重烧伤大鼠肠道炎症反应的影响. 安徽医科大学学报 2012; 47: 408-411

5 丁连安. 肠屏障功能障碍. 肠外与肠内营养 2005; 12: 55-58

6 Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 119-144 [PMID: 20078218 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092135]

7 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]

8 Schröder J, Wardelmann E, Winkler W, Fändrich F, Schweizer E, Schroeder P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition reverses gut atrophy, disaccharidase enzyme activity, and absorption in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 502-506 [PMID: 8748366 DOI: 10.1177/014860719501900602]

9 戴鑫. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 656-661

10 Croix JA, Bhatia S, Gaskins HR. Inflammatory cues modulate the expression of secretory product genes, Golgi sulfotransferases and sulfomucin production in LS174T cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011; 236: 1402-1412 [PMID: 22101519 DOI: 10.1258/ebm.2011.011186]

11 罗贝贝, 陈佩杰. 运动应激与肠道黏膜屏障. 中国运动医学杂志 2013; 32: 462-465

12 Tunc T, Oter S, Güven A, Topal T, Kul M, Korkmaz A, Ongürü O, Sarici U. Protective effect of sulfhydryl-containing antioxidants against ischemia/reperfusion injury of prepubertal rat intestine. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 681-687 [PMID: 19054265 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05673.x]

13 Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 667-675 [PMID: 23090632 DOI: 10.1007/s11920-012-0319-2]

14 Gabbay V, Klein RG, Alonso CM, Babb JS, Nishawala M, De Jesus G, Hirsch GS, Hottinger-Blanc PM, Gonzalez CJ. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 115: 177-182 [PMID: 18790541 DOI: 10.1016/j.jad.2008.07.022]

15 Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 447-458 [PMID: 18771602 DOI: 10.1017/S1461145708009310]

16 石刚. 肠道粘膜屏障的损伤与保护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 61-63
17 Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131: 2543S-2549S; discussion 2543S-2549S [PMID: 11533310]
18 Wang XD, Soltesz V, Andersson R, Bengmark S. Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 per cent hepatectomy in the rat. *Br J Surg* 1993; 80: 66-71 [PMID: 8428299 DOI: 10.1002/bjs.1800800124]
19 Wu Z, Milton D, Nybom P, Sjö A, Magnusson KE. Vibrio cholerae hemagglutinin/protease (HA/protease) causes morphological changes in cultured epithelial cells and perturbs their paracellular barrier function. *Microb Pathog* 1996; 21: 111-123 [PMID: 8844654 DOI: 10.1006/mpat.1996.0047]
20 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.e42; quiz e30 [PMID: 22001864 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001]
21 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]
22 Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 488-496 [PMID: 15867589 DOI: 10.1097/01.MIB.0000159661.55028.56]
23 Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603-1609 [PMID: 12197839 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01323.x]
24 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657 [PMID: 17499606 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60751-X]
25 Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 24-30 [PMID: 15352890 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02046.x]
26 Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236 [PMID: 16437620 DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7227]
27 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831 [PMID: 16937463]
28 Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078 [PMID: 19923578 DOI: 10.1056/NEJMra0804647]
29 Pierik M, Yang H, Barmada MM, Cavanaugh JA, Annese V, Brant SR, Cho JH, Duerr RH, Hugot JP, McGovern DP, Paavola-Sakki P, Radford-Smith GL, Pavli P, Silverberg MS, Schreiber S, Taylor KD, Vlietinck R. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 1-7 [PMID: 15674107 DOI: 10.1097/00054725-200501000-00001]
30 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533 [PMID: 12876555 DOI: 10.1038/nri1132]
31 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517 [PMID: 15168363 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.063]
32 Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 36-49 [PMID: 23063970 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003]
33 Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR, Miller N, Cheang M. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1994-2002 [PMID: 20372115 DOI: 10.1038/ajg.2010.140]
34 Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut* 2008; 57: 1386-1392 [PMID: 18390994 DOI: 10.1136/gut.2007.134817]
35 Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med* 2008; 8: 247-252 [PMID: 18537632 DOI: 10.2174/156652408784533832]
36 Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1481-1491 [PMID: 16162953 DOI: 10.1136/gut.2005.064261]
37 Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220 [PMID: 10811330 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02012.x]
38 Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006913 [PMID: 21328288 DOI: 10.1002/14651858.CD006913.pub2]
39 Heikkilä K, Madsen IE, Nyberg ST, Fransson EI, Ahola K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Dragano N, Ferrie JE, Knutsson A, Koskenvuo

同行评价

应激与IBD的发生、发展、治疗、复发及预后密切相关, 因此对两者之间关系及发病机制的研究具有十分重要的临床意义. 本文系统性综述了应激对肠道屏障功能的影响以及导致IBD的目前相关研究现状, 选题新颖, 具有一定的学术价值和参考意义.

M, Koskinen A, Nielsen ML, Nordin M, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Oksanen T, Shipley MJ, Suominen SB, Theorell T, Väänänen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerlund H, Westerholm PJ, Batty GD, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Job strain and the risk of inflammatory bowel diseases: individual-participant meta-analysis of 95,000 men and women. *PLoS One* 2014; 9: e88711 [PMID: 24558416 DOI: 10.1371/journal.pone.0088711]

40 Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Bernstein CN. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2959-2969 [PMID: 19755973 DOI: 10.1038/ajg.2009.529]

41 Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1105-1118 [PMID: 19161177 DOI: 10.1002/ibd.20873]

42 Walker JR, Ediger JP, Graff LA, Greenfeld JM, Clara I, Lix L, Rawsthorne P, Miller N, Rogala L, McPhail CM, Bernstein CN. The Manitoba IBD cohort study: a population-based study of the prevalence of lifetime and 12-month anxiety and mood disorders. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1989-1997 [PMID: 18796096 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01980.x]

43 Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1994-1999 [PMID: 12190166 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05842.x]

44 Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 467-473 [PMID: 22884758 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.07.012]

45 Zhang CK, Hewett J, Hemming J, Grant T, Zhao H, Abraham C, Oikonomou I, Kanakia M, Cho JH, Proctor DD. The influence of depression on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1732-1739 [PMID: 23669400 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f395]

46 Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 106502 [PMID: 22778720 DOI: 10.1155/2012/106502]

47 Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G315-G318 [PMID: 11171612]

48 Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1beta in late-life depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 175-177 [PMID: 15625217 DOI: 10.1176/appi.ajp.162.1.175]

49 Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 199-226 [PMID: 11566046 DOI: 10.1006/brbi.2000.0597]

50 Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003; 35: 2-11 [PMID: 12693607 DOI: 10.1080/07853890310004075]

51 Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN-gamma-induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163 [PMID: 17030185 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.022]

52 Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licinio J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1107-1114 [PMID: 12476326 DOI: 10.1038/sj.mp.4001084]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3255

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3255-3261
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

消化系肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系

高 军, 高 品

高军, 高品, 青岛大学附属医院(崂山院区)普外科 山东省青岛市 266000

高军, 副教授, 副主任医师, 主要从事腹部消化系肿瘤扩散转移方面的研究.

作者贡献分布: 本文由高军与高品共同完成.

通讯作者: 高军, 副教授, 副主任医师, 266000, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院(崂山院区)普外科. gmd-2003@163.com
电话: 0532-82913050

收稿日期: 2016-04-03
修回日期: 2016-04-21
接受日期: 2016-05-03
在线出版日期: 2016-07-28

Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas

Jun Gao, Pin Gao

Jun Gao, Pin Gao, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. gmd-2003@163.com

Received: 2016-04-03
Revised: 2016-04-21
Accepted: 2016-05-03
Published online: 2016-07-28

Abstract

Invasion and metastasis are distinctive features of malignant tumors of the digestive system. Studies show that epithelial-mesenchymal transition (EMT), a conversion process with the loss of epithelial cell features and the gain of mesenchymal phenotype, has been recognized as a key element of invasion and metastasis of malignancies. When EMT occurs, down-regulation of E-cadherins and loss of adhesion in extracellular matrix play critical roles, which are regarded as important indicators in the assessment of EMT. Integrin, one of cell adhesion molecule families, is involved in EMT directly or indirectly through mediating either adhesion among cells and between cells and extracellular matrix, or signal pathways. This paper summarizes the relationship between EMT and integrin.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Integrin; Epithelial-mesenchymal transition; Invasion and metastasis; Digestive carcinoma

Gao J, Gao P. Relationship between integrin and epithelial-mesenchymal transition during invasion and metastasis of digestive system carcinomas. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3255-3261 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3255.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3255

摘要

消化系恶性肿瘤发生侵袭、转移是导致其治疗效果不佳、预后差的主要原因. 许多研究表明, 上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤的侵

背景资料
关于整合素(integrin)和上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在消化系肿瘤侵袭转移中的作用已经进行了大量的研究, 但整合素和EMT相互关系的研究较少. 近来的研究表明整合素和EMT的相互关系, 可能有助于探明消化系肿瘤侵袭转移的发生机制、并有望成为新的治疗靶点.

同行评议者
隋红, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

研发前沿
整合素介导肿瘤细胞EMT的有效途径、EMT对整合素表达的影响、整合素和EMT相互关系在消化系肿瘤侵袭转移中的作用及意义、能否成为新的治疗靶点等都是该领域亟待研究的问题.

袭和转移过程中具有重要作用, 其主要特征为E-钙黏蛋白(E-cadherins, E-cad)的表达下调和细胞与细胞外基质间黏附力的下降. 大量研究发现, 整合素(integrin)也与肿瘤的侵袭和转移密切相关, 整合素一方面在细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的黏附中发挥作用, 另一方面还通过介导多种信号转导通路, 直接或间接的参与EMT. 目前, 有关消化系恶性肿瘤侵袭转移过程中整合素和EMT的作用机制研究均呈“碎片化”, 缺乏“整体化”的系列研究, 本文就肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系作一述评.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 整合素; 上皮间质化; 侵袭转移; 消化系肿瘤

核心提示: 整合素(integrin)通过多种途径介导肿瘤细胞上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生, 而EMT又可导致整合素表达上调, 结果导致持续不断的EMT发生, 对消化系肿瘤的侵袭和转移有着重要的作用.

高军, 高品. 消化系肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT的相互关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3255-3261
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3255.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3255

0 引言

消化系肿瘤的侵袭转移演进过程涉及上皮组织结构和功能的深刻变化, 去分化、黏附约束力丧失及移动和侵袭力增强都是转变为恶性肿瘤的特征. 有趣的是, 这些变化反映了类似的一系列复杂的细胞过程, 即发生在“正常”情况下的生物事件, 如胚胎发生、伤口愈合、组织重构和炎症. 实现这些形态转换的高度保守的基本过程被认为是上皮间质转化[1-3]. 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象, 其主要特征是上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得. 1982年Greenburg等[4]在细胞实验中发现, 上皮细胞会暂时丧失其细胞极性且表现出具有迁移能力的间质细胞的某些特征, 并提出EMT的概念. 上皮细胞发生EMT后其顶底极性丧失, 钙黏蛋白等细胞黏附分子表达下调, 细胞骨架结构发生改变, 并演变为纤维细胞形态, 同时其间质细胞特征性分子表达上调, 例如波形蛋白(vimentin)、骨桥蛋白、Ⅰ型胶原蛋白等间质蛋白高表达, 从而获得高迁移能力及抗衰老和凋亡特性[5-7]. 实质上EMT涉及细胞-细胞黏附系统下调、上皮极性缺失、获得更适合细胞迁移和运动的间叶细胞表型. 癌症生物学家目前认为肿瘤细胞的生理学过程类似于其他细胞的生理过程, EMT也是一种病理机制, 该机制促进上皮肿瘤(癌)成为侵入性和攻击性疾病[8]. 迄今为止, 旨在揭示EMT潜在分子基础的大多数研究集中在细胞间黏附分子的活性下调, 最引人注目的是E-钙黏蛋白的表达或功能缺失是EMT的定义特征[9].

然而, 令人惊讶的是关于黏附受体整合素家族对EMT的调控却很少关注. 整合素(integrin)是一类细胞膜表面跨膜糖蛋白分子, 包括至少25个α亚基和11个β亚基, 由α和β亚基经非共价键连接组成20余种不同的整合素. 整合素主要介导细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的黏附, 同时整合素还作为细胞外基质分子受体接受细胞外分子信号, 并经过信号传导通路将细胞外信号转导入细胞内, 从而影响基因的表达和参与细胞的信号转导, 起到影响细胞增殖和迁移及调控细胞周期等作用[10,11]. α和β亚基均由胞内段(羧基端)、跨膜段、胞外段(氨基端)3部分组成. α亚基的胞外段主要参与细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的黏附, β亚基的胞内段在细胞内通过踝蛋白、α-辅肌动蛋白等与肌动蛋白纤维连接成整合素-细胞骨架复合物, 经该复合物介导信号转导通路、调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等的表达[12]. 因此, 整合素一方面连接ECM与细胞骨架, 另一方面传导细胞内外信号交流. 整合素的配体多是ECM中的大分子基质蛋白, 整合素与这些配体结合使ECM与细胞内骨架蛋白连接在一起, 以维持细胞的形态并影响细胞的黏附和迁移[13,14]. 肿瘤发生侵袭转移时, 肿瘤细胞的膜受体首先要与基底膜表面的配体如胶原、层黏连蛋白(laminin, LN)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)结合, 诱使肿瘤细胞分泌

MMPs等降解酶或诱导基质细胞分泌降解酶以降解基底膜和ECM, 这样肿瘤细胞才能突破ECM的屏障向远处侵袭转移[11]. 一个浸润性癌的细胞必须获得与不同的间质相互作用的能力并随之侵袭基底膜, 更重要的是, 长期以来在肿瘤细胞的组织侵袭和转移能力方面整合素被认为发挥关键作用[15].

研究[16-19]显示, 整合素的异常表达与胰腺癌等多种肿瘤细胞的侵袭转移及其EMT的发生密切相关, 并对疾病的预后产生影响. 研究[5,20]还发现, EMT与胰腺癌、结肠癌、肝癌等消化系肿瘤的侵袭和转移也密切相关. 因此, 针对整合素和EMT的研究不仅有助于阐明消化系肿瘤侵袭转移的发生机制, 同时为消化系肿瘤侵袭转移的防治提供了新的治疗靶点. 鉴于目前有关消化系恶性肿瘤侵袭转移过程中整合素和EMT的作用机制研究均呈“碎片化”, 缺乏“整体化”的系列研究, 本文就消化系肿瘤侵袭转移过程中整合素与EMT相互关系的研究作一述评.

1 整合素介导肿瘤细胞EMT的途径

已有研究[17,21]显示, 整合素与消化系肿瘤细胞EMT密切相关. 整合素通过多种途径介导肿瘤细胞EMT的发生, 在消化系肿瘤的侵袭转移过程中发挥了作用.

1.1 PI3K/AKT信号通路 整合素相关激酶(integrin-linked kinase, ILK)是一种胞质内丝氨酸/苏氨酸激酶, ILK具有3个结构域, N端有4个锚蛋白重复序列, 在ILK和其他信号分子及骨架蛋白之间的相互作用方面发挥作用, 中央区有血小板白细胞C激酶底物同源域(PH结构域), 与磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合能调节ILK的活性. C端(186-451位氨基酸)有整合素β1和β3亚基结合位点, 与整合素β亚基胞浆区结合可使ILK活化[22]. ILK活化后能使PI3K/AKT信号通路中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的Ser473磷酸化, 同时PI3K对Thr308具有激活作用, 使得丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶完全活化, 调节E-钙黏蛋白、β-catenin、细胞核内转录抑制因子Snail、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、ZEB等多种信号分子的表达, 诱发EMT的发生[23,24]. Ke等[20]测定了120例肝癌组织整合素α6β1的表达, 用RNA干扰技术检测整合素α6β1与跨膜四蛋白家族成员CD151在癌细胞中的分子效应, 结果显示整合素α6β1和CD151先形成高表达复合物, 再激活P13K/AKT信号通路, 使Snail表达上调, 导致肝癌细胞发生EMT.

1.2 Wnt信号通路 糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase, GSK-3)是PI3K/AKT信号通路中的信号分子之一, ILK激活PI3K/AKT信号通路使GSK-3 Ser9位点磷酸化导致GSK-3失活, 结果一是可活化激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 促使细胞分泌MMPs-9和细胞周期蛋白D1(cyclic D1), 参与EMT的发生; 二是可导致β-catenin泛素化失败, 进一步激活Wnt/β-catenin-LEF信号通路[25]. Groulx等[26]对直肠癌细胞中整合素α6A的高表达进行研究发现使用短发夹RNA靶向沉默整合素α6A后的癌细胞生长速率下降, β-catenin呈低水平状态. SB21673(GSK-3药物抑制剂)可翻转β-catenin/TCF4/LEF复合物的低表达. 由此推测整合素α6A能够调节直肠癌细胞的增殖并通过磷酸化GSK-3, 调控Wnt/β-catenin-LEF信号通路.

1.3 转化生长因子β信号通路 转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)在胚胎和器官发育及肿瘤生成和转移过程中均发挥重要作用, 是EMT中一个重要的诱导因子. TGF-β信号通路涉及多种转录因子、蛋白及基因等的参与[27]. 整合素与TGF-β信号通路即共用ILK、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等关键分子, 又共同作用于多种信号分子, 因此整合素与TGF-β信号通路之间存在交互作用. Sarbassov等[28]报道TGF-β与相应受体结合, 通过PI3K/AKT信号通路激活mTOR和S6K1, 对EMT进行调节. 研究发现TGF-β前肽在相关肽、潜在TGF-β连接蛋白及整合素的共同作用下得到激活, 活化的TGF-β反过来通过信号转导通路上调整合素配体如FN、LN, 刺激整合素相关蛋白的表达[29,30].

1.4 RAS/MAPK信号通路 FAK是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶, 位于细胞质内近细胞膜侧, 有羧基端、激酶区和氨基端3个结构域. FAK的羧基端含有一个黏着斑靶向序列FAT, 整合素使FAK发生构象改变, 其羧基端借助FAT与踝蛋白、桩蛋白结合将FAK定位于黏着斑; 羧基端还有一个Tyr925位点, 可与接头蛋白Grb2

创新盘点
系统阐述了整合素介导肿瘤细胞EMT的有效途径、EMT对整合素表达的影响、整合素和EMT在消化系肿瘤侵袭转移中的相互关系及其意义.

应用要点
将整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 对阻断EMT发生及防治消化系肿瘤侵袭转移具有潜在的应用前景.

的SH2结构域结合. FAK的氨基端有Tyr397位点, 是一种自主磷酸化位点, 可与Src家族的SH2结构域结合使FAK的其他氨基酸磷酸化[31]. Hwangbo等[32]研究表明整合素借助FAK介导RAS/MAPK信号通路. FAK与Src形成复合物可使FAK羧基端Tyr925位点磷酸化, 与接头蛋白Grb2的SH2结构域结合, 通过Grb2的SH3结构域与Ras的鸟苷酸交换因子SOS蛋白结合, 实现Ras-Raf-MAPK通路激活. 研究表明, FAK参与肝癌[21]、结直肠癌[33]等消化系肿瘤的侵袭转移过程. Chen等[34]研究发现肝癌细胞FAK通过激活MMPs-2和MMPs-9诱导肝癌细胞发生迁移. Yao等[35]发现整合素/FAK信号通路的抑制剂虫草素能够抑制肝癌细胞的EMT, 此可作为肝癌治疗新的研究方向之一.

2 EMT与整合素

Bates等[36]使用结肠癌模型分析具有调节EMT功能的整合素动力学, 出乎意料的发现EMT导致整合素avb6表达上调. 整合素avb6是细胞外基质蛋白FN和腱生蛋白的受体[37,38]. 整合素avb6仅仅由上皮细胞表达且主要在进展期间表达, 而整合素avb6高表达仅限于成人的少数上皮组织. 但是, 当与特定的形态形成事件如炎症和创伤修复同时存在时可以再表达这种受体[39,40]. 有研究[41,42]认为整合素avb6可能现在被认为是一个发生肿瘤的标记, 如同癌胚抗原. 另有研究[43,44]认为整合素avb6具有促进体内肿瘤进展的潜在作用, 这即与EMT本身的机制有关, 也与肿瘤宿主之间的微环境有关. 值得注意的是, 这种EMT诱导的整合素表达上调不仅提高肿瘤细胞的迁移能力, 而且还引起肿瘤细胞额外的选择性优势并最终影响人类疾病. EMT本身不是一个细胞自动过程, 需要启动信号驱动EMT. 特别是, TGF-β已经被认为是EMT事件的一个关键诱导物[45-49]. 有趣的是现在整合素avb6显示出体内的主要功能是作为一个潜在TGF-β活化剂[50]. Bates等[36]的研究显示EMT后细胞的确获得激活潜伏TGF-β的能力, 虽然这种效果完全归因于整合素avb6的水平增加, 也显示这些细胞发生EMT的结果是能自主分泌细胞因子. 因此, 我们预测在一个原位癌的情况下, 自主分泌生产TGF-β将是维持和稳定EMT过程的途径. 反之, 伴随整合素avb6表达会提供一个激活机制允许邻近细胞表达活性细胞因子, 结果导致EMT过程持续不断并创造出一个更适合肿瘤发展的局部微环境.

3 消化系肿瘤的靶向治疗

对人类侵袭性消化系肿瘤来讲最引人注目的研究是定义一种新的、独立的预后指标和治疗靶点. 在增加肿瘤特异性潜力方面, 癌症的分子靶向治疗策略有别于传统的化疗和放疗. 这种靶向分子也可能是更好地被接受, 因为他们通常只影响独一无二的特征性癌细胞和或与肿瘤生存相关的可溶性因子. 最新批准的治疗结直肠癌的药物, 如贝伐单抗(Avastin)和西妥昔单抗(艾比特思), 都是基于干扰细胞表面的受体-配体相互作用和信号传导通路. 整合素通过介导肿瘤细胞EMT在消化系肿瘤的侵袭转移过程中发挥了作用, 其中FAK、ILK是关键的信号分子, 因此以整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 有可能成为防治肿瘤侵袭转移的重要选择. 由于整合素的亚型较多, 参与信号转导通路之间的关系复杂且存在交互、协同作用, 因此寻找确切的治疗靶点需要进一步的继续研究.

4 结论

EMT和整合素在消化系肿瘤的侵袭和转移过程中均具有重要作用. 整合素通过多种途径介导肿瘤细胞EMT的发生, 而EMT又可导致整合素表达上调, 结果导致EMT过程持续不断并创造出一个更适合肿瘤侵袭和转移的局部微环境. 针对整合素及其相关激酶作为治疗靶点, 有可能成为阻断EMT发生及防治消化系肿瘤侵袭转移的重要选择.

5 参考文献

1 Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat* (Basel) 1995; 154: 8-20 [PMID: 8714286 DOI: 10.1159/000147748]
2 Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays* 2001; 23: 912-923 [PMID: 11598958 DOI: 10.1002/bies.1132]
3 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746 [PMID: 14644200 DOI: 10.1016/j.ceb.2003.10.006]
4 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells.

J Cell Biol 1982; 95: 333-339 [PMID: 7142291 DOI: 10.1083/jcb.95.1.333]
5 Farahani E, Patra HK, Jangamreddy JR, Rashedi I, Kawalec M, Rao Pariti RK, Batakis P, Wiechec E. Cell adhesion molecules and their relation to (cancer) cell stemness. *Carcinogenesis* 2014; 35: 747-759 [PMID: 24531939 DOI: 10.1093/carcin/bgu045]
6 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 178-196 [PMID: 24556840 DOI: 10.1038/nrm3758]
7 Tania M, Khan MA, Fu J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7335-7342 [PMID: 24880591 DOI: 10.1007/s13277-014-2163-y]
8 Arias AM. Epithelial mesenchymal interactions in cancer and development. *Cell* 2001; 105: 425-431 [PMID: 11371340 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00365-8]
9 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386 DOI: 10.1038/nrc822]
10 Gahmberg CG, Grönholm M, Uotila LM. Regulation of integrin activity by phosphorylation. *Adv Exp Med Biol* 2014; 819: 85-96 [PMID: 25023169 DOI: 10.1007/978-94-017-9153-3_6]
11 Schwartz MA. Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a005066 [PMID: 21084386 DOI: 10.1101/cshperspect.a005066]
12 Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 9-22 [PMID: 20029421 DOI: 10.1038/nrc2748]
13 Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69: 11-25 [PMID: 1555235 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90115-S]
14 Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5 [PMID: 1985087 DOI: 10.1172/JCI114957]
15 Bates RC. Colorectal cancer progression: integrin alphavbeta6 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Cell Cycle* 2005; 4: 1350-1352 [PMID: 16123591 DOI: 10.4161/cc.4.10.2053]
16 Duan W, Ma J, Ma Q, Xu Q, Lei J, Han L, Li X, Wang Z, Wu Z, Lv S, Ma Z, Liu M, Wang F, Wu E. The Activation of β1-integrin by Type I Collagen Coupling with the Hedgehog Pathway Promotes the Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2014; 14: 446-457 [PMID: 24720337 DOI: 10.2174/1568009614666140402105101]
17 Masugi Y, Yamazaki K, Emoto K, Effendi K, Tsujikawa H, Kitago M, Itano O, Kitagawa Y, Sakamoto M. Upregulation of integrin β4 promotes epithelial-mesenchymal transition and is a novel prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Lab Invest* 2015; 95: 308-319 [PMID: 25599535 DOI: 10.1038/labinvest.2014.166]
18 Allen MD, Vaziri R, Green M, Chelala C, Brentnall AR, Dreger S, Vallath S, Nitch-Smith H, Hayward J, Carpenter R, Holliday DL, Walker RA, Hart IR, Jones JL. Clinical and functional significance of α9β1 integrin expression in breast cancer: a novel cell-surface marker of the basal phenotype that promotes tumour cell invasion. *J Pathol* 2011; 223: 646-658 [PMID: 21341269 DOI: 10.1002/path.2833]
19 Han KS, Li N, Raven PA, Fazli L, Ettinger S, Hong SJ, Gleave ME, So AI. Targeting Integrin-Linked Kinase Suppresses Invasion and Metastasis through Downregulation of Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Renal Cell Carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1024-1034 [PMID: 25657336 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0771]
20 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Huang XY, Shi YH, Ding ZB, Wang XY, Devbhandari RP, Fan J. CD151 amplifies signaling by integrin α6β1 to PI3K and induces the epithelial-mesenchymal transition in HCC cells. *Gastroenterology* 2011; 140: 1629-1641.e15 [PMID: 21320503 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.008]
21 Chen JS, Huang XH, Wang Q, Chen XL, Fu XH, Tan HX, Zhang LJ, Li W, Bi J. FAK is involved in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 71-82 [PMID: 20180147 DOI: 10.1007/s10585-010-9306-3]
22 Ghatak S, Morgner J, Wickström SA. ILK: a pseudokinase with a unique function in the integrin-actin linkage. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 995-1001 [PMID: 23863169 DOI: 10.1042/BST20130062]
23 Qiao M, Sheng S, Pardee AB. Metastasis and AKT activation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2991-2996 [PMID: 18818526 DOI: 10.4161/cc.7.19.6784]
24 Cortez V, Nair BC, Chakravarty D, Vadlamudi RK. Integrin-linked kinase 1: role in hormonal cancer progression. *Front Biosci* (Schol Ed) 2011; 3: 788-796 [PMID: 21196412 DOI: 10.2741/s187]
25 Gil D, Ciołczyk-Wierzbicka D, Dulińska-Litewka J, Zwawa K, McCubrey JA, Laidler P. The mechanism of contribution of integrin linked kinase (ILK) to epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Adv Enzyme Regul* 2011; 51: 195-207 [PMID: 21035499 DOI: 10.1016/j.advenzreg.2010.09.005]
26 Groulx JF, Giroux V, Beauséjour M, Boudjadi S, Basora N, Carrier JC, Beaulieu JF. Integrin α6A splice variant regulates proliferation and the Wnt/β-catenin pathway in human colorectal cancer cells. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1217-1227 [PMID: 24403311 DOI: 10.1093/carcin/bgu006]
27 Chen XF, Zhang HJ, Wang HB, Zhu J, Zhou WY, Zhang H, Zhao MC, Su JM, Gao W, Zhang L, Fei K, Zhang HT, Wang HY. Transforming growth factor-β1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3549-3556 [PMID: 21713404 DOI: 10.1007/s11033-011-1128-0]
28 Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 596-603 [PMID: 16226444 DOI:

同行评价

本文具有科学性、创新性和可读性，能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

10.1016/j.ceb.2005.09.009]
29 Lee KM, Ju JH, Jang K, Yang W, Yi JY, Noh DY, Shin I. CD24 regulates cell proliferation and transforming growth factor β-induced epithelial to mesenchymal transition through modulation of integrin β1 stability. *Cell Signal* 2012; 24: 2132-2142 [PMID: 22800863 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.07.005]
30 Margadant C, Sonnenberg A. Integrin-TGF-beta crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing. *EMBO Rep* 2010; 11: 97-105 [PMID: 20075988 DOI: 10.1038/embor.2009.276]
31 Roy S, Ruest PJ, Hanks SK. FAK regulates tyrosine phosphorylation of CAS, paxillin, and PYK2 in cells expressing v-Src, but is not a critical determinant of v-Src transformation. *J Cell Biochem* 2002; 84: 377-388 [PMID: 11787067 DOI: 10.1002/jcb.10025]
32 Hwangbo C, Kim J, Lee JJ, Lee JH. Activation of the integrin effector kinase focal adhesion kinase in cancer cells is regulated by crosstalk between protein kinase Calpha and the PDZ adapter protein mda-9/Syntenin. *Cancer Res* 2010; 70: 1645-1655 [PMID: 20145126 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2447]
33 Pan N, Zhang AR, Mu MS, Hou YC. [Effects of FAK expression level on proliferation and motility of colorectal carcinoma cells]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2009; 25: 783-786 [PMID: 19737461]
34 Chen QK, Lee K, Radisky DC, Nelson CM. Extracellular matrix proteins regulate epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *Differentiation* 2013; 86: 126-132 [PMID: 23660532 DOI: 10.1016/j.diff.2013.03.003]
35 Yao WL, Ko BS, Liu TA, Liang SM, Liu CC, Lu YJ, Tzean SS, Shen TL, Liou JY. Cordycepin suppresses integrin/FAK signaling and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 29-34 [PMID: 23855336 DOI: 10.2174/18715206113139990305]
36 Bates RC, Bellovin DI, Brown C, Maynard E, Wu B, Kawakatsu H, Sheppard D, Oettgen P, Mercurio AM. Transcriptional activation of integrin beta6 during the epithelial-mesenchymal transition defines a novel prognostic indicator of aggressive colon carcinoma. *J Clin Invest* 2005; 115: 339-347 [PMID: 15668738 DOI: 10.1172/JCI200523183]
37 Busk M, Pytela R, Sheppard D. Characterization of the integrin alpha v beta 6 as a fibronectin-binding protein. *J Biol Chem* 1992; 267: 5790-5796 [PMID: 1532572]
38 Yokosaki Y, Monis H, Chen J, Sheppard D. Differential effects of the integrins alpha9beta1, alphavbeta3, and alphavbeta6 on cell proliferative responses to tenascin. Roles of the beta subunit extracellular and cytoplasmic domains. *J Biol Chem* 1996; 271: 24144-24150 [PMID: 8798654 DOI: 10.1074/jbc.271.39.24144]
39 Breuss JM, Gillett N, Lu L, Sheppard D, Pytela R. Restricted distribution of integrin beta 6 mRNA in primate epithelial tissues. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 1521-1527 [PMID: 8245410 DOI: 10.1177/41.10.8245410]
40 Breuss JM, Gallo J, DeLisser HM, Klimanskaya IV, Folkesson HG, Pittet JF, Nishimura SL, Aldape K, Landers DV, Carpenter W. Expression of the beta 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 6): 2241-2251 [PMID: 7673344]
41 Hamidi S, Salo T, Kainulainen T, Epstein J, Lerner K, Larjava H. Expression of alpha(v)beta6 integrin in oral leukoplakia. *Br J Cancer* 2000; 82: 1433-1440 [PMID: 10780523 DOI: 10.1054/bjoc.1999.1130]
42 Regezi JA, Ramos DM, Pytela R, Dekker NP, Jordan RC. Tenascin and beta 6 integrin are overexpressed in floor of mouth in situ carcinomas and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2002; 38: 332-336 [PMID: 12076695 DOI: 10.1016/S1368-8375(01)00062-8]
43 Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001; 411: 375-379 [PMID: 11357145 DOI: 10.1038/35077241]
44 Tuxhorn JA, Ayala GE, Rowley DR. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J Urol* 2001; 166: 2472-2483 [PMID: 11696814 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65620-0]
45 Ellenrieder V, Hendler SF, Boeck W, Seufferlein T, Menke A, Ruhland C, Adler G, Gress TM. Transforming growth factor beta1 treatment leads to an epithelial-mesenchymal transdifferentiation of pancreatic cancer cells requiring extracellular signal-regulated kinase 2 activation. *Cancer Res* 2001; 61: 4222-4228 [PMID: 11358848]
46 Portella G, Cumming SA, Liddell J, Cui W, Ireland H, Akhurst RJ, Balmain A. Transforming growth factor beta is essential for spindle cell conversion of mouse skin carcinoma in vivo: implications for tumor invasion. *Cell Growth Differ* 1998; 9: 393-404 [PMID: 9607560]
47 Lehmann K, Janda E, Pierreux CE, Rytömaa M, Schulze A, McMahon M, Hill CS, Beug H, Downward J. Raf induces TGFbeta production while blocking its apoptotic but not invasive responses: a mechanism leading to increased malignancy in epithelial cells. *Genes Dev* 2000; 14: 2610-2622 [PMID: 11040215 DOI: 10.1101/gad.181700]
48 Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, Aakre M, Lundquist CA, Engel ME, Arteaga CL, Moses HL. Transforming growth factor-beta1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 27-36 [PMID: 11160820 DOI: 10.1091/mbc.12.1.27]
49 Oft M, Peli J, Rudaz C, Schwarz H, Beug H, Reichmann E. TGF-beta1 and Ha-Ras collaborate in modulating the phenotypic plasticity and invasiveness of epithelial tumor cells. *Genes Dev* 1996; 10: 2462-2477 [PMID: 8843198 DOI: 10.1101/gad.10.19.2462]
50 Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, Griffiths MJ, Dalton SL, Wu J, Pittet JF, Kaminski N, Garat C, Matthay MA, Rifkin DB, Sheppard D. The integrin alpha v beta 6 binds and activates

latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96: 319-328 [PMID: 10025398 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80545-0]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3262

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3262-3269
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛 晶, 王文廉, 万里新

背景资料
*LKB1*基因可编码具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的蛋白, 在细胞内广泛存在, 调节多种细胞生理病理过程, 其作为一个较为普遍的抑癌基因, 在许多肿瘤疾病中存在*LKB1*的基因突变.

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文廉, 万里新, 南阳市中心医院肿瘤科 河南省南阳市 473009

陶海云, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的研究.

基金项目: 河南省医学科技攻关计划基金资助项目, No. 201403228.

作者贡献分布: 陶海云进行实验设计与实施; 屈中玉、魏光敏及王文廉进行资料收集整理; 陶海云撰写论文、成文并对文章负责; 万里新进行质量控制及审校; 试验试剂由盛晶、万里新提供.

通讯作者: 万里新, 主任医师, 473009, 河南省南阳市宛城区工农路312号, 南阳市中心医院肿瘤科. wanlixin319@126.com
电话: 0377-63200088

收稿日期: 2016-06-07
修回日期: 2016-07-04
接受日期: 2016-07-11
在线出版日期: 2016-07-28

Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells

Hai-Yun Tao, Zhong-Yu Qu, Guang-Min Wei, Jing Sheng, Wen-Lian Wang, Li-Xin Wan

Hai-Yun Tao, Zhong-Yu Qu, Guang-Min Wei, Jing Sheng, Wen-Lian Wang, Li-Xin Wan, Department of Oncology, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473009, He'nan Province, China

Supported by: Medical Science and Technology Research Projects in He'nan Province, No. 201403228.

Correspondence to: Li-Xin Wan, Chief Physician, Department of Oncology, Nanyang City Central Hospital, 312 Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473009, He'nan Province, China. wanlixin319@126.com

Received: 2016-06-07
Revised: 2016-07-04
Accepted: 2016-07-11
Published online: 2016-07-28

同行评议者
杨金娥, 副教授, 中山大学生命科学大学院

Abstract

AIM: To explore the role of LKB1 in gastric cancer cells and the related mechanism.

METHODS: Real-time PCR and Western blot were used to detect the expression of LKB1 in SGC7901 cells carrying LKB1 expression vector or siRNA against LKB1. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of SGC7901 cells after LKB1 overexpression or knockdown. Reactive oxygen detection kits were applied to detect the impact of LKB1 on ROS production. MTT method was used to determine intracellular ROS production after NAC inhibition. Western blot was used to detect the expression of apoptosis related proteins in SGC7901 cells after LKB1 overexpression or knockdown.

RESULTS: LKB1 expression was efficiently enhanced or silenced by LKB1 expression vector or siRNA against LKB1, respectively. The number of SGC7901 cells decreased as its proliferation rate decreased and apoptosis rate increased (3.54% *vs* 1.29%). Intracellular ROS production was increased but blunted by the use of NAC. The apoptosis of SGC7901 cells was significantly reduced following the inhibition of intracellular ROS, but the siRNA transfected group exhibited an opposite trend. Western blot analysis showed that LKB1 overexpression up-regulated the expression of cleaved Caspase3 in SGC7901 cells significantly (about 3.12 times), compared with control cells, but the expression of cleaved Caspase3 in the siRNA transfected group was decreased.

CONCLUSION: LKB1 raises the production

of ROS and up-regulates the expression of cleaved Caspase3 to promote gastric cancer cell apoptosis. Hence, LKB1 plays an important role in the development of gastric cancer and it may be a valuable target for chemotherapy of gastric cancer.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: LKB1; Gastric cancer; SGC7901 cell line; Apoptosis

Tao HY, Qu ZY, Wei GM, Sheng J, Wang WL, Wan LX. Role of LKB1 in proliferation and apoptosis of gastric cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3262-3269 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3262.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3262

摘要

目的: 探讨LKB1在胃癌发生中的作用及相关分子机制研究, 为胃癌化疗药物的研发提供一定的理论基础.

方法: 利用LKB1过表达质粒以及LKB1 siRNA转染人胃癌细胞株SGC7901, 实时荧光定量PCR及Western blot检测质粒以及siRNA转染效果, 流式细胞术检测LKB1过表达以及干扰后的SGC7901细胞(血清饥饿处理2 h)凋亡数量. 活性氧检测试剂盒检测LKB1对SGC7901细胞内ROS产生的影响. MTT法检测NAC抑制细胞内ROS产生后LKB1过表达以及干扰后SGC7901细胞数量的改变. Western blot检测LKB1过表达以及干扰后SGC7901细胞中凋亡相关蛋白的表达水平.

结果: LKB1过表达质粒转染后的人胃癌细胞株SGC7901细胞凋亡增加, 胞内ROS产生增加, LKB1过表达后的SGC7901细胞凋亡则明显增多(3.54% *vs* 1.29%), 转染LKB1 siRNA的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数较转染scramble siRNA组明显减少(0.54% *vs* 1.39%). 同时Western blot检测发现LKB1过表达后的SGC7901细胞中剪切型Caspase3表达明显升高上升3.12倍, 较对照组差异有统计学意义, 而siRNA干扰后剪切型Caspase3表达则表现为相反的趋势.

结论: LKB1通过促进ROS的产生, 上调剪切型Caspase3介导的凋亡通路促进胃癌细胞凋亡, 因此LKB1在胃癌发生发展过程中具有重要抑制作用, 其可能作为胃癌化疗药物研发的重要目标分子.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: LKB1; 胃癌; SGC7901胃癌细胞系; 细胞凋亡

核心提示: LKB1不仅可以抑制胃癌细胞的增殖, 而且可抑制胃癌组织的血管化, 抑制癌细胞的生长和转移, 在抑制肿瘤发生和发展方面具有重要作用.

陶海云, 屈中玉, 魏光敏, 盛晶, 王文廉, 万里新. LKB1对胃癌细胞增殖、凋亡的影响及相关分子实验. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3262-3269 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3262.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3262

同行评价

目前LKB1对胃癌细胞凋亡的影响及机制尚不清楚, 因此本文研究有一定的创新性.

0 引言

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 流行病学调查显示胃癌的发病和年龄[1]、感染幽门螺杆菌[2]、霉菌毒素和亚硝酸盐的摄入量、吸烟等因素有关, 但由于胃癌的病因复杂, 因此胃癌的治疗亦较为棘手, 需要多方面治疗[3], 包括手术、放疗和化疗[4-6]. 目前胃癌的发病机制尚不明确, 胃癌的发生涉及多种的突变, 因此, 癌基因和抑癌基因在胃癌发生中的作用也成为许多探究胃癌的发病机制以及转移复发机制相关研究的热点问题[7], 许多癌基因和抑癌基因如*P53*、*PTEN*、*LKB1*等成为胃癌化疗药物研发的重要目标[8-10].

*LKB1*基因可编码具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的蛋白, 在细胞内广泛存在, 调节多种细胞生理病理过程, 研究发现LKB1蛋白激酶不仅可以调节细胞能量代谢[11]、维持细胞骨架以及细胞极性、细胞周期, 而且在细胞生长增殖、自噬[12]、凋亡[13]中具有一定的抑制作用, 其作为一个较为普遍的抑癌基因, 在许多肿瘤疾病中存在LKB1的基因突变, 如肝癌, 结肠癌、乳腺癌以及上皮细胞性癌症中[14]基因. 对于LKB1在肿瘤发生中的作用, 目前有研究显示在果蝇模型总观察到LKB1依赖Caspase3途径介导细胞凋亡, 同时伴随着线粒体释放细胞色素γ诱导氧化应激[14]. LKB1作为主要的

表 1 实时荧光定量PCR引物

基因名称	引物序列
LKB1	Forward: ACTTGACTGATCGCTAAGGTTGCT
LKB1	Reverse: ACCCTACCATGTGGCATCGTCTGACCT
actin	Forward: ACTCACATGTGGTCCTGCTCCTGC
actin	Reverse: TGAATTGCCCCTGTGGACTATGAC

抑癌基因之一[15], 但其在胃癌中的抑癌机制和Caspase途径以及ROS的产生之间的机制关联目前尚不完全清楚, 本研究旨在探究LKB1在胃癌中的表达及其和Caspase途径以及ROS的产生之间的机制关联, 探究LKB1蛋白在胃癌治疗中的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 DMEM培养基、Lipo-fectamin 2000、Hanks平衡盐缓冲溶液(HBSS)和TRIzol购自Thermo公司; 胎牛血清、剪切型Caspase3抗体以及actin抗体购自上海银海圣生物科技有限公司. NAC购自sigma公司, M-MLV逆转录试剂盒购自Invitrogen公司; 实时荧光定量PCR荧光染料SYBR Green Supermix购自美国BIORAD公司; LKB1、actin实时荧光定量PCR引物均由上海生工公司合成, 引物序列如表1. LKB1过表达质粒经上海生工公司测序鉴定, LKB1 siRNA设计合成于上海吉玛有限公司, 人胃癌细胞株SGC7901购自上海生命科学院细胞研究所, Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒和MTT试剂盒购自南京建成生物有限公司. ROS试剂盒购自上海碧云天有限公司.

1.2 方法

1.2.1 人胃癌细胞株SGC7901培养: 人胃癌细胞株SGC7901用DMEM培养基静置培养于37 ℃、含50 mL/L二氧化碳的细胞培养箱中, DMEM培养基中添加有10%胎牛血清、100 U/mL青霉素、100 μg/mL链霉素. 当细胞汇聚密度约80%时用Trypsin-EDTA消化2 min左右以1∶3比例传代.

1.2.2 构建LKB1过表达质粒: 在PubMed上查找*LKB1*基因序列, 使用Primer Premier 5.0设计引物, 扩增该表达序列. 设计引物序列如下: sense 5'-TACTGGATCTTCGCTATCGT-3'; anti-sense 5'-TTGGCCTCCACGCATGCT-3'. 将扩增片段用*Xho* Ⅰ和*Eco*RⅠ酶切, 同时用上述酶切载体pcDNA3.1, 最后将酶切后的扩增片段和载体用T4DNA连接酶连接. 基因测序验证克隆质粒.

1.2.3 质粒以及siRNA转染: 将人胃癌细胞株SGC7901中制作成细胞悬液, 接种于24孔细胞板中, 分为4组, 分别为LKB1过表达组, 对照质粒组, LKB1干扰组, scramble siRNA组. 转染方法参照Lipo-fectamin 2000说明书操作, 转染6 h后换液, 转染36h后实时荧光定量PCR及Western blot检测质粒过表达效果以及siRNA的干扰效果.

1.2.4 流式细胞术检测发现LKB1过表达后的SGC7901细胞凋亡数量: 转染步骤同上. 将转染36 h后的SGC7901细胞去除培养基, 换为Hanks平衡盐缓冲溶液(HBSS), 对细胞饥饿处理2 h, 最后将细胞消化为单细胞悬液, 离心, 1500 r/min×5 min, 弃上清液. 加入PI(工作浓度50 μg/mL)于500 μL 1×PBS中, 室温避光孵育30 min. 然后加入Annexin V-FITC, 染色5 min, 在流式机器中上机检测细胞的凋亡数量.

1.2.5 活性氧检测试剂盒: LKB1质粒以及LKB1 siRNA转染SGC7901细胞36 h后, 按照1∶1000用无血清培养液稀释DCFH-DA, 使终浓度为10 μmol/L, 37 ℃细胞培养箱内孵育20 min. 每隔3-5 min颠倒混匀一下, 使探针和细胞充分接触. 用无血清细胞培养液洗涤细胞3次, 以充分去除未进入细胞内的DCFH-DA. 搜集细胞, 然后使用570 nm激发波长检测两组细胞的荧光的强弱, 检测LKB1对细胞中ROS的含量的影响.

1.2.6 MTT法检测NAC抑制后SGC7901细胞数量: LKB1质粒以及LKB1 siRNA转染SGC7901细胞36 h后, 在12孔细胞板中每孔加入20 μL 5 mg/mL MTT溶液, 避光继续孵育4 h后每孔加入100 μL DMSO充分融解结晶物, 在酶联免疫

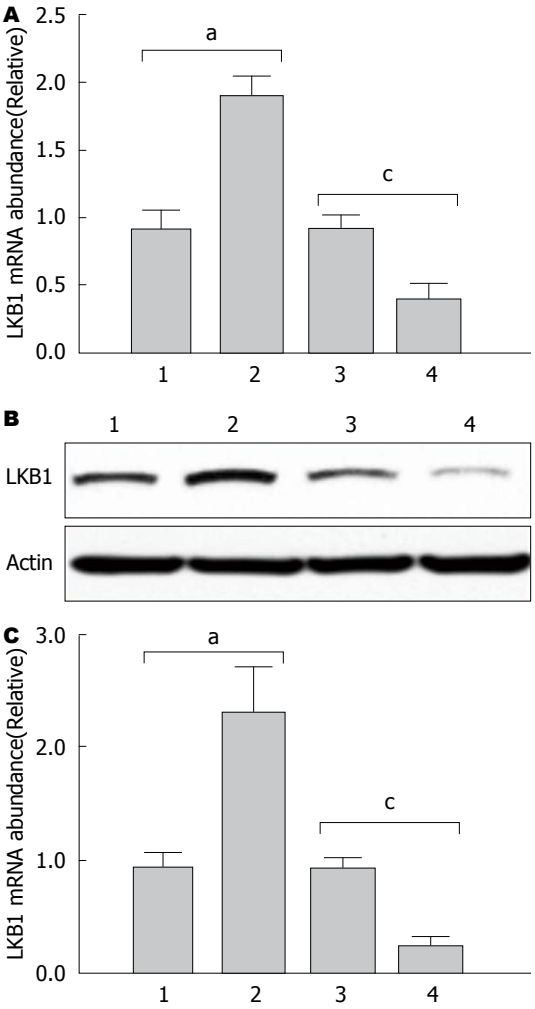


图 1　人胃癌细胞株SGC7901中LKB1质粒的表达效果. A: LKB1mRNA水平; B: 表达条带图; C: LKB1蛋白水平的含量. 1: 对照质粒组; 2: LKB1过表达组; 3: scramble siRNA组; 4: LKB1干扰组. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照质粒组; $^{c}P<0.05$ *vs* scramble siRNA组.

检测仪570 nm处测量各孔的吸光值, 计算细胞的相对数量的变化.

1.2.7 Western blot检测LKB1过表达后SGC7901细胞内相关分子的表达: 提取细胞总蛋白, 测量蛋白浓度, 然后进行蛋白样品电泳、转膜、封闭、一抗孵育、二抗孵育、胶片的压片检测、凝胶图象分析剪切型Caspase3的表达变化.

统计学处理 数据采用SPSS16.0软件进行分析, 计量结果以“mean±SD”表示, 两组间比较采用方差齐性*t*检验, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 人胃癌细胞株SGC7901中LKB1质粒的表达效果 为了检测LKB1质粒的表达效果, 提取质粒以及siRNA转染36 h后的人胃癌细胞株SGC7901总RNA和蛋白, 分别进行实时荧光定量PCR及Western blot检测LKB1质粒的表达情况如图1. 转染LKB1质粒的人胃癌细胞株SGC7901无论在mRNA水平还是蛋白水平均较对照组显著升高, 而转染LKB1 siRNA组LKB1的表达在mRNA水平和蛋白水平均较转染scramble siRNA组低, 这表明LKB1过表达质粒过表达效果以及LKB1 siRNA的干扰效果显著.

2.2 流式细胞术检测SGC7901细胞的凋亡数量 为了检测LKB1质粒的表达效果, 收集转染36 h后且饥饿处理的的人胃癌细胞株SGC7901进行流式细胞术检测LKB1的表达对细胞数量凋亡的影响图2所示. 转染LKB1质粒的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数的3.54%, 较质粒对照组(1.29%)差异具有显著的统计学意义(图2A, B). 转染LKB1 siRNA的人胃癌细胞株SGC7901早期凋亡和晚期凋亡的细胞数量占总数的0.54%, 较转染scramble siRNA组(1.39%), 差异具有显著的统计学意义(图2C, D).

2.3 LKB1对SGC7901细胞ROS产生的影响 检测LKB1对胃癌细胞株SGC7901中ROS产生的影响如图3所示, LKB1过表达可显著促进细胞内ROS的产生, 而siRNA干扰LKB1表达后ROS产生减少, 差异具有显著的统计学意义.

2.4 MTT法检测ROS产生抑制后LKB1对SGC7901细胞数量的影响 当NAC抑制SGC7901细胞内ROS的产生, MTT法检测SGC7901细胞数量发现细胞数量变化, 发现LKB1过表达组较对照质粒组, LKB1干扰组较scramble siRNA组差异均无统计学意义(图4).

2.5 Western blot检测LKB1过表达后SGC7901细胞内凋亡相关分子的表达 LKB1过表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显上调, 上调约3.12倍, 差异有显著的统计学意义($P<0.05$), 当siRNA干扰LKB1表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显下调, 差异有统计学意义(图5).

3 讨论

LKB1在人类所有组织中均有表达, 尤其在肝脏、胃、小肠、胰腺中表达较多, LKB1具有多个氨基酸残基可被磷酸化, 同时LKB1的

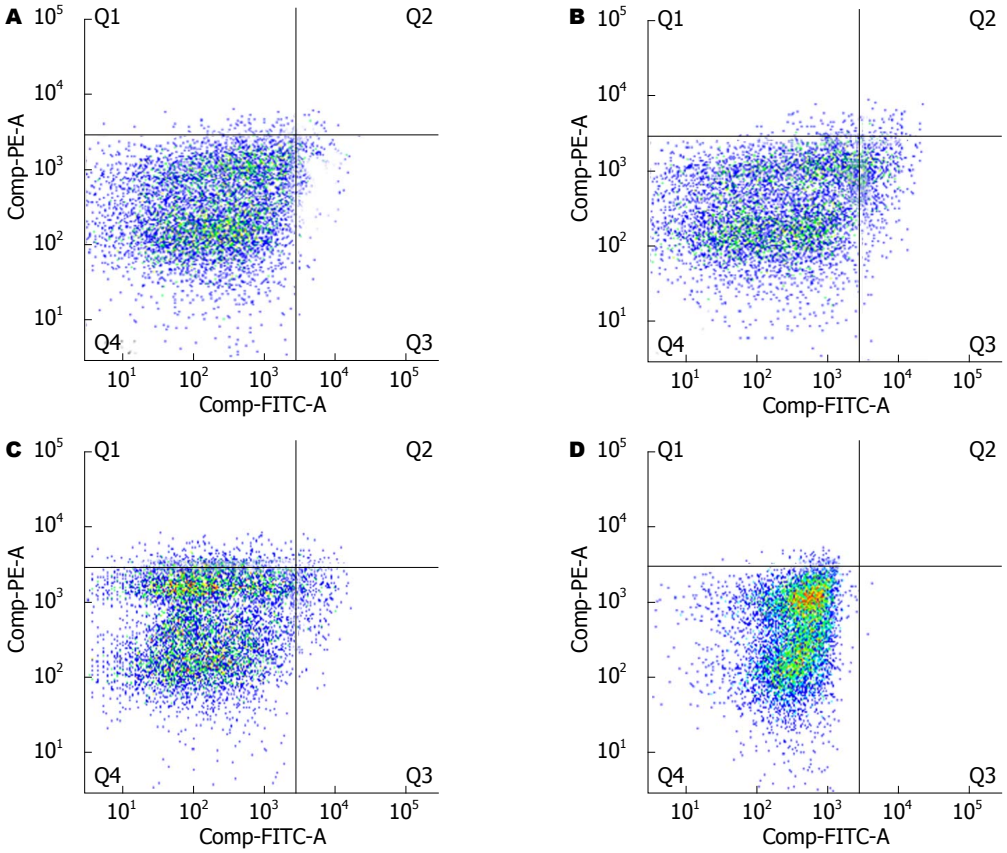


图 2　LKB1对SGC7901细胞凋亡数量的影响. A: 对照质粒组; B: LKB1过表达组; C: scramble siRNA组; D: LKB1干扰组.

激酶区域又可磷酸化其他底物, 通过磷酸化调控相关信号通路[16]. 在细胞能量供应下降时, LKB1可磷酸化激活AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)[17], 通过调控代谢过程的多个关键酶, 降低耗能的合成代谢, 促进分解代谢, 抑制合成代谢, 重建细胞能量稳态[18,19]. 此外LKB1还可抑制mTORC1信号通路[20], 下调AREBP1活性, 抑制脂类生成. LKB1抑制糖脂合成的作用亦是LKB1抑癌机制的一部分[21], LKB1可作用于肿瘤细胞, 抑制癌细胞的生长和转移[22]. 此外LKB1通过抑制mTORC1信号通路调控细胞生长和细胞周期[23,24].

本研究发现LKB1过表达质粒转染后的人胃癌细胞株SGC7901细胞增殖减少, 凋亡增加, 由流式细胞术结果和ROS检测结果可知, LKB1过表达可促进细胞内ROS的产生以及细胞凋亡, 那么LKB1对细胞凋亡的调控是否是通过促进ROS的产生呢? 为此, 我们利用NAC抑制SGC7901细胞内ROS的产生, 发现细胞凋亡数量较对照组无显著差异, 这表明LKB1即通过促进细胞内ROS的产生促进胃癌细胞的凋亡. LKB1促进细胞的凋亡, 那么具体哪些分子介导LKB1对凋亡的调控呢? 首先我们在蛋白水平检测了凋亡标志性蛋白剪切型Caspase3的表达变化. 发现LKB1过表达后SGC7901细胞内剪切型Caspase3的表达明显上调, 这表明LKB1通过促进ROS的产生, 上调剪切型Caspase3介导的凋亡通路促进胃癌细胞凋亡, 因此LKB1在胃癌发生发展过程中具有重要抑制作用, 其可能作为胃癌化疗药物研发的重要目标分子.

此外有研究表明LKB1可参与调控微管稳定性[25], 进而影响细胞极性[26]. LKB1通过多种途径调控细胞极性的改变, 如LKB1可磷酸化Emk维持细胞极性[27], 可磷酸化细胞极性调节激酶MARK[28], 甚至有研究发现LKB1直接磷酸化肌球蛋白轻链和细胞骨架连接蛋白Ezrin[29,30], 直接改变细胞极性. 因此下一步我们经进一步探究LKB1在胃癌细胞极性调控中的作用以及意义.

总之, LKB1不仅可以抑制胃癌细胞的增殖, 而且可抑制胃癌组织的血管化, 抑制癌细胞的生长和转移, 在抑制肿瘤发生和发展方面

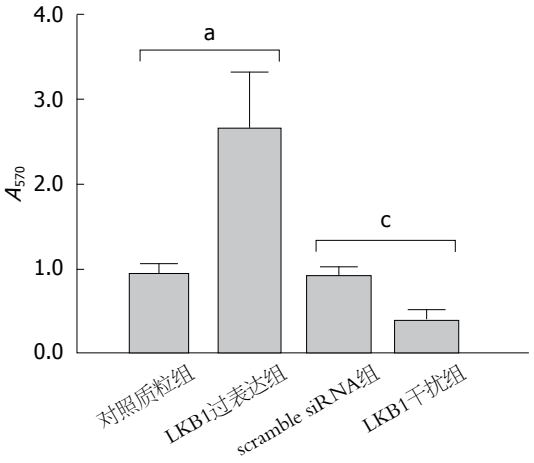


图 3 LKB1对SGC7901细胞中ROS产生的影响. [a]P<0.05 *vs* 对照质粒组; [c]P<0.05 *vs* scramble siRNA组.

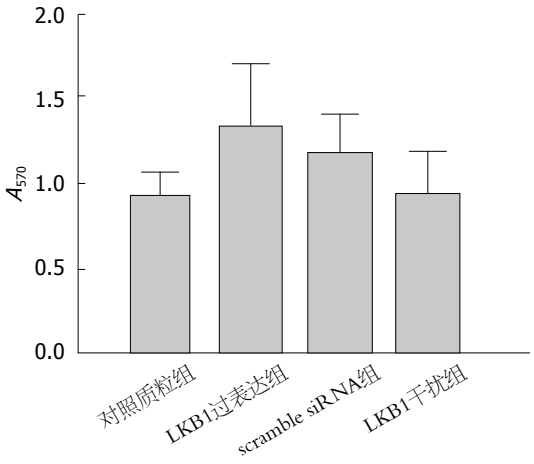


图 4 ROS产生抑制后LKB1对SGC7901细胞数量的影响.

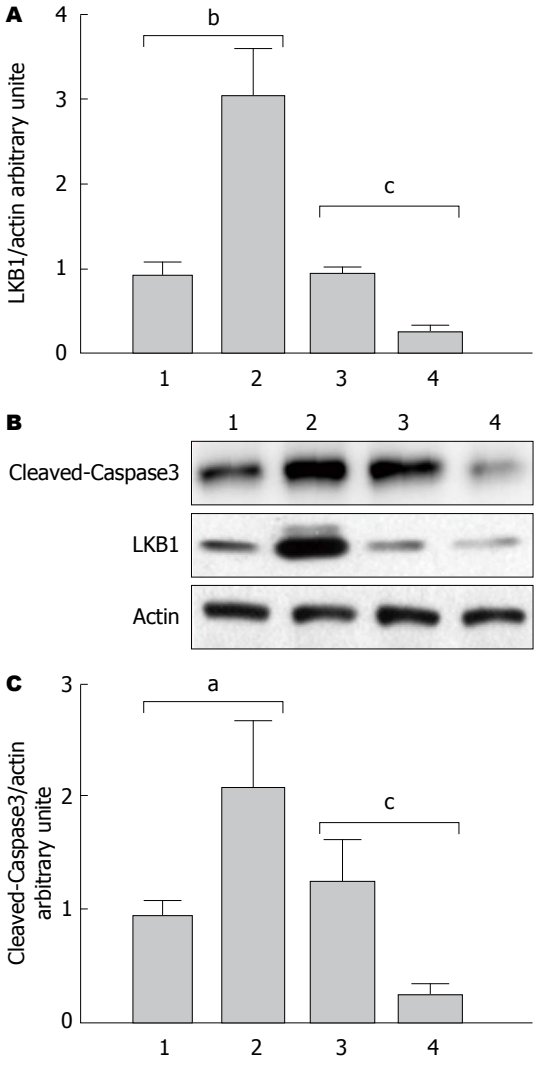


图 5 LKB1对SGC7901细胞内凋亡相关分子表达的影响. A: LKB1/actin表达量; B: Caspase3表达条带图; C: Caspase3表达量. 1: 对照质粒组; 2: LKB1过表达组; 3: scramble siRNA组; 4: LKB1干扰组. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照质粒组; [c]P<0.05 *vs* scramble siRNA组.

具有重要作用, 因此需要进一步探究其在胃癌血管生成及转移中的作用, 不仅为治疗胃癌的生长转移提供理论依据, 而且进一步发展可调控LKB1活性、及早干预肿瘤生长与转移的药物, 改善胃癌患者的愈后.

4 参考文献

1 Ahmad A, Khan H, Cholankeril G, Katz SC, Somasundar P. The impact of age on nodal metastases and survival in gastric cancer. *J Surg Res* 2016; 202: 428-435 [PMID: 27229119 DOI: 10.1016/j.jss.2016.02.043]

2 Laird-Fick HS, Saini S, Hillard JR. Gastric adenocarcinoma: the role of Helicobacter pylori in pathogenesis and prevention efforts. *Postgrad Med J* 2016 May 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27222587 DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-133997]

3 Kilic L, Ordu C, Yildiz I, Sen F, Keskin S, Ciftci R, Pilanci KN. Current adjuvant treatment modalities for gastric cancer: From history to the future. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 439-449 [PMID: 27190583 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i5.439]

4 Boniface MM, Wani SB, Schefter TE, Koo PJ, Meguid C, Leong S, Kaplan JB, Wingrove LJ, McCarter MD. Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. *Cancer Manag Res* 2016; 8: 39-44 [PMID: 27217796 DOI: 10.2147/CMAR.S101169]

5 Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, Roselló S, Cervantes A. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality? *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 41 [PMID: 27215435 DOI: 10.1007/s11912-016-0525-x]

6 Kang BW, Kwon OK, Chung HY, Yu W, Kim JG. Taxanes in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Molecules* 2016; 21: pii: E651 [PMID: 27196887 DOI: 10.3390/molecules21050651]

7 Gasser M, Waaga-Gasser AM. Therapeutic Antibodies in Cancer Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016; 917: 95-120 [PMID: 27236554 DOI: 10.1007/978-3-319-32805-8_6]

8 Martelli AM, Chiarini F, Evangelisti C, Ognibene A, Bressanin D, Billi AM, Manzoli L, Cappellini

A, McCubrey JA. Targeting the liver kinase B1/AMP-activated protein kinase pathway as a therapeutic strategy for hematological malignancies. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 729-742 [PMID: 22686561 DOI: 10.1517/14728222.2012.694869]

9 van Veelen W, Korsse SE, van de Laar L, Peppelenbosch MP. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* 2011; 30: 2289-2303 [PMID: 21258412 DOI: 10.1038/onc.2010.630]

10 Jakhetiya A, Garg PK, Prakash G, Sharma J, Pandey R, Pandey D. Targeted therapy of gastrointestinal stromal tumours. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 345-352 [PMID: 27231512 DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.345]

11 Gan RY, Li HB. Recent progress on liver kinase B1 (LKB1): expression, regulation, downstream signaling and cancer suppressive function. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 16698-16718 [PMID: 25244018 DOI: 10.3390/ijms150916698]

12 Aki T, Funakoshi T, Unuma K, Uemura K. Impairment of autophagy: from hereditary disorder to drug intoxication. *Toxicology* 2013; 311: 205-215 [PMID: 23851159 DOI: 10.1016/j.tox.2013.07.001]

13 Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 3448-3459 [PMID: 23770045 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.001]

14 Herrmann JL, Byekova Y, Elmets CA, Athar M. Liver kinase B1 (LKB1) in the pathogenesis of epithelial cancers. *Cancer Lett* 2011; 306: 1-9 [PMID: 21450399 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.014]

15 Gao Y, Ge G, Ji H. LKB1 in lung cancerigenesis: a serine/threonine kinase as tumor suppressor. *Protein Cell* 2011; 2: 99-107 [PMID: 21380642 DOI: 10.1007/s13238-011-1021-6]

16 Shan T, Zhang P, Xiong Y, Wang Y, Kuang S. Lkb1 deletion upregulates Pax7 expression through activating Notch signaling pathway in myoblasts. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 76: 31-38 [PMID: 27131604 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.04.017]

17 Liu P, Cheng GC, Ye QH, Deng YZ, Wu L. LKB1/AMPK pathway mediates resistin-induced cardiomyocyte hypertrophy in H9c2 embryonic rat cardiomyocytes. *Biomed Rep* 2016; 4: 387-391 [PMID: 26998282 DOI: 10.3892/br.2016.593]

18 Swisa A, Granot Z, Tamarina N, Sayers S, Bardeesy N, Philipson L, Hodson DJ, Wikstrom JD, Rutter GA, Leibowitz G, Glaser B, Dor Y. Loss of Liver Kinase B1 (LKB1) in Beta Cells Enhances Glucose-stimulated Insulin Secretion Despite Profound Mitochondrial Defects. *J Biol Chem* 2015; 290: 20934-20946 [PMID: 26139601 DOI: 10.1074/jbc.M115.639237]

19 Azim HA, Kassem L, Treilleux I, Wang Q, El Enein MA, Anis SE, Bachelot T. Analysis of PI3K/mTOR Pathway Biomarkers and Their Prognostic Value in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Transl Oncol* 2016; 9: 114-123 [PMID: 27084427 DOI: 10.1016/j.tranon.2016.01.001]

20 Han SH, Malaga-Dieguez L, Chinga F, Kang HM, Tao J, Reidy K, Susztak K. Deletion of Lkb1 in Renal Tubular Epithelial Cells Leads to CKD by Altering Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 439-453 [PMID: 26054542 DOI: 10.1681/ASN.2014121181]

21 Sun G, da Silva Xavier G, Gorman T, Priest C, Solomou A, Hodson DJ, Foretz M, Viollet B, Herrera PL, Parker H, Reimann F, Gribble FM, Migrenne S, Magnan C, Marley A, Rutter GA. LKB1 and AMPKα1 are required in pancreatic alpha cells for the normal regulation of glucagon secretion and responses to hypoglycemia. *Mol Metab* 2015; 4: 277-286 [PMID: 25830091 DOI: 10.1016/j.molmet.2015.01.006]

22 Lu J, Cao Y, Cheng K, Xu B, Wang T, Yang Q, Yang Q, Feng X, Xia Q. Berberine regulates neurite outgrowth through AMPK-dependent pathways by lowering energy status. *Exp Cell Res* 2015; 334: 194-206 [PMID: 25889370 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.04.006]

23 Li Z, Wang C, Zhu J, Bai Y, Wang W, Zhou Y, Zhang S, Liu X, Zhou S, Huang W, Bi Y, Wang H. The possible role of liver kinase B1 in hydroquinone-induced toxicity of murine fetal liver and bone marrow hematopoietic stem cells. *Environ Toxicol* 2016; 31: 830-841 [PMID: 25534963 DOI: 10.1002/tox.22094]

24 Lu C, Xie C. Radiation-induced autophagy promotes esophageal squamous cell carcinoma cell survival via the LKB1 pathway. *Oncol Rep* 2016; 35: 3559-3565 [PMID: 27109915 DOI: 10.3892/or.2016.4753]

25 Reglero-Real N, Alvarez-Varela A, Cernuda-Morollón E, Feito J, Marcos-Ramiro B, Fernández-Martín L, Gómez-Lechón MJ, Muntané J, Sandoval P, Majano PL, Correas I, Alonso MA, Millán J. Apicobasal polarity controls lymphocyte adhesion to hepatic epithelial cells. *Cell Rep* 2014; 8: 1879-1893 [PMID: 25242329 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.007]

26 Konen J, Wilkinson S, Lee B, Fu H, Zhou W, Jiang Y, Marcus AI. LKB1 kinase-dependent and -independent defects disrupt polarity and adhesion signaling to drive collagen remodeling during invasion. *Mol Biol Cell* 2016; 27: 1069-1084 [PMID: 26864623 DOI: 10.1091/mbc.E15-08-0569]

27 Lin J, Hou KK, Piwnica-Worms H, Shaw AS. The polarity protein Par1b/EMK/MARK2 regulates T cell receptor-induced microtubule-organizing center polarization. *J Immunol* 2009; 183: 1215-1221 [PMID: 19553522 DOI: 10.4049/jimmunol.0803887]

28 Zhang W, Gao Y, Li F, Tong X, Ren Y, Han X, Yao S, Long F, Yang Z, Fan H, Zhang L, Ji H. YAP promotes malignant progression of Lkb1-deficient lung adenocarcinoma through downstream regulation of survivin. *Cancer Res* 2015; 75: 4450-4457 [PMID: 26363011 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3396]

29 ten Klooster JP, Jansen M, Yuan J, Oorschot V, Begthel H, Di Giacomo V, Colland F, de Koning J, Maurice MM, Hornbeck P, Clevers H. Mst4 and Ezrin induce brush borders downstream of the Lkb1/Strad/Mo25 polarization complex. *Dev Cell*

2009; 16: 551-562 [PMID: 19386264 DOI: 10.1016/j.devcel.2009.01.016]
30 Gungor-Ordueri NE, Tang EI, Celik-Ozenci C, Cheng CY. Ezrin is an actin binding protein that regulates sertoli cell and spermatid adhesion during spermatogenesis. *Endocrinology* 2014; 155: 3981-3995 [PMID: 25051438 DOI: 10.1210/en.2014-1163]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3270

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3270-3280
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析

朱明达, 殷红专, 苏 琪

背景资料
欧美学者认为侧方淋巴结转移率低, 一旦发生转移, 说明疾病已经进展较晚, 失去根治可能. 而根据日本大肠癌协会报道: 直肠癌侧方淋巴结平均转移发生率为10.0%, T3期为13.5%, T4期为29.0%, 而且常规检查无侧方转移者仍会有4%的隐匿转移灶.

朱明达, 殷红专, 苏琪, 中国医科大学附属盛京医院结直肠肛门病外科 辽宁省沈阳市 110004

朱明达, 硕士研究生, 从事结直肠肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 该研究方向由苏琪确定; 文献检索、数据整理分析以及论文写作由朱明达在苏琪与殷红专的指导下完成.

通讯作者: 苏琪, 教授, 博士生导师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院结直肠肛门病外科. suqi100@hotmail.com

收稿日期: 2016-06-05
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-28

Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China

Ming-Da Zhu, Hong-Zhuan Yin, Qi Su

Ming-Da Zhu, Hong-Zhuan Yin, Qi Su, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qi Su, Professor, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. suqi100@hotmail.com

Received: 2016-06-05
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-28

同行评议者
黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科

Abstract

AIM: To assess the value of the application of lateral lymph node dissection (LLND) for low rectal cancer in China.

METHODS: By meta-analysis we made a comprehensive analysis of the application of LLND for low rectal cancer based on 11 articles published in China between January 2005 and September 2015.

RESULTS: Operative time was significantly longer in the LLND group than in the non-LLND (NLLND) group [weighted mean difference (WMD) = 47.79 min, $P < 0.00001$]. Intra-operative blood loss was significantly greater in the LLND group than in the NLLND group (WMD = 27.84, $P < 0.0001$). Five-year survival rate was significantly higher in the LLND group than in the NLLND group (59.38% *vs* 51.3%, $P = 0.02$). Three-year survival rate was also significantly higher in the LLND group than in the NLLND group (81.6% *vs* 63.5%, $P < 0.00001$). Local recurrence rate for the NLLND group (16.9%) was significantly higher than that of the LLND group (8.4%) ($P = 0.0003$). Local recurrence rate showed no statistical difference between the LLND group and the NLLND group for stage I or IIA low rectal cancer, but was significantly lower in the LLND group than in the NLLND group for stage III rectal cancer (14.5% *vs* 22.1%, $P = 0.01$).

CONCLUSION: Lateral lymph node dissection in Chinese patients with low rectal cancer can effectively prolong the 5-year survival rate and 3-year survival rate, decrease the local recurrence rate (especially in stage III

low rectal cancer) and improve the patient's prognosis, but it increases the operative time and the amount of bleeding.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rectal cancer; Lateral lymph node; Survival rate; Recurrence rate

Zhu MD, Yin HZ, Su Q. Meta-analysis of application of lateral lymph node dissection for low rectal cancer in China. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3270-3280 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3270.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3270

摘要

目的: 评价侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用价值.

方法: 运用Meta分析的方法对我国2005-01/2015-09公开发表的有关侧方淋巴结清扫在低位直肠癌中应用的11篇文献资料进行综合分析.

结果: 侧方清扫组手术时间明显长于未清扫组, 合并加权均数差(weighted mean difference, WMD)为47.79 min, 且差异有统计学意义(P<0.00001). 侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义(P<0.0001). 侧方淋巴结清扫组5年生存率高于未清扫组(59.8% *vs* 51.3%), 差异具有统计学意义P<0.05(P = 0.02). 侧方淋巴结清扫组三年生存率明显高于未清扫组(81.6% *vs* 63.5%), 差异具有统计学意义(P<0.00001). 侧方淋巴结清扫组的局部复发率明显低于未清扫组(8.4% *vs* 16.9%), 差异具有统计学意义(P = 0.0003). Ⅰ期及ⅡA期行侧方淋巴结清扫对于局部复发的影响差异无统计学意义($P_{Ⅰ期}$ = 0.96, $P_{ⅡA期}$ = 0.05). Ⅲ期低位直肠癌侧方淋巴结清扫组局部复发率明显低于未清扫组(14.5% *vs* 22.1%), P<0.05(P = 0.01)差异具有统计学意义.

结论: 我国低位直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能有效的延长患者的5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率(尤其是Ⅲ期低位直肠癌), 改善患者预后, 但会增加手术时间及术中出血量.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 直肠癌; 侧方淋巴结; 复发率; 生存率

核心提示: 我国低位直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能有效的延长患者的5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率(尤其是Ⅲ期低位直肠癌), 改善患者预后, 但会增加手术时间及术中出血量.

朱明达, 殷红专, 苏琪. 侧方淋巴结清扫在国内低位直肠癌治疗中应用的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3270-3280 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3270.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3270

研发前沿

目前术前新辅助放疗+直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的观点已在NCCN指南中被提出. 针对局部复发, 侧方淋巴结清扫、新辅助放疗+TME均优于单纯TME. 而侧方清扫组与新辅助放疗+TME相比无明显差异, 对于远期预后情况目前相关研究较少, 尚需将来更多的多中心、大样本、设计合理的随机对照试验来进一步研究.

0 引言

侧方淋巴结清扫在日本已成为一种标准术式, 而在欧美国家该术式已遭到遗弃, 欧美国家认为: (1)侧方转移率较低(Grin-nell报告为1.9%)[1]; (2)对局部复发及远期生存率无改善; (3)侧方转移阳性表明疾病进展较晚, 属于全身转移的一部分; (4)侧方淋巴结清扫的扩大切除术后存在较多并发症, 如: 排尿功能障碍及性功能障碍等. 而根据日本大肠癌协会报道: 直肠癌侧方淋巴结平均转移发生率为10.0%, T3期为13.5%, T4期为29.0%, 而且常规检查无侧方转移者仍会有4%的隐匿转移灶. Sugihara等[2]综合了日本12家医院2916例行直肠癌根治性手术资料显示, 低位直肠癌浸润深度为T3或T4者行侧方淋巴结清扫可发现20.1%侧方淋巴结转移阳性. 国内学者对侧方淋巴结清扫也存在不同见解, 万远廉等[3]报道侧方淋巴结清扫使盆腔复发率由17.7%降至5.6%. 吴小剑等[4]报道侧方淋巴结清扫与未清扫组术后总复发率、局部复发率、远处转移率及5年存活率差异均无统计学意义. 无论在国际还是国内, 侧方淋巴结清扫作为一种手术方式, 从诞生之日起就饱受争议. 因此我们对近10年来国内已经公开发表的文献进行Meta分析, 试图分析进行侧方淋巴结清扫在我国人群低位直肠癌治疗中的价值.

1 材料和方法

1.1 材料 通过计算机文献检索《中国期刊全文数据库(中国期刊网CNKI)》, 检索国内自2005-01/2015-09间公开发表的有关侧方淋巴

相关报道
Sugihara等综合了日本12家医院2916例行直肠癌根治性手术资料显示, 低位直肠癌浸润深度为T3或T4者行侧方淋巴结清扫可发现20.1%侧方淋巴结转移阳性. 国内学者万远廉等报道侧方淋巴结清扫可以使盆腔复发率由17.7%降至5.6%. 均强调了侧方淋巴结清扫的意义.

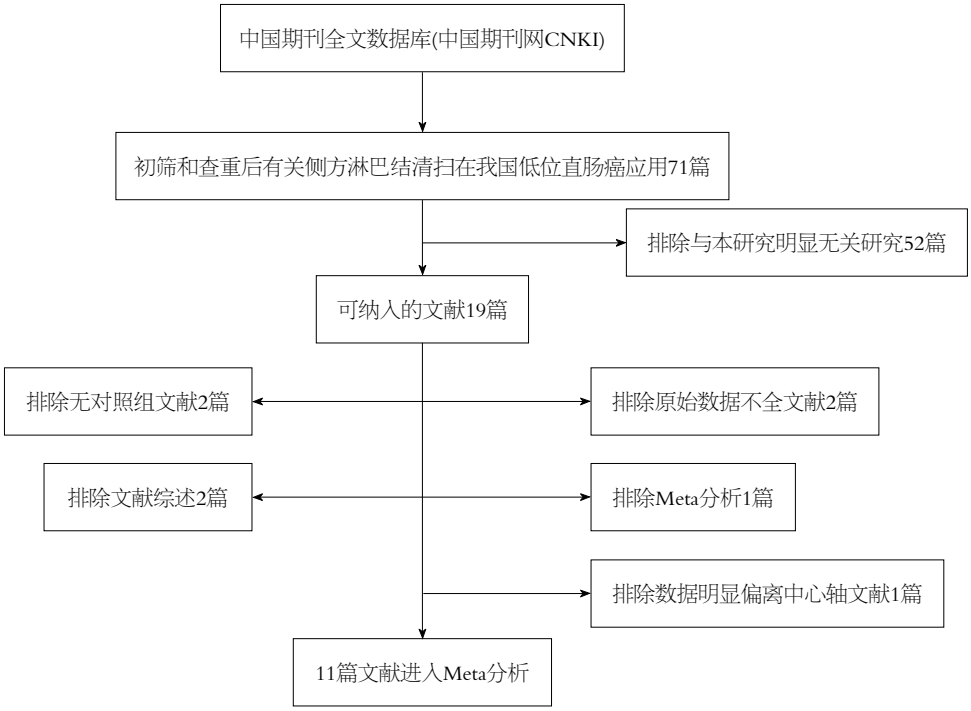


图 1　文献检索流程图.

结在低位直肠癌应用的相关文献. 在标准检索中的题名&关键词&摘要中搜索关键词: 直肠癌, 侧方淋巴结, 生存率, 复发率.

1.2 方法　文献纳入标准: 国内近10年内公开发表的关于我国侧方淋巴结清扫在低位直肠癌治疗中应用的分析性研究的一次文献; 分析资料完整, 至少要一个对照组的独立研究; 各个文献研究方法相似; 干预方式为低位直肠癌中侧方淋巴结清扫与未行侧方淋巴结清扫的直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME); 有明确的随访时间; 均已病理证实为直肠癌. 文献排除标准: 文献综述、无对照的文献; 相同作者相似内容的重复报告; 报告信息少, 无明确随访时间; 资料残缺, 无法进行分析的文献; 研究不是比较低位直肠癌中侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组的情况; 报告为良性疾病.

统计学处理　采用Cochrance协作网提供的RevMan5.3软件进行分析, 应用比值比(odds rato, OR)合并计数资料, 合并值以95%的置信区间(confidence interval, CI)表示, 绘制森林图. 应用加权均数差(weighted mean difference, WMD)合并计量资料, 合并值以95%CI表示, 绘制森林图, 以P<0.05为差异有统计学意义. 采用固定效应模型计算, 若结果存在异质性, 剔除明显偏离中心轴位置的文献, 再次行同质性检验; 如异质性可接受(I^2<50%), 则行固定效应模型分析, 否则行随机效应模型分析.

2 结果

检索流程如图1, 初筛共检索相关文献71篇, 最终纳入本研究文献11篇[5-15]如表1, 其中随机对照研究5篇, 临床对照研究1篇, 病例-对照研究5篇. 5篇随机对照研究[5,8,10,11,15]以及1篇临床对照研究[6]采用Delphi清单进行质量评价(表2); 5篇病例-对照研究[7,9,12-14], 采用NOS评价标准进行质量评价, 其中5篇文献均采用基于档案记录或自我报告的方式确定研究人群, 4篇文献[7,9,13,14]评分为7分, 1篇文献[12]评分为5分. 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫与未进行侧方淋巴结清扫3年生存率的情况, 3篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生存率的情况, 5篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组局部复发的情况, 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组手术时间的情况, 3篇文献报道了不同TNM分期进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况.

2.1 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组手术时间情况　7篇文献报道了进行侧方

表 1　国内侧方淋巴结清扫在低位直肠癌应用的分析性研究文献

文献题名	研究类型	总例数	侧方淋巴结清扫组	侧方淋巴结未清扫组	作者	年份	刊名
侧方淋巴结清扫在低位直肠癌手术中的应用研究	随机对照研究	112	54	58	成世盈	2007	中国现代手术学杂志
侧方淋巴结清扫在低位直肠癌术中的应用价值	临床对照研究	45	30	15	陈荣海	2008	河北医药
侧方淋巴结清扫在低位直肠手术中的应用探讨	病例-对照研究	58	32	26	杨剑阁	2012	黑龙江医药科学
低位直肠癌不同切除范围的疗效分析	随机对照研究	426	185	241	刘超	2007	四川肿瘤防治
腹膜返折以下进展期直肠癌功能性扩大根治术的临床意义探讨	病例-对照研究	82	50	32	徐书楷	2009	福建医药杂志
直低位肠癌中侧方淋巴结清扫的应用价值	随机对照研究	41	30	11	杨进华	2005	医师进修杂志
直肠癌侧方淋巴结清扫预后的生存分析	随机对照研究	58	34	24	王劲松	2008	中国实用医药
侧方淋巴结清扫对低位直肠癌患者的治疗效果及生存效率研究	病例-对照研究	100	50	50	何静波	2014	现代诊断与治疗
下段直肠癌腹膜外侧方扩大清扫的临床分析	病例-对照研究	392	219	173	左明	2006	四川医学
扩大淋巴结清扫范围对低位直肠癌预后的影响	病例-对照研究	327	156	171	王跃华	2009	临床肿瘤学杂志
侧方淋巴结清扫在低位直肠癌根治术中的应用	随机对照研究	152	67	85	李坚	2011	中国临床医师杂志

表 2　文献质量评价情况

作者信息	是否随机	是否分配隐藏	基线是否相似	是否具体说明了受试者的入选条件	是否对研究结果评价者实施盲法	是否对实施者实施盲法	是否对受试者实施盲法	主要结局指标的点测量值和变异值是否提供	是否包含“意向性分析治疗”
成世盈等[5]2007	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否
陈荣海等[6]2008	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否
刘超等[8]2007	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否
杨进华等[10]2005	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否
王劲松等[11]2008	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否
李坚等[15]2011	是	不了解	是	是	不了解	不了解	不了解	是	否

淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组手术时间情况, 进行侧方淋巴结清扫组共719例, 未进行侧方淋巴结清扫组共722例, 纳入研究间统计学异质性(I^2 = 42%, P = 0.11), 尚可接受, 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组患者手术时间比较, 侧方清扫组手术时间明显高于未清扫组, 合并WMD为47.79 min, 95%CI: 45.22-50.37, 差异有统计学意义(P<0.00001). 发表偏倚. 图案相对对称, 提示纳入研究的大部分资料的点位于95%CI以内, 无明显发表偏倚(图2).

2.2 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组术中出血量情况 6篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组术中出血量

创新盘点

目前对于不同TNM分期进行侧方清扫与远期预后的报道较少, 我们将文章中的Dukes分期进行TNM分期的转化, Dukes A期、B期、C期分别相当于TNM分期的Ⅰ期, ⅡA期及Ⅲ期. 对Ⅲ期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫, 其局部复发率(14.5%)明显低于未清扫组(22.1%), P<0.05(P = 0.01)差异具有统计学意义.

应用要点
对我国低位直肠癌患者进行侧方淋巴结清扫, 能有效地提高5年生存率及3年生存率, 降低局部复发率, 改善预后.

情况, 进行侧方淋巴结清扫组共365例, 未进行侧方淋巴结清扫组共375例, 纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.88), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组患者手术失血量比较, 侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义(P<0.0001)(图3).

2.3 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组3年生存率的情况 7篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组3年生存率的情况, 共有299例行侧方淋巴结清扫, 255例未进行侧方淋巴结清扫. 侧方清扫组患者生存时间>3年者244例, 3年生存率为81.6%(244/299), 未清扫组生存时间>3年者162例, 3年生存率63.5%(162/255). 纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.99), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组3年生存率比较, 行侧方淋巴结清扫组为81.6%, 未清扫组为63.5%, 行侧方淋巴结清扫组的三年生存率明显高于未清扫组, 差异具有统计学意义(P<0.00001). 发表偏倚, 图案比较对称, 提示纳入研究的大部分资料的点位于95%CI以内, 无明显发表偏倚(图4).

2.4 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生出率的情况 3篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结清扫组5年生出率的情况, 共有425例行侧方淋巴结清扫, 其中254例患者生存超过5年, 5年生存率为59.8%, 376例未行侧方淋巴结清扫, 其中有193例生存时间超过5年, 5年生存率为51.3%. 纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.48), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组5年生存率比较, 行侧方淋巴结清扫组为59.8%, 未清扫组为51.3%, 行侧方淋巴结清扫组的五年生存率高于未清扫组, 差异具有统计学意义P<0.05(P = 0.02)(图5).

2.5 侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组局部复发的情况 5篇文献报道了进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结组局部复发的情况, 5篇文献均随访3-6年, 共有395例进行侧方淋巴结清扫, 其中33例发生局部复发, 局部复发率为8.4%(33/395), 444例患者未进行侧方淋巴结清扫, 其中75例发生局部复发, 局部复发率为16.9%(75/444). 纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.73), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示: 两组局部复发率的比较, 进行侧方淋巴结清扫组为8.4%, 未进行侧方淋巴结清扫组为16.9%. 行侧方淋巴结清扫组的局部复发率明显低于未清扫组, 差异具有统计学意义(P = 0.0003)(图6).

2.6 Ⅰ期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了Ⅰ期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, Ⅰ期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共121例, 其中发生局部复发者7例, 局部复发率为5.8%(7/121); 未进行侧方淋巴结清扫者共129例, 其中7例发生局部复发, 局部复发率为5.4%(7/121)纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.90), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示P>0.05(P = 0.96), Ⅰ期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组局部复发情况, 差异无统计学意义(图7).

2.7 ⅡA期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了ⅡA期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, ⅡA期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共206例, 其中发生局部复发者7例, 局部复发率为3.4%(15/206); 未进行侧方淋巴结清扫者共234例, 其中30例发生局部复发, 局部复发率为12.8%(30/234)纳入研究间无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.50), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示P≥0.05(P = 0.05), ⅡA期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组局部复发情况, 差异无统计学意义(图8).

2.8 Ⅲ期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况 3篇文献报道了Ⅲ期直肠癌进行侧方淋巴结清扫组与未进行侧方淋巴结局部复发情况, Ⅲ期直肠癌行侧方淋巴结清扫者共332例, 其中发生局部复发者48例, 局部复发率为14.5%(48/332); 未进行侧方淋巴结清扫者共335例, 其中74例发生局部复发, 局部复发率为22.1%(74/335). 纳入研究间统计学异质性较小(I^2 = 33%, P = 0.22), 采用固定效应模型进行Meta分析结果显示P<0.05(P = 0.01), Ⅲ期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组比较, 清扫组局部复发率明显低于未清扫组(14.5% *vs*

同行评价
本文具有一定实用性和借鉴意义.

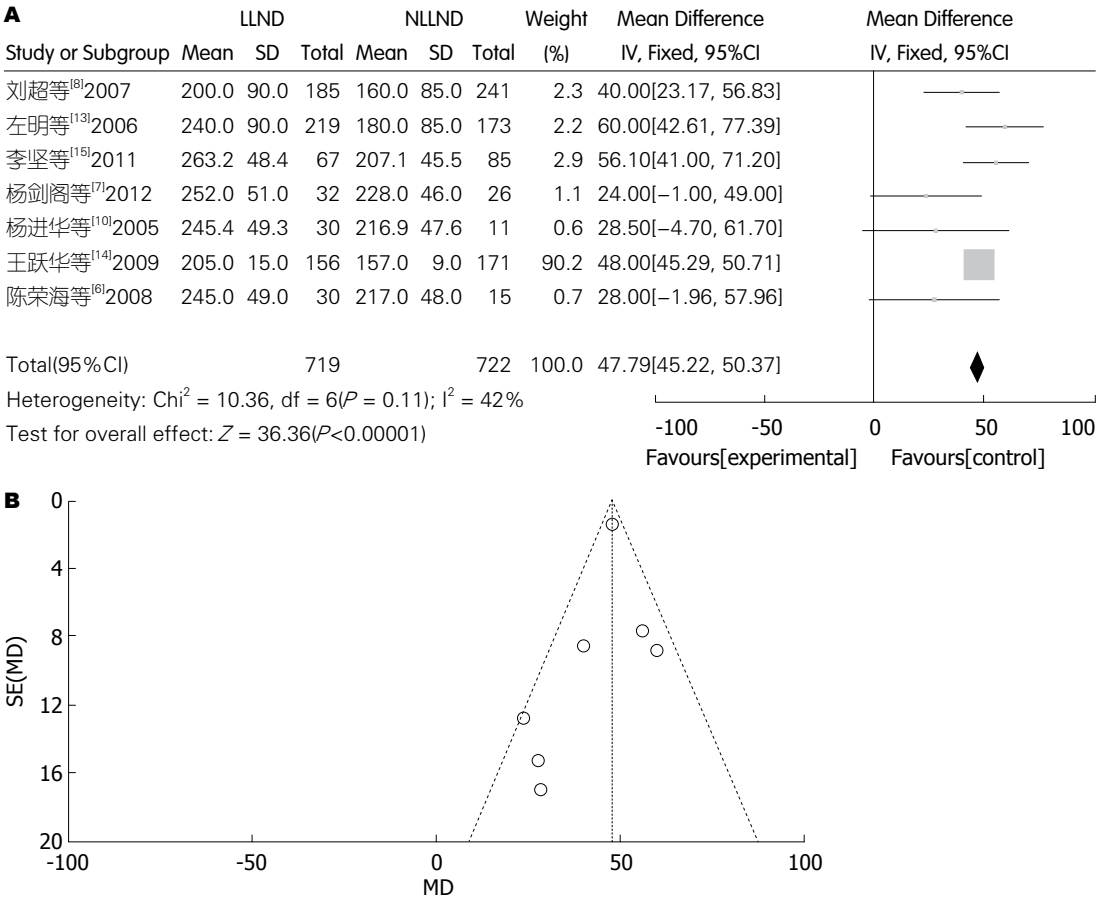


图 2 LLND组与NLLND组手术时间综合分析. A: 森林图; B: 漏斗图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

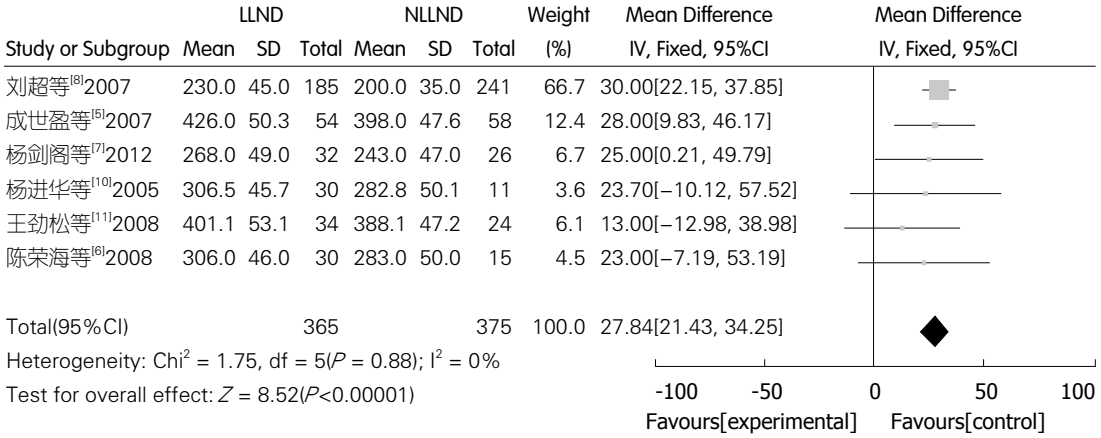


图 3 LLND组与NLLND组术中出血量的综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

22.1%), $P<0.05$($P = 0.01$)差异具有统计学意义(图9).

3 讨论

欧美学者Heald自1982年提出TME以来, 其价值已经被大量数据肯定而备受大肠外科医师推崇, 成为了治疗进展期直肠癌的“金标准”, 其切除范围为盆腔脏层筋膜包绕的全直肠系膜. 而日本学者认为直肠周围筋膜可分3区[16], Ⅰ区为直肠固有筋膜覆盖区域; Ⅱ区为侧韧带区, 即肾前筋膜延续的膀胱腹下筋膜内侧, 盆腔神经丛与髂内血管之间; Ⅲ区为髂内血管与盆侧壁即闭孔内肌之间. 传统TME是有局限性的, 其清扫范围只能达到Ⅰ区域, 未

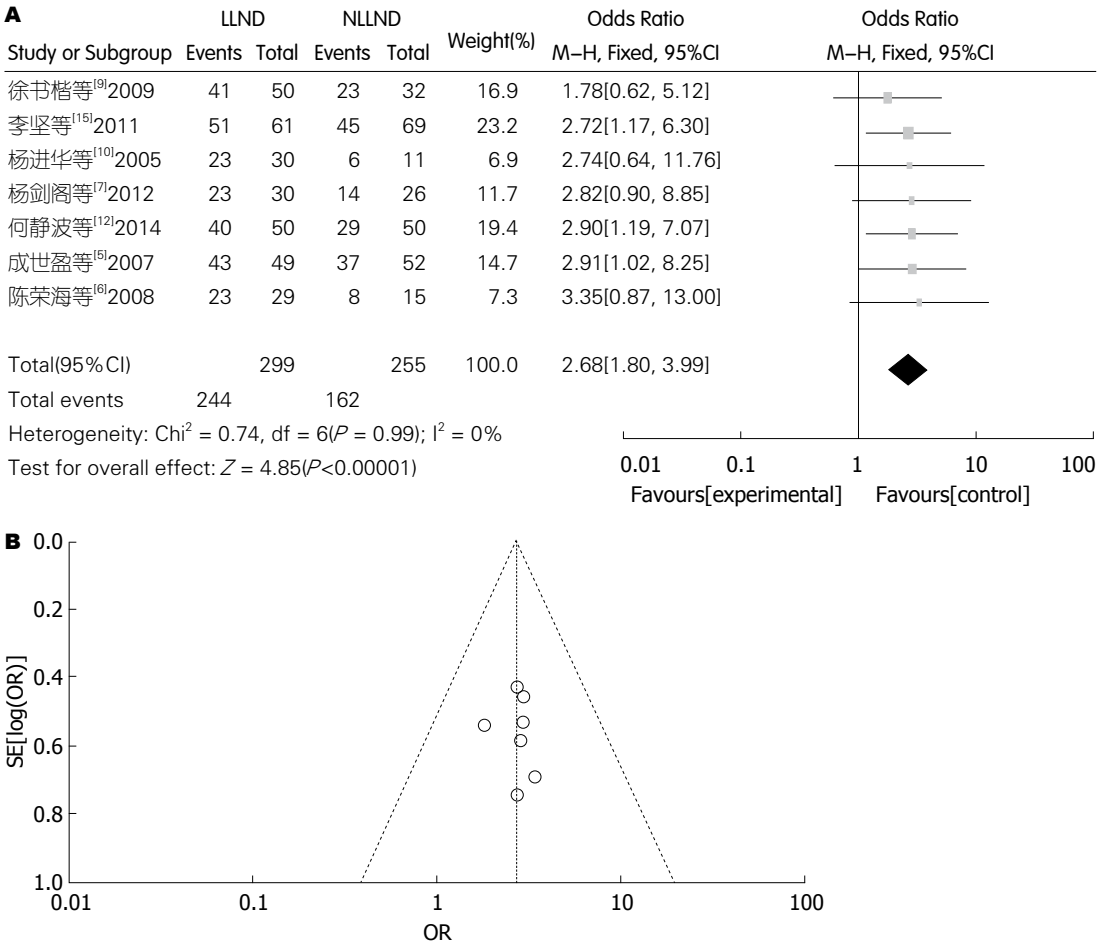


图 4　LLND组与NLLND组3年生存率综合分析. A: 森林图; B: 漏斗图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

能达到Ⅱ区域及Ⅲ区域, 不能很好的清扫上方及侧方淋巴结. 早在20世纪初有学者发现直肠淋巴引流途径是客观存在的, 一旦发生淋巴转移会向上方、侧方及下方进行扩散. 其中, 上方为全部直肠和肛管的引流途径; 下方为肛管的引流途径; 而侧方则为腹膜反折以下直肠和肛管的引流途径. 日本解剖学家仙波嘉靖于1927年率先提出直肠侧方淋巴结引流存在前、中、后3个方向. 随后日本学者久留胜等将仙波嘉靖的研究结果应用于临床并提出了强调侧方淋巴结清扫必要性的直肠癌扩大根治术. Kobayashi等[17]回顾性分析了1272例来自于12家不同研究中心的低位直肠癌患者资料, 发现为未进行侧方淋巴结清扫是不良预后的独立危险因素. 西方学者认为, 直肠癌侧方淋巴结转移率较低, 如已转移(尤其是闭孔淋巴结出现转移)则为直肠癌晚期的表现, 已无根治可能, 扩大清扫不仅不能提高术后存活期, 而且可能增加术中副损伤(血管、神经的损伤)并导致手术时间延长、出血量增加, 甚至发生一系列的并发症, 不能改善患者的预后. Georgiou等[18]的荟萃分析显示, 直肠癌扩大切除术与传统直肠癌根治术相比, 5年生存率、局部复发率和远处转移率的差异均无统计学意义.

本研究显示: 侧方淋巴结清扫组的局部复发率(8.4%)明显低于未清扫组(16.9%), 差异具有统计学意义(P = 0.0003). 而目前对于不同TNM分期进行侧方清扫与远期预后的报道较少, 我们将文章中的Dukes分期进行TNM分期的转化, Dukes A期、B期、C期分别相当于TNM分期的Ⅰ期, ⅡA期及Ⅲ期. 其中Ⅰ期及ⅡA期的患者进行侧方淋巴结清扫后发生局部复发的情况进行分析后结果$P \geq 0.05$, 即差异无统计学意义. 而Ⅲ期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫组与未行侧方淋巴结清扫组比较, 清扫组局部复发率(14.5%)明显低于未清扫组(22.1%), $P<0.05$(P = 0.01)差异具有统计学意

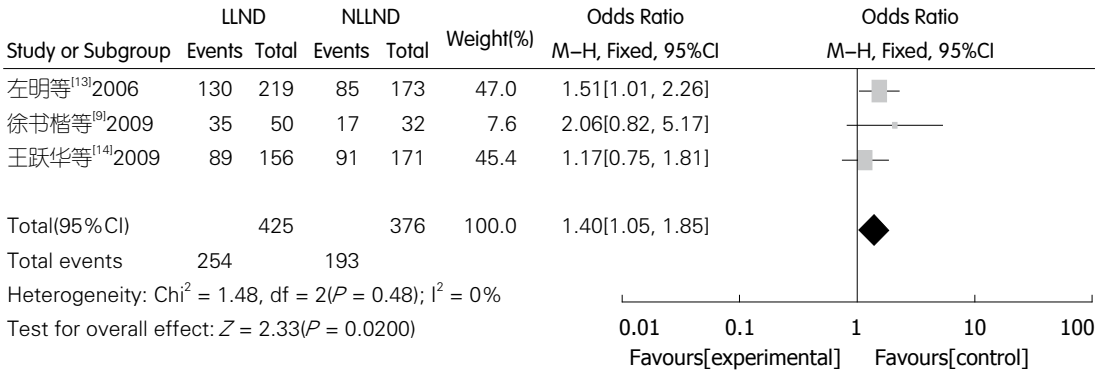


图 5 LLND组与NLLND组5年生存率综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

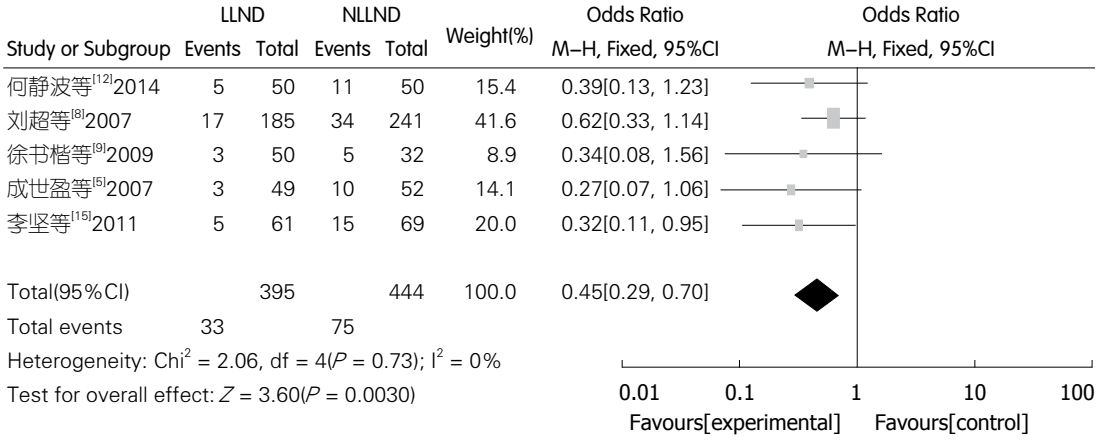


图 6 LLND组与NLLND组局部复发情况的综合分析森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

义. 所以TNM分期为III期直肠癌患者行侧方淋巴结清扫能够明显降低局部复发率. 侧方淋巴结清扫组与未清扫组5年生存率比较, 侧方淋巴结清扫组(59.8%)高于未清扫组(51.3%), 差异具有统计学意义$P<0.05$($P = 0.02$). 三年生存率比较, 侧方淋巴结清扫组的明显高于未清扫组(81.6% *vs* 63.5%), 差异具有统计学意义($P<0.00001$), 所以进行侧方淋巴结清扫可以有效地改善患者存活率, 对于三年生存率的改善尤为明显. 两组患者手术时间比较, 侧方清扫组手术时间明显长于未清扫组, 合并WMD为47.9 min, 且差异有统计学意义($P<0.00001$). 两组患者手术失血量比较, 侧方清扫组手术失血量高于未清扫组, 合并加权均数差为27.84 mL, 且差异有统计学意义($P<0.0001$). 所以进行侧方淋巴结清扫明显延长了手术时间并且增加了术中失血, 但我们认为对于术中失血的影响相对较小. 对于直肠癌的预后情况, 影响因素较多, 例如患者肿瘤的病理类型等, 但是由于部分原始资料缺失, 所以不能对其进行多因素分析.

Hojo等[19]报道直肠癌扩大淋巴结清扫后出现的性功能障碍者达40%-100%, 排尿功能障碍的发生率达7%-70%[20,21]. 针对侧方淋巴结清扫引起的较高的术后并发症, 日本学者在20世纪90年代提出了保留盆腔自主神经的侧方淋巴结清扫术. Morita等[22]系统归纳了4种神经保护的方式: (1)完全性植物神经保留; (2)单侧植物神经保留; (3)盆壁丛植物神经保留; (4)单侧盆壁丛植物神经保留. 徐书楷等[9]报道的50例进行侧方淋巴结清扫的腹膜返折以下直肠癌患者中, 保留植物神经组(双侧+单侧)的排尿功能恢复与性功能情况均优于未保留组($P<0.01$), 双侧植物神经保留组优于单侧保留植物神经组, 但差异无统计学意义($P>0.05$). 经logrank时序检验, 保留植物神经组(双侧+单侧)的术后生存率和局部复发率与未保留组差异无统计学意义($P>0.05$). 顾晋[23]的报道中显示, 保留盆腔植物神经的直肠癌扩大根治术的术后排尿功能障碍发生率仅为1.8%-28%.

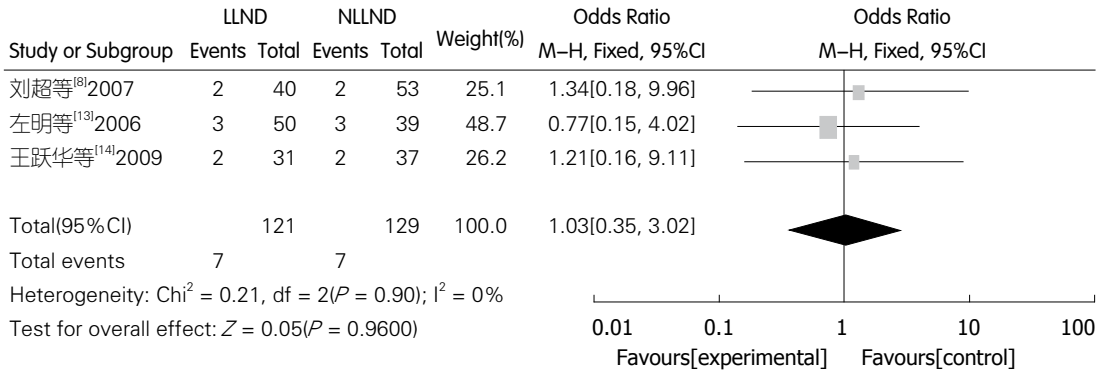


图 7 Ⅰ期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

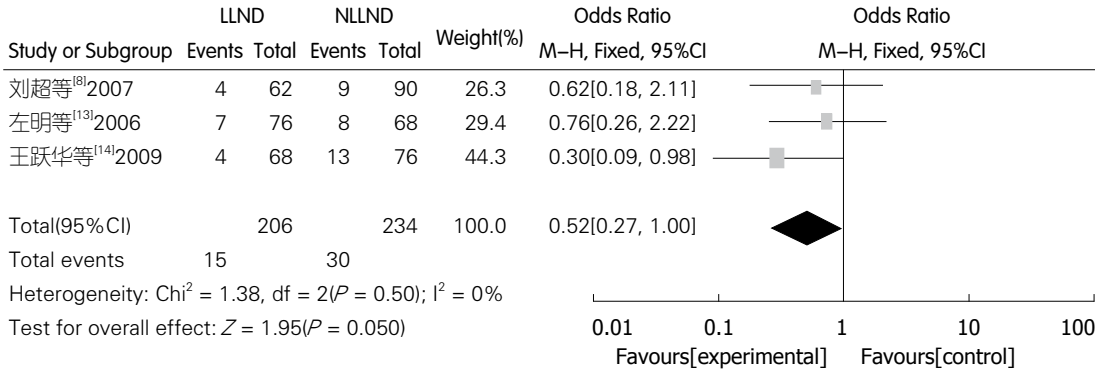


图 8 ⅡA期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

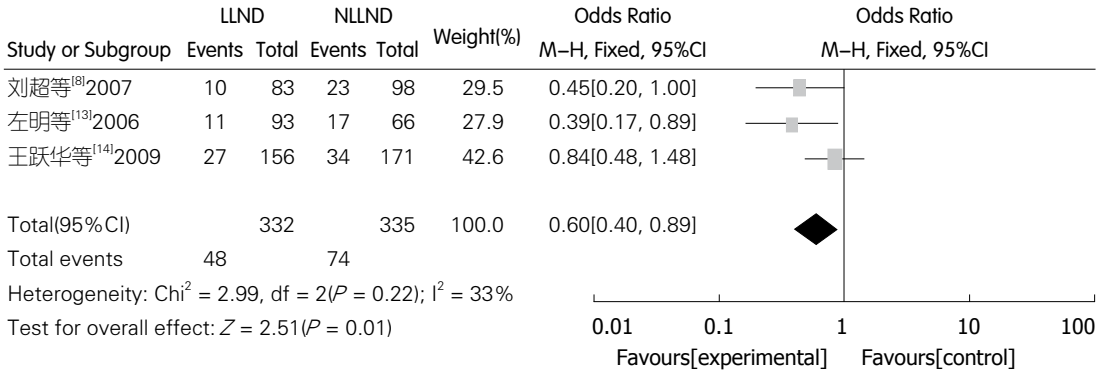


图 9 Ⅲ期直肠癌LLND组与NLLND组局部复发情况的森林图. LLND: 侧方淋巴结清扫; NLLND: 未进行侧方淋巴结清扫.

Maas等[24]的研究显示, 保留盆腔自主神经的直肠癌扩大根治术的勃起功能障碍率为12.1%-33.1%, 并且术后男性保留性功能者可达63%-96%. 董新舒等[25]对进行保留盆腔自主神经的直肠癌扩大根治术98例患者进行了问卷调查, 勃起功能正常或接近正常者占79.5%. Furuhata等[26]认为手术医师运用一定的手术技巧, 通过术中的精细操作, 侧方淋巴结清扫并不会增加并发症.

结直肠癌作为一种常见的恶性肿瘤, 目前其发病率及病死率均达世界第3位[27], 而我国人群中直肠癌的比例最高, 约为60%. 在直肠癌患者中我国又以中、低位直肠癌患者多见, 约占60%-75%[28]. 目前术前新辅助放疗+TME的观点已在NCCN指南中被提出. 荷兰结直肠癌治疗组的一项前瞻性随机对照多中心研究结果显示[29], TME组与术前新辅助放疗+TME比较, 局部复发率由11.4%下降至5.8%, 对于远期生存率无明显改善. 而Kusters等[30]的研究结果显示, 针对局部复发, 侧方淋巴结清扫、

新辅助放疗+TME均优于单纯TME. 而侧方清扫组与新辅助放疗+TME相比无明显差异, 对于远期预后情况目前相关研究较少, 尚需将来更多的多中心、大样本、设计合理的随机对照试验来进一步研究.

4 参考文献

1 Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966; 163: 272-280 [PMID: 5906618 DOI: 10.1097/00000658-196602000-00020]

2 Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, Shirouzu K, Muto T. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1663-1672 [PMID: 17041749 DOI: 10.1007/s10350-006-0714-z]

3 万远廉, 潘义生, 刘玉村, 王振军, 张隽, 黄珊君. 462例中下段直肠癌淋巴转移规律与淋巴清扫范围分析. 中华外科杂志 2001; 39: 425-428

4 吴小剑, 黄美近, 何晓生, 周旭毓, 邹一丰, 汪建平, 兰平. 直肠癌侧方淋巴结清扫术安全性与有效性的系统评价. 中华胃肠外科杂志 2009; 3: 229-235

5 成世盈, 李丹, 陈超武, 刘祺. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌手术中的应用研究. 中国现代手术学杂志 2007; 11: 273-275

6 陈荣海, 杨进华, 何国永. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌术中的应用价值. 河北医药 2008; 6: 795-796

7 杨剑阁, 芮景, 杨为中, 王伟. 侧方淋巴结清扫在低位直肠手术中的应用探讨. 黑龙江医药科学 2012; 6: 49-50

8 刘超, 刘宝善, 燕锦, 徐琳, 左明, 郑阳春. 低位直肠癌不同切除范围的疗效分析. 四川肿瘤防治 2007; 2: 103-105

9 徐书楷, 王永忠, 胡安然. 腹膜返折以下进展期直肠癌功能性扩大根治术的临床意义探讨(附82例分析). 福建医药杂志 2009; 5: 11-13

10 杨进华, 李宗文, 何国永. 低位直肠癌术中侧方淋巴结清扫的应用价值. 医师进修杂志 2005; 22: 17-18

11 王劲松, 黄鸿武, 马健中, 丁锐. 直肠癌侧方淋巴结清扫预后的生存分析. 中国实用医药 2008; 3: 52-53

12 何静波, 赵子兵, 彭小伟, 王世军. 侧方淋巴结清扫对低位直肠癌患者的治疗效果及生存效率研究. 现代诊断与治疗 2014; 12: 52-53

13 左明, 刘宝善, 徐琳, 燕锦, 刘超. 下段直肠癌腹膜外侧方扩大清扫的临床分析. 四川医学 2006; 27: 824-825

14 王跃华, 贾绍昌. 扩大淋巴结清扫范围对低位直肠癌预后的影响. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 723-726

15 李坚, 张阳德, 龚连生, 李年丰, 彭健, 刘蔚东. 侧方淋巴结清扫在低位直肠癌根治术中的应用. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 11: 3141-3145

16 王旻, 杨泽成, 房学东, 金洪勇, 刘苹, 季福建, 安立学, 张国锋. 腹腔镜辅助下低位直肠癌扩大根治术的经验体会. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 6: 451-454

17 Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Sugihara K. Outcomes of surgery alone for lower rectal cancer with and without pelvic sidewall dissection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 567-576 [PMID: 19404054 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a1d994]

18 Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, Tekkis P. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1053-1062 [PMID: 19767239 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70224-4]

19 Hojo K, Sawada T, Moriya Y. An analysis of survival and voiding, sexual function after wide iliopelvic lymphadenectomy in patients with carcinoma of the rectum, compared with conventional lymphadenectomy. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 128-133 [PMID: 2914526 DOI: 10.1007/BF02553825]

20 Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 495-502 [PMID: 8646349]

21 Hojo K, Vernava AM, Sugihara K, Katumata K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 532-539 [PMID: 2055138 DOI: 10.1007/BF02049890]

22 Morita T, Murata A, Koyama M, Totsuka E, Sasaki M. Current status of autonomic nerve-preserving surgery for mid and lower rectal cancers: Japanese experience with lateral node dissection. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: S78-S87; discussion S87-S88 [PMID: 14530662 DOI: 10.1097/01.DCR.0000089111.95420.BD]

23 顾晋. 中低位直肠癌手术盆腔自主神经保护的现状. 中国普外基础与临床杂志 2005; 12: 4-6

24 Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebert GM, Kranenbarg WM, van de Velde CJ. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998; 85: 92-97 [PMID: 9462393 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00530.x]

25 董新舒, 徐海涛, 李志高, 于志伟, 崔滨滨. 直肠癌扩大根治术的盆腔内脏神经保护. 中华胃肠外科杂志 2006; 9: 121

26 Furuhata T, Okita K, Nishidate T, Ito T, Yamaguchi H, Ueki T, Akizuki E, Meguro M, Ogawa T, Kukita K, Kimura Y, Mizuguchi T, Hirata K. Clinical feasibility of laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision for advanced rectal cancer. *Surg Today* 2015; 45: 310-314 [PMID: 24792010 DOI: 10.1007/s00595-014-0906-4]

27 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]

28 汪建平, 陈孝平. 直肠癌(外科学8版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 406

29 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for

resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646 [PMID: 11547717 DOI: 10.1056/NEJMoa010580]

30 Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, Putter H, Moriya Y. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 2009; 249: 229-235 [PMID: 19212175 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318190a664]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3281

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3281-3287
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肠道菌群失调与自闭谱系障碍患者胃肠失调的关系研究进展

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁 岩

姜城子, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩, 中国科学院深圳先进技术研究院医药所食品安全及环境技术研究室 广东省深圳市 518055

秦燕燕, 深圳职业技术学院 广东省深圳市 518055

周少明, 深圳儿童医院消化内科 广东省深圳市 518038

姜城子, 研究助理, 主要从事功能性食品及肠道微生物的研究.

基金项目: 深圳市科技计划基金资助项目, Nos. CXZZ20150529144041624, CXZZ20150422152108120; 深圳职业技术学院青年创新基金资助项目, No. 601622K24011.

作者贡献分布: 姜城子与秦燕燕负责论文写作; 潘永龙、颜晓庆及王彦博负责文献数据整理; 梁岩与周少明审校.

通讯作者: 梁岩, 研究员, 518055, 深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道1068号, 中国科学院深圳先进技术研究院医药所食品安全及环境技术研究室. yan.liang@siat.ac.cn
电话: 0755-86585247

收稿日期: 2016-05-12
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-28

Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders

Cheng-Zi Jiang, Yan-Yan Qin, Shao-Ming Zhou, Yong-Long Pan, Xiao-Qing Yan, Yan-Bo Wang, Yan Liang

Cheng-Zi Jiang, Yong-Long Pan, Xiao-Qing Yan, Yan-Bo Wang, Yan Liang, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Yan-Yan Qin, Shenzhen Polytechnic, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Shao-Ming Zhou, Department of Gastroenterology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong Province, China

Supported by: Shenzhen Science and Technology Program Fund, Nos. CXZZ20150529144041624 and CXZZ20150422152108120; Shenzhen Polytechnic Innovation Fund for Young Scholars, No. 601622K24011.

Correspondence to: Yan Liang, Researcher, Laboratory for Food Safety and Environmental Technology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, 1068 Xueyuan Avenue, Shenzhen University Town, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China. yan.liang@siat.ac.cn

Received: 2016-05-12
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-28

Abstract

Autism spectrum disorders (ASDs) are a group of neurodevelopmetal disorders with increasing morbidity. Gastrointestinal disorders such as diarrhea, constipation and abdominal pain are common among patients with ASDs. This article reviews studies on gastrointestinal disorders among ASD patients, with great importance attached to the role of gut microbiota in ASD pathogenesis. We propose that food rich in probiotics and/or prebiotics should be designed for ASD patients to help improve their gut micorbiota disorders.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
自闭谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一系列以社交障碍、沟通困难以及重复刻板行为为特征的广泛发育障碍类疾病, 包括自闭症、阿斯伯格综合征、儿童瓦解性精神障碍、广泛性发育障碍未注明型等. ASD发病率近年来持续攀升, 引起了学界的广泛关注.

同行评议者
刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所; 汪海峰, 教授, 硕士生导师, 浙江农林大学动物科技学院

创新盘点

目前对ASD相关研究进展的论述较多, 但本文从ASD患者胃肠失调着手, 综述了肠道菌群与ASD发病的密切联系, 介绍了ASD患者胃肠失调机制研究前沿进展, 并探讨从改善肠道菌群角度改善ASD胃肠失调的可行性.

Key Words: Autism spectrum disorder; Gastrointestinal disorder; Gut microbiota; Fermented food; Probiotics

Jiang CZ, Qin YY, Zhou SM, Pan YL, Yan XQ, Wang YB, Liang Y. Relationship between gut microbiota and gastrointestinal disorders in patients with autism spectrum disorders. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3281-3287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3281.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3281

摘要

自闭谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)是一类神经发育障碍疾病, 近年来其发病率不断攀升, 患者常伴随腹泻、便秘、腹痛等胃肠失调症状, 给患者自身及其家庭都带来巨大痛苦. 本文综述了ASD患者胃肠失调方面的研究进展, 重点关注了肠道菌群失调在其中的影响, 并提出可针对ASD患者肠道菌群失调开发富含益生菌和/或益生元食品.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自闭谱系障碍; 胃肠失调; 肠道菌群; 发酵食品; 益生元

核心提示: 本文综述了自闭谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)患者胃肠失调的近年研究进展, 重点关注了肠道菌群在其中扮演的角色, 并提出从调理肠道菌群角度着手改善ASD患者胃肠失调的治疗思路.

姜城子, 秦燕燕, 周少明, 潘永龙, 颜晓庆, 王彦博, 梁岩. 肠道菌群失调与自闭谱系障碍患者胃肠失调的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3281-3287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3281.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3281

0 引言

自闭谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD), 或称广泛性发育障碍(pervasive developmental disorders, PDD), 是一类以社会功能缺失、语言和非语言沟通异常以及行为和兴趣的刻板局限为主要特征的广泛性发育障碍[1]. ASD可分为自闭症(autism disorder)、阿斯伯格综合征(asperger syndrome)、儿童瓦解性精神障碍(childhood disintegative disorder)、广泛性发育障碍未注明型(pervasive developmental disorder not otherwise specified)等多个类别, 自闭症是其中较为严重的一种. ASD发病性别差异显著, 男女发病比例达到4∶1-6∶1[2]. ASD患儿被喻为“星星的孩子”, 因为他们听力视力无碍却不能与人正常沟通, 生活在一个人的世界里[3]. ASD致残率高, 难以治愈, 给患者和家庭带来巨大痛苦. 流行病学研究表明, 近40年来, ASD的发病率呈持续上升趋势. 以美国为例, 2011-2013年的ASD发病率为1.25%, 而2014年国民健康调查报告显示发病率已升至2.24%[4]. 作为一种多因素疾病, ASD发病受环境因素和遗传因素的双重影响, 其中肠道菌群与ASD发病机制、病程进展和ASD患者特有的胃肠并发症的相关性近年来受到广泛关注[5].

1 ASD患者胃肠失调的流行病学初探

ASD患者普遍存在胃肠不适症状[6]. 研究显示, 90%以上的ASD患者都不同程度受到胃肠失调的困扰[7]. 美国2012年一项ASD人群调查报告显示, 3-17岁ASD患儿发生便秘、腹泻、结肠炎的风险显著高于正常儿童[8]. 在精神发育异常人群中, ASD患者出现便秘或腹泻的概率比智力障碍者高70%, 出现胃肠功能障碍的概率比注意缺陷多动症患者高出一倍[9].

胃肠失调会影响ASD患者日常营养的摄入, 引起体质虚弱和营养不良. Adams等[10]和Gorrindo等[11]的研究还分别指出, ASD患儿胃肠不适严重程度和其自闭程度高度相关. Nikolov等[12]对172例ASD患儿进行调查, 发现胃肠不适的ASD患儿更加焦虑易怒, 并且表现出更严重的社交回避. Mazefsky等[13]发现胃肠失调的ASD儿童都存在较严重的情感问题, 而Maenner等[14]发现胃肠不适的ASD儿童更容易产生对立违抗性障碍. 临床研究表明, ASD患者部分异常行为可能源自对腹痛等生理痛苦的发泄和表达尝试[15], 因此, 一些研究者呼吁, 当ASD患者的异常行为突然增加, 应首先进行内科检查, 以排除消化系统疾病[7]. 胃肠失调还会引起睡眠质量下降, 研究显示, 胃肠失调的ASD儿童存在睡眠障碍的比例比没有胃肠失调的ASD儿童高出四倍多[7]. 胃肠失调影响了ASD患者的生活质量, 干扰了行为评估和康复训练, 不利于患者的身心发展.

ASD患者最常见的消化道症状包括便

秘、腹痛和腹泻, 其他如小肠结肠炎[16]、淋巴结节性增生[17]、胃炎、食管炎[18]、反流食管炎、双糖酶活性下降[19]等消化系统疾病也曾见报道. 此外, 研究者还发现, ASD患者的肠道存在器质性改变, 如de Magistris等[18]报道了36.7%的ASD患者存在肠壁通透性增加的情况, 肠道中某些免疫球蛋白和细胞因子的水平也异常升高[20].

除消化系统疾病以外, ASD患者肠道菌群也出现显著异常[21]. 迄今为止, 已经证明肠道菌群失调与多发性硬化症、精神分裂、阿尔茨海默病等多种中枢神经系统疾病存在相关性[22]. 理解肠道菌群在ASD发病及ASD患者胃肠失调中扮演的角色, 对于提出有效的治疗策略有重要意义.

2 肠道菌群失调与ASD

在对ASD患者和正常人粪便样本进行分析时, 研究者发现两者肠道菌群之间存在细菌种类和数量的显著差异. 拟杆菌(*Bacteroides*)、变形菌(*Proteobacteria*)、放线菌(*Actinomycetes*)和厚壁菌(*Phylum Firmicutes*)是正常人肠道内的四种优势菌. Finegold等[23]研究发现, 这四种菌在ASD儿童和正常儿童肠道中的含量显著不同, ASD儿童肠道中拟杆菌(*Bacteroidetes*)数量更多, 厚壁菌(*Firmicutes*)数量更少. De Angelis等[24]则在ASD儿童肠道发现八叠球菌(*Sarcina*)、喜热菌(*Caloramator*)、梭菌(*Clostridium*)的显著上升, 和优杆菌(*Eubacteriaceae*)、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)的显著减少. Parracho等[25]利用荧光原位杂交技术分析粪便样品, 发现ASD儿童粪便中溶组织梭菌(*Clostridium histolyticum*)含量显著高于未患病兄弟姐妹及无血缘关系的其他正常儿童. Martirosian等[26]则在ASD儿童肠道中检测到产气荚膜杆菌(*Clostridium perfringens*)显著增加.

正常成年人肠道中共生着多达10^{13}-10^{14}个微生物, 是人体自身细胞数量的10-100倍[27,28]. 肠道菌群具有复杂的生理功能, 能合成分泌某些维生素, 构成肠道免疫屏障并参与调节人体代谢[29]. 大部分ASD患者在3岁以前的幼儿期发病, 而这一时期恰好与人类肠道菌群快速发育阶段重合, 这提示ASD发病很可能与早期肠道菌群发育异常有关[30].

早在19世纪和20世纪初, 人们就已经认识到肠与脑之间存在联系, 提出了脑-肠轴(brain-gut axis)联合调控人心理行为的理论[31,32]. 随后, 随着肠道菌群在维持身心健康方面的重要影响被逐渐揭示, 人们了解到, 肠道菌群不仅是肠、脑之间沟通的桥梁, 其本身也会对宿主的心理和行为产生复杂影响, 于是肠道菌群被加入肠-脑轴中, 形成“菌-肠-脑轴”(microbiota-gut-brain axis)的新概念, 以指代包含肠道、肠道菌群及大脑在内的, 会对人行为心理产生重大影响的一整个复杂调控体系[33-35]. 目前研究揭示, 肠道菌群、肠、大脑三者之间可以通过免疫系统、分泌神经递质和刺激迷走神经等多种途径传递信息[31]. 健康人体内, 肠道菌群与宿主处于一种微妙的平衡状态, 这种平衡一旦打破, 可能会引起免疫系统、神经系统、机体营养吸收和物质代谢等多方面的失调, 并最终在宿主情绪和行为上体现出来[36-38]. 换言之, 肠道菌群失调将有可能引起免疫系统、神经系统、机体营养和代谢等多方面失调, 从而间接增加中枢神经系统紊乱风险. 迄今为止, 肠道菌群失调导致以上病理性改变的证据已十分充分. 以免疫系统为例, Olszak等[39]曾用无菌小鼠证实了早期暴露于不同的微生物, 会长久地影响小鼠自然杀伤T细胞的细胞功能. 此外, 许多临床研究也揭示了肠道菌群失调与过度免疫之间的联系, 肠道菌群失调会增加炎症性肠病、类风湿性关节炎、Ⅰ型糖尿病等自免疫疾病风险[40]. 神经系统方面, Bravo等[41]在鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)引发的小鼠焦虑模型实验中发现, 切断小鼠的迷走神经会使焦虑行为减少, 提示肠道微生物可以通过迷走神经调控宿主行为. Bercik等[42,43]研究了小鼠自主神经传导被阻断的情况下, 肠道菌群对中枢神经系统和行为的影响, 发现当肠道菌群被抑制后, 小鼠大脑海马体中神经营养因子显著增加, 且小鼠表现出更多的探索行为, 这说明肠道菌群存在神经传导以外的调节途径. 肠道作为人体第一大消化器官, 是吸收食物营养的重要场所, 肠道菌群失调会直接干扰宿主营养摄取和物质代谢过程. 以硫元素为例, 食物中以硫酸盐形式存在的硫元素可以被肠道吸收, 若硫酸盐被还原为硫化氢则会逸散导致生物利用率降低. 脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)是肠道中一种可以特异性还原硫酸盐为硫化氢的细菌,

■应用要点

本文在综述肠道菌群与ASD发病及伴发胃肠失调相关性的研究进展基础上, 提出用植物性原料生产发酵食品用于调理ASD患者肠道菌群, 对于推动ASD治疗方案的完善, 有一定启发意义.

同行评价
ASD患者普遍存在腹泻、便秘、腹痛等胃肠不适和其他消化系统疾病, 伴随着肠道菌群的群落结构异常, 阐述两者的关系及影响作用机制, 具有重要意义.

正常人肠道中, 脱硫弧菌含量较少. 如果脱硫弧菌在肠道异常增殖, 则导致食物中大量硫酸盐被还原为硫化氢逸散, 不能被宿主吸收利用[44]. 长期硫元素摄入不足会引起系统性硫缺乏, 后者与ASD发病存在相关性[45]. 与此相呼应, Finegold等[46]的研究报道了ASD患者肠道中脱硫弧菌(*Desulfovibrio*)数量显著上升的事实. β-丙氨酸是另一种与ASD发病风险相关的化合物, 能透过血脑屏障并与抑制性神经递质γ-氨基丁酸发生了拮抗, 引发ASD典型的社交障碍[47]. Emam等[47]分析了儿童粪便中的真菌, 发现ASD与白色念珠菌(*Candida albicans*)过度增殖显著相关.

肠道菌群位于人体消化吸收的第一大器官肠道, 并与中枢神经系统存在密切联系, 通过分泌活性物质、调控免疫反应和脑外神经的介导, 调控宿主精神状况及外在行为, 在ASD发病占据不容忽视的角色.

3 治疗与干预

目前, 肠-菌-脑和外在行为之间的紧密关联已经获得普遍认同. 肠道菌群作为治疗和改善ASD的有效切入点, 可以通过抗生素和益生菌制剂等方式干预. 口服抗生素可以快速抑制肠道中有害菌, 矫正肠道菌群结构失衡. 动物实验方面已取得较多进展, 如Gareau等[48]用抗生素治疗因接种鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)而表现出记忆障碍的小鼠, 服用抗生素后小鼠记忆力显著提高. 一些ASD患者口服万古霉素和甲硝唑后也表现出自闭行为减少, 胃肠症状减轻[49]. 但抗生素治疗一旦中止, 原有自闭症状会强烈反复. 此外, 长时间服用抗生素容易使细菌产生抗药性, 为了保持最佳治疗效果, 服用者往往需要不断加大用量.

通过微生物制剂改善ASD的相关干预实验是近年来ASD研究的另一大热点. Hsiao等[50]给自闭模型小鼠接种脆弱杆菌(*Bacteroides fragilis*)后, 小鼠肠道通透性下降, 肠道菌群趋于正常, 小鼠的焦虑程度减轻, 重复强迫行为减少. Messaoudi等[51]研究了瑞士乳杆菌(*Lactobacillus helveticus* R0052)和长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum* R0175)对大鼠和健康志愿者的心理状态影响, 发现两种菌制剂能显著减少大鼠焦虑行为, 并有效缓解志愿者心理压力. Kałużna-Czaplińska等[52]让ASD儿童口服嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus Acidophilus*)或安慰剂, 随后进行行为学评分. 该研究发现, 实验组儿童注意力更集中, 能更好地根据命令做出相应反应. Parrocho等[53]研究团队比较了服用植物乳杆菌WCSF1(*Lactobacillus Plantarum*)和安慰剂对ASD患者行为的影响, 发现植物乳杆菌组在反社会行为、焦虑水平和交流障碍方面的表现优于安慰剂组. Tomova及其同事研究发现补充益生菌制剂能矫正ASD儿童的肠道菌群异常, 缓解胃肠失调[54]. 除了纯菌制剂之外, 富含益生菌的食物可能也能对ASD患者有一定改善. 如Tillisch等[55]的研究还指出, 补充含有益生菌的酸奶能使志愿者心情更愉悦, 其机制或许与酸奶对肠道菌群的影响有关. 除了益生菌, 食品中的功能性低聚糖也能促进肠道益生菌增殖. 针对ASD患者肠道菌群失调的情况, 多食用含有益生菌或益生元的食物也许能有助于肠道健康. 而一些研究显示某些ASD患者可能存在对酪蛋白和谷蛋白不耐受的情况[18], 因此ASD患者在补充益生菌或益生元时, 最好同时控制酪蛋白和谷蛋白的摄入.

近年来, 以果蔬作为发酵原料的功能性食品研究在世界多地均有开展. 果蔬原料通常具有纤维素含量高、蛋白质含量低的特点. Harima-Mizusawa等[56]新近发表了用植物乳杆菌(*Lactobacillus Plantarum*)发酵柑橘汁的研究报告, 我们所在的研究团就植物发酵液在抗氧化、抗癌方面的功效进行了相关研究, 取得了积极的进展[57]. 这种以植物性原料发酵的方法, 避免了引入过多蛋白质, 同时保留了功能性低聚糖、矿物质等有益成分, 或可成为开发ASD患者特殊功能性食品的一种思路. 相关研究的推进不仅有助于彻底理解肠道菌群与ASD发病的联系, 也能为治疗和改善ASD患者胃肠失调提供新的思路.

4 结论

ASD患者在出现广泛发育障碍的同时, 伴随着胃肠失调, 消化系统疾病风险增加. 越来越多的证据表明, 菌-肠-脑轴在ASD发病及胃肠失调中均扮演了重要角色. 肠道菌群通过与肠道、大脑的交互沟通调控宿主的心理状况和生理行为. 当肠道菌群出现失调, 会通过神经、体液、免疫等多种途径传递至脑与肠道, 引起ASD和胃肠失调. 鉴于肠道菌群对于宿主

健康的重要影响, 越来越多针对肠道菌群的治疗与干预手段随之出现. 其中, 利用益生菌和益生元促进肠道菌群平衡是较有前景的治疗思路. 然而, 肠道菌群影响ASD发病和胃肠失调的具体机制尚未彻底阐明, 是肠道菌群结构失衡还是个别菌种异常增殖诱发了ASD目前尚不能明确, 有待进一步研究. 此外, 益生菌和益生元在ASD患者中的应用, 仍主要见于科研报道, 距离广泛地应用于实际治疗, 还有许多工作要做.

5 参考文献

1 Whitehouse AJ, Stanley FJ. Is autism one or multiple disorders? *Med J Aust* 2013; 198: 302-303 [PMID: 23545020]
2 郭德华, 杨广学. 环境因素与自闭症. 中国慢性病预防与控 2012; 20: 599-603
3 刘春. 《星星的孩子》: 自闭、麻木与资本时代. 电影艺术 2012; 4: 35-37
4 Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report* 2015; (87): 1-20 [PMID: 26632847]
5 Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, Kirby RS, Leavitt L, Miller L, Zahorodny W, Schieve LA. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1268-1276 [PMID: 18945690 DOI: 10.1093/aje/kwn250]
6 Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 1117-1127 [PMID: 24193577 DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x]
7 Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, Whitaker AH, Atkins D, Bauman ML, Beaudet AL, Carr EG, Gershon MD, Hyman SL, Jirapinyo P, Jyonouchi H, Kooros K, Kushak R, Levitt P, Levy SE, Lewis JD, Murray KF, Natowicz MR, Sabra A, Wershil BK, Weston SC, Zeltzer L, Winter H. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 2010; 125 Suppl 1: S1-S18 [PMID: 20048083 DOI: 10.1542/peds.2009-1878C]
8 Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, Mawe G, Patterson P, Jones NE. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics* 2012; 130 Suppl 2: S160-S168 [PMID: 23118247 DOI: 10.1542/peds.2012-0900N]
9 Bramati-Castellarin I, Patel VB. Repeat-measures longitudinal study evaluating behavioural and gastrointestinal symptoms in children with autism before, during and after visceral osteopathic technique (VOT). *J Bodyw Mov Ther* 2016; 1-10 [DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.01.001]
10 Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 22 [PMID: 21410934 DOI: 10.1186/1471-230X-11-22]
11 Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Res* 2012; 5: 101-108 [PMID: 22511450 DOI: 10.1002/aur.237]
12 Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posey DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 405-413 [PMID: 18791817 DOI: 10.1007/s10803-008-0637-8]
13 Mazefsky CA, Schreiber DR, Olino TM, Minshew NJ. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism. *Autism* 2014; 18: 493-501 [PMID: 24104507 DOI: 10.1177/1362361313485164]
14 Maenner MJ, Arneson CL, Levy SE, Kirby RS, Nicholas JS, Durkin MS. Brief report: Association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1520-1525 [PMID: 22012246 DOI: 10.1007/s10803-011-1379-6]
15 Carr EG, Owen-Deschryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 413-424 [PMID: 16897378]
16 Wakefield AJ, Anthony A, Murch SH, Thomson M, Montgomery SM, Davies S, O'Leary JJ, Berelowitz M, Walker-Smith JA. Enterocolitis in children with developmental disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2285-2295 [PMID: 11007230]
17 Wakefield AJ, Ashwood P, Limb K, Anthony A. The significance of ileo-colonic lymphoid nodular hyperplasia in children with autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 827-836 [PMID: 16003132]
18 de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, Carteni M, De Rosa M, Francavilla R, Riegler G, Militerni R, Bravaccio C. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 418-424 [PMID: 20683204 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181dcc4a5]
19 Horvath K, Papadimitriou JC, Rabsztyn A, Drachenberg C, Tildon JT. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. *J Pediatr* 1999; 135: 559-563 [PMID: 10547242]
20 段云峰, 吴小莉, 金锋. ASD的病因和治疗方法研究进展. 中国科学: 生命科学 2015; 9: 820-844
21 Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 361-368 [PMID: 26755882 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.361]

22 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]

23 Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, Liu M, Molitoris DR, Green JA. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-453 [PMID: 20603222 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.06.008]

24 De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazzanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobbetti M, Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One* 2013; 8: e76993 [PMID: 24130822 DOI: 10.1371/journal.pone.0076993]

25 Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 2005; 54: 987-991 [PMID: 16157555 DOI: 10.1099/jmm.0.46101-0]

26 Martirosian G, Ekiel A, Aptekorz M, Wiechuła B, Kazek B, Jankowska-Steifer E, Jóźwiak J, Moskalewski S. Fecal lactoferrin and Clostridium spp. in stools of autistic children. *Anaerobe* 2011; 17: 43-45 [PMID: 21167951 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2010.12.003]

27 颜晓庆, 陈宏运, 吴彬彬, 刘春花, 梁岩. 肠道微生物与人体健康综述. 集成技术 2014; 4: 87-93

28 Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-725 [PMID: 21203913 DOI: 10.1007/s13238-010-0093-z]

29 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]

30 Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 294-307 [PMID: 25313849 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597]

31 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701-712 [PMID: 22968153 DOI: 10.1038/nrn3346]

32 Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4-15 [PMID: 23279728 DOI: 10.1111/nmo.12046]

33 Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-314 [PMID: 19404271 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35]

34 Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 735-742 [PMID: 23000955 DOI: 10.1038/nrmicro2876]

35 O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* (Berl) 2011; 214: 71-88 [PMID: 20886335 DOI: 10.1007/s00213-010-2010-9]

36 Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-466 [PMID: 21750565 DOI: 10.1038/nrn3071]

37 Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94 [PMID: 22162969 DOI: 10.3389/fphys.2011.00094]

38 Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 187-192 [PMID: 21303428 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x]

39 Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, Glickman JN, Siebert R, Baron RM, Kasper DL, Blumberg RS. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012; 336: 489-493 [PMID: 22442383 DOI: 10.1126/science.1219328]

40 Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun* 2010; 34: J220-J225 [PMID: 19963349 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.11.007]

41 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]

42 Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609, 609.e1-e3 [PMID: 21683077 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.052]

43 Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 405-413 [PMID: 22404222 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x]

44 丁俊荣. 不同人群脱硫弧菌数量及肠道菌群多样性分析. 无锡: 江南大学, 2012

45 Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008; 29: 190-201 [PMID: 18031821 DOI: 10.1016/j.neuro.2007.09.010]

46 Finegold SM. Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses* 2011; 77: 270-274 [PMID: 21592674 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.04.032]

47 Emam AM, Esmat MM, Sadek AA. Candida Albicans infection in Autism. *Am J Sci* 2012; 8: 739-744

48 Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, Macqueen G, Sherman PM. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011; 60:

307-317 [PMID: 20966022 DOI: 10.1136/gut.2009.202515]
49 Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen ML, Nelson MN, Wexler HM. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000; 15: 429-435 [PMID: 10921511 DOI: 10.1177/088307380001500701]
50 Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013; 155: 1451-1463 [PMID: 24315484 DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024]
51 Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, Bisson JF, Rougeot C, Pichelin M, Cazaubiel M, Cazaubiel JM. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-764 [PMID: 20974015 DOI: 10.1017/S0007114510004319]
52 Kałużna-Czaplińska J, Błaszczyk S. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition* 2012; 28: 124-126 [PMID: 22079796 DOI: 10.1016/j.nut.2011.08.002]
53 Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind placebo controlled crossover- designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010; 5: 69-74
54 Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, Ostatnikova D. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav* 2015; 138: 179-187 [PMID: 25446201 DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033]
55 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013; 144: 1394-1401, 1401.e1-e4 [PMID: 23474283 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043]
56 Harima-Mizusawa N, Kamachi K, Kano M, Nozaki D, Uetake T, Yokomizo Y, Nagino T, Tanaka A, Miyazaki K, Nakamura S. Beneficial effects of citrus juice fermented with Lactobacillus plantarum YIT 0132 on atopic dermatitis: results of daily intake by adult patients in two open trials. *Biosci Microbiota Food Health* 2016; 35: 29-39 [PMID: 26858928 DOI: 10.12938/bmfh.2015-010]
57 李晓青, 刘俊江, 陈宏运, 张艳玲, 崔红燕, 梁岩. 植物发酵液的发展及其功效. 农产品加工(学刊) 2014; (1): 70-72

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3288

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3288-3292
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值

刘雁冰, 孙 燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘 菲

背景资料
以往小肠是内镜检查的盲区, 有限的检查方法有各自的局限性. 目前胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)已在临床上广泛应用, 显示了其在小肠疾病诊断中的价值.

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲, 上海同济大学附属东方医院消化科 上海市 200120

刘雁冰, 主治医师, 主要从事小肠疾病的诊断和治疗方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由刘菲与刘雁冰设计; 研究过程中由刘雁冰、孙燕及蔡玲燕收集病例并进行相关操作; 刘雁冰与袁琼英进行数据分析及论文写作.

通讯作者: 刘菲, 教授, 主任医师, 200120, 上海市浦东新区即墨路150号, 上海市同济大学附属东方医院消化内科. liufeiguo2010@163.com

收稿日期: 2016-06-03
修回日期: 2016-06-30
接受日期: 2016-07-11
在线出版日期: 2016-07-28

Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases

Yan-Bing Liu, Yan Sun, Ling-Yan Cai, Qiong-Ying Yuan, Fei Liu

Yan-Bing Liu, Yan Sun, Ling-Yan Cai, Qiong-Ying Yuan, Fei Liu, Department of Gastroenterology, Oriental Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Correspondence to: Fei Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Oriental Hospital Affiliated to Tongji University, 150 Jimo Road, Pudong District, Shanghai 200120, China. liufeiguo2010@163.com

Received: 2016-06-03
Revised: 2016-06-30
Accepted: 2016-07-11
Published online: 2016-07-28

同行评议者
张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Abstract

AIM: To assess diagnostic value of capsule endoscopy (CE) combined with computed tomography enterography (CTE) for small bowel diseases.

METHODS: One hundred and fourteen patients with suspected small bowel diseases underwent CE and CTE examinations (interval time 2-7 d). The diagnostic accuracy for small bowel diseases was compared between CE and CTE, based on pathological or follow-up results. The diagnostic accuracy of combined CE and CTE was also estimated.

RESULTS: The symptoms of enrolled patients included obscure gastrointestinal bleeding (OGIB, 35 cases), unexplained abdominal pain (32 cases), suspected Crohn's disease (29 cases) and unexplained weight loss (18 cases). For OGIB, CE had a higher diagnostic accuracy than CTE (51.4% *vs* 40.0%, $P < 0.05$). The diagnostic accuracy reached 57.1% when the two methods were combined. For unexplained abdominal pain, diagnostic accuracy was comparable between CE and CTE (46.9% *vs* 40.6%, $P > 0.05$). The diagnostic accuracy reached 59.3% when the two methods were combined, which was higher than that of CE or CTE alone. For suspected Crohn's disease, CE had a higher diagnostic accuracy than CTE (86.2% *vs* 65.5%, $P < 0.05$). The diagnostic accuracy reached 93.1% when the two methods were combined, which was higher than that of CTE alone.

CONCLUSION: Both CE and CTE prove to be effective procedures for patients with suspected small bowel disease, but the diagnostic value of CE is higher than that of CTE for OGIB and suspected Crohn's disease.

The combination of CE and CTE may be a better strategy.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capsule endoscopy; CT enterography; Small bowel disease

Liu YB, Sun Y, Cai LY, Yuan QY, Liu F. Diagnostic value of capsule endoscopy combined with computed tomography enterography for small intestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3288-3292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3288

摘要

目的: 评估胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)联合小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)对小肠疾病的诊断价值.

方法: 回顾分析114例疑似小肠疾病的患者, 在间隔2-7 d内先后行CE及小肠CTE检查, 参照最终诊断结果(病理诊断或后续随访结果), 比较这两种检查方法发现小肠疾病的阳性率, 以及二者联合对小肠疾病诊断准确性的影响.

结果: 114例患者中, 不明原因消化道出血35例, 不明原因腹痛(伴或不伴大便习惯改变)32例, 疑诊克罗恩病29例, 不明原因消瘦18例. CE和CTE对不明原因消化道出血的诊断阳性率分别为51.4%和40.0%, 二者相比有统计学意义(P<0.05), 二者联合诊断阳性率为57.1%. CE和CTE对不明原因腹痛患者的病变检出率差异不大(46.9% *vs* 40.6%, P>0.05), 二者联合诊断的阳性率为59.3%, 较单独CE和CTE诊断率更高(P<0.05). 对疑诊克罗恩病患者, CE能更多地发现小肠病变, 诊断阳性率高于CTE(86.2% *vs* 65.5%, P<0.05), 联合二者检查, 诊断阳性率提高到93.1%, 与CTE相较有显著差异.

结论: CE和CTE对疑似小肠疾病患者都有较好的诊断价值, 但CE对不明原因消化道出血、疑似克罗恩病的诊断价值高于CTE, 二者联合意义更大.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胶囊内镜; 小肠CT造影; 小肠疾病

核心提示: 本文通过分析胶囊内镜(capsule endoscopy)和小肠CT造影(computed tomography enterography)对疑似小肠疾病患者的检查结果, 比较这两种检查技术诊断小肠疾病的阳性率, 以探讨二者对小肠疾病的诊断价值, 为指导临床提供依据.

刘雁冰, 孙燕, 蔡玲燕, 袁琼英, 刘菲. 胶囊内镜联合小肠CT造影在小肠疾病中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3288-3292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3288

0 引言

小肠在体内迂曲延长, 传统检查手段受到限制. 近几年胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)、小肠镜、小肠CT等的应用, 极大提高了小肠病变的检出率. 而小肠镜属于侵入性检查, 部分患者难以耐受, 且很大程度上依赖于操作者的经验. CE的优势在于无创、全小肠检查成功率高, 能清晰显示小肠微小黏膜病变, 揭示病变累及范围[1]. 小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)则可显示肠壁增厚、强化、狭窄等小肠内外病变. 二者在临床应用中显示出各自的优势和局限性[2]. 我们回顾研究近10年来上海同济大学附属东方医院应用和小肠CE和CTE对小肠疾病的诊疗情况.

1 材料和方法

1.1 材料 收集上海同济大学附属东方医院2006-06/2015-10共10年间因疑似小肠疾病而接受CE和小肠CT成像的患者, 共计114例, 其中门诊36例, 住院78例. 年龄范围19-82岁, 平均年龄55.4岁. 114例患者的症状分布如下: 不明原因消化道出血(显性出血或粪隐血试验阳性)35例, 不明原因腹痛(伴或不伴大便习惯改变)32例, 疑诊克罗恩病29例, 不明原因消瘦18例. 所有患者均接受了常规的胃镜、肠镜检查. 疑诊克罗恩病指的是肠镜检查显示回肠末端或结肠有溃疡而需进一步明确小肠病变者. 受检者中无孕妇、儿童, 无吞咽困难、胃肠道瘘管、置入心脏起搏器者, 所有受检者均签署相关知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 检查: 所有患者在间隔2-7 d内先后行CE及CTE检查. (1)CE检查: 检查前1 d进食流质,

研发前沿
小肠疾病的诊断依赖于所选择的检查技术. 由于CE和小肠CT造影(computed tomography enterography, CTE)各自的优势, 二者的联合检查将有助于提高小肠疾病的诊断率, 但目前相关的对比研究仍较欠缺.

相关报道
就CE和CTE对小肠疾病的诊断率、敏感性和特异性而言, 尽管研究者众多, 但得出的结论却差别很大, 但多数均支持联合检查.

创新盘点
本研究将疑似小肠疾病者根据不同临床症候群(腹痛、消化道出血、疑诊克罗恩病、消瘦等)加以分类, 分别比较CE和CTE的诊断差异, 以探讨各自的优势及互补意义.

晚8点后禁食, 口服20%甘露醇500 mL或聚乙二醇4000电解质溶液2包(商品名: 恒康正清)溶解在2000 mL中, 2 h内喝完, 检查当天禁食, 检查前半小时部分患者口服祛泡剂二甲基硅油. 采用以色列Given公司提供的PillCamCE或韩国MiroCam CE进行检查. 前者以2帧/s的速度拍摄图像, 检查时间累计8 h, 后者以3帧/s的速度拍摄, 检查时间累计12 h; (2)CTE: 患者空腹12 h, 检查前60 min口服25%等渗甘露醇500 mL, 5%葡萄糖氯化钠1500 mL, 作为小肠阴性对比剂使肠腔充分扩张, 并于检查前10 min肌注山莨菪碱10 mg. 采用64排螺旋CT对患者进行平扫、动脉期和门脉期扫描, 扫描范围自横膈面至耻骨联合水平, 包括了全部小肠.

1.2.2 图像分析: PillCam CE或韩国MiroCam CE视频图像由2位富有经验的消化科医生进行分析, 记录CE在小肠中的阳性发现. CTE由2名影像科副主任医师对横断面CT图像和多平面重建图像进行分析, 记录包括: (1)肠道病变部位; (2)肠道黏膜病变性质, 即节段性肠壁增厚、分层、异常强化; (3)有无肠腔狭窄、近端肠管扩张或黏连; (4)肠管外病变、肠周脂肪密度增高、肠系膜血管扩张、腹腔淋巴结肿大、瘘管和/或窦道、腹腔脓肿等[3].

统计学处理 手术病例以病理诊断为金标准, 非手术病例依据后续检查及随访结果给出最终诊断. 可疑病变经其他检查及随访排除器质性病变者按阴性统计; CE仅观察到小肠黏膜出血而无其他器质性异常时按阴性统计. 对照最终诊断, 统计CE、CTE对小肠病变的检出率以及2种检查方法联合使用的诊断阳性率. 采用SPSS统计学软件进行分析, 率的比较采用χ^2检验, 以$P<0.05$视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 114例患者中, 46例先行CE检查, 68例先行CTE检查. 4例受试者发生胶囊嵌顿, 2例经双气囊小肠镜取出, 2例经手术取出. CE的全小肠检查成功率为93.9%(107/114). CE所拍摄的图像绝大部分清晰, 一部分患者因小肠气泡及粪渣影响小肠图像质量. 手术患者共计13例. 所有患者均顺利完成CTE检查.

2.2 诊断结果 35例不明原因消化道出血中, 最终有26例明确病因, 其中20例经CE或CTE明确, 另6例经血管造影或手术明确. CE和CTE发现的病变包括血管畸形(12例, 在出院后的随访中进一步证实)、间质瘤(1例)、克罗恩病(2例)、小肠非特异性炎症(4例)、小肠息肉(1例)等. 其中CE诊断18例, 诊断率为51.4%(18/35), CTE诊断14例, 诊断率为40.0%(14/35), 经检验$P<0.05$. CE和CTE联合诊断的阳性率为57.1%(20/35), 与单纯CE比, $P>0.05$, 与CTE比, $P<0.05$. 在CE检查中另有6例患者虽显示小肠内活动性出血但不能显示病灶, 按诊断阴性处理, 后行血管造影或手术确诊. 最终26例确诊患者中, 有22例经保守治疗后好转, 4例行剖腹探查, 手术切除病灶.

32例不明原因腹痛(伴或不伴大便习惯改变)患者中, CE和CTE共检出病变19例, 最后诊断克罗恩病5例, 小肠间质瘤2例, 淋巴瘤2例, 小肠非特异性炎症7例, 小肠息肉3例. 另13例未显示任何器质性病变, 结合病史, 诊断为功能性胃肠病. 在19例检出者中, CE检出15例, 检出率为46.9%(15/32), CTE检出13例, 检出率为40.6%(13/32), 二者相较无统计学意义($P>0.05$). CE和CTE联合诊断的阳性率为59.3%(19/32), 较CE及CTE相比有统计学意义($P<0.05$). 其中2例间质瘤和2例淋巴瘤患者均发生胶囊嵌顿于小肠, 1例淋巴瘤患者经小肠镜取出胶囊并接受手术治疗, 另3例在术中取出胶囊, 手术病理获得证实.

29例疑诊克罗恩病的患者中, CE检出小肠病变25例, 检出率为86.2%(25/29), CTE检出19例小肠病变, 检出率为65.5%(19/29), CE比CTE能发现更多的小肠病变, 二者相较有统计学意义($P<0.05$). 此外, CTE还发现2例具有临床意义的肠外病变(1例肛漏, 1例腹腔脓肿). CE和CTE联合诊断的阳性率为93.1%(27/29), 与CE比较$P>0.05$, 与CTE相比$P<0.05$. 有22例最终确诊为克罗恩病(包括随后的小肠镜检查及手术病理), 其中5例接受了手术治疗, 另17例经规范药物治疗后病情好转.

不明原因消瘦18例, 检出病变6例, 最后诊断小肠克罗恩病2例, 非特异性小肠炎4例. CE检查中, 6例发现小肠病变, 检出率为33.3%(6/18), CTE检查中, 3例发现小肠病变, 检出率为16.7%(3/18), 二者相比有统计学意义($P<0.05$). CE和CTE联合诊断的阳性率为

应用要点
CE和CTE均显示出诊断小肠疾病的各自优势, 二者联合可优势互补, 提高小肠疾病的诊断率. 在临床上应根据病患的具体情况选择合适的检查时机.

表 1 两种检查方法对小肠病变的检出率比较 *n*(%)

小肠病变	*n*	CE(A组)	CTE(B组)	CE+CTE(C组)
不明原因消化道出血	35	18(51.4)[a]	14(40.0)	20(57.1)[a]
不明原因腹痛	32	15(46.9)	13(40.6)	19(59.3)[ac]
疑诊克罗恩病	29	25(86.2)[a]	19(65.5)	27(93.1)[a]
不明原因消瘦	18	6(33.3)	3(16.7)	6(36.3)

CE: 胶囊内镜; CTE: 小肠CT造影. [a]*P*<0.05 *vs* B组; [c]*P*<0.05 *vs* A组.

名词解释
胶囊滞留: 是胶囊在肠道内停留时间超过两周, 或必须采取干预措施才能取出胶囊, 判定为胶囊滞留.

33.3%(6/18). 两种检查方法对不同组别小肠病变检出率比较如表1.

3 讨论

CE作为一种直视性的检查手段, 能够观察小肠全段, 获得整个小肠的影像学资料, 较传统的检查手段如小肠钡剂造影、腹部CT等更有优势, 在临床上得到迅速发展, 其适应症包括不明原因的腹痛、腹泻、消瘦、消化道出血和贫血等[4]. CE的优势在于观察黏膜表面, 尤其是炎性病变、血管病变等, 但也有其局限性, 如不能准确定位、无法了解小肠肠壁全层及肠腔外结构、无法辨别外压所致的改变、不能活检和定性、胶囊滞留风险等[5]. 而多层螺旋CT成像结合小肠造影技术形成的CTE具有良好的软组织对比度及三维成像能力, 不仅可以观察黏膜, 还能够分析肠壁和肠外结构, 为小肠疾病的诊断提供了新的检查手段[6]. CE和CTE联合可以克服各自的缺点, 相互弥补, 提高小肠疾病的诊断准确率.

经常规胃、肠镜检查未能诊断的消化道出血称为不明原因消化道出血, 多见于小肠疾病, 是CE的检查指征[7]. 本研究中, 35例消化道出血患者接受CE和CTE检查, 其诊断率分别为51.4%和40.0%, CE较CTE诊断率更高(*P*<0.05). 在具体分析所检出病变时, CE能更清晰地显示小肠黏膜面的血管畸形、黏膜糜烂或溃疡、息肉等, 而CTE可较好显示黏膜下肿块的形态及肠壁增厚等, 对于小肠克罗恩病、间质瘤、淋巴瘤等诊断价值更大. 联合CE和CTE, 对消化道出血的诊断阳性率可提高到57.1%, 与单纯CTE相比有统计学意义(*P*<0.05). 在消化道出血中以血管畸形最为多见, CE下表现为黏膜面的血管异常扩张裸露, 诊断时须排除其他病变并在出院后随访中得到进一步确认. CE在一部分病例中虽可发现小肠活动性出血, 但因视野问题无法明确具体病因, 但可定位小肠出血的部位(小肠口侧或肛侧), 为进一步行小肠镜或血管造影检查创造条件[8]. Jeon等[9]对99例消化道出血患者的研究中发现, CE联合CTE对消化道出血的诊断率要比单独使用CE或CTE更高, 但二者检查的先后顺序并无大的差别.

不明原因腹痛在临床上很常见, 其中一部分属于小肠疾病. 文献报道CE对不明原因腹痛的小肠病变检出率59%-75%[10]. 本研究中CE病变检出率为46.9%, CTE检出率为40.06%, 二者相较无统计学差异. 同样, CE对非特异性小肠炎、早期克罗恩病检出率高, 而CTE对引起肠壁增厚、肠腔狭窄的克罗恩病, 以及小肠黏膜隆起病变如间质瘤, 淋巴瘤等意义较大. 二者联合诊断的阳性率为59.3%, 较单独CE和CTE诊断率更高(*P*<0.05). CE的局限性是有一定的胶囊滞留的发生率, 本研究中4例小肠间质瘤和淋巴瘤患者均是在胶囊嵌顿后行小肠镜或手术治疗后证实的, 故应高度重视胶囊嵌顿的风险, 严格掌握检查适应症.

对于肠镜检查显示回肠末端或结肠有溃疡的患者, 须除外小肠克罗恩病, 对于这些疑诊克罗恩病患者也是CE检查的适应症[11]. 小肠克罗恩病的CTE特征表现为肠壁增厚、肠壁分层、肠壁强化增加. 并对肠外病变有更好的显示, 如受累肠段周围血管束扭曲、扩张和增多, 称为梳征. 梳征的出现提示病情进展、疾病处于活动期; 若提示出现瘘管和脓肿, 有助于选择合适的治疗方法和手术路径[12]. Triester等[13]的荟萃分析显示, CE对CD患者小肠病变的检出率比CTE高38%. Jensen等[14]的研究显示小肠CT对于诊断克罗恩病狭窄病变的敏感性和特异性分别为70%和92%. 还有研究[15]发现CE与CTE对诊断克罗恩病的敏感性无统计学差别(82% *vs* 83%), 而CE的特异性显著低于CTE(53% *vs* 89%). 本研究中的29例疑似克罗

同行评价
本文条理清晰, 内容比较新颖.

恩病患者, CE和CTE对小肠病变的检出率分别为86.2%和65.5%, 二者相比有统计学意义, 提示CE比CTE能发现更多的小肠病变. CTE的优势还在于可发现与克罗恩病相关的肠外病变, 本组中的1例肛漏及1例腹腔脓肿均行手术治疗. 由于该组患者均为先行CTE后行CE检查, 未出现胶囊滞留的并发症.

从本研究可看出, CE和CTE均显示出诊断小肠疾病的各自优势, 二者联合可优势互补, 更能提高小肠疾病的诊断率. 应结合患者的具体情况, 选择检查的时机和先后顺序. 对于不明原因的腹痛或疑似克罗恩病的患者, 为避免胶囊嵌顿的风险, 可考虑先行CTE检查. 尽管二者联合更有助于小肠疾病的识别和诊断, 但仍不能替代小肠钡剂造影、血管造影、小肠镜等其他检查手段. 应在临床实践中, 根据患者的症状特点、耐受程度、经济条件等选择合适的检查手段, 以获得较满意的诊断效果.

4 参考文献

1 Kopylov U, Seidman EG. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 129-137 [PMID: 23983481 DOI: 10.2147/CEG.S48005.eCollection2013]
2 Ilangovan R, Burling D, George A, Gupta A, Marshall M, Taylor SA. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol* 2012; 85: 876-886 [PMID: 22553291 DOI: 10.1259/bjr/27973476]
3 中华医学会消化病分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-781
4 Redondo-Cerezo E, Sánchez-Capilla AD, De La Torre-Rubio P, De Teresa J. Wireless capsule endoscopy: perspectives beyond gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15664-15673 [PMID: 25400450 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15664]
5 Bouchard S, Ibrahim M, Van Gossum A. Video capsule endoscopy: perspectives of a revolutionary technique. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17330-17344 [PMID: 25516644 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17330]
6 Wong J, Roger M, Moore H. Performance of two neutral oral contrast agents in CT enterography. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59: 34-38 [PMID: 25345816 DOI: 10.1111/1754-9485.12256]
7 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-187; quiz 1288 [PMID: 26303132 DOI: 10.1038/ajg.2015.246]
8 Health Quality Ontario. Capsule Endoscopy in the Assessment of Obscure Gastrointestinal Bleeding: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15: 1-55 [PMID: 26357529]
9 Jeon SR, Jin-Oh K, Gun KH, Hee LT, Jun-Hyung C, Ju PE, Seop LD, Jung KW, Min KB, Young CJ, Seong LJ, Sung LM. Is there a difference between capsule endoscopy and computed tomography as a first-line study in obscure gastrointestinal bleeding? *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 257-263 [PMID: 25141313 DOI: 10.5152/tjg.2014.5498]
10 Yorifuji N, Kakimoto K, Higuchi K. Recurrent abdominal pain accompanied by small intestinal lesions. *Gastroenterology* 2015; 148: 24-25 [PMID: 25450071 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.006]
11 Singeap AM, Stanciu C, Cojocariu C, Sfarti C, Trifan A. Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease: Current Applications. *Arch Iran Med* 2015; 18: 379-383 [PMID: 26058935 DOI: 015186/AIM.0011]
12 Morris MS, Chu DI. Imaging for Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1143-1158, v [PMID: 26596919 DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.007]
13 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954-964 [PMID: 16696781]
14 Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, Nathan T. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1449-1457 [PMID: 21905974 DOI: 10.3109/00365521.2011.613947]
15 Solem CA, Loftus EV, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Tremaine WJ, Egan LJ, Faubion WA, Schroeder KW, Pardi DS, Hanson KA, Jewell DA, Barlow JM, Fidler JL, Huprich JE, Johnson CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 255-266 [PMID: 18513722 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.017]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3293

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3293-3298
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值

曾 珺, 韩超群, 丁 震

曾珺, 华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院消化内科 湖北省武汉市 430014

韩超群, 丁震, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430014

曾珺, 主治医师, 主要从事胆胰系统疾病及胃肠疾病相关方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由曾珺与韩超群设计; 数据搜集及论文写作由曾珺完成; 韩超群负责数据统计与分析; 丁震审核.

通讯作者: 丁震, 副教授, 副主任医师, 430014, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. docd720@126.com

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-30
接受日期: 2016-07-13
在线出版日期: 2016-07-28

Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis

Jun Zeng, Chao-Qun Han, Zhen Ding

Jun Zeng, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Chao-Qun Han, Zhen Ding, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen Ding, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430014, Hubei Province, China. docd720@126.com

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-06-30
Accepted: 2016-07-13
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To evaluate the value of C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) in the diagnosis of the severity of acute pancreatitis.

METHODS: A total of 51 patients with acute pancreatitis treated from December 2010 to December 2016 at Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology were enrolled, including 16 cases with mild acute pancreatitis (MAP) and 35 cases with moderately severe acute pancreatitis (MSAP) or severe acute pancreatitis (SAP). Serum levels of CRP, LDH and amylase (AMY) were measured within 24 h after admission. We compared the sensitivities, specificities and SROC curves of serum CRP, LDH and AMY to predict the severity of acute pancreatitis.

RESULTS: Serum levels of CRP and LDH in the MSAP and SAP group were significantly higher than those of the MAP group ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of CRP were 74.3%, 81.2%, and 77.75%, respectively, and the cut-off level for predicting the severity of AP was 134.5 mg/L. For LDH, the sensitivity, specificity and accuracy were 80%, 100%, and 90%, respectively, and the cut-off level was 299.5 U/L. There was no significant difference in serum AMY levels in all groups ($P > 0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy of combined CRP and LDH were 85.7%, 87.5%, and 86.6%, respectively.

背景资料
随着人们生活水平的提高, 急性胰腺炎的发病率也逐年升高, 病死率居高不下. 尤其是重症胰腺炎, 早期即可出现全身性炎症反应及多器官功能衰竭, 病死率高达36%-50%, 因此, 及早发现有重症倾向者, 并持续监测其各项生命体征可降低疾病死亡率.

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

研发前沿
近年来, 为了评估急性胰腺炎严重程度, 各国学者对细胞因子[白介素(interleukin, IL)-6、IL-1、IL-8、肿瘤坏死因子-α]、中性粒细胞弹性蛋白酶、胰蛋白酶原、胰蛋白酶原激活肽、羧肽酶B激活肽、血清淀粉样蛋白A等相关血清学标志物均有些研究, 但有些准确率不高, 有些并不适合临床常规使用.

CONCLUSION: Serum levels of CRP and LDH are simple and useful indexes in predicting poor outcome of acute pancreatitis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: C-reactive protein; Lactate dehydrogenase; Acute pancreatitis; Diagnosis

Zeng J, Han CQ, Ding Z. Value of serum CRP and LDH for evaluating severity of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3293-3298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3293

摘要

目的: 评估C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及乳酸脱氢酶对判断急性胰腺炎严重程度的诊断价值.

方法: 回顾性分析2010-12/2015-12于华中科技大学同济医学院附属协和医院就诊的51例急性胰腺炎患者, 其中轻型胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)16例, 非MAP即中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)共35例, 通过检测入院24 h内患者血清CRP、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及血淀粉酶(amylase, AMY)的水平, 依据CRP、LDH及AMY的敏感性、特异性及SROC曲线判断急性胰腺炎严重程度的诊断价值.

结果: 血清CRP和LDH水平在非MAP组明显高于MAP组(P<0.05). CRP预测SAP敏感性、特异性、准确性分别为74.30%, 81.20%, 77.75%, 最佳阈值为134.5 mg/L; LDH诊断SAP敏感性、特异性、准确性分别为80%, 100%, 90%, 最佳阈值为299.5 U/L. CRP联合LDH预测SAP的敏感性、特异性、准确性分别为85.7%, 87.5%, 86.6%. 血清AMY在MAP、非MAP组差异不大(P>0.05).

结论: 入院24 h内患者的CRP和LDH水平或可成为判断急性胰腺炎严重程度简单易行的指标.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: C反应蛋白; 乳酸脱氢酶; 急性胰腺炎; 诊断

核心提示: 急性胰腺炎是消化系统危重病, 如能早期判断病情对疾病预后有重大指导意义, 目前虽有众多评分系统, 但均复杂繁琐, 不利于临床医师快速准确判断急性胰腺炎严重程度, 本文旨在找到简单快速判断急性胰腺炎严重程度的指标.

曾珺, 韩超群, 丁震. C反应蛋白及乳酸脱氢酶对预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3293-3298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3293

0 引言

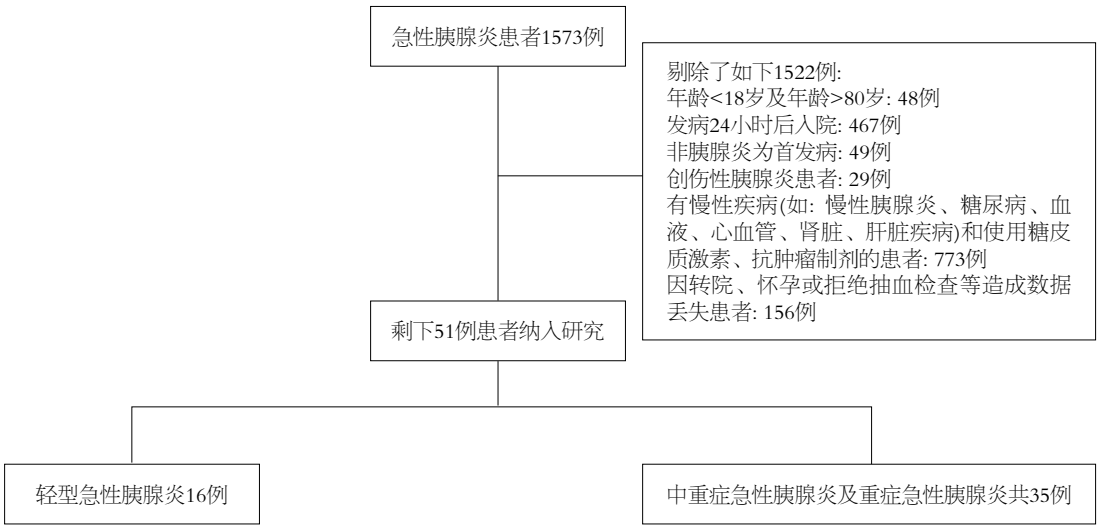
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见急腹症之一, 根据其严重程度, 可分为轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)及重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)[1]. 其中MSAP及SAP患者均伴有器官功能衰竭, 尤其SAP起病急, 进展快, 临床病理变化复杂, 早期即可发生SIRS、MODS, 病死率高达20%-30%[2]. 因此, 早期准确判断急性胰腺炎的严重程度对于临床的治疗及疾病的预后有着重要的意义. 本文通过回顾性分析2010-12/2015-12在华中科技大学附属协和医院住院的急性胰腺炎患者51例, 依据血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)及血淀粉酶(amylase, AMY)的水平预测其判断AP严重程度的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2010-12/2015-12华中科技大学附属协和医院收治的急性胰腺炎1573例患者中, 以中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的急性胰腺炎诊治指南(2014)[1]为诊断标准. 纳入标准: (1)年龄18-80岁; (2)发病时间<24 h; (3)急性胰腺炎首发; (4)非创伤性胰腺炎; (5)不伴有(如慢性胰腺炎、糖尿病等)慢性疾病; (6)资料数据齐全的患者.

1.2 方法 所有患者均于入院24 h内抽取5 mL外周静脉血并及时送检, 除一般常规检查外, 分别行CRP、LDH及AMY的检测并比较两组患者CRP、LDH及AMY的水平.

统计学处理 所有资料采用SPSS19.0软件



相关报道
大量的研究已经证实IL-6在早期准确预测急性胰腺炎的严重程度中的作用. 在SAP入院当天, IL-6明显升高, 并在临床发病72 h后趋于峰值, 这使IL-6成为早期判断胰腺炎严重程度的极好的指标, 但由于其成本和复杂性, 使得IL-6的检测在常规临床实践中受到了限制.

图 1　纳入对象流程表.

进行统计学分析处理. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义. 利用SPSS软件绘制ROC曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC), 各个指标诊断的灵敏度和特异性用ROC曲线分析来处理; 联合因素检验用Logistic回归分析.

2 结果

2.1 一般情况 共收治1573例患者, 依据纳入标准后排除年龄<18岁及年龄>80岁的48例, 排除发病24 h后入院的467例, 排除非胰腺炎为首发病的49例, 排除创伤性胰腺炎患者29例, 排除有慢性疾病(如: 慢性胰腺炎、糖尿病、血液、心血管、肾脏、肝脏疾病)和使用糖皮质激素、抗肿瘤制剂的患者773例, 排除因转院、怀孕或拒绝抽血检查等造成数据丢失患者156例, 剩下51例(图1). 其中MAP16例, 非MAP即MSAP及SAP共35例. 男女比分别为9∶7和20∶15, 平均年龄分别为41.69岁±12.48岁和44.11岁±10.43岁. 两组在年龄、性别、既往史、手术史方面无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 不同指标在两组间的比较 入院24 h内非MAP组CRP和LDH水平均高于MAP组, 差异有统计学意义($P<0.05$). 而AMY在非MAP组的水平与MAP组相比, 无明显差异($P>0.05$)(表1).

2.3 CRP判断疾病严重程度的价值 以51例患者入院24 h内测得的CRP值绘制ROC曲线(图2A). 分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.8, 表示CRP对预测AP严重程度具有较高的诊断价值, 计算最大的约登指数为0.555, 其对应的CRP阈值为134.5 mg/L. 该分析表明CRP高于134.5 mg/L时, 可判断AP为非MAP, 其敏感性为74.30%, 特异性为81.20%, 准确度为77.75%(表2).

2.4 LDH判断疾病严重程度的价值 以51例患者入院24 h内测得的LDH值绘制ROC曲线(图2B). 分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.915, 表示LDH对预测AP严重程度具有高度的诊断价值, 计算最大的约登指数为0.8, 其对应的阈值为299.5 U/L. 该分析表明LDH高于299.5 U/L时, 可判断AP为非MAP, 其敏感性为80%, 特异性为100%, 准确度为90%(表2).

2.5 CRP联合LDH判断疾病严重程度的价值 以CRP及LDH值应用Logistic回归分析, 再绘制ROC曲线(图2C). 分析ROC曲线并计算AUC, 可得到AUC为0.916, 表示CRP联合LDH对预测AP严重程度亦具有高度的诊断价值, 其敏感性为85.7%, 特异性为87.5%, 准确度为86.6%(表2).

3 讨论

AP是由多种病因引起的胰腺内胰酶的激活, 继以胰腺局部炎性反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病. 临床上, 20%-30%患者临床经过凶险, 总体病死率为5%-10%[3], 因此早期准确判断AP的严重程度可以更好的指导临床治疗, 提高患者的治愈率, 减少患者的痛苦. 目前在临床上区分AP严重程度的指标包括有Ranson评分、APACHEⅡ评分、BISAP

创新盘点

对于判断急性胰腺炎严重程度有很多评分系统及指标, 但对入院24 h内判断急性胰腺炎严重程度的研究还是较少的. 本研究历时脱产10 mo搜集了1573例急性胰腺炎患者的临床第一手资料, 虽然最终剔除后剩下病例不多, 但数据均完整可靠, 其结果对临床有相当指导意义.

表 1 患者入院时的临床资料比较

临床资料	MAP组	非MAP组	P值
年龄(岁)	41.69 ± 12.48	44.11 ± 10.43	0.4700
性别(男%)	9(56.25)	20(57.14)	0.9500
既往有胆石症[n(%)]	2(12.50)	4(11.43)	0.9100
既往有高脂血症[n(%)]	2(12.50)	7(20.00)	0.5100
已行胆囊切除术[n(%)]	2(12.50)	1(2.86)	0.1700
入院24 h			
CRP(mg/L)	93.29 ± 73.74	215.25 ± 124.94	0.0007
LDH(U/L)	216.63 ± 47.18	468.75 ± 223.78	0.0001
AMY(U/L)	502.81 ± 397.02	729.51 ± 612.49	0.1825

MAP: 轻症急性胰腺炎; CRP: C-反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AMY: 血淀粉酶.

表 2 各项指标的分析

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
LDH	80.00	100.00	100.00	83.33	90.00
CRP	74.30	81.20	79.81	75.96	77.75
CRP+LDH	85.70	87.50	87.27	85.95	86.60

CRP: C-反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶; AMY: 血淀粉酶.

评分、MCTSI评分、改良Marshall评分系统、CT Balthazar分级等, 他们有的没有统一的评分标准, 有的指标众多、繁琐复杂, 有的还需要长时间(2-3 d)的观察对比, 不利于临床医师简单快速判断病情的严重程度. 通过本研究结果发现, 检测入院24 h内患者的血清CRP和LDH水平就能很好的早期判断AP的严重程度, 从而指导临床治疗, 减少患者死亡率.

CRP是组织产生炎症及损伤时, 由单核巨噬细胞所释放的两种肿瘤坏死因子刺激肝细胞, 从而合成的一种非特异性急性期反应蛋白, 具有促进吞噬、激活补体及调节免疫的作用. 血清CRP水平一般在正常范围, 但在各种急性感染和组织损伤发生数小时后即可迅速升高, 24-48 h达到高峰, 故可作为反映机体炎症情况及评估胰腺炎严重程度的指标[4-6]. CRP>20 mg/L, 提示发生细菌感染, 发病72 h后CRP>150 mg/L, 提示胰腺组织坏死[3]. 但由于血清中的CRP峰值通常在24 h后, 因此对于早期快速评估胰腺炎严重程度有一定的局限性. 国外研究认为CRP区分入院24 h后MAP和非MAP的最佳阈值为150 mg/L[7]和140 mg/L[8]. 并有多位学者对CRP区分胰腺炎的严重程度做了不同程度的研究[9-12]. 本文通过分析CRP的ROC曲线, 并计算AUC, 得到CRP对预测AP严重程度具有较高的诊断价值, 24 h内CRP>134.5 mg/L可考虑为非MAP, 其敏感性为74.30%, 特异性为81.20%, 准确度为77.75%.

LDH是一种糖酵解酶, 广泛存在于机体的各种组织细胞的胞质内, 以心肌、骨骼肌、肾脏、肝脏中含量最丰富, 由于SAP患者容易并发心、肺、肾等器官功能不全, 导致LDH升高, 因此虽然LDH的器官特异性低, 却能有效反映胰腺炎导致其他组织器官的损伤程度, 故可作为判断AP病情发展及严重程度的指标之一[4,11,13,14]. 国外研究认为发病数天后LDH区分MAP和非MAP的最佳阈值为290 U/L[8]、270 U/L[15]. 敏感性可达88%, 准确性为91%[8]. 本文通过分析LDH的ROC曲线, 并计算AUC, 同样得到LDH对预测AP严重程度具有高度的诊断价值, 入院24 h内LDH>299.5 U/L可评估为非MAP, 其敏感性为80%, 特异性为100%, 准确度为90%. 联合CRP后敏感性可达85.70%. 而血清AMY虽然是目前临床上AP诊断中最常用、最普遍的检测指标, 但胰腺并不是AMY合成的唯一组织, 在患某些胆道疾病(如胆囊结石,

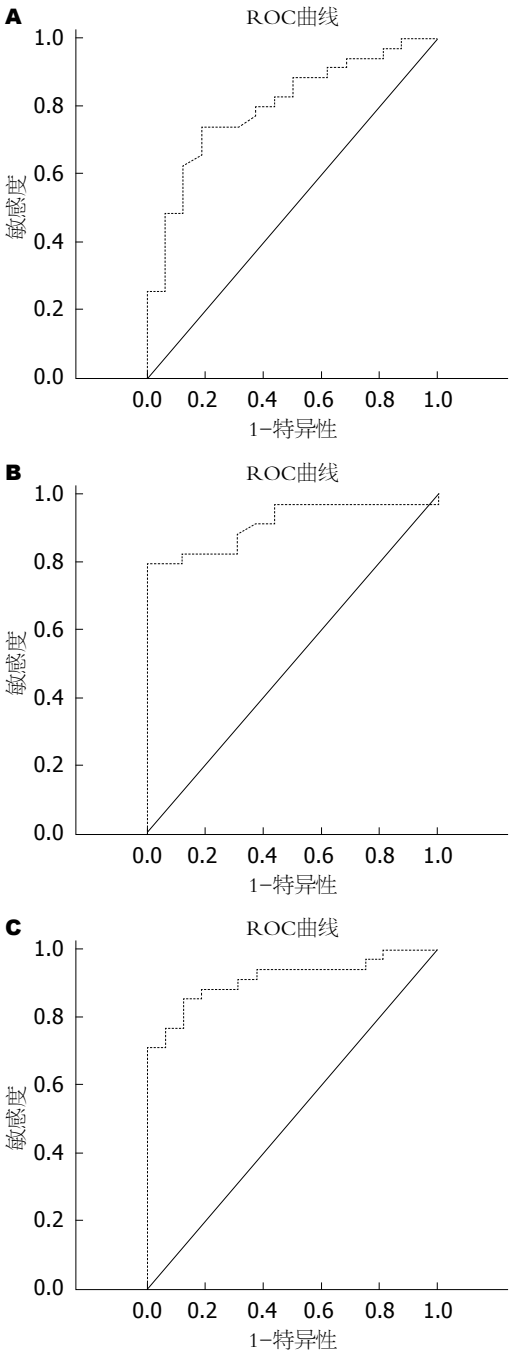


图 2 ROC曲线. A: CRP值; B: LDH值; C: CRP联合LDH. CRP: C−反应蛋白; LDH: 乳酸脱氢酶.

胆管结石, 急性胆囊炎等)、腮腺炎、肝炎、肿瘤等时, 其活性也会相应增高; 且AMY变化幅度与病情轻重程度不呈正比, 当胰腺组织广泛坏死时, 由于胰腺腺泡破坏增加, 反而导致AMY下降. 故独立的AMY指标并不能完全确诊AP, 更无法判断AP的严重程度[16,17], 这与本文得到的结果一致.

总之, 入院24 h内血清CRP和LDH水平对预测急性胰腺炎严重程度具有较高的临床诊断价值, 是早期快速判断AP严重程度简单易行的指标, 但由于本研究经过筛选后, 剩余样本数太小, 还有赖于多中心、大样本的进一步研究.

■应用要点

本研究旨在找到一个简单、易行的指标来指导临床医师如何在患者入院24 h内迅速判断急性胰腺炎严重程度, 从而尽早对急性重症胰腺炎患者采取相应及时的处理, 降低急性重症胰腺炎的病死率.

4 参考文献

1 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 17-20
2 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年, 天津). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 327-331
3 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 656-660
4 Vengadakrishnan K, Koushik AK. A study of the clinical profile of acute pancreatitis and its correlation with severity indices. *Int J Health Sci* (Qassim) 2015; 9: 410-417 [PMID: 26715920]
5 Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, Pausawasdi N, Srikureja W, Chainuvati S, Prachayakul V, Manatsathit S, Kachintorn U. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: 1226-1230 [PMID: 20531240 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181deb33e]
6 Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regnér S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Algül H. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest* 2013; 123: 1019-1031 [PMID: 23426178 DOI: 10.1172/JCI64931]
7 Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955-1960 [PMID: 10859041 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02327-8]
8 Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998; 17: 134-139 [PMID: 9700943 DOI: 10.1097/00006676-199808000-00004]
9 Birgisson H, Möller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjónsson SV, Magnússon J. Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg* 2002; 168: 278-282 [PMID: 12375609 DOI: 10.1002/ejs.46]
10 Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vlachonikolis IG, Notas G, Mouzas I, Samonakis D, Kouroumalis EA. Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III scoring systems in acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25: 331-335 [PMID: 12409825 DOI: 10.1097/00006676-200211000-00002]
11 Zrnić IK, Milić S, Fisić E, Radić M, Stimac D.

同行评价

本文详细介绍了C反应蛋白及乳酸脱氢酶对早期预测急性胰腺炎严重程度的诊断价值, 研究设计严谨合理, 数据可靠, 对临床有一定的指导意义.

[C-reactive protein and lactate dehydrogenase as single prognostic factors of severity in acute pancreatitis]. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 1-4 [PMID: 17489509]

12 de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37: 121-126 [PMID: 7672660 DOI: 10.1136/gut.37.1.121]

13 Schneider A, Singer MV. [Preoperative laboratory diagnosis in pancreatic surgery--what is necessary?]. *Swiss Surg* 2000; 6: 205-210 [PMID: 11077482 DOI: 10.1024/1023-9332.6.5.205]

14 甘磊磊, 王高生, 陈秋星. 急性胰腺炎严重程度床边指数、乳酸脱氢酶及C反应蛋白在急性胰腺炎严重程度和预后评估中的应用. 中国临床保健杂志 2015;18:581-583

15 Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991; 6: 253-259 [PMID: 1713669 DOI: 10.1097/00006676-199105000-00001]

16 Clavien PA, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 1234-1243 [PMID: 2691011 DOI: 10.1002/bjs.1800761205]

17 Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992; 33: 982-986 [PMID: 1379569 DOI: 10.1136/gut.33.7.982]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3299

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3299-3303
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

血清PCT、CRP检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义

李月翠, 胡伟跃, 李 进, 骆红霞, 周 晶, 陈春娇

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇, 永康市第一人民医院感染性疾病科 浙江省永康市 321300

李月翠, 主任医师, 主要从事感染性疾病方面研究.

作者贡献分布: 此课题由李月翠设计; 数据分析、文献收集及论文写作由李月翠、胡伟跃、李进、骆红霞、周晶及陈春娇完成.

通讯作者: 李月翠, 主任医师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院感染性疾病科.
liyuecui163@163.com

收稿日期: 2016-06-01
修回日期: 2016-06-20
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-28

Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis

Yue-Cui Li, Wei-Yue Hu, Jin Li, Hong-Xia Luo, Jing Zhou, Chun-Jiao Chen

Yue-Cui Li, Wei-Yue Hu, Jin Li, Hong-Xia Luo, Jing Zhou, Chun-Jiao Chen, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejing Province, China

Correspondence to: Yue-Cui Li, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Yongkang City, 599 Jinshan West Road, Yongkang 321300, Zhejing Province, China. liyuecui163@163.com

Received: 2016-06-01
Revised: 2016-06-20
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess the value of serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) for ascites spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with liver cirrhosis and ascites.

METHODS: The clinical data for 168 patients with liver cirrhosis and ascites treated at our hospital from January 2011 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence of SBP or not, the patients were divided into two groups: SBP group and non-SBP group. Factors that can predict the development of SBP were evaluated. The receiver operating characteristic (ROC) curves for significant parameters were generated to assess their sensitivities and specificities for diagnosis of SBP.

RESULTS: Serum ALT, AST and white cell count did not differ significantly between the SBP group and non-SBP group ($P > 0.05$). Serum PCT and CRP in the SBP group were significantly higher than those in the non-SBP group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curves of PCT and CRP were 0.951 and 0.868, respectively. Using the cut-off values of 1.9 ng/mL and 22.6 mg/L, the sensitivities were 89.1% and 86.3%, and specificities were 81.7% and 80.6%, respectively.

CONCLUSION: Abnormally elevated serum PCT and CRP are of significant value for predicting SBP in patients with liver cirrhosis and ascites.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
细菌感染在肝硬化住院患者发生率高达83.9%, 且极易诱发全身炎症及多器官功能衰竭, 致使肝硬化患者的死亡率超过70%.

同行评议者
朱世凯, 副主任医师, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院器官移植中心

研发前沿
肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的临床处理难点是感染的早期诊断, 尽管患者腹水培养阳性率较高, 但是培养时间太长, 不能及时诊断.

Key Words: Liver cirrhosis; Ascites; Spontaneous bacterial peritonitis; C reactive protein; Procalcitonin

Li YC, Hu WY, Li J, Luo HX, Zhou J, Chen CJ. Diagnostic value of serum PCT and CRP for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3299-3303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3299

摘要

目的: 探讨血清血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的预判价值.

方法: 回顾性分析永康市第一人民医院2011-01/2016-01收治的168例肝硬化患者的临床资料. 根据是否出现SBP, 分为SBP组和非SBP组, 比较两组患者的临床资料, 评估其发生SBP的预测因子, 选取有统计学意义的指标构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 评价其敏感度和特异性.

结果: SBP组与非SBP组血清ALT、AST、白细胞计数及中性粒细胞比率的比较, 差异无统计学意义(P>0.05); SBP组PCT、CRP明显高于非SBP组, 差异有统计学意义(P<0.05). ROC曲线分析PCT、CRP对应曲线下面积分别为0.951、0.868, 计算所对应诊断准确度最高的临界值分别为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 敏感度分别为89.1%、86.3%, 特异度分别为81.7%、80.6%.

结论: PCT及CRP的升高对肝硬化腹水SBP有较大的早期预判价值.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 腹水; 自发性细菌性腹膜炎; C反应蛋白; 降钙素原

核心提示: 肝硬化腹水患者血清血浆降钙素原及C反应蛋白异常升高对继发肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎有较大的早期预判价值, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

李月翠, 胡伟跃, 李进, 骆红霞, 周晶, 陈春娇. 血清PCT、CRP检测在肝硬化自发性细菌性腹膜炎诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3299-3303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3299

相关报道
血浆降钙素原(plasma calcitonin, PCT)在重症感染者血清含量明显升高, 尤其是对脓毒血症者可达100%血清异常表达, 对多器官功能障碍综合征也具有预测作用. C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是另一种比较常用的急性炎症反应蛋白质, 常常作为机体炎症性疾病预测及跟踪的化验指标.

0 引言

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是指无腹腔内脏器细菌感染情况下发生的腹膜炎, 又称原发性腹膜炎, 是失代偿期肝硬化腹水患者最主要的并发症之一. 细菌感染在肝硬化住院患者发生率高达83.9%, 且极易诱发全身炎症及多器官功能衰竭, 致使肝硬化患者的死亡率超过70%[1]. 肝硬化腹水SBP的临床处理难点是感染的早期诊断, 尽管患者腹水培养阳性率较高, 但是培养时间太长, 且肝硬化失代偿期许多常规的临床参数不能对感染源作出有效的鉴别诊断, 故SBP的诊断和治疗常常被延误[2,3]. 此外, 临床针对可疑感染的患者常常在未取得客观证据前经验性使用抗生素或使用广谱抗生素治疗, 加重了细菌对抗生素的耐药, 大大降低抗感染效果. 因此, 进一步寻找能早期快速辅助诊断肝硬化腹水SBP的可靠方法尤为重要. 我们在临床工作中发现, 肝硬化腹水SBP患者常常合并许多炎性指标的异常, 但其临床指导价值到底有多大, 目前系统的研究相对较少. 因此, 本研究回顾性分析永康市第一人民医院收治的肝硬化患者的实验室检查资料, 进一步探讨其临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2016-01永康市第一人民医院收治的168例肝硬化患者的临床资料. 根据是否出现SBP, 分为肝硬化腹水SBP组(简称SBP组)和单纯肝硬化腹水组(简称非SBP组). SBP组86例, 其中男52例, 女34例, 年龄55.65岁±8.76岁; 非SBP组82例, 其中男53例, 女29例, 年龄53.39岁±7.96岁. 两组患者一般临床资料(如性别、年龄、病因、肝功能Child-Pugh分级等)比较无统计学差异(P>0.05), 资料具有可比性(表1). SBP组腹水细菌培养结果: 大肠埃希菌56例; 克雷伯菌8例; 表皮葡萄球菌16例; 粪肠球菌6例.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 肝硬化腹水的诊断: 依靠病史、肝功能测量、B超或CT检查明确诊断; 肝

表 1　两组患者一般临床资料的比较

临床资料	SBP(n = 86)	非SBP组(n = 82)	χ^2/t值	P值
年龄(岁)	55.65 ± 8.76	53.39 ± 7.96	1.712	0.196
性别			0.311	0.577
男	52	53		
女	34	29		
病因				
乙型肝炎	46	49	0.671	0.413
丙型肝炎	9	7	0.181	0.670
酒精性	17	11	1.220	0.269
其他	14	15	0.119	0.730
肝功能Child-Pugh分级			3.532	0.060
A	0	0		
B	8	2		
C	78	80		

表 2　两组患者各检验指标的比较

血液检测指标	SBP(n = 86)	非SBP组(n = 82)	χ^2/t值	P值
ALT	272.45 ± 60.60	251.06 ± 55.01	0.261	0.679
AST	293.31 ± 78.32	275.96 ± 81.25	0.413	0.575
白细胞计数($\times 10^9$/L)	5.66 ± 1.76	4.16 ± 1.32	1.348	0.246
中性粒细胞比率(%)	67.23 ± 11.51	65.91 ± 11.07	0.289	0.646
PCT(ng/mL)	7.92 ± 2.31	0.81 ± 0.19	26.941	0.000
CRP(mg/L)	60.91 ± 17.49	5.32 ± 1.21	31.180	0.000

ALT: 血清谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原.

创新盘点
我们在临床工作中发现, 肝硬化腹水SBP患者常常合并许多炎性指标的异常, 但其临床指导价值到底有多大, 目前系统的研究相对较少.

硬化腹水SBP的诊断[4,5]: (1)除外继发性腹膜炎的腹痛和/或发热(T>37.5 ℃), 和/或腹膜炎体征(腹部压痛、反跳痛及肌紧张); (2)腹水白细胞计数≥250 mm^{3}和/或细菌培养阳性.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断肝硬化腹水, 伴或不伴SBP; (2)所有腹水及血液测试指标均于入院后予抗生素抗感染治疗前完善. 排除标准: (1)合并肝癌、肝功能衰竭患者; (2)合并严重的心、肺功能疾病、真菌感染等患者.

1.2.3 评价指标: 收集患者血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白细胞计数、中性粒细胞比率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT), 选取有统计学意义的指标构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线(越靠近左上角, 实验的准确性越高. ROC曲线下面积>0.7是较高的诊断指标, 面积越大准确性越高[6]). 根据ROC曲线计算出诊断准确度最高的临界值及所对应的灵敏度和特异度, 评价各指标对肝硬化腹水SBP的预判价值.

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析. 计量资料用mean±SD表示, 组间两两比较采用t检验. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异具有统计学意义. 对有统计学意义的指标构建ROC曲线, 计算ROC曲线下面积和诊断准确度最高的临界值及其对应的灵敏度和特异度.

2 结果

2.1 检测指标比较 SBP组与非SBP组血清ALT、AST、白细胞计数及中性粒细胞比率的比较, 差异无统计学意义(P>0.05); SBP组PCT、CRP明显高于非SBP组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 ROC曲线分析 PCT、CRP对应曲线下面积分别为0.951、0.868, 计算所对应诊断准确度最

应用要点
肝硬化腹水SBP的早期诊断十分困难, 传统病原体检测技术阳性率低且费时, 目前尚缺乏特异性及敏感度高的诊断方法, 进一步探讨简单、快速的SBP预测指标十分重要. PCT及CRP的检测方法简单、快速, 易为临床医生所有.

名词解释
SBP: 是指无腹腔内脏器细菌感染情况下发生的腹膜炎, 又称原发性腹膜炎, 是失代偿期肝硬化腹水患者最主要的并发症之一.

表 3 ROC曲线分析

指标	面积	SE值	sig值	95%CI	临界值(ng/mL)	敏感度	特异度
PCT	0.951	0.015	0.000	0.921, 0.981	1.9	0.891	0.817
CRP	0.868	0.023	0.000	0.804, 0.932	22.6	0.863	0.806

CRP: C反应蛋白; PCT: 降钙素原.

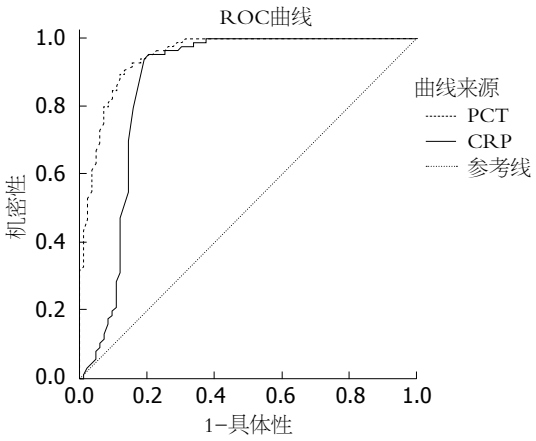


图 1 ROC曲线图. ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

高的临界值分别为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 敏感度分别为89.1%、86.3%, 特异度分别为81.7%、80.6%(表3, 图1).

3 讨论

由于体液、细胞免疫的缺陷及细菌移位, 导致肝硬化患者极易发生细菌感染[7]. 若细菌感染不能早期诊断并及时治疗, 极易继发耐药性感染, 严重影响疗效及增加患者死亡的风险. 感染过程中伴随大量的炎症介质释放, 易继发全身多器官功能损害, 出现肾和肝等重要脏器血流动力学障碍, 严重影响患者预后[8]. 迄今为止, 肝硬化腹水SBP的早期诊断仍然十分困难, 一方面是因为该病的早期无明显的临床症状及体征; 另一方面是目前尚缺乏特异性及敏感度高的诊断方法, 传统病原体检测技术阳性率低且费时, 不能及时指导临床抗菌药物的使用[9]. 因此, 进一步探讨简单、快速及可靠的SBP预测指标具有十分重要的医学和社会价值.

PCT是由甲状旁腺C细胞分泌的一种降钙素原, 在机体组织器官感染期间其表达量明显上调, 已成为细菌感染的一种现代炎性标志物[10-13]. PCT在多种重症感染患者血清含量均会明显升高, 尤其是对脓毒血症及脓毒性休克患者可达100%血清异常表达, 且对多器官功能障碍综合征也具有一定的预测作用[14]. 此外, PCT的检测方法简单、快速, 易为临床医生所有. CRP是另一种比较常用的急性炎症反应蛋白质, 还可起到部分抗体之作用, 主要由感染患者肝细胞释放入血. 在正常情况下CRP表达水平很低, 当机体发生感染时, 血清CRP可迅速升高, 故而常常作为机体炎症性疾病预测及跟踪的化验指标, 目前在重症急性胰腺炎病情评估中的应用较多[15].

本研究结果显示, SBP组患者血清ALT、AST、血白细胞计数及中性粒细胞比率与非SBP组相比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 提示上述指标不能有效的预测肝硬化腹水SBP的发生. SBP组血清PCT及CRP水平明显高于非SBP组, 差异有统计学意义(P<0.05), 说明血清PCT及CRP的异常升高可能是肝硬化腹水SBP发生的特异性表现. 通过构建ROC曲线图发现, 血清PCT及CRP对应曲线下面积分别为0.951和0.868, 所对应诊断准确度最高的临界值为1.9 ng/mL、22.6 mg/L, 且敏感度(分别为: 89.1%、86.3%)和特异度(分别为: 81.7%、80.6%)均较高. 提示血清PCT及CRP的异常升高与肝硬化腹水SBP密切相关, 可能是早期预测SBP发生的有效指标. 因此, 肝硬化住院患者应常规动态检测血清PCT及CRP, 若其水平异常升高达上述临界值以上, 且除外其他原发性感染病灶, 需高度警惕继发SBP的可能性, 应当早期干预性治疗, 避免严重感染发生, 降低患者死亡率.

总之, 肝硬化腹水患者血清PCT及CRP异常升高对继发SBP有较大的早期预判价值, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

4 参考文献

1 Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, Zhang X, Zhao WM, Li B, Li L, Dong PL, Ding HG. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients

with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 55 [PMID: 25887691 DOI: 10.1186/s12879-015-0776-4]
2 Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, 1426-1437 [PMID: 23474284 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042]
3 Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, Parrillo JE, Dodek P, Lapinsky S, Feinstein D, Wood G, Dial S, Zanotti S, Kumar A. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; 56: 2305-2315 [PMID: 22753144 DOI: 10.1002/hep.25931]
4 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]
5 Ginès P, Angeli P, Lenz K, Møller S, Moore K, Moreau R, Merkel C, Ring-Larsen H, Bernardi M. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
6 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA199早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 445-447
7 Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5: 16-25 [PMID: 23383362 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.16]
8 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01]
9 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 388-395
10 Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014; 5: 154-160 [PMID: 24335467 DOI: 10.4161/viru.27393]
11 Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013; 25: 277-281 [PMID: 24511275 DOI: 10.5455/msm.2013.25.277-281]
12 Yuan LY, Ke ZQ, Wang M, Li Y. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and prediction of spontaneous bacterial peritonitis associated with chronic severe hepatitis B. *Ann Lab Med* 2013; 33: 449-454 [PMID: 24205495 DOI: 10.3343/alm.2013.33.6.449]
13 Cekin Y, Cekin AH, Duman A, Yilmaz U, Yesil B, Yolcular BO. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1367-1374 [PMID: 23983598 DOI: 10.7150/ijms.6014]
14 Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 547818 [PMID: 24800240 DOI: 10.1155/2014/547818]
15 Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 784-789 [PMID: 23492986 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835fd3f0]

同行评价

SBP是一种肝硬化腹水患者常见的并发症, 早期快速的诊断不易. 本研究通过回顾性分析168例肝硬化患者的临床资料, 探讨血清PCT及CRP对肝硬化腹水自发性细菌性腹膜炎的临床诊断价值, 具有一定的临床指导意义, 并且具有一定的创新性.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3304

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3304-3308
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值

杨 舒, 李 杰

背景资料
肝局灶性病变是指肝脏的良性病变或恶性病变，我国的肝病患者众多，良性肝脏病变的患者出现恶化的病例也逐年增长. 如何诊断早期肝脏良性病变，阻止肝脏恶化病变，降低患者的死亡率是临床医生面临的一个难题.

杨舒, 山东大学医学院 山东省济南市 250000

杨舒, 枣庄矿业集团中心医院超声科 山东省济南市 277000

李杰, 山东大学齐鲁医院超声科 山东省济南市 250012

杨舒, 医师, 主要从事常见疾病的超声诊断.

作者贡献分布: 杨舒负责论文研究的设计、实施和论文写作; 李杰负责文章的审核、校对以及论文写作指导.

通讯作者: 李杰, 主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院超声科. hei_yuyu@126.com
电话: 0531-88382525

收稿日期: 2016-04-24
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-07-13
在线出版日期: 2016-07-28

Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging

Shu Yang, Jie Li

Shu Yang, Shandong University School of Medicine, Ji'nan 250000, Shandong Province, China

Shu Yang, Department of Medical Ultrasonics, Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Ji'nan 277000, Shandong Province, China

Jie Li, Department of Medical Ultrasonics, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department of Medical Ultrasonics, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. hei_yuyu@126.com

Received: 2016-04-24
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-07-13
Published online: 2016-07-28

同行评议者
马苏美, 主任医师, 兰州大学第一医院超声科

Abstract

AIM: To assess the diagnostic value of microvascular blood flow signals in focal hepatic lesions.

METHODS: Eighty patients diagnosed with 166 focal liver lesions by magnetic resonance imaging (MRI) and laboratory examination at our hospital from January 2015 to January 2016 were included. All patients received ordinary ultrasound and ultrasound microvascular imaging, and the diagnostic significance of these diagnostic methods was analyzed.

RESULTS: Ultrasound microvascular imaging had a higher detection rate for hepatic focal lesions than conventional ultrasound (97.59% *vs* 66.27%). In patients with malignant lesions after the use of contrast agents, mean time to enhancement, total duration of enhancement, and time to visualization of enhancement were significantly shorter than those of benign disease patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Ultrasound microvascular imaging of hepatic focal lesions has a high sensitivity and specificity, and can be used for accurate diagnosis of the type, number and size of hepatic focal lesions.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Microvascular imaging; Focal liver lesion; Microvascular blood flow signal; Diagnostic value

Yang S, Li J. Evaluation of microvascular blood flow signals in focal liver lesions by ultrasound microvascular imaging. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3304-3308 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3304

摘要

目的: 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的诊断价值.

方法: 对2015-01/2016-01收治的80例肝局灶性病变患者进行观察, 所有患者经MRI结合实验室检查确诊80例患者中病灶有166个. 对所有患者先后进行超微血管成像和常规超声检查进行诊断, 根据诊断结果, 分析诊断方法的意义.

结果: 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率高, 且明显优于常规超声检查(97.59% *vs* 66.27%). 且恶性病变患者造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均低于良性病变患者(P<0.05).

结论: 超微血管成像对肝局灶性病变微血管血流信号的敏感性高, 特异性强, 可以准确诊断肝局灶性病变的类型、数量、大小, 为下一步治疗方案提供诊断依据.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超微血管成像; 肝局灶性病变; 微血管血流信号; 诊断价值

核心提示: 随着临床对超声技术的改进, 超声微血管成像技术在肝局灶性病变的诊断优势逐渐突显. 肝动脉的血供丰富, 肝脏病变患者的供血情况、血流信号会随之发生变化, 微血管成像可以准确检测患者的微血管血流信号, 从而准确判定病变类型及病变情况.

杨舒, 李杰. 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3304-3308 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3304

0 引言

肝局灶性病变是指肝脏的良性病变或恶性病变, 我国的肝病患者众多, 良性肝脏病变的患者出现恶化的病例也逐年增长[1]. 如何诊断早期肝脏良性病变, 阻止肝脏恶化病变, 降低患者的死亡率是临床医生面临的一个难题[2]. 目前诊断肝局灶性病变的常用方法有影像学检查、体格检查、病理学检查等, 影像学检查是最主要的诊断方法, 包括有超声诊断、CT、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等. 超声检查具有操作简单、价格合理的特点, 重复性高, 在临床应用广泛[1]. 但是对于难以诊断的肝脏病变, 常规超声诊断具有一定的局限性. 随着临床对超声技术的改进, 超声微血管成像技术在肝局灶性病变的诊断优势逐渐突显. 肝动脉的血供丰富, 肝脏病变患者的供血情况、血流信号会随之发生变化, 微血管成像可以准确检测患者的微血管血流信号, 从而准确判定病变类型及病变情况. 特异性高, 在临床肝脏病变的诊断中有着重要的诊断价值[3,4], 本文就超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号的诊断价值进行探讨, 现将内容报道如下.

创新盘点

不同病理类型具有各自不同的血供来源、血流分布和廓清方式, 超声微血管成像检查技术可以连续实时动态观察病灶的灌注及廓清过程, 显示病灶实质内组织血管结构及血供特点, 并与周围肝组织对比, 能提高肝脏局灶性病变的鉴别诊断能力.

1 材料和方法

1.1 材料 选用2015-01/2016-01收治的80例肝局灶性病变患者作为观察对象, 所有患者经MRI结合实验室检查明确诊断有166个病灶. 对所有患者先后进行超微血管成像和常规超声检查进行诊断, 所有患者均了解实验目的, 签署知情同意书, 表示愿意配合实验. 其中男49例, 女31例, 年龄31-86岁, 平均年龄63.2岁±3.8岁. 166个病灶经手术治疗后证实, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶28个, 局灶性结节样增生18个, 肝脓肿病灶13个, 血管瘤病灶28个, 炎性结节病灶10个, 肝癌患者20例, 病灶30个. 纳入标准: (1)根据患者的临床症状结合实验室检查有肝脏占位性病变, 无其他脏器实质性病变; (2)经其他影像检查明确有肝脏病灶, 需要进一步明确在诊断; (3)有肝脏肿瘤病史, 怀疑有恶性病变的患者; (4)有肝脏损伤症状, 需要明确诊断的患者. 排除标准: (1)单发大肝癌; (2)向肝脏转移的恶性肿瘤患者; (3)有超微血管成像检查禁忌证患者; (4)不愿意配合实验的患者, 对超声造影剂过敏的患者[5].

1.2 方法 常规超声检查: 采用飞利浦彩超诊断仪进行检查, 检查前12 h禁食, 探头频率为6.5 MHz. 对患者的肝脏及其周围组织进行全面探

应用要点
早期诊断慢性肝炎患者有无肝硬化病变、肝脏局灶性病变的类型、性质等是早期判定肝损伤患者预后的主要诊断指标, 可以预测患者的生存期和预后情况. 对患者进行明确诊断可以为下一步治疗方案提供诊断依据, 明确区别良恶性病变, 预测患者的疾病转归.

照, 准确探测病灶的大小、范围与周围组织的关系等. 利用强度曲线、超声成像技术对检测数据进行分析, 检查时间约为5-10 min.

超声微血管成像检查: 取仰卧位, 将肝脏部分充分暴露, 选择合适的检查位置, 调整超声探测仪的相关参数, 使图像成像清晰. 对肝组织及其周围组织进行准确探查. 患者要全身放松、保持安静状态, 根据检验医师的要求配合呼气, 所有操作由同1名检验医师严格按照检验要求操作. 先对整个肝脏进行全面扫描, 搜集肝脏的微血管信号、病灶范围、直径、回声等信息. 记录较大病灶数量, 然后20 min后对较大的病灶进行二次超声微血管成像技术检查, 对直径较大的多病灶肝脏病变患者采取固定探头进行检查, 对患者使用造影剂辅助检查, 使图像清晰. 造影剂为冻干粉与5 mL生理盐水的混合液, 取2.4 mL混合液通过外周静脉进行注射, 注射完毕后再注入5 mL生理盐水. 根据患者需要设定对应参数及探照模式, 设定为低机械指数, 使超声诊断仪仅仅能探测到造影剂信号. 密切观察造影剂注射后患者的肝脏图像显现情况, 观察6-15 min, 并将观察过程全盘记录在仪器中, 利用强度曲线、超声成像处理技术对检测数据进行分析. 记录峰值强度、轮廓清晰时间、信度分级评分、疾病类型、病灶大小等相关信息. 同时, 选用造影剂时要对患者进行药物过敏测试, 询问患者的过敏史, 注意药物的禁忌症, 选用安全性高的造影剂, 准备好急救药品, 做好急救措施. 观察指标有: 病灶大小、病灶性质、峰值强度、轮廓清晰时间、峰值时间, 检测方法的敏感性、特性性情况.

统计学处理 以SPSS19.0软件进行统计学分析, 并应用mean±SD描述计量数据, 应用百分率描述计数数据, 同时应用t检验对计量数据进行统计分析, 应用χ^2检验对计数数据进行统计分析. 所得统计结果中, 以$P<0.05$为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 常规超声、超声微血管成像检查对病灶大小、病灶性质的检出情况 常规超声对肝局灶性病变的检出率为66.27%, 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率为97.59%(表1).

2.2 MRI结合实验室检查结果与两种诊断方法检测结果对比 166个病灶经MRI结合实验室检查结果证实, 良性病灶总共93个, 其中局灶性结节样增生18个, 炎性结节病灶10个, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶26个. 恶性病灶73个, 其中肝脓肿病灶15个, 血管瘤病灶28个, 肝癌患者20例, 病灶30个. 常规超声检查出110个, 良性病灶51个, 其中局灶性结节样增生10个, 炎性结节病灶7个, 肝硬化结节20个, 囊肿病灶14个; 恶性病灶59个, 其中肝脓肿病灶10个, 血管瘤病灶20个, 肝癌患者20例, 病灶29个. 超声微血管成像检查出病灶162个, 良性病灶90个, 其中局灶性结节样增生18个, 炎性结节病灶9个, 肝硬化结节39个, 囊肿病灶24个; 恶性病灶72个, 其中肝脓肿病灶15个, 血管瘤病灶27个, 肝癌患者20例, 病灶30个.

2.3 超声微血管成像检查中良性病变和恶性病变的造影增强情况 恶性病变患者造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均低于良性病变患者($P<0.05$)(表2).

2.4 病灶的定性 80例肝局灶性病变患者经MRI结合实验室检查结果证实有166个病灶, 常规超声检查有110个病灶, 诊断准确度为66.27%, 其中良性病灶51个, 恶性病灶59个. 对恶性病灶的检出率为53.64%, 对良性病灶的检出率为46.36%. 常规超声检查对肝局灶性病变的准确性、特异性、免疫性分别为66.27%, 68.55%, 85.00%. 超声微血管成像检查对肝局灶性病变162个, 检出率为97.59%. 其中良性病灶90个, 恶性病灶72个. 对恶性病灶的检出率为44.44%, 对良性病灶的检出率为55.56%. 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的准确性、特异性、免疫性分别为97.59%, 74.86%, 95.89%. 超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检出率明显比常规超声检查高.

3 讨论

我国携带肝炎病毒的人群超过1.2亿, 且感染肝炎病毒的人数在不断增加. HBV感染导致肝细胞和肝组织的慢性炎症反应, 出现组织坏死, 发生再生改变、甚至激活原癌基因. 除病毒感染、遗传因素外, 长期吸烟、生气、不良生活方式也会损伤肝脏[6,7]. 肝脏是清除毒素的主要器官, 一旦毒素量过大超过肝脏的负荷, 就会损伤肝脏, 对全省系统造成不利影响, 所以针

同行评价
本文有一定的研究意义.

表 1　常规超声检查、超声微血管成像检查的检出情况对比 (n = 166)

病灶直径(mm)	恶性病灶	良性病灶	合计	比例(%)
常规超声检查				
<10	17	21	38	22.89
11–30	20	17	37	22.29
>30	22	13	35	21.08
合计	59	51	110	66.27
超声微血管成像检查				
<10	18	12	30	18.07
11–30	32	43	75	45.18
>30	22	35	57	34.34
合计	72	90	162	97.59

表 2　超声微血管成像检查中良性病变和恶性病变的造影增强情况 (mean ± SD, s)

项目	恶性病灶(n = 32)	良性病灶(n = 48)	t值	P值
平均开始增强时间	25 ± 4	33 ± 10	4.2949	<0.05
增强总持续时间	42 ± 5	192 ± 45	18.7399	<0.05
轮廓开始清晰时间	70 ± 24	224 ± 36	21.2346	<0.05

对我国庞大的肝患者数这一现状, 尽早明确诊断、及时治疗、加强对肝病知识的宣讲, 提高全民对肝脏损伤的重视相关知识的了解对肝病的防治有重要作用[8,9]. 对患者进行明确诊断可以为下一步治疗方案提供诊断依据, 明确区别良性病变、恶性病变, 预测患者的疾病转归[10-12]. 乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒容易转化为肝癌, 威胁患者生命安全. 慢性乙型肝炎-乙型肝硬化-肝癌是肝脏慢性损伤持续发展到肝癌的一个过程, 乙型肝炎发生肝癌的概率较高, 死亡率高. 肝癌患者早期无特异性症状表现, 病情隐匿, 一旦出现典型的症状时已经到了中晚期, 有肝痛、黄疸、消瘦、腹胀等症状, 肝功能损伤严重, 治疗难度大, 预后差. 中晚期肝癌患者的生存期约为5年左右, 因此, 早期诊断慢性肝炎患者有无肝硬化病变、肝脏局灶性病变的类型、性质等是早期判定肝损伤患者预后的主要诊断指标, 可以预测患者的生存期和预后情况[13,14]. 肝脏的门静脉主要为肝脏提供需要的血流, 肝动脉为肝脏提供血氧, 门静脉和肝动脉是为肝脏输送血氧的两条主要途径[15]. 肝总血流量约为心脏血液总排出量的1/4, 每分钟可以达到1500 mL, 可见, 肝脏的血流量大、且血流丰富. 肝脏功能受到损伤时, 肝脏内的血管结构也会相应发生改变. 所以, 针对这一特性, 临床对肝脏丰富的血流信号进行研究, 通过临床实践证实, 超声微血管成像检查对微血管信号的特异性强, 在常规扫描基础上对较大的病灶进行再次检查. 并使用造影剂使视野更清晰, 增强造影强度. 将超声探测器设定为低机械指数, 使超声诊断仪可以准确捕捉造影剂信号, 然后对搜集到的血管信号利用强度曲线、超声成像处理技术进行处理, 提高了诊断的准确性和特异性. 肝损伤的患者使用造影剂后, 与正常肝组织相比可能会出现不同程度的增强显像. 病例结构改善明显时表现为高增强, 血流出现异常症状时也会出现高增强、低增强或者等增强. 肝脏严重损伤或病变较轻时主要表现为等增强. 通过与周围正常组织的对比, 利用分析技术处理搜集的血液信号, 可以判定肝局部病变的性质.

本文通过常规超声检查与超声微血管成像检查对比观察结果显示, 80例肝局灶性病变患者经手术治疗证实有166个病灶, 常规超声检查有110个病灶, 诊断准确度为66.27%, 其中良性病灶51个, 恶性病灶59个. 超声微血管成像检查出病灶162个, 其中肝癌病灶29个, 肝脓肿病灶12个, 血管瘤病灶28个, 肝硬化结节38个, 囊肿病灶27个, 局灶性结节样增生18个. 说明超声微血管成像检查对肝局灶性病变的检

出率高, 且明显优于常规超声检查. 而且超声微血管成像检查诊断良性病变48例, 恶性病变32例, 且恶性病变造影剂使用后平均开始增强时间、增强总持续时间、轮廓开始清晰时间均比良性病变时间短. 说明病变程度与造影增强情况呈正相关. 因此, 超微血管成像显示肝局灶性病变微血管血流信号进行准确诊断, 对肝局灶性病变的诊断特异性和敏感性强, 值得临床使用.

4 参考文献

1 张春莉, 陈文卫, 柏刚. 动态血管模式在肝局灶性病变超声造影鉴别诊断中的应用价值. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 226-230
2 李凯, 袁树芳, 郑荣琴. 虚拟导航超声造影与常规超声造影定位检测肝局灶性病变的比较. 中华超声影像学杂志 2014; 20: 390-392
3 戴社教, 王深皓, 李红. 中晚期肝癌的异常血液供应影像及对介入治疗的影响. 生物医学工程与临床 2012; 16: 238-241
4 李响, 康姝, 王学梅, 李银燕, 樊智颖, 王健楠. 超微血管成像与彩色多普勒血流成像在乳腺肿瘤诊断中的应用. 中国医学影像技术 2015; 31: 663-667
5 刘强, 罗渝昆, 吕发勤, 宋青, 焦子育, 唐杰. 超声造影微血管成像评价肝外伤合并活动性出血的实验研究. 中华医学超声杂志(电子版) 2014; 10: 1662-1667
6 林晓娜, 周路遥, 谢晓燕, 黄光亮, 田文硕, 谢晓华, 王伟, 林满霞, 吕明德. 超微血管成像评价肝局灶性病变的临床应用. 中华超声影像学杂志 2015; 10: 850-854
7 王静, 谢明星, 王新房, 卢晓芳, 袁莉, 鲁成发, 吕清, 冷松. 高频超声结合增强型能量多普勒成像评价Ⅱ型糖尿病患者指尖微血管变化的应用研究. 中华超声影像学杂志 2015; 15: 601-604
8 李丽艳, 周顺科, 刘军, 谭泽兵, 李代强, 孙划. 乳腺癌多层螺旋CT灌注成像与微血管生成的相关性研究. 中国医学影像学杂志 2012; 20:13-18, 21
9 马燕, 李刚, 李晶. 超微血管成像技术检测乳腺良恶性肿物血流. 中国医学影像技术 2015; 31: 659-662
10 韦虹, 周显礼, 孙爱霞, 车德红, 薛伟力, 纪巧, 董雪迎. 超声造影对肝脏局灶性病变的诊断价值. 临床超声医学杂志 2013; 15: 337-339
11 武晓燕. 超声造影对肝脏局灶性病变性质的鉴别诊断价值. 中国现代药物应用 2014; 8: 51-53
12 张拾命, 黄道中. 超声造影对良恶性肝脏局灶性病变的鉴别诊断价值. 放射学实践 2014; 26: 553-556
13 雷志辉, 陈文卫, 刘艳, 黄文理, 黄秀娟. 超声造影成像参数在肝脏良恶性局灶性病变中的诊断价值. 武汉大学学报(医学版) 2013; 33: 224-227
14 刘洪媛, 薛莉, 宋长悦, 刘微, 杨先. 超声造影在肝脏局灶性病变的诊断价值. 中国医疗设备 2013; 28: 171-173
15 赵志华, 廖锦堂, 唐宏伟. 超声造影在肝脏局灶性病变定性诊断中的价值. 临床超声医学杂志 2014; 16: 637-640

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3309

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3309-3313
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔, 武汉市第一医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

瞿紫微, 主要从事消化系肿瘤的治疗及临床研究.

基金项目: 武汉市卫生计生委科研基金资助项目, No. WX16C39; 湖北省卫生计生委科研基金资助项目, No. WJ2015Z063.

作者贡献分布: 文章起草及文章的撰写由瞿紫微完成; 临床手术由瞿紫微、肖新波、陈华涛、赵春翔及孟庆彬共同完成; 课题的设计, 临床资料的整理及文章修改由孟庆彬完成.

通讯作者: 孟庆彬, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市硚口区中山大道215号, 武汉市第一医院胃肠外科.
mengqingbin_007@163.com

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-29
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-28

Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao

Zi-Wei Qu, Qing-Bin Meng, Xin-Bo Xiao, Hua-Tao Chen, Chun-Xiang Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan Health and Family Planning Commission Research Fund, No. WX16C39; Hubei Province Health and Family Planning Commission Research Fund, No. WJ2015Z063.

Correspondence to: Qing-Bin Meng, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Hospital of Wuhan, 215 Zhongshan Street, Qiaokou District, Wuhan 430022, Hubei Province, China. mengqingbin_007@163.com

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-29
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer.

METHODS: We retrospectively analyzed the clinicopathological data for 25 low rectal cancer patients who underwent laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy at the First Hospital of Wuhan from January 2013 to February 2015.

RESULTS: Laparoscopic surgery was successful in all the 25 cases. Operative time was 162.5 min ± 35.6 min, and intraoperative blood loss was 55.5 mL ± 26.8 mL. Fat liquefaction and infection at the perineal incision occurred in two cases. After a median follow-up of 25 mo (range, 3-36 mo), no recurrence occurred.

CONCLUSION: Laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection plus extraperitoneal sigmoidostomy is feasible for low rectal cancer and is associated with few complications, low recurrence rate, and satisfactory short-term

背景资料
目前国内但大多数医院针对低位直肠癌采用腹会阴直肠癌联合根治术及乙状结肠造瘘, 而直肠癌柱状切除术已经开展了多年, 但没有得到推广, 文献报道不多, 另外腹膜外造口因为在操作上的繁琐, 临床上运用也不多.

同行评议者
许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科

研发前沿
近年来, 针对低位直肠癌的手术方式, 腹腔镜下的根治手术逐渐增多并已成为主流手术之一, 但腹腔镜联合柱状切除的手术术式文献报道较少. 在结肠造口方面, 腹膜外结肠造口由于术后并发症相对较少, 其运用也日渐增多. 但针对腹会阴联合切除直肠癌后盆底的关闭问题, 处理方式较多, 各有优缺点, 目前尚无统一的处理方式, 另外该术式能否降低肿瘤的局部复发率还有待更长时间的术后随访.

curative effect.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Rectal neoplasms; Cylindrical abdominoperineal resection; Sigmoidostomy

Qu ZW, Meng QB, Xiao XB, Chen HT, Zhao CX. Clinical application of laparoscopic cylindrical abdominoperineal resection and extraperitoneal sigmoidostomy for low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3309-3313 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3309.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3309

摘要

目的: 评价腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床疗效.

方法: 回顾、总结武汉市第一医院于2013-01/2015-02对25例低位直肠癌患者运用腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口的临床资料.

结果: 25例均顺利完成手术, 手术时间162.5 min±35.6 min, 术中出血55.5 mL±26.8 mL, 术后平均1.2 d±0.5 d, 2例患者会阴切口脂肪液化感染, 经换药愈合, 随访24例, 随访时间3-36 mo, 平均时间25 mo, 无复发病例.

结论: 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口具有操作可行、并发症少、复发率低、近期疗效满意, 是针对低位直肠癌较好的治疗方法.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜检查; 直肠肿瘤; 柱状切除; 乙状结肠造口

核心提示: 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口是针对低位直肠癌较好的治疗方法, 该术式有柱状切除较低的术中穿孔率和环周切缘阳性率的特点, 另兼有腹膜外造口较低术后造口并发症的优点.

瞿紫微, 孟庆彬, 肖新波, 陈华涛, 赵春翔. 腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的临床应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3309-3313 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3309.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3309

创新盘点
本文针对低位直肠癌采用腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口的术式具有操作可行、并发症少、复发率低、近期疗效满意的特点, 该手术方式是针对低位直肠癌较好的治疗方法.

0 引言

低位直肠癌主要的手术方式为经腹会阴联合直肠癌根治术, 目前国内但大多数医院采用腹腔镜辅助下腹会阴直肠癌联合根治术及乙状结肠造瘘[1-4]. 武汉市第一医院自2013年来, 采用腹腔镜辅助低位直肠癌经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造瘘的方式进行根治手术, 效果良好. 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本组低位直肠癌患者25例, 其中男性16例, 女性9例; 年龄52-78岁(63.7岁±4.7岁); 肿瘤下缘距离齿状线0-3 cm; 术前病理: 低分化腺癌16例, 中分化腺癌7例, 高分化腺癌1例, 黏液腺癌1例; 术前磁共振成像显示直肠肿瘤未侵及周边脏器.

1.2 方法 所有病例均采用全身麻醉, 取改良截石位(截石位右下肢放平). 采用脐上打孔建立气腹, 气腹压力维持在12-14 mmHg, 采用四孔法操作: (1)建立气腹后, 先腹腔镜探查, 确定是否有肝脏、腹膜转移病灶、明确肿瘤部位等; (2)从乙状结肠系膜根部黄白交界线处切开腹膜, 向上分离显露出肠系膜下动脉根部, 注意保护腹主动脉旁的上腹下神经丛, 完全清扫系膜根部的淋巴及脂肪组织, 于根部离断肠系膜下动脉, 向外侧游离系膜并离断肠系膜下静脉; (3)沿乙状结肠系膜后方的Told's筋膜向外侧及下方游离, 在此处壁层腹膜的切开过程中应尽可能多的保留腹膜, 以方便术后盆底的关闭; (4)分离外侧直至降乙结肠的外侧缘, 下方游离直至骶前; (5)切断Waldeyer筋膜进入提肌上腔, 再向两侧及前方游离直肠. 前方沿Denonvilliers筋膜前游离, 在前列腺后间隙处切断Denonvilliers筋膜进入直肠前间隙, 直肠游离完成后, 骶前超过尾骨尖, 前方越过男性精囊腺, 腹腔的直肠游离就已完成; (6)再游离乙状结肠系膜直至结肠边缘, 裸化结肠5 cm, 用直线切缝器于裸化肠管处(预定造口处结肠)离断乙状结肠; (7)于左侧辅助操作孔扩大, 并逐层切开皮肤、皮下脂肪, 纵行切开腹外斜肌腱膜. 在腹外斜肌腱膜下方的肌间隙中可见白色的肋下神经穿行, 避开神经, 钝性分离并拉开肌肉, 可见下方的腹横筋膜, 切开腹横筋膜

即可进入腹膜前间隙, 再关闭腹膜小裂口, 再沿腹膜前间隙向外侧分离隧道进入腹腔(图1A), 扩大隧道后用无损伤的卵园钳提出近端离断的乙状结肠, 行单腔造瘘(图1B); (8)腹腔镜下连续缝合关闭盆底(图1C), 如远端肠管肥厚等原因造成暂时无法完全关闭盆底, 可由近端开始关闭部分, 保留最后一根关闭缝线并固定于远端肠管或系膜上; (9)通过会阴取出标本时能牵引出关闭盆底的缝线, 再通过会阴切口连续关闭盆底(图1D); (10)腹部手术操作结束后, 再翻转体位(折刀位)重新消毒、铺巾, 缝合肛门后做梭形切口, 上至骶骨下部, 向两侧至肛门外括约肌皮下部的外侧, 下方至会阴; (11)分层切开, 游离至浅横肌后缘, 两侧沿外括约肌、耻骨直肠肌、肛提肌外游离至肛提肌起始处; (12)切断尾骨进入骶前间隙, 再由后至前向两旁切除肛提肌, 扩大切口后拖出乙状结肠及直肠, 直视下行直肠肿瘤柱状切除; (13)盆底如在腹腔镜下未完全关闭, 可通过会阴切口牵引出腹腔内关闭盆底的最后一根缝线, 再继续连续或间断关闭盆底(图1E); (14)清理切口后, 于会阴切口旁置引流管一根后关闭切口, 术后48 h后引流管加负压装置促进会阴切口的愈合.

2 结果

本组病例无手术死亡病例, 25例患者均顺利完成手术, 未发生术中肿瘤穿孔, 手术时间为162.5 min±35.6 min. 术后病检直肠肿瘤环周切缘均阴性, 2例患者术后会阴切口脂肪液化, 通过负压吸引2 wk愈合. 1例患者术后5 mo因急性心梗死亡, 随访24例, 随访时间3-38 mo, 平均时间25 mo. 无肿瘤复发病例, 无造瘘口坏死, 无造瘘口旁疝, 造瘘口周围皮肤炎3例; 造瘘口狭窄2例, 经造瘘口扩张好转.

3 讨论

直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升[5,6]. 我国直肠癌中低位(距肛缘7 cm)直肠癌的发生多见, 约占直肠癌的70%-75%. APR(Miles术)是1908年由Miles提出, 一直作为治疗低位直肠癌的标准手术方式[7]. 但APR的术后并发症可高达40%, 肿瘤的局部复发率仍很高, 5年生存率相对较低, 直到Heald提出了直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的概念, TME的手术核心技巧就是在直视下沿间隙锐性解剖的完整切除技术[8,9]. 多项研究均证实了TME对低位直肠癌的外科治疗具有重要意义[10,11]. 直肠全系膜切除术主要适用于直肠中下部的进展期直肠癌病变且未侵及盆筋膜脏层者, 对已侵及周围器官及骶骨者则失去原有意义.

尽管直肠全系膜切除术和新辅助放化疗的应用使得低位直肠癌的治疗效果得到了进一步提高[12,13]. 然而与前切除(anterior resection, AR)相比, APR的环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阳性率、肿瘤局部复发率仍很高, 5年生存率仍相对较低, 术后并发症也相对较高, 如果术前患者接受过放疗, 则术后并发症发生率会更高. 因此针对APR的治疗效果欠佳, 斯德哥尔摩Karolinska医院West等[14]报道了一种比传统APR手术根治性更好的术式, 即柱状APR(cylindrical abdominoperineal resection, CAPR). 与传统APR不同在于柱状APR行广泛的会阴部切除, 柱状切除使标本成为无狭窄腰部的圆柱状, 增加远端直肠癌周组织的切除, 降低CRM阳性率和术中穿孔率, 从而降低了肿瘤的局部复发率[14,15].

而腹腔镜直肠癌根治术相比传统手术, 具有腹壁切口小、手术视野清晰、术中操作精细、胃肠道干扰小、术中肿瘤受挤压少及手术后疼痛轻等优点. 大多数文献证实在近期疗效方面腹腔镜根治术在术中出血量、术后下床时间、术后并发症、肠道功能恢复时间及住院时间等方面均显著优于开腹传统手术, 而在手术时间、淋巴清扫数上和传统手术无明显差异[16,17]. 由于腹腔镜的放大作用以及视野、视角方面的优势, 腹腔镜镜头可以深入狭小盆腔, 手术过程均可以在直视下进行, 因此手术的入路、层面和神经的辨认更为精准, 在超声刀的帮助下直肠系膜得以更完整的切除, 并且可以减少盆腔自主神经以及周围临近器官组织的损伤, 从而减少或避免术后尿潴留、排尿功能障碍、性功能障碍等并发症[18], 目前腹腔镜直肠癌手术得到了广泛开展. 因此我们在低位直肠癌根治手术中选用了腹腔镜联合经肛门柱状切除及乙状结肠腹膜外造口的手术得到了良好的效果.

由于经会阴手术需完整切除直肠肿瘤、直肠周围的肛提肌及肛门, 盆底的缺损较大,

■应用要点

熟练掌握腹腔镜下直肠癌根治术联合柱状切除能明显降低术中肿瘤穿孔发生率及环周切缘阳性率, 腹膜外造口也降低了造口相关并发症.

名词解释

环周切缘: 切除后直肠标本横断面上, 镜下可见肿瘤组织、癌结节或转移淋巴结与实际环周切缘间距离, 当该距离<1 mm时被认为存在环周切缘阳性. 将整个直肠肿瘤和直肠系膜沿冠状面连续切片, 观察其整个周边切缘是否有肿瘤侵犯, 是评价直肠全系膜切除术手术效果的重要指标.

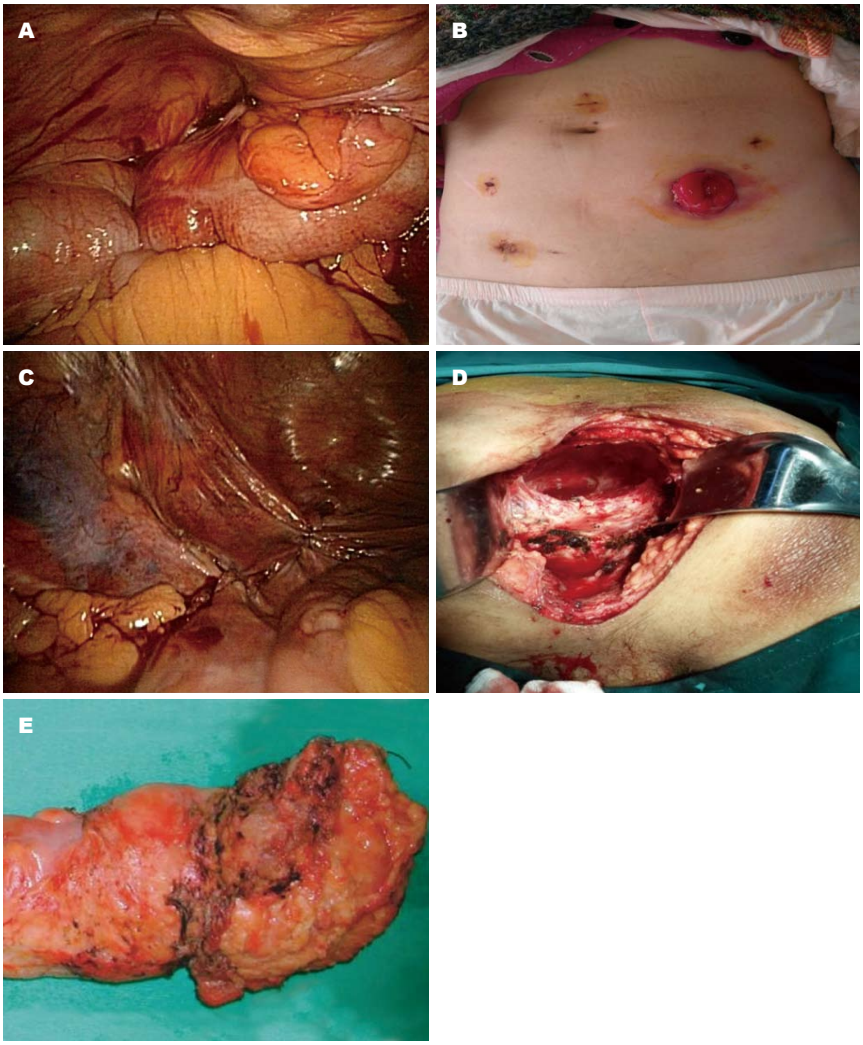


图 1 手术图片. A: 结肠造口腹膜外通道; B: 术后腹壁造口; C: 腹腔镜下盆底关闭; D: 会阴部盆底关闭; E: 术后标本.

常需要行不同方式的盆底修复[19,20]. 尽管很多因素会导致会阴部伤口愈合不良, 但不行盆底修复可能导致会阴疝等并发症. 因此我们在腹腔镜操作时, 于两侧盆壁黄白交界线切开腹膜时, 应稍许保留直肠系膜侧的腹膜, 但其覆盖下方的直肠系膜均需完整切除. 腹腔操作完成后可在腹腔镜下于骨盆入口处向远端逐步关闭盆腔, 由于有远端肠管的阻碍, 并不能完全在腹腔镜下关闭盆腔. 把关闭最后一针缝线固定于需切除的远端肠管上, 待翻转体位行柱状切除后, 取出标本时便可从会阴切口带出经腹关闭盆腔的最后一根缝线, 经肛门提出缝线, 在缝线的牵引下即可顺利的关闭整个盆底.

目前大多数医生在行直肠癌根治性切除后选择近端结肠造瘘的术式上仍采用将拟造口肠段经造口切口处直接提出的方式. 直接造口的方式虽然简单, 但是术后并发症的发生几率较高, 尤其是造瘘口旁疝的发生几率, 而经腹膜外造口的方式大大降低了造口并发症, 并且可使患者的排便控制功能大为改善, 显著提高了患者的术后生存质量. 并且在手术操作上因为腹腔镜可在直视下操作, 操作更显得简单易行, 手术操作难度及时间均有下降. 在行腹膜外造口时, 避免肋下神经的损伤可以保护造口周围肌肉的收缩力, 另外腹膜外造瘘的造口结肠从侧腹壁腹膜外穿出, 一定程度上改变了腹腔压力在造瘘口上的作用, 从而减少了造口旁疝的发生几率. 另外, 造口结肠与侧腹壁之间没有了间隙, 也减少了腹内疝发生的可能性.

虽然该手术术式需要手术中变换体位和重新消毒, 导致手术时间及麻醉时间一定程度上有延长, 但更改折刀位后行柱状切除, 相比较常规meils手术, 手术视野清晰, 对于直肠肿瘤与前列腺或阴道后壁的分离更加简单易行, 因此手术时间延长并不明显, 且因手术时间的相对延长而导致的相关并发症未见明显增加. 另外在本组病例的手术操作中, 会阴部切口已

提供了取出切除标本的良好通道, 因此腹部无需再加做辅助切口, 减少了手术创伤, 也减少了腹壁切口相关并发症的发生机率.

4 参考文献

1 Dong J, Wang W, Yu K, Gao Y, Cheng X, Liu P, Li M, Yang Z, Li Y. Outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer in elderly patients. *J BUON* 2016; 21: 80-86 [PMID: 27061534]

2 Li S, Jiang F, Tu J, Zheng X. Long-Term Oncologic Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Middle and Lower Rectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0135884 [PMID: 26335944 DOI: 10.1371/journal.pone.0135884]

3 Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1324-1332 [PMID: 25830422 DOI: 10.1056/NEJMoa1414882]

4 池畔, 陈致奋. 低位直肠癌的腹腔镜手术-内括约肌切除术、Miles手术还是肛提肌外腹会阴联合直肠切除术. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 750-754

5 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

6 Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]

7 Campos FG. The life and legacy of William Ernest Miles (1869-1947): a tribute to an admirable surgeon. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59: 181-185 [PMID: 23582561 DOI: 10.1016/j.ramb.2012.09.001]

8 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482 [PMID: 2425199]

9 Zedan A, Salah T. Total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Electron Physician* 2015; 7: 1666-1672 [PMID: 26816592 DOI: 10.19082/1666]

10 Buchs NC, Wynn G, Austin R, Penna M, Findlay JM, Bloemendaal AL, Mortensen NJ, Cunningham C, Jones OM, Guy RJ, Hompes R. A two centre experience of transanal total mesorectal excision. *Colorectal Dis* 2016 May 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27218423 DOI: 10.1111/codi.13394]

11 Feroci F, Vannucchi A, Bianchi PP, Cantafio S, Garzi A, Formisano G, Scatizzi M. Total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: Laparoscopic vs robotic surgery. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3602-3610 [PMID: 27053852 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3602]

12 Yegen G, Keskin M, Büyük M, Kunduz E, Balık E, Sağlam EK, Kapran Y, Asoğlu O, Güllüoğlu M. The effect of neoadjuvant therapy on the size, number, and distribution of mesorectal lymph nodes. *Ann Diagn Pathol* 2016; 20: 29-35 [PMID: 26706785 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.008]

13 Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 769-774 [PMID: 25787162 DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2]

14 West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3517-3522 [PMID: 18541901 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.5961]

15 Han JG, Wang ZJ, Wei GH, Gao ZG, Yang Y, Zhao BC. Randomized clinical trial of conventional versus cylindrical abdominoperineal resection for locally advanced lower rectal cancer. *Am J Surg* 2012; 204: 274-282 [PMID: 22920402 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.001]

16 Clark J, Evans T, Codd RJ, Williams GL, Stephenson BM. Laparoscopic or open resection of rectal cancer: specimen scrutiny in a single multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis* 2016 Jun 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27316860 DOI: 10.1111/codi.13418]

17 de Jesus JP, Valadão M, de Castro Araujo RO, Cesar D, Linhares E, Iglesias AC. The circumferential resection margins status: A comparison of robotic, laparoscopic and open total mesorectal excision for mid and low rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 808-812 [PMID: 27038996 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.002]

18 候雷, 刘志满, 张学敏, 赵明明. 腹腔镜下低位直肠癌手术中保留盆腔自主神经的临床价值. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2113-2116

19 Artioukh DY, Smith RA, Gokul K. Risk factors for impaired healing of the perineal wound after abdominoperineal resection of rectum for carcinoma. *Colorectal Dis* 2007; 9: 362-367 [PMID: 17432991 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01159.x]

20 Chan S, Miller M, Ng R, Ross D, Roblin P, Carapeti E, Williams AB, George ML. Use of myocutaneous flaps for perineal closure following abdominoperineal excision of the rectum for adenocarcinoma. *Colorectal Dis* 2010; 12: 555-560 [PMID: 19341404 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01844.x]

同行评价

尽管直肠癌柱状切除已经开展多年, 但没有得到推广, 文献报道较少, 本文较好的介绍了腹腔镜辅助下经肛门柱状切除联合乙状结肠腹膜外造口治疗低位直肠癌的手术术式. 该术式有一定的创新性、系统性, 具有自己的特色, 方法较为合理.

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3314

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3314-3318
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值

李 军, 吕愈敏

背景资料
肠黏膜组织巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限. 在临床实践中, 有一部分CMV肠病患者全身症状较轻, 在血中难以检测到CMV抗体或DNA, 而等待组织病理学检查的时间长, 且阳性率低, 对临床诊断治疗的指导意义有限. 因此, 急需简便、快速的检测肠道CMV感染的方法, 用于指导临床工作.

李军, 吕愈敏, 北京大学第三医院消化科 北京市 100191

李军, 副主任医师, 主要从事大肠疾病临床诊治的研究.

基金项目: 北京大学第三医院回国人员启动基金资助项目, No. B74489-04.

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由李军与吕愈敏共同设计; 研究过程和数据分析由李军完成.

通讯作者: 李军, 副主任医师, 100191, 北京市海淀区花园北路49号, 北京大学第三医院消化科. yanwt2003@163.com
电话: 010-82265021

收稿日期: 2016-06-02
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-28

Clinical value of PCR detection of cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease

Jun Li, Yu-Min Lv

Jun Li, Yu-Min Lv, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Supported by: Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Peking University Third Hospital, No. B74489-04.

Correspondence to: Jun Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, 49 Huayuan North Road, Haidian District, Beijing 100191, China. yanwt2003@163.com

Received: 2016-06-02
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To assess the diagnostic efficacy of quantitative polymerase chain reaction (PCR) in detecting cytomegalovirus (CMV) DNA in stool samples of inflammatory bowel disease (IBD) patients.

METHODS: Clinical data of all hospitalized IBD patients at Peking University Third Hospital from January 2013 to March 2015 were reviewed. Blood and stool samples were qualitatively and quantitatively analyzed for CMV DNA using real-time PCR in 116 patients who were included in the study.

RESULTS: Of 116 patients who underwent both serum and stool CMV DNA detection, 16 had detectable CMV DNA in stool samples, four had detectable CMV DNA in serum, and 100 had negative findings for CMV DNA in both serum and stool samples. The average number of CMV DNA copies in four stool samples in the serum positive group was 1.23×10^5 (6.05×10^4 - 2.58×10^5), which was much higher than that of patients who were only stool positive (5.66×10^4 copies, 2.59×10^3 - 2.82×10^5 copies).

CONCLUSION: Detection of CMV in stool samples is a highly sensitive, non-invasive testing method as compared to blood CMV DNA PCR.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Cytomegalovirus; Stool

同行评议者
霍丽娟, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化科

Li J, Lv YM. Clinical value of PCR detection of

cytomegalovirus DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3314-3318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3314.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3314

摘要

目的: 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA含量, 并与血CMV DNA等检测方法进行比较, 以期揭示粪便CMV DNA含量的临床意义.

方法: 总结2013-01-01/2015-03-31所有在北京大学第三医院住院的炎症性肠病患者资料, 收集同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者资料并进行比较.

结果: 共有116例炎症性肠病住院患者同时检测了血清、粪便CMV DNA含量, 其中血清CMV DNA含量阳性者4例(3.4%)(血清阳性组), 粪便阳性组16例(13.8%)(单纯粪便阳性组). 血清阳性组粪便CMV DNA含量均为阳性, 平均值为1.23×10^5 copies(6.05×10^4-2.58×10^5 copies). 单纯粪便阳性组粪便CMV DNA含量平均为5.66×10^4 copies(2.59×10^3-2.82×10^5 copies).

结论: 对于需要明确是否存在肠道CMV感染的炎症性肠病患者, 无创的粪便CMV DNA含量检测比血清学检测更为敏感.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 巨细胞病毒; 粪便

核心提示: 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)DNA含量, 提示只有在肠道中CMV达到相当的数量后才能在血清中检测出CMV DNA. 进一步证实粪便CMV DNA检测敏感性高于血清检查, 对于检出肠道CMV水平较低的患者更具有临床意义.

李军, 吕愈敏. 粪便巨细胞病毒DNA PCR检测在炎症性肠病患者中的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3314-3318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3314.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3314

0 引言

胃肠道巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染是导致器官移植、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者死亡的重要原因. 对于炎症性肠病患者, 特别是接受免疫治疗者, 是治疗失败、疾病复发的重要原因.

胃肠道CMV感染最常见的类型是肠炎, 也称CMV肠病(CMV intestinal disease, CMV-ID), 临床表现为发热、腹泻、血便、腹痛、体质量下降, 单凭临床表现很难与其他肠病相鉴别. 目前CMV-ID诊断标准为临床表现+内镜下表现+肠黏膜组织免疫组织化学或PCR. 但是肠黏膜组织CMV免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限. 而其他检测方法, 包括外周血CMV DNA, CMV PP65、血CMV抗体(IgG、IgM)均为检测全身CMV感染的方法, 对单纯胃肠道CMV感染的意义也有限. 而检测粪便中CMV DNA的报道较少, 与外周血结果的比较亦罕见. 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便CMV DNA含量, 并与血CMV DNA PCR、血CMV IgM、结肠黏膜组织CMV染色等方法进行比较, 以期揭示粪便CMV DNA含量的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01-01/2015-03-31所有在北京大学第三医院住院的炎症性肠病患者. 入选标准: 根据临床、化验检查、影像学、内镜和组织病理学检查资料, 符合2012年中华医学会消化病学会炎症性肠病协作组“中国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见”的诊断标准, 同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者. 排除标准: 未同时检测血清学和粪便CMV DNA含量的患者; 资料不完整者.

1.2 方法 收集所有同时检测了血清学和粪便CMV DNA含量的患者资料, 记录患者性别、年龄、发病时间. 根据2012年炎症性肠病诊断与治疗的共识意见进行诊断, 记录IBD的临床类型、分度、病程、主要临床表现、肠外表现及并发症情况. 同时记录免疫相关治疗情况, 包括皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂等使用情况. 记录患者血清学和粪便CMV DNA含量. 根据粪便CMV PCR结果分别将患者分为粪便CMV PCR阳性组和粪便CMV PCR阴性组, 并与血CMV PCR结果进行比较.

统计学处理 使用SPSS19.0进行数据分析.

■研发前沿
粪便CMV DNA的灵敏性高于血CMV DNA检测. 并且本研究中粪便CMV DNA阳性仅见于活动期患者, 进一步证实CMV感染与炎症性肠病的活动有关.

■相关报道
目前, CMV感染在炎症性肠病病情发展和预后中的作用尚不明确. 有研究认为暴发型或激素难治性溃疡性结肠炎患者的结肠切除标本存在CMV包涵体, 活动性CMV感染在新发病、使用免疫调节剂和需要手术的IBD患者中更为常见. 也有研究质疑活动性IBD患者中CMV的致病性, 认为CMV感染可能是黏膜炎症的继发感染, 是无作用的旁观者. 总体而言, CMV感染可使IBD患者的临床诊断及治疗变得复杂.

创新盘点

由于CMV肠病患者的CMV病毒存在于肠道中, 可以随粪便排出. 因此, 我们推测在CMV肠病患者粪便中应该能够检测出CMV病毒DNA, 从而协助诊断肠道CMV感染.

表 1 患者的一般情况

项目	粪便CMV DNA阳性组 (n = 16)	粪便CMV DNA阴性组 (n = 100)	P值
性别(男：女)	9：7	53：47	>0.05
年龄(岁)	45.9(19-67)	41.3(15-79)	>0.05
疾病类型			>0.05
溃疡性结肠炎	13	84	
克罗恩病	3	16	
病变活动情况			>0.05
活动期	16	78	
缓解期	0	22	
使用免疫相关药物	8	28	>0.05

CMV: 巨细胞病毒.

计量资料用mean±SD表示, 计数资料用百分率表示, 各组间计量资料用t检验评价, 各组间计数资料用χ^2检验进行评价. 全部采用双侧检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 炎症性肠病患者的一般情况 共有116例炎症性肠病住院患者同时检测了血清、粪便CMV DNA. 其中, 男性62例, 女性54例, 平均年龄42.1岁±17.9岁(15-79岁). 溃疡性结肠炎97例, 克罗恩病19例. 活动期患者94例, 缓解期患者22例, 服用免疫相关药物者36例. 其中粪便CMV阳性者16例(13.8%), 阴性100例. 两组间在性别、年龄、疾病类型、是否处于活动期、是否使用免疫相关药物等方面均无明显差异(P>0.05, 表1). 值得指出的是, 粪便CMV阳性者均处于病情活动期(100%), 且使用免疫相关药物者占50%(8/16), 而阴性组患者活动期为78%(78/100), 使用免疫相关药物者为28%(28/100). 二者间无显著性差异可能与样本量有关.

2.2 血清、粪便CMV DNA的炎症性肠病患者的比较 116例患者中, 粪便CMV DNA阳性组16例(13.8%), 血清CMV DNA阳性者4例(3.4%). 4例血清阳性患者粪便CMV DNA含量均为阳性(P<0.01). 血清阳性患者粪便CMV DNA平均值为1.23×10^5 copies(6.05×10^4-2.58×10^5 copies). 单纯粪便阳性组(粪便CMV DNA阳性, 而血清CMV DNA阴性)中, 粪便CMV DNA含量平均为5.66×10^4 copies(2.59×10^3-2.82×10^5 copies). 血清阳性组患者粪便CMV DNA含量高于单纯粪便阳性组, 但二者之间无显著性差异(P = 0.257), 可能与样本量有关(表2).

3 讨论

胃肠道CMV感染是导致器官移植、AIDS患者死亡的重要原因[1]. 对于炎症性肠病患者, 特别是接受免疫治疗者, 是治疗失败、疾病复发的重要原因[2-4].

CMV是人类常见的病毒感染之一, 属于β疱疹病毒科[5]. 健康成人感染CMV后通常无症状, 而在免疫力低下的患者中CMV感染可导致症状性疾病[6]. CMV感染对获得性免疫功能丧失综合征、接受器官移植、恶性肿瘤的患者, 或者经过化学疗法、激素治疗的患者来说是一种常见的引起结肠炎的病因[7].

胃肠道CMV感染最常见的类型是肠炎, 也称CMV-ID, 临床表现为发热、腹泻、血便、腹痛、体质量下降, 单凭临床表现很难与其他肠病相鉴别.

目前, CMV感染在炎症性肠病病情发展和预后中的作用尚不明确. 有研究证实暴发型或激素难治性溃疡性结肠炎患者的结肠切除标本存在CMV包涵体[8]. 一项Meta分析显示CMV阳性的IBD患者中激素抵抗的发生率几乎是CMV阴性IBD患者的2倍[9], 而最近发表的一项前瞻性研究[10]显示活动性CMV感染在新发病、使用免疫调节剂和需要手术的IBD患者中更为常见. 因此推测CMV感染可能是导致疾病进展的一个原因. 但是也有研究质疑活动性IBD患者中CMV的致病性, 认为CMV感染可能是黏膜

表 2　粪便CMV DNA阳性患者的临床特点

项目	单纯粪便CMV DNA阳性组(n = 12)	合并血CMV DNA阳性组(n = 4)	P值
性别(男：女)	7：5	2：2	–
年龄(岁)	44.7 ± 19.7(19–67)	49.8 ± 4.84(23–60)	–
疾病类型			–
溃疡性结肠炎	9	4	
克罗恩病	3	0	
粪便CMV–PCR(copies)	5.66×10^4(2.59×10^3–2.82×10^5)	1.23×10^5(6.05×10^4–2.58×10^5)	0.257

CMV: 巨细胞病毒.

应用要点

粪便CMV DNA对于部分经规范激素、免疫抑制剂治疗效果不佳患者寻找病因的提示意义高于血清检测.

炎症的继发感染, 是无作用的旁观者[3,11]. CMV感染可使IBD患者的临床诊断及治疗变得复杂. 总体而言, 在IBD患者中出现下列情况考虑CMV感染[12]: (1)出现系统症状和体征比如高热、呼吸困难、淋巴结疾病或者脾肿大; (2)对于激素治疗无反应的肠病; (3)使用免疫抑制剂后出现短暂的症状改善, 之后临床症状进一步恶化.

目前CMV-ID诊断标准为临床表现+内镜下表现+肠黏膜组织免疫组织化学或PCR. 但是肠黏膜组织CMV免疫组织化学或PCR, 有创检查、操作复杂、检测时间长、阳性率有限. 而其他检测方法, 包括外周血CMV DNA, CMV PP65、血CMV抗体(IgG、IgM)均为检测全身CMV感染的方法, 对单纯胃肠道CMV感染的意义也有限. 在临床实践中, 有一部分CMV肠病患者全身症状较轻, 在血中难以检测到CMV抗体或DNA, 而等待组织病理学检查的时间长, 且阳性率低, 对临床诊断治疗的指导意义有限. 因此, 急需简便、快速的检测肠道CMV感染的方法, 用于指导临床工作.

由于CMV肠病患者的CMV病毒存在于肠道中, 可以随粪便排出. 因此, 我们推测在CMV肠病患者粪便中应该能够检测出CMV病毒DNA, 从而协助诊断肠道CMV感染. 检索文献, 检测粪便中CMV DNA的报道较少, 与外周血结果的比较亦罕见[13]. 本研究用PCR法检测了炎症性肠病患者粪便CMV DNA含量, 并与血CMV DNA进行比较, 发现粪便CMV DNA的检出率(13.8%)明显高于血CMV DNA(3.4%). 并且血清CMV DNA阳性的患者均能在粪便中检测到CMV DNA, 说明二者的符合率很高, 并且粪便CMV DNA的灵敏性高于血CMV DNA检测. 并且本研究中粪便CMV DNA阳性仅见于活动期患者, 进一步证实CMV感染与炎症性肠病的活动有关[14].

在临床工作中, 我们遇到一例溃疡性结肠炎患者, 在病程中反复出现腹泻、便血, 同时存在激素抵抗现象, 多次发作均在粪便中检出CMV DNA, 经过更昔洛韦抗病毒治疗后对激素的敏感性增加, 能够达到缓解. 该患者仅有一次血中检测出CMV DNA阳性. 提示粪便CMV DNA对于部分经规范激素、免疫抑制剂治疗效果不佳患者寻找病因的提示意义高于血清检测.

2010年, Herfarth等[15]报告了对发生严重的结肠炎的IBD患者粪便CMV DNA的PCR检测结果, 发现6例检测了粪便CMV DNA的患者中, 5例(83%结果为阳性. 提示粪便CMV DNA PCR是一种准确性较高的非侵袭性检测方法. 随后, Ganzenmueller等[13]用实时PCR法检测了66例患者粪便CMV DNA, 并于结肠黏膜活检组织进行比较, 发现10/66例患者粪便CMV PCR阳性, 但是水平很低(<1000-11000 copies/mL), 在确诊CMV肠病的12例患者中, 8例粪便CMV PCR阳性, 其敏感度为67%. 而非CMV肠病组中, 45/47例患者粪便CMV PCR阴性, 特异度为96%. 而且, 能否在粪便中检测到CMV DNA与结肠黏膜内CMV DNA水平高低有关. 与本研究结果一致.

本研究结果还发现, 在粪便和血清中均能检出CMV DNA的患者中, 粪便CMV DNA水平1.23×10^5 copies(6.05×10^4-2.58×10^5 copies)明显高于单纯粪便CMV DNA阳性组5.66×10^4 copies(2.59×10^3-2.82×10^5 copies). 提示只有在肠道中CMV达到相当的数量后才能在血清中检测出CMV DNA. 进一步证实粪便CMV DNA检测敏感性高于血清检查, 对于检出肠道

同行评价
本文选题密切结合临床实际, 设计合理, 方法恰当, 其研究结论对临床治疗IBD具有一定的指导意义.

CMV水平较低的患者更具有临床意义.

本研究的缺陷在于样本量小, 同时没有和CMV肠炎的金标准-肠黏膜组织免疫组织化学/PCR进行对照, 实际上, 本研究中部分患者检测了肠黏膜组织CMV免疫组织化学, 但是阳性率低, 无法进行深入分析. 今后将进一步扩大样本量, 同时和病理组织学检查进行对照, 同时观察抗病毒治疗对患者病情和预后的影响, 以期进一步明确粪便CMV DNA PCR检测的临床意义.

总之, 粪便CMV DNA含量检测比血清学检测和组织病理学检查更为敏感, 对于临床规律、正规治疗效果不满意或病情复发的患者, 特别是使用激素、免疫抑制剂应进行粪便CMV DNA含量检测, 如果呈阳性结果可考虑抗病毒治疗, 有利于更好的控制病情.

4 参考文献

1 Lemonovich TL, Watkins RR. Update on cytomegalovirus infections of the gastrointestinal system in solid organ transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 33-40 [PMID: 22125047 DOI: 10.1007/s11908-011-0224-6]
2 Siciliano RF, Castelli JB, Randi BA, Vieira RD, Strabelli TM. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 71-73 [PMID: 24406737 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.11.008]
3 Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-1627 [PMID: 20232408 DOI: 10.1002/ibd.21275]
4 姚雪洁, 吴小平. 巨细胞病毒与炎症性肠病的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 955-959
5 de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 2: S1-12 [PMID: 12361752]
6 Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 76-98, Table of Contents [PMID: 19136435 DOI: 10.1128/CMR.00034-08]
7 Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 924-935 [PMID: 8215005]
8 Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 823-829 [PMID: 17940835]
9 Wu XW, Wu L, Ji HZ, Wang FY. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3203-3208 [PMID: 26031424 DOI: 10.1007/s10620-015-3733-6]
10 Thörn M, Rorsman F, Rönnblom A, Sangfelt P, Wanders A, Eriksson BM, Bondeson K. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study (.). *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1075-1080 [PMID: 27142339 DOI: 10.3109/00365521.2016.1156154]
11 do Carmo AM, Santos FM, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Frota CS, Gomes FU, Leite AZ, Pannuti CS, Boas LS, Teixeira MG, Sipahi AM. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity. *PLoS One* 2014; 9: e111574 [PMID: 25387236 DOI: 10.1371/journal.pone.0111574]
12 Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-2142 [PMID: 11467645]
13 Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014; 61: 517-522 [PMID: 25453330 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.10.009]
14 李甜甜, 吕宗舜, 王邦茂, 张洁. 难治性溃疡性结肠炎与巨细胞病毒的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1174-1177
15 Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, Sandridge M, Miller MB. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1053-1058 [PMID: 20165976 DOI: 10.1007/s10620-010-1146-0]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3319

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3319-3324
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素

刘申坤, 彭 红

刘申坤, 彭红, 天津市第二医院内分泌科 天津市 300141

刘申坤, 主治医师, 主要从事内分泌常见病及其合并症方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由刘申坤与彭红完成; 写作由刘申坤完成.

通讯作者: 刘申坤, 主治医师, 300141, 天津市河北区中山路296号, 天津市第二医院内分泌科. tjliushenkun@163.com

收稿日期: 2016-06-28
修回日期: 2016-07-07
接受日期: 2016-07-11
在线出版日期: 2016-07-28

Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Shen-Kun Liu, Hong Peng

Shen-Kun Liu, Hong Peng, Department of Endocrinology, the Second Hospital of Tianjin City, Tianjin 300141, China

Correspondence to: Shen-Kun Liu, Attending Physician, Department of Endocrinology, the Second Hospital of Tianjin City, 296 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300141, China. tjliushenkun@163.com

Received: 2016-06-28
Revised: 2016-07-07
Accepted: 2016-07-11
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To analyze the risk factors for reflux esophagitis (RE) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS: From January 2013 to January 2016, 92 patients with T2DM were chosen as study subjects, and they were divided into an RE group and a non-RE group based on endoscopic findings. Baseline data, blood biochemistry, autonomic nervous function and gastric emptying were compared between the two groups. The risk factors for RE were analyzed.

RESULTS: Of the 92 patients included, 35 (38.04%) were diagnosed with RE. Disease duration, special eating habits, usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), serum hormone, rate of autonomic nervous dysfunction and rate of gastric emptying dysfunction were significantly different between RE and non-RE patients ($P < 0.05$). Special eating habits, usage of NSAIDs, FPG, HbA1c, high gastrin and motilin levels, autonomic nervous dysfunction and gastric emptying dysfunction were risk factors for RE in T2DM patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: T2DM combined with RE is related to multiple factors. Controlling blood glucose, correcting bad habits and avoiding using gastric esophageal mucosa-stimulating agents can help prevent the occurrence of RE in elderly T2DM patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus; Reflux esophagitis; Risk factors

Liu SK, Peng H. Risk factors for reflux esophagitis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3319-3324 URL:

背景资料
非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见合并症, 非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)属于NAFLD的一类, 若得不到及时干预可进展为肝纤维化、肝硬化并最终导致肝衰竭, 因此对高危人群的早期筛查及干预具有重要意义. NASH的诊断需要临床与病理相结合, 由肝活检证实存在肝脂肪变性伴炎症及肝损伤, 但该检查具有创伤性, 相比之下, 无创性检查更易被患者接受, 腹部超声是临床上常用的辅助检查, 具有简便、无创的优点, 较适合应用于NAFLD患者的早期定性筛查及治疗评估.

同行评议者
王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院; 崔彦, 主任医师, 中国人民解放军第306医院普通外科

http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3319

摘要

目的: 分析老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者合并反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的危险因素.

方法: 选取2013-01/2016-01天津市第二医院收治的92例T2DM患者作为研究对象, 所有患者均经过内镜检查确诊是否存在RE. 比较RE患者及非RE患者的基线资料、血生化检查结果、自主神经功能及胃排空, 分析T2DM合并RE的危险因素.

结果: 92例患者中35例(38.04%)患者合并RE. RE及非RE患者的病程、特殊饮食习惯、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血清激素、自主神经功能障碍及胃排空障碍的发生率具有统计学差异(P<0.05). 特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍与RE发生具有显著相关性(P<0.05).

结论: T2DM合并RE的与多种因素有关. 积极控制血糖、纠正不良生活习惯及慎用对胃食管黏膜有刺激作用的药物对RE预防具有重要意义.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2型糖尿病; 反流性食管炎; 危险因素

核心提示: 常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH). 本次研究中, 与NASH患者与单纯性脂肪肝患者的超声量化检查结果的具有明显差异, 40例(90.91%)NASH超声诊断呈中重度, 明显高于单纯性脂肪肝患者(40.32%), 且NASH与超声量化检查结果具有显著相关性, 因此超声量化检查对NASH诊断及鉴别中具有提示意义.

刘申坤, 彭红. 老年2型糖尿病患者合并反流性食管炎的危险因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3319-3324 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3319

研发前沿
肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法. 腹部超声检查具有快速、无创及可反复操作的优点, 在肝脏疾病的诊断中应用较为广泛. 但普通超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH, 随着超声诊断技术的发展, 量化检查成为可能. 本次研究旨在分析超声量化检查对NASH的诊断价值.

相关报道
肝穿刺活检是NASH诊断的金标准, 因其有创性很难作为筛查的有效方法. 当甘油三酯含量超过肝脏湿重的5%时, 常规超声检查可发现肝脏在超声图像上表现为“明亮肝”, 据此可对NAFLD患者进行定性诊断, 研究表明常规超声诊断脂肪肝的敏感度为60%-94%, 特异度为84%-95%, 腹部超声筛查肝脏病变的价值较高. 但常规超声无法鉴别单纯性脂肪肝及NASH.

0 引言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最常见的内分泌疾病, 随着生活水平逐渐升高和饮食改变, T2DM的发病率逐年升高, 患者以老年人为主. 老年患者基础状态较差, 常合并有多重并发症[1]. 糖尿病胃肠病变十分常见, 糖尿病胃肠病可见于3/4以上的糖尿病患者, 且病变可发生在从食管至直肠的消化道的各个部分, 临床表现多样, 给患者带来不同程度的不适和痛苦[2]. 食管反流病是胃十二指肠内容物反流入食管引起的不适症状和/或并发症的一种, 包括反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病和Barrett食管. 近些年来, DM合并RE的发生率呈现上升趋势, 二者之间的相关性引起临床上的广泛关注, 但目前关于T2DM合并RE危险因素的报道较少[3,4]. 本次研究旨在分析老年T2DM患者合并RE的危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-01天津市第二医院收治的92例T2DM患者作为研究对象, 其中男性57例, 女性35例, 患者年龄61-79岁, 平均68.4岁±7.1岁, 病程2-17年, 平均8.2年±5.7年. 所有患者均符合以下标准: (1)所有患者均符合1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的T2DM诊断标准[5]; (2)患者均接受胃镜检查, 诊断是否有RE. 排除因误食造成的化学性、物理性食管炎等理化因素造成的食管黏膜损害, 排除具有消化性溃疡、食管裂孔疝、胃肠道肿瘤的患者, 排除有腹部外伤或手术史的患者; (3)排除具有精神神经系统疾病的患者, 排除不能配合完成检查的患者, 所有患者均自愿参与本次研究, 符合医学伦理学原则. 利多卡因气雾剂(商品名: 利舒卡, 生产单位: 上海信谊药厂有限公司, 批号: 20121207).

1.2 方法

1.2.1 内镜检查: 所有患者于检查前禁食禁水8 h, 术前15 min用利多卡因气雾剂麻醉, 每1-2 min 1次, 共2-3次. 采用GIF-Q260J奥林巴斯电子胃镜, 检查过程中患者采左侧卧姿, 双腿微曲. 当医师把胃镜由受检者口中所含的塑胶器伸入时, 叮嘱患者全身放松, 稍做吞咽动作, 使

胃镜顺利通过喉咙进入食道, 观察患者食管-胃黏膜形态. RE诊断标准参照《反流性食管炎诊断及治疗指南(2003)》[6], 将患者根据内镜检查结果分为RE组及非RE组.

1.2.2 临床资料收集: (1)基线资料: 记录患者性别、年龄及糖尿病病程. 所有患者均在清晨空腹状态下使用天津市第二医院标准体重计测量体质量(kg), 测量身高(m)并计算患者的身体质量指数(body mass index, BMI), BMI≥28 kg/m^{2}为肥胖[7]. 记录患者生活习惯, 包括烟酒史、特殊饮食习惯(如经常饮浓茶/咖啡、进食过热、过冷、过快或进食后平躺等), 是否服用非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)等, 应用降糖药种类(双胍类、α-糖苷酶抑制剂药物胃肠道反应较明显); (2)血生化检查: 所有患者均于清晨抽取空腹血5 mL置于抗凝试管中, 血液生化学检测由天津市第二医院检验科完成, 记录患者的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平; 记录患者血脂代谢水平, 包括血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein chol-esterol, HDL-C). 患者血胰岛素、胃动素、胃泌素及胰高血糖素水平采用放射免疫法, 试剂盒由上海研生实业有限公司提供; (3)自主神经功能检查: 所有患者分别于卧位、立位测量肱动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)改变, ≥30 mmHg为神经功能异常; (4)胃排空试验: 患者实验前禁食10 h, 早晨7点于15 min内进完标准餐, 随即服用装有10根钡条的胶囊(上海红星胶丸有限公司). 进食后1, 2, 4, 6 h采用X线检查并记录不同时刻胃内的钡条数量, 6 h内仍有钡条在胃内为胃排空障碍.

统计学处理 对文中所得数据进行统计学处理, 采用SPSS13.0软件进行分析, 计数资料比较采用χ^2检验; 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用t检验, T2DM合并RE的危险因素分析采用Logistic多元回顾分析, P<0.05表示具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 92例患者中35例(38.04%)患者合并RE. RE组及非RE患者的年龄、性别、肥胖、烟酒史的差异无统计学意义(P>0.05), 两组病程、特殊饮食习惯、NSAIDs应用及糖尿病药物应用的差异具有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 两组患者血生化检查、自主神经功能及胃排空检查结果比较 RE及非RE组患者的FPG、HbA1c、空腹胰岛素、胃泌素、胃动素及胰高血糖素水平差异具有统计学意义(P<0.05), 患者血脂水平差异无统计学意义(P>0.05)(表2). 两组患者自主神经功能异常及胃排空障碍发生率的差异具有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.3 T2DM合并RE危险因素的多元回归分析 根据两组患者临床资料比较结果筛选T2DM合并RE的危险因素并进行Logistic多元回归分析: 特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍与RE发生具有显著相关性(P<0.05)(表4).

3 讨论

糖尿病是一种严重影响生活质量, 能够引起多种并发症的疾病, 目前在世界范围内的发病趋势呈上升趋势. 胃内容物(包括十二指肠)反流入食管产生症状或并发症称为胃食管反流病. 反流性食管炎是由于胃与食管交界处抗反流屏障功能障碍而导致的胃或十二指肠内容物反流入食管, 引起食管组织黏膜损害, 临床上常表现为反酸、烧心、胸骨后疼痛等症状, 严重影响患者生活质量[8]. 糖尿病患者常合并胃、食管运动功能障碍, 其中部分患者可合并反流性食管炎[9], 本次研究旨在分析T2DM合并RE的危险因素.

研究中, 与未发生RE的患者相比, RE患者的病程显著延长, 具有特殊饮食习惯及服用NSAIDs的患者比例明显增高, 两组患者的糖尿病药物的应用存在显著差异, RE患者的胰岛素及类似物药物应用比例高于非RE患者, 其原因可能是随着糖尿病病程的延长, 患者胰岛β细胞分泌功能下降, 患者血胰岛素水平下降, 需要进行胰岛素的替代治疗. 两组患者的空腹血糖及HbA1c的差异具有统计学差异, RE患者的血糖控制不良. 既往研究发现, 随着病程延长, 患者RE的发生率逐渐升高[10], 但本次

创新盘点

本次研究中分析了是肝脏的超声定量检查与肝脏炎症的相关性, 研究中, 单纯性脂肪肝及NASH患者的超声定量检查结果具有显著差异, 且Logistic多因素分析显示超声定量检查结果与NASH具有相关性, 影像学检查结果高级对NASH的诊断具有提示意义, 具有提示意义尽管少数NASH患者的检查结果可能呈低级别, 但结合其他血生化检查结果指标可以增强其筛查. 研究中并未用超声检查作为鉴别单纯性脂肪肝及NASH, 主要关注的是超声量化检查对NASH提示意义.

应用要点

超声定量检查结果与NASH具有相关性, 影像学检查结果高级对NASH的诊断具有提示意义, 具有提示意义尽管少数NASH患者的检查结果可能呈低级别, 但结合其他血生化检查结果指标可以增强其筛查. 尽管腹部超声量化检查不能取代病理检查对NASH及单纯性脂肪肝进行诊断及鉴别, 但结合其他的指标(血糖、血脂及肝功能检查指标), 腹部超声在糖尿病患者合并非酒精性肝炎的筛查中具有应用价值.

表 1　两组患者基线资料比较 *n*(%)

项目	RE组	非RE组	*t*/χ^2值	*P*值
年龄(岁)	69.2 ± 5.3	67.9 ± 6.0	0.049	>0.05
病程(年)	11.4 ± 4.6	7.2 ± 2.5	3.874	<0.05
男/女	21/14	36/21	0.089	>0.05
肥胖	15(42.86)	16(28.07)	1.724	>0.05
烟酒史	12(34.29)	11(19.30)	2.601	>0.05
特殊饮食习惯	19(54.29)	16(28.07)	6.132	<0.05
应用NASIDs	12(34.29)	7(12.28)	6.411	<0.05
胰岛素促泌剂	4(11.43)	24(42.11)	7.193	<0.05
双胍类	8(22.86)	12(21.05)		
α-糖苷酶抑制剂	7(20.00)	11(19.30)		
噻唑烷二酮类	6(17.14)	8(19.30)		
胰岛素及其类似物	10(28.57)	2(3.51)	–	–

RE: 反流性食管炎; NSAIDs: 非甾体抗炎药.

表 2　两组患者血生化检查结果比较 (mean ± SD)

项目	RE组	非RE组	*t*值	*P*值
FPG(mmol/L)	8.31 ± 0.58	7.62 ± 0.45	3.192	<0.05
HbA1c(%)	8.12 ± 0.24	6.59 ± 0.35	7.569	<0.05
TC(mmol/L)	4.92 ± 0.13	4.88 ± 0.21	1.024	>0.05
TG(mmol/L)	1.49 ± 0.09	1.44 ± 0.12	0.927	>0.05
LDL-C(mmol/L)	2.69 ± 0.17	2.61 ± 0.21	0.577	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.01 ± 0.14	1.08 ± 0.18	0.845	>0.05
胰岛素(μU/mL)	7.21 ± 1.04	11.42 ± 0.85	5.084	<0.05
胃泌素(ng/L)	357.82 ± 14.01	88.13 ± 35.12	4.174	<0.05
胃动素(ng/L)	409.12 ± 47.24	174.28 ± 56.13	7.188	<0.05
胰高血糖素(ng/L)	264.17 ± 87.84	159.84 ± 47.16	5.925	<0.05

RE: 反流性食管炎; FPG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇.

表 3　患者自主神经功能及胃排空检查 *n*(%)

分组	自主神经功能异常	胃排空障碍
RE组	21(60.00)	19(54.29)
非RE组	14(24.56)	15(26.32)
χ^2值	8.551	5.728
*P*值	<0.05	<0.05

RE: 反流性食管炎.

研究中病程与T2DM合并RE无明显相关性. 血糖控制不良、NSAIDs应用及特殊饮食习惯是T2DM合并RE的危险因素. 周旭萍等[11]的研究发现T2DM患者的血糖控制情况可以明显影响RE的治疗有效性及严重程度, 血糖控制不佳患者并发症的发生率明显升高, 提示积极控制血糖对患者RE的预防及治疗具有重要意义. 老年糖尿病常合并有多种躯体性疾病, 部分患者需要口服阿司匹林等药物预防心血管并发症, 但上述药物的长期应用可以诱发胃食管反流及食管黏膜等损害, 增加RE的发生风险[12]. 日常不良的饮食习惯是诱发RE的重要因素: 大量饮浓茶或咖啡可以刺激胃酸分泌; 餐后平卧造成腹压及胃压上升, 增加胃内容物逆流的机会; 进食过快使食物难以消化, 胃排空延迟, 增加胃食管反流的发生风险[13].

自主神经功能异常、胃排空障碍及胃肠道激素分泌增加与T2DM合并RE的密切相关. 自主神经病变是糖尿病的常见并发症, 可以累

表 4 T2DM合并RE危险因素的Logistic分析

因素	β	Wald值	*P*值	OR(95%CI)
病程	1.098	0.132	0.069	1.698(0.931–3.186)
特殊饮食习惯	0.176	0.112	0.049	1.971(0.975–3.489)
NSAIDs	0.198	0.083	0.029	2.752(1.152–4.688)
糖尿病药物	0.291	0.079	0.135	1.154(0.884–1.571)
FPG	0.174	0.102	0.045	2.217(1.019–4.876)
HbA1c	0.097	0.127	0.012	2.971(1.165–4.724)
胰岛素	1.125	0.145	0.074	0.985(0.475–1.794)
胃泌素	0.224	0.111	0.048	2.175(1.874–5.817)
胃动素	0.178	0.145	0.041	2.245(1.752–4.812)
胰高血糖素	0.873	0.124	0.065	1.017(0.672–1.576)
自主神经功能异常	0.872	0.097	0.039	2.598(1.147–4.790)
胃排空障碍	0.817	0.094	0.038	2.610(1.514–5.127)

T2DM: 2型糖尿病; RE: 反流性食管; NSAIDs: 非甾体抗炎药; HbA1c: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖.

名词解释

超声量化检查: 即利用超声检查对脂肪肝进行分级. 肝区近场回升弥漫性增强, 远场回声逐渐衰减; 肝内管道结构不清; 肝脏轻度肿大, 边缘角钝; 彩色超声多普勒显示肝内彩色血流信号减少或不易显示, 血管走向真长; 肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整. 符合第一项及二至四项任意一项为轻度; 具备第一项及二至四项两项为中度; 具备第一项及二至四项两项及第五项为重度.

及全身各个系统, 累及消化系统可以影响食管蠕动及胃排空. 糖尿病患者食管常呈普遍性扩张, 患者存在原发性蠕动减少和缺乏, 非蠕动性收缩增加, 食管排空延迟, 部分患者食管下方括约肌压力降低; 糖尿病自主神经病变还可以导致胃排空延迟, 蠕动波减少或缺乏, 甚至发生逆蠕动, 患者出现胃食管反流, 进展为RE[14,15]. 糖尿病患者常存在微血管病变, 局部缺血、神经营养障碍, 胃肠道平滑肌变性, 正常舒缩功能障碍[16]. 胃肠道激素在消化道内分布广泛, 对胃肠运动具有重要的调节作用, 糖尿病患者的胃肠激素发生明显变化, 本次研究中, 与非RE患者相比, RE患者胃动素、胃泌素水平明显升高. 胃动素是调节胃肠运动的主要激素, 能选择性引起消化间期以移行复合运动III相的强烈收缩, 促进胃排空. RE患者胃排空延迟导致胃潴留, 胃壁持续扩张及松弛, 胃动素分泌增加, 食物中脂肪及蛋白质对胃动素的分泌具有刺激作用, 患者的胃动素水平升高; 同时患者血糖升高可以降低胃内平滑肌对胃动素的反应性, 故胃动素水平的升高是T2DM合并RE的危险因素[17,18]. 伴有神经病变的T2DM患者的胃泌素水平显著升高, 胃泌素可以抑制胃壁自发性及胃动素诱导的活动, 抑制胃肠蠕动, 引起胃电节律紊乱, 影响胃排空[19]. 胰高血糖素不仅可以抑制胰岛素的分泌, 还可以降低胃动力, 阻碍胃排空. RE患者胰高血糖素水平显著升高, 但胰高血糖素与RE发生无明显相关性[20].

总之, 特殊饮食习惯、NSAIDs、FPG、HbA1c、高胃泌素、胃动素、自主神经功能异常及胃排空障碍是T2DM合并RE的危险因素. 积极控制血糖对T2DM合并RE具有重要意义, 同时临床上应重视RE的预防工作, 纠正不良生活习惯, 并慎用对胃食管黏膜有刺激作用的药物.

4 参考文献

1 Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167 [PMID: 14578255 DOI: 10.2337/diacare.26.11.3160]

2 瞿国强, 胡宏艳, 李安, 郭金芝, 梁先发, 汤胜军, 龙翔, 钱立康, 程雪霞, 曹彬. 胃食管反流病患者生活质量调查187例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 834-838

3 翟春颖, 邢玉静. 胃食管反流病与2型糖尿病及其并发症的相关性研究. 中国医刊 2014; 49: 45-46

4 周旭萍, 刘尚忠. 老年糖尿病合并胃食管反流患者的临床观察. 中国糖尿病杂志 2015; 23: 251-253

5 郭立新. 无创筛查糖尿病的方法. 中华糖尿病杂志 2013; 5: 268-269

6 中华医学会消化内镜学分会. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年). 中华消化内镜杂志 2004; 21: 221-222

7 何英剑, 陶秋山, 李晓婷, 孙凤, 詹思延. 性别、年龄对成人BMI超重与肥胖诊断标准影响. 中国公共卫生 2009; 25: 441-443

8 向旭. 胃肠激素与糖尿病并发胃食管反流病. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 823-825

9 向旭, 朱妍, 朱海杭. 糖尿病与胃食管反流病临床流行病学研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 292-295

10 王颖, 史云菊, 燕树勋, 李桓, 潘延, 林艳杰. 泮托拉唑联合伊托必利治疗2型糖尿病合并反流性食管炎

同行评价

本文研究设计较为合理, 切合临床实践, 结论对临床治疗具有一定的指导意义.

疗效观察. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 35-36
11 周旭萍, 何荣海, 全红, 钟义春, 周樱, 王剑美, 徐湘华. 老年2型糖尿病患者反流性食管炎临床特点和疗效的影响因素. 胃肠病学 2014; 19: 730-733
12 周文武, 吴华勇, 邹多武. 胃食管反流病相关因素研究. 中国医师杂志 2013; 15: 729-731
13 韩佰花, 李玉琴, 唐彤宇. 老年人胃食管反流病的研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 5211-5214
14 赫广玉, 刘玉佳, 谢晓娜, 李梅, 王桂侠. 糖尿病自主神经病变-胃轻瘫发病机制及诊治研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2987-2990
15 严晋, 卜平. 糖尿病患者消化道自主神经病变研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 478-480
16 何莉莉. 厄贝沙坦对糖尿病胃轻瘫大鼠瘦素及胃微血管病变的影响. 石家庄: 河北医科大学, 2014
17 李九文, 吕娜. 2型糖尿病胃动力变化及枸橼酸莫沙必利对糖尿病胃轻瘫患者的疗效. 重庆医学 2014; 43: 840-842
18 刘云, 孙岩, 薛绮萍, 李建民. 糖尿病胃轻瘫的诊断及发病机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 290-293
19 薛蓬. 2型糖尿病伴胃动力液体排空功能障碍患者胃黏膜组织胃泌素、生长激素和神经降压素的临床观察. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 924-926
20 李雪梅, 魏良洲, 田字彬, 王利华, 丁雪丽, 苗瑛晖. 胰高血糖素样肽-1对糖尿病大鼠胃排空的非受体通路的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 279-282

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^{H}, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i21.3325

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): 3325-3328
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点

蒋远洪, 傅 萍, 邹鲜容

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容, 自贡市第五人民医院胃镜室 四川省自贡市 643000

蒋远洪, 副主任医师, 主要从事消化内科方面的研究.

基金项目: 2014年度全市卫生系统科研立项课题基金资助项目.

作者贡献分布: 蒋远洪与傅萍对此文所作贡献均等; 此课题由蒋远洪与傅萍设计; 研究过程与数据分析由蒋远洪、傅萍及邹鲜容操作完成; 研究所用试剂及分析工具由蒋远洪提供; 本论文写作由蒋远洪与傅萍完成.

通讯作者: 蒋远洪, 副主任医师, 643000, 四川省自贡市贡井区青杠林138号, 自贡市第五人民医院胃镜室.
jyg2006yj@163.com
电话: 0813-5532106

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-09
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-07-28

Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication

Yuan-Hong Jiang, Ping Fu, Xian-Rong Zou

Yuan-Hong Jiang, Ping Fu, Xian-Rong Zou, Department of Gastroscopy, the Fifth People's Hospital of Zigong City, Zigong 643000, Sichuan Province, China

Supported by: 2014 Health System Research Project of Zigong City.

Correspondence to: Yuan-Hong Jiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroscopy, the Fifth People's Hospital of Zigong City, 138 Qingganglin, Gongjing District, Zigong 643000, Sichuan Province, China. jyg2006yj@163.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-09
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-07-28

Abstract

AIM: To investigate the gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication.

METHODS: Sixty schizophrenics with digestive diseases treated at our hospital were divided randomly and equally into two groups according to medication course (group A: < 0.5 year; group C (> 1 year). Diabetes or high blood pressure patients taking long-term medication were included as controls (group B). All patients underwent painless gastroscopy and examination of fasting serum gastrin.

RESULTS: The rates of bile reflux gastritis and gastric stasis were significantly higher in group C (34.37% and 30.21%, respectively) than in groups A and B ($P < 0.05$). The level of serum gastrin was significantly lower in group C than in groups A and B (78.43 pg/mL ± 10.68 pg/mL *vs* 88.72 pg/mL ± 11.35 pg/mL, 90.14 pg/mL ± 9.57 pg/mL; $P < 0.05$).

CONCLUSION: Schizophrenics taking long-term medication tend to develop bile reflux gastritis, gastric stasis and lowered serum gastrin.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Schizophrenia; Gastrin; Endoscopic imaging

背景资料
人们常关注糖尿病和高血压的胃镜特点和胃泌素特点属于热点, 但服药精神分裂症患者的胃镜特点和胃泌素特点研究是盲区, 可以通过研究服药精神分裂症患者内镜成像及血清胃泌素特点来指导临床诊治.

同行评议者
刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科

创新盘点
本文更进一步发现服药疗程也影响精神分裂症患者的胃镜和胃泌素特点.

Jiang YH, Fu P, Zou XR. Gastroscopic features and serum gastrin in schizophrenics taking long-term medication. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(21): 3325-3328 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3325.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3325

摘要

目的: 探讨精神分裂症患者长期服药后内镜下成像与血清胃泌素特点.

方法: 将自贡市第五人民医院精神科收治的60例有消化系统疾病的精神分裂患者按其服药疗程分为A组和C组各30例, 自贡市第五人民医院综合科收治的长期服药的30例糖尿病或高血压患者分为B组. 分别对其进行无痛胃镜检查和空腹血清胃泌素检测.

结果: C组胆汁反流性胃炎、胃潴留34.37%和30.21%明显高于A、B组(P<0.05), 差异有显著性. C组血清胃泌素明显低于A组与B组(78.43 pg/mL±10.68 pg/mL *vs* 88.72 pg/mL±11.35 pg/mL, 90.14 pg/mL±9.57 pg/mL)(P<0.05), 差异有显著性.

结论: 精神分裂症患者长期服药后易发生胆汁反流性胃炎、胃潴留, 血清胃泌素降低.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 精神分裂症; 胃泌素; 内镜成像

核心提示: 胃镜可以为消化系统疾病诊断和治疗提供帮助, 胃泌素可以影响胃酸的分泌和胃肠黏膜再生及增生, 与消化系统疾病形成有关, 那么特殊疾患者群胃镜诊断和胃泌素测值有何特点是亟待研究的问题.

蒋远洪, 傅萍, 邹鲜容. 长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素特点. 世界华人消化杂志 2016; 24(21): 3325-3328 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i21/3325.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i21.3325

应用要点
无痛胃镜检查可指导精神科医师使用消化科药物. 监测长期服药精神分裂症患者血清胃泌素高低, 可以决定患者是否必须胃镜检查, 或及早发现恶性病变.

0 引言

因为精神分裂症患者属于特殊弱势人群, 无痛胃镜及胃泌素特殊检查项目在这类人群中还没有常规开展. 如果能够了解服药精神分裂症患者内镜成像及血清胃泌素特点, 通过检测以上2种项目或其中一种项目. 用于指导精神科医师选用消化科药物; 或者用于监测消化系统疾病的性质、恶性程度、预后及降低患者的检查费用, 或许有着重要的积极意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择三甲医院精神科2014-07/2014-12有消化系统疾病的精神分裂症住院患者60例, 按照其服药疗程分为A组短期和C组长期各30例, 按照既往有过胃镜检查均示慢性非萎缩性胃炎, 无其他消化系统疾病并存; 两组按照两两配对原则使用同一药品、同一剂量为一对, A组和C组间使用药物为功能和作用机制相似的同一类药品; 服药疗程为A组0-0.5年、C组1年以上; 同时在这家三甲医院综合科选择患受大家公认关注度高、已经有所研究、数据容易取得的患有糖尿病或高血压30例, 长期服药1年以上且有消化系统疾病为B组, 除外服药前有消化系统疾病病例. 入选病例性别组成有男59例, 女31例, 平均年龄41.32岁±10.71岁, 平均服药疗程11.41年±6.82年.

1.2 方法 入选病例出现消化道症状经主管医师向患者及家属签署知情同意书后, 采用OLYMPUS CV-260SL胃镜行无痛胃镜检查. 采用深圳新产业的全自动生化发光分析仪MAGLUM4000仪器; 使用化学发光法定量检测血清胃泌素, 胃泌素检测试剂盒由北京百奥莱博生物科技有限公司提供, 按照试剂盒说明书进行操作. 观察各组患者内镜下成像、空腹血清胃泌素的检查结果.

统计学处理 采用SPSS18.0软件分析系统处理结果, 组间计数资料比较采用χ^2检验; 计量资料比较采用t检验; 检验水准α = 0.05, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

C组胆汁反流性胃炎、胃潴留明显高于A组和B组, 反流性胃炎: (34.37% *vs* 26.67%, 27.91%)、胃潴留(30.21% *vs* 25.56%, 25.58%). C组溃疡、肿瘤性疾病明显低于A组和B组, 溃疡(11.46% *vs* 17.77%, 19.77%)、肿瘤性疾病(3.13% *vs* 6.67%, 5.81%)(χ^2 = 9.48, P<0.05), 差异有统计学意义. C组胃泌素明显低于A组和B组(78.43 pg/mL±10.68 pg/mL *vs* 88.72 pg/mL±11.35 pg/mL, 90.14 pg/mL±9.57 pg/mL), (t = 8.65, P<0.05), 差异有统计学意义(表1).

3 讨论

以前认为胃泌素主要由胃窦、十二指肠G细

表 1　各组间内镜下成像检查及空腹血清胃泌素检测结果比较 [n = 30, n(%)]

项目	A组	B组	C组	χ^2/t值	P值
内镜检查结果				χ^2 = 9.48	<0.05
溃疡	16(17.77)	17(19.77)	11(11.46)[ac]		
肿瘤	6(6.67)	5(5.81)	3(3.13)[ac]		
息肉	8(8.89)	6(6.98)	7(7.29)		
糜烂性胃炎	13(14.44)	12(13.95)	13(13.54)		
胆汁反流性胃炎	24(26.67)	24(27.91)	33(34.37)[ac]		
胃潴留	23(25.56)	22(25.58)	29(30.21)[ac]		
血清胃泌素检测结果(pg/mL)	88.72 ± 11.35	90.14 ± 9.57	78.43 ± 10.68[ac]	t = 8.65	<0.05

[a]P<0.05 *vs* A组; [c]P<0.05 *vs* B组.

名词解释

胃潴留: 或称胃排空延迟, 是指胃内容物积贮而未及时排空. 凡呕吐出4-6 h以前摄入的食物, 或空腹8 h以上, 胃内残留量>200 mL者, 表示有胃潴留存在.

胞分泌的胃肠激素, 具有促进盐酸分泌和营养胃肠黏膜作用, 从而影响胃酸的分泌和胃肠黏膜再生及增生[1,2]. 目前研究发现胃泌素广泛存在于消化道, 甚至消化器官如胰腺外分泌细胞分泌胃泌素肽促进胃泌素瘤的发生, 是迄今为止发现胃泌素含量最高的来源[3,4]. 胃泌素不仅与胃泌素瘤有关, 还与消化道炎症、出血、溃疡、肿瘤、息肉形成有关. 如Han等[5]通过慢性萎缩性胃炎、慢性非萎缩性胃炎、胆汁反流性胃炎、糜烂性胃炎, 发现胃泌素有增多或减少的趋势, 静脉曲张出血和非静脉曲张出血与正常人比较[6], 胃十二指肠溃疡及溃疡性结肠炎与正常人比较[7,8], 胃癌、食道癌、大肠癌、息肉、不典型增生与正常人比较[9-11], 胃泌素都有明显升高; 同时发现恶性程度越高、转移越广泛, 胃泌素水平越高. 研究[12,13]同样还发现大家广泛关注的糖尿病、高血压合并消化系统疾病时, 与正常人比较, 胃泌素水平也有所升高. 但是作为特殊弱势人群的精神分裂症患者, 胃泌素在这类人群中还没有过研究. 通过本研究发现B组长期服药糖尿病、高血压患者胃泌素明显高于C组(90.14 pg/mL±9.57 pg/mL *vs* 78.43 pg/mL±10.68 pg/mL, P<0.05), 与A组(88.72 pg/mL±11.35 pg/mL)短期服药精神分裂症患者胃泌素接近(P>0.05). 正如研究[14,15]常关注糖尿病和高血压服药能引起功能性胃潴留和器质性胃潴留(除外腔外压迫和肠系膜上动脉综合征所致), 本研究发现空腹8 h以上胃镜下胃内残留物>200 mL的B组胃潴留低于C组(25.58% *vs* 30.21%, P<0.05), 与A组25.56%接近(P>0.05). 与功能性胃潴留有关的B组胆汁反流性胃炎低于C组(27.91% *vs* 34.37%, P<0.05), 与A组26.67%接近(P>0.05); 而与器质性胃潴留有关的溃疡、肿瘤性疾病B组19.77%和5.81%高于C组11.46%和3.13%(P<0.05), 与A组17.77%和6.67%接近(P>0.05). 上述提示我们不能依据经常关注的容易取得的糖尿病和高血压的胃镜特点和胃泌素特点来推测服药精神分裂症患者的胃镜特点和胃泌素特点, 而不同疗程的服药精神分裂症患者的胃镜和胃泌素特点也有所不同, 需要区别对待; 即C组胆汁反流性胃炎、胃潴留所占比例较A、B组高, 血清胃泌素较低; 而A、B组溃疡、肿瘤所占比例较C组高, 血清胃泌素较高.

总之, 了解了长期服药精神分裂症患者内镜成像以胆汁反流性胃炎、胃潴留为主, 可用于指导精神科医师使用消化科药物. 以正常人群血清胃泌素为标准, 监测长期服药精神分裂症患者血清胃泌素高低, 可以决定患者是否需要胃镜检查, 从而减少检查费用或及早发现恶性病变.

诚然, 本研究是在样本较少条件下进行的, 所得出的结论不免有失偏颇, 还需要多中心、多层次研究来进一步验证.

4　参考文献

1 Kim BC, Jung SW, Kim JB, Han AR, Jang SI, Park SH, Lee MS, Yoon JH, Baik GH, Jang HJ, Kim JH, Kim HS, Shin MK, Kim JW, Kim HY. Serum gastrin levels in different stages of distal gastric carcinogenesis: is there a role for serum gastrin in tumor growth? *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 611-618 [PMID: 25599769 DOI: 10.5152/tjg.2014.8131]

2 Kasajima A, Fujishima F, Morikawa T, Kawasaki S, Konosu-Fukaya S, Shibahara Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iijima K, Koike T, Watanabe M, Shibata C, Sasano H. G-cell hyperplasia of the stomach induces ECL-cell proliferation in the pyloric glands in a paracrinal manner. *Pathol Int*

同行评价

本文研究了长期服药精神分裂症患者内镜成像与血清胃泌素的特点, 为临床诊治提供依据, 具有一定的新颖性.

2015; 65: 259-263 [PMID: 25727368 DOI: 10.1111/pin.12276]

3 Pereira RT, Costa LS, Oliveira IR, Araújo JC, Aerts M, Vigliano FA, Rosa PV. Relative distribution of gastrin-, CCK-8-, NPY- and CGRP-immunoreactive cells in the digestive tract of dorado (Salminus brasiliensis). *Tissue Cell* 2015; 47: 123-131 [PMID: 25771084 DOI: 10.1016/j.tice.2015.01.009]

4 Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of Lactobacillus johnsonii No. 1088 has antibacterial activity, including that against Helicobacter pylori, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen* 2015; 4: 465-474 [PMID: 25771812 DOI: 10.1002/mbo3.252]

5 Han YM, Park JM, Kangwan N, Jeong M, Lee S, Cho JY, Ko WJ, Hahm KB. Role of proton pump inhibitors in preventing hypergastrinemia-associated carcinogenesis and in antagonizing the trophic effect of gastrin. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 159-167 [PMID: 25903947]

6 Kumar JD, Steele I, Moore AR, Murugesan SV, Rakonczay Z, Venglovecz V, Pritchard DM, Dimaline R, Tiszlavicz L, Varro A, Dockray GJ. Gastrin stimulates MMP-1 expression in gastric epithelial cells: putative role in gastric epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G78-G86 [PMID: 25977510 DOI: 10.1152/ajpgi.00084.2015]

7 de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, Lombard-Bohas C, Hammel P, Diebold MD, Couvelard A, Ruszniewski P, Cadiot G. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 682-689 [PMID: 25984844 DOI: 10.7326/M14-2132]

8 Zhang S, Mo F, Luo Z, Huang J, Sun C, Zhang R. Flavonoid Glycosides of Polygonum capitatum Protect against Inflammation Associated with Helicobacter pylori Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0126584 [PMID: 25993258 DOI: 10.1371/journal.pone.0126584]

9 Zhao X, Qian Y, Suo H, Du M, Li G, Liu Z, Li J. Preventive Effect of Lactobacillus fermentum Zhao on Activated Carbon-Induced Constipation in Mice. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo) 2015; 61: 131-137 [PMID: 26052143 DOI: 10.3177/jnsv.61.131]

10 Bonnavion R, Teinturier R, Jaafar R, Ripoche D, Leteurtre E, Chen YJ, Rehfeld JF, Lepinasse F, Hervieu V, Pattou F, Vantyghem MC, Scoazec JY, Bertolino P, Zhang CX. Islet Cells Serve as Cells of Origin of Pancreatic Gastrin-Positive Endocrine Tumors. *Mol Cell Biol* 2015; 35: 3274-3283 [PMID: 26169832 DOI: 10.1128/MCB.00302-15]

11 Fossmark R, Sagatun L, Nordrum IS, Sandvik AK, Waldum HL. Hypergastrinemia is associated with adenocarcinomas in the gastric corpus and shorter patient survival. *APMIS* 2015; 123: 509-514 [PMID: 25939315 DOI: 10.1111/apm.12380]

12 Guillem P, Vlaeminck-Guillem V. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis. *Endocrine* 2015; 49: 867-868 [PMID: 25957667 DOI: 10.1007/s12020-015-0617-7]

13 Skarbaliene J, Secher T, Jelsing J, Ansarullah TS, Billestrup N, Fosgerau K. The anti-diabetic effects of GLP-1-gastrin dual agonist ZP3022 in ZDF rats. *Peptides* 2015; 69: 47-55 [PMID: 25849341]

14 段淑杰, 林爱军, 李元元. 糖尿病致功能性幽门梗阻的治疗观察. 菏泽医学专科学校学报 2014; 24: 46

15 余玲莉, 曾维, 黄娟, 赵芸芸, 方傲华, 周金蔓. 胃潴留量与脑出血危重症病人预后的相关性研究. 肠外与肠内营养 2015; 15: 46-47

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年7月28日; 24(21): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

陈国忠 主任医师
广西中医学院第一附属医院消化内科

陈卫刚 教授 主任医师
新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

褚海波 主任医师
中国人民解放军第89医院普外中心

邓庆 副研究员
上海人类基因组研究中心功能基因组部

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理部

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

胡国清 教授
华中科技大学附属同济医院肿瘤科

季光 教授 主任医师
上海中医药大学脾胃病研究所

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

龙学颖 副主任医师
中南大学湘雅医院

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

孟繁杰 教授 主任医师
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙星 副教授 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院普外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭晓冬 教授
中国医科大学附属盛京医院

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王道荣 主任医师
江苏省苏北人民医院胃肠外科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王小众 教授
福建医科大学附属协和医院消化内科

吴杰 主任医师
武汉市中心医院消化科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

谢斌辉 主任医师
赣南医学院第一附属医院普外科

谢春娥 主任医师
北京中医药大学东方医院

谢会忠 教授 主任医师
海南省农垦总医院消化科

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

杨桦 教授
中国人民解放军第三军医大学新桥医院

杨江华 副教授
皖南医学院弋矶山医院感染科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

杨薇 副教授 副主任医师
北京大学肿瘤医院超声科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

殷正丰 教授
中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院

袁红霞 研究员
天津中医药大学

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张力为 主任医师
新疆医科大学第一附属医院胸外科

张淑坤 副研究员
南开医院急腹症研究所细胞及分子生物学实验室

张倜 主任医师
天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 副主任医师
中国人民解放军空军总医院普外科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

诸葛宇征 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科

邹小明 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普外二科



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 8 月 8 日　第 24 卷　第 22 期　(Volume 24 Number 22)



22/2016

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 22>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年八月八日 第二十四卷 第二十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
邹敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蕻教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年8月8日 第24卷 第22期 (总第534期)

述评

3329 胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展

谭煌英

3337 肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略

杨晓军

3347 问津非手术肿瘤患者肠功能障碍

李苏宜

3354 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用

张蕊, 刘文天

3362 MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制

周彤, 李利发

基础研究

3373 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子

临床研究

3381 HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云

文献综述

3391 肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展

卢君, 夏强, 龙喜带

3398 铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光

研究快报

3404 促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱

3410 “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞

临床经验

3417 空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用

王新国, 黄利华

3422 HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅

3428 覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼

3433 大肠息肉切除术后复发的相关高危因素

蒋元烨, 田继云, 曹勤

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3336 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3353 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3372 《世界华人消化杂志》正文要求
3397 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3409 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3421 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3427 《世界华人消化杂志》栏目设置
3432 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 谭煌英, 教授, 主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花东路2号, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科. 擅长消化系肿瘤、肺癌、乳腺癌的化疗及中药治疗. 主持及参加国家自然科学基金共5项. 2010年初开设国内首个胃肠胰腺神经内分泌肿瘤专病门诊, 开展胃神经内分泌肿瘤的多项检测, 提倡胃神经内分泌肿瘤的分型诊治, 对中药预防1型胃神经内分泌肿瘤复发, 进行了临床观察及机制研究. 参加多项神经内分泌肿瘤国际多中心临床试验. 目前为CSNET副组长, CNETS常委, 中日医院神经内分泌肿瘤MDT发起人及主要专家成员.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-08-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 22 August 8, 2016

EDITORIAL

3329 Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms

Tan HY

3337 Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Yang XJ

3347 Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients

Li SY

3354 Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease

Zhang R, Liu WT

3362 Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer

Zhou T, Li LF

BASIC RESEARCH

3373 Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation

Ruan MT, Jin SZ, Liu ZS, Zhang FF, Zhang CW, Han MZ

CLINICAL RESEARCH

3381 Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Jiang YY, Yang ZY

REVIEW

3391 Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update

Lu J, Xia Q, Long XD

3398 Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update

Shu XB, Zhang L, Huang J, Ji G

RAPID COMMUNICATION

3404 Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis

Wei Q, Cheng Y, Zhu WT, Lv XT, Ou K, Chen QP

3410 Effect of "Biao-Ben points association" electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats

Zhou HJ, Wang H, Shu Q, He WJ, Wang YY, Gao Y, Liang FX

CLINICAL PRACTICE

3417 Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis

Wang XG, Huang LH

3422 Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease

Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Meng DM

3428 Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Deng XJ, Zhang HW, Sun XG, Duan SJ, Xie WH, Liu Q

3433 High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps

Jiang YY, Tian JY, Cao Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 22 August 8, 2016

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Huang-Ying Tan, Professor, Chief Physician, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3329

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3329-3336
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展

谭煌英

谭煌英, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科 北京市 100029

谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系恶性肿瘤的诊断和中西医结合治疗, 尤其在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤方面, 具有丰富的诊治经验.

作者贡献分布: 本述评由谭煌英独立完成.

通讯作者: 谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100029, 北京市朝阳区樱花东路2号, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科. tanhuangying@263.net

收稿日期: 2016-04-18
修回日期: 2016-06-11
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-08-08

Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms

Huang-Ying Tan

Huang-Ying Tan, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Huang-Ying Tan, Professor, Chief Physician, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. tanhuangying@263.net

Received: 2016-04-18
Revised: 2016-06-11
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-08-08

Abstract

Gastric neuroendocrine neoplasms (g-NENs) are a group of heterogeneous tumors arising from endocrine cells in the stomach. Because of the low incidence, clinical misdiagnosis and mismanagement of g-NENs may occasionally occur. In this review, I summarize the epidemiology, pathology, tumor staging, clinical classification, diagnostic algorithm, treatment and prognosis of g-NENs, to explain the standard diagnosis and management, as well as the latest advances in g-NEN research. The author advocates the four-type classification of g-NENs, and emphasizes that type 1 g-NENs are a recurrent disease which needs long-term follow-up. Molecular mechanism of recurrence of and medical therapy for type 1 g-NENs are the future research direction for neuroendocrine neoplasms.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric neuroendocrine neoplasms; Clinical classification; Type 1; Diagnosis; Treatment

Tan HY. Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3329-3336 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3329

摘要

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤. 由于发病率低, 临床误诊误治时有发生. 本文从流行病学、病理诊断、肿瘤分期、临床分型、诊断流程、分型治疗及预后, 全面阐述了该病的诊断和治疗规范及研究进展. 本文使用g-NENs的四型分类法, 详述了1型g-NENs的诊断和多种治疗方法. 提出1型g-NENs属于复发性疾病, 需要长期内镜随访. 1型g-NENs复发的分子机制及相关药物治疗研究是神经内分泌肿瘤领域重要的研究方向.

背景资料
胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是一组异质性很强的恶性肿瘤, 同时又属于罕见疾病. 根据不同的病因和病理分级, g-NENs可分为4种不同的亚型, 不同临床亚型, 预后及治疗决策不同. 提高分型诊断意识, 可预防临床漏诊、误治.

同行评议者
华海清, 教授, 主任医师, 解放军第八一医院全军肿瘤中心肿瘤内三科; 霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科

研发前沿
本文系统介绍了g-NENs的分型诊断和治疗. 对1型胃NET的临床特点、诊治方法进行了重点阐述. 针对1型胃NET易复发问题, 通过药物或外科手术来抑制高胃泌素血症, 以及对抗胃泌素受体的新药研发, 仍是今后重要的研究方向.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃神经内分泌肿瘤; 临床分型; 1型; 诊断; 治疗

核心提示: 本文将胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)分为四型, 其中分化好的g-NENs分为1型、2型和3型, 分化差的神经内分泌癌属于第4型. 1型g-NENs患者预后好, 罕见转移, 但易复发, 治疗首选内镜下切除并长期随访.

谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3329-3336 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3329

0 引言

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤, 包括分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC). 大部分g-NENs发展缓慢, 病程长, 但有些g-NENs生长迅速, 类似于胃腺癌的发展进程[1]. g-NENs临床表现复杂多样, 其预后和治疗策略与临床亚型、病理分级、肿瘤分期等因素密切相关[2,3]. 由于低发病率及检测条件的限制, 目前多数医生对g-NENs的临床分型认识不足, 过度治疗或治疗不足时有发生, g-NENs规范化诊治有待进一步推进.

1 流行病学

美国SEER数据库显示1950-1969年g-NENs在所有神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)中占2.2%, 在2000-2007年升高至6%[4]. g-NENs的发病率不断上升, 与胃镜的广泛应用, 早期患者诊出率的提高有关[1]. 奥地利一项前瞻性研究, 收集2004-05/2005-04一年内新诊断的消化道神经内分泌肿瘤病例共285例, 年发病率为2.39/10万, 其中g-NENs占所有消化道神经内分泌肿瘤的23%[5]. 韩国一项回顾性研究[6], 收集2000-2009年十年间消化道神经内分泌肿瘤患者共4951例, g-NENs占14.6%, 胃为第二常见部位, 仅次于直肠. 阿根廷的研究结果表明, g-NENs占所有消化道NEN的6.9%[7]. 目前中国尚缺乏多中心前瞻性的g-NENs流行病学数据.

2 病理诊断标准

诊断g-NENs, 除了胃镜肉眼观察外, 组织病理学是必不可少的. 病理学诊断原则可参看NCCN神经内分泌肿瘤指南[8], 病理报告应包含肿瘤的分化和分级(核分裂像和Ki-67指数). 根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准[9], 分为NET G1、NET G2、NEC G3和MANEC. 其中NET G1和NET G2属于分化好的神经内分泌瘤, NEC G3属于分化差的神经内分泌癌, 包括小细胞癌和大细胞神经内分泌癌. 但近年来国内外学者发现有部分患者组织形态学分化良好, 但Ki-67达到G3(Ki-67超过20%, 一般不超过60%), 按目前WHO分类系统无法归类, 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)[10], 将这种情况命名为“高增殖活性的NET”, 以区别于NEC G3. 越来越多的证据[11-13]表明, 从病理上区分NET G3和NEC G3对临床治疗决策与预后判断非常重要, 与NEC G3相比, NET G3患者对铂类化疗不敏感, 而生存期更长.

3 肿瘤分期

肿瘤的分期是重要的预后因素, 胃NEN也不例外. 胃NEN的TNM分期系统最先由ENETS于2006年发布, 此后AJCC分期系统对胃NEN的TNM也有界定, 但两个分期系统在T定义上稍有不同[14,15](表1). 两个分期系统孰优孰劣尚无定论, 在临床研究中应注明分期系统.

4 临床分型

除了病理分级和肿瘤分期, g-NENs正确的临床分型非常重要. g-NENs不同分型, 其预后及治疗策略完全不同. 国内外对g-NENs的临床分型, 有三型分类法和四型分类法两种建议. 三型分类法将分化好的胃NET分为3型[2,16,17]: 1型(与慢性萎缩性胃炎相关)、2型(与胃泌素瘤/MEN-1相关)和3型(无相关疾病背景, 散发性). 1型和2型都有高胃泌素血症, 两者的主要区别在于1型胃NET患者胃酸缺乏, 而2型胃NET患者胃酸分泌过多. 分化良好的胃NET, 不伴有胃体萎缩性胃炎或胃泌素瘤, 血清胃泌

表 1　ENETS和AJCC对胃神经内分泌肿瘤T定义和分期系统

定义	ENETS TNM分期[14]			AJCC TNM分期[15]		
T定义						
Tx	原发肿瘤无法评估			原发肿瘤无法评估		
T0	无原发肿瘤证据			无原发肿瘤证据		
Tis	原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm)			原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm), 限于黏膜层		
T1	肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm			肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm		
T2	肿瘤侵及肌层或浆膜下层或大小>1 cm			肿瘤侵及肌层或大小>1 cm		
T3	肿瘤侵透浆膜			肿瘤侵及浆膜下层		
T4	肿瘤侵及邻近结构			肿瘤侵及浆膜或其他器官或邻近结构		
N定义						
Nx	区域淋巴结无法评估			区域淋巴结无法评估		
N0	无区域淋巴结转移			无区域淋巴结转移		
N1	区域淋巴结转移			区域淋巴结转移		
M定义						
Mx	远处转移无法评估			–		
M0	无远处转移			无远处转移		
M1	远处转移			远处转移		
分期定义	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
Ⅰ期	T1	N0	M0	T1	N0	M0
Ⅱa期	T2	N0	M0	T2	N0	M0
Ⅱb期	T3	N0	M0	T3	N0	M0
Ⅲa期	T4	N0	M0	T4	N0	M0
Ⅲb期	任何T	N1	M0	任何T	N1	M0
Ⅳ期	任何T	任何N	M1	任何T	任何N	M1

创新盘点

本文g-NENs四型分类法, 第3型并不包含胃神经内分泌癌G3, 与ENETS指南(2016版)g-NENs临床分型关于第3型的界定不同; 本文侧重讨论分化好的胃神经内分泌瘤诊治进展, 可结合国内胃神经内分泌癌研究的临床、基础报道.

素不高者属于第3型.

四型分类法, **是在三型分类的基础上, 将**分化差的胃神经内分泌癌(NEC G3)以及混合性腺神经内分泌癌(MANEC)归于**第4型**[18-22]. 我们认为四型分类法更实用, **涵盖了所有的胃NEN患者. 各型患者的临床病理特点不同,** 详见**“g-NENs的分型诊断和治疗”**[21].

5 诊断流程

5.1 胃镜检查及活检原则 通过胃镜仔细评估肿瘤以及背景胃黏膜对胃NEN的分型诊断非常重要. **肿瘤病灶取活检多块, 无肿瘤的胃底、**胃体、胃窦黏膜各取活检2块以上[23]. 对于直径>1 cm的肿瘤, **建议超声内镜以确定肿瘤侵**犯胃壁的深度及周围淋巴结的情况.

5.2 病理诊断 g-NENs病理诊断, **可参照NCCN**神经内分泌肿瘤指南及中国胃肠胰腺神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)**标准**[8,10]. 值得注意的是, **1型胃NEN患者, 镜下可出现胃底胃**体萎缩性胃炎、神经内分泌细胞增生、神经内分泌肿瘤, **胃窦部G细胞增生等多种表现**[24]. **1型和2型患者胃NET病理分级以NET G1为**主, **3型患者病理分级为NETG1或G2, 少数为**NETG3.

5.3 血清胃泌素和血清CgA 胃镜活检病理提示g-NENs以后, **首先要检测血清胃泌素.** 血清胃泌素升高者属于**1型或2型, 分化好的**g-NENs若血清胃泌素正常则属于**3型. 血清**CgA作为神经内分泌肿瘤的通用标志物, 对g-NENs患者的辅助诊断及病情监测有一定意义[25,26]. NSE在低分化的神经内分泌癌(4型患者)中可升高.

5.4 胃24 h pH监测 血清胃泌素升高的患者, 可考虑行胃24 h pH监测, **有利于进一步分型**[27]. 1型患者胃酸缺乏(pH>4), 2型患者胃酸分泌过多(pH<2), 3型患者胃酸分泌正常(pH<4). **临床**实践中, **2型患者可以通过典型的症状, 有胃泌**素瘤/MEN-1病史, **有时不做胃酸监测也可明**确分型.

5.5 其他化验 怀疑**1型g-NENs的患者, 可行胃**

应用要点
本文结合了作者的临床工作经验, 对各型g-NENs的临床病理特点及治疗预后进行了系统阐述, 对指导临床有实际的参考价值.

壁细胞抗体、内因子抗体、血清VitB12、甲状腺功能及抗体测定. 大约80%的1型患者壁细胞抗体阳性, 部分患者血清VitB12缺乏或伴贫血. 部分1型胃NET患者, 同时伴有自身免疫性甲状腺炎. 怀疑2型g-NENs, 除化验血清胃泌素和CgA外, 还应做垂体激素、甲状旁腺激素及血钙检测, 排查MEN-1.

5.6 临床症状 通过分析临床症状对分型诊断有一定帮助. 1型患者有的无症状, 若有症状者, 往往诉饭后饱胀, 嗳气, 多数便秘, 无反酸烧心. 2型患者有典型的卓-艾综合征: 常年的烧心反酸, 上腹疼痛, 有的患者还伴有腹泻. 服PPI能缓解, 停药后症状反复.

5.7 核医学检查 核医学影像在神经内分泌肿瘤诊治中具有重要作用. 包括生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)、^{68}Ga-DOTANOC PET/CT和^{18}F-FDG PET/CT检查. SRS和^{68}Ga-DOTANOC PET/CT均用于高分化的神经内分泌肿瘤, 后者敏感性更高[28]. 而^{18}F-FDG PET/CT用于低分化的神经内分泌癌(如4型患者)更为适宜[29].

6 分型治疗

6.1 1型胃NET 临床应重视g-NENs的临床分型, 不同分型胃NEN, 治疗原则不同. 1型胃NET是慢性(自身免疫性)萎缩性胃炎, 壁细胞破坏, 胃酸缺乏, 胃窦G细胞增生, 继发高胃泌素血症引起. 胃镜通常表现为胃底/体多发的、小的(<1-2 cm)、息肉样病灶. 其特点是胃内病灶发展缓慢, 复发常见, 但罕见转移, 患者总体预后良好[30,31].

对于1型胃NET患者的处理, 保守治疗(内镜下切除并随访)优先于外科手术已成共识指南[1]. 而对于内镜下切除的处理方式, 有主张对于胃内<1 cm的病灶进行内镜随访, 只对≥1 cm的病灶给予内镜下切除(内镜下黏膜剥离切除术或内镜黏膜下层剥离术); 也有主张内镜下钳除所有可见的小病灶, ≥0.5 cm的病灶内镜下切除[30,32]. 对于是采取积极的内镜下处理还是选择性的内镜切除(只切除较大的病灶)需要进一步的比较研究.

对于胃多发性、小病灶、内镜下无法切净的患者, 或内镜切除后反复复发者, 可考虑使用生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA), 其主要机制是降低血清胃泌素, 使肿瘤退缩, 减少复发[33]. SSA治疗1型胃NET应长期使用, 中断治疗疾病可复发[34]. 如何长期、间断用药, 以维持疗效, 降低费用及不良反应, 也是临床工作中需要探索的问题.

新药Netazepide是一种口服的胃泌素受体拮抗剂, 治疗8例1型多发性胃NET患者, 用药12 wk, 使肿瘤的数目和大小减少, 血清CgA正常, 但血清胃泌素没有变化, 该药耐受性良好[35,36]. Netazepide的二期临床研究进一步证实了疗效, 未来不久1型胃NET患者有望多一种药物治疗选择.

由于1型胃NET转移罕见(<5%), 外科手术仅用于胃内病灶侵及肌层, 或区域淋巴结转移, 或肝转移的病例[31]. 对于多发性、反复复发、无转移的1型胃NET, 胃窦切除术也是一个可供选择的治疗方法[37,38], 通过手术可使血清胃泌素降低, 胃内肿瘤退缩, 减少复发.

6.2 2型胃NET 2型胃NET患者相对少见, 明显升高的血清胃泌素是由于(胰腺或十二指肠)胃泌素瘤分泌引起. 胃镜多表现多发、息肉样病灶, 伴肥厚性胃炎, 与1型患者胃体萎缩性胃炎表现不同. 治疗上主要针对胃泌素瘤治疗. 通过外科手术, 切除胃泌素瘤及转移灶, 如肝转移病灶无法完全切除, 可给予生长抑素类似物(奥曲肽或兰瑞肽)治疗, 胃泌素水平下降, 胃内病灶可能消退; 2型患者常需要给予PPI抑酸对症治疗. 临床上2型胃NET常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者[8].

6.3 3型胃NET 对于胃泌素正常分化良好的3型胃NET患者, 局限期治疗原则与胃腺癌相同, 常采取胃部分切除或全胃切除加淋巴结清扫术; 如果肿瘤≤2 cm, 也可内镜下切除[39]或胃楔形切除术.

对于有远处转移的3型患者, 一线治疗为生长抑素类似物奥曲肽、兰瑞肽[40,41], 这类药物不良反应较小, 多数患者耐受性良好, 长期使用须定期复查B超, 注意胆囊结石. 二线治疗可使用依维莫司, RADIANT-4研究表明依维莫司可延长晚期胃肠肺NET的PFS[42], 须注意合并严重的糖尿病或肺部疾患者不宜使用依维莫司. 对于药物治疗失败、SRS阳性的晚期患者可考虑使用肽受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)[43].

6.4 4型胃NEN 胃低分化神经内分泌癌, 恶性度高, 局限期患者可行胃部分或全胃切除+区域淋巴结清扫, 术后需行辅助化疗. 但多数4型患者确诊时已发生远处转移, 无手术机会, 治疗首选化疗, 常用EP方案作为一线治疗, 有效率67%[44]. 在日本, IP方案也常用做一线治疗[45], 国内也有小样本的报道[46], IP方案治疗16例胃肠胰神经内分泌癌, 有效率57.1%. 二线化疗方案选择包括FOLFOX和FOLFIRI[47,48]. 胃混合性腺神经内分泌癌非常罕见, 化疗建议以顺铂为基础的方案[49]. SSA不适用于4型患者控制肿瘤, 对于部分患者伴SRS阳性, SSA的应用价值如何目前尚存争议.

7 预后及随访

1型g-NENs患者预后良好, 极少转移, 但胃内复发常见, 建议每6-12 mo化验及胃镜随访, 如发现直径>0.5 cm的病灶建议内镜下切除. 2型患者预后稍差, 转移率10%-30%, 死亡率<10%. 2型患者应每年复查1次胃镜. 3型患者的预后取决于诊断时肿瘤大小以及有无转移. 能内镜下切除或外科切除的早期患者预后良好, 但半数以上的3型患者确诊时有转移, 肿瘤相关死亡率25%-30%. 3型晚期患者的随访及影像学复查可参照胃腺癌. 4型患者(胃NEC及MANEC)预后最差, 确诊时80%-100%有远处转移, 生存期短, 治疗期间每2-3 mo进行疗效评估.

8 结论

g-NENs是一组异质性肿瘤, 分型不同, 治疗策略及预后完全不同. 临床医生应重视及规范胃NEN的临床分型. 1型胃NET属于复发性疾病, 治疗首选内镜下切除并长期内镜随访; 并非所有1型胃NET患者需要SSA治疗, 对于多发性、反复复发的患者, 可考虑使用SSA, 但高昂的治疗费用及潜在不良反应限制了该类药物的长期应用; 胃窦切除术的应用仍存争议; 新药胃泌素受体拮抗剂Netazepide已显示出良好的临床应用前景. 开展1型g-NENs复发的分子机制研究, 寻找安全、有效的药物包括中药来控制1型胃NET复发, 是g-NENs研究领域的重要方向[50,51].

9 参考文献

1 Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124 [PMID: 26784901 DOI: 10.1159/000443168]

2 Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasieka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752 [PMID: 20664472 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168]

3 杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密. 胃神经内分泌癌的临床诊治及预后分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3831-3834

4 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]

6 Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park do Y, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-165 [PMID: 23091441 DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157]

7 O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomi N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684 [PMID: 25054030 DOI: 10.3892/mco.2014.332]

8 Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg

名词解释

多发性内分泌腺瘤病1型(MEN-1): 属于遗传病. 最常见的MEN-1肿瘤是甲状旁腺增生(98%), 胰腺内分泌瘤(50%), 垂体腺瘤(35%). 2型g-NENs常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者, 而胃泌素瘤通常发生在十二指肠和胰腺. 怀疑或临床诊断MEN-1患者应做*MEN-1*基因检测.

同行评价

本文文笔流畅，文稿内容对临床指导价值较大.

JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 78-108 [PMID: 25583772]

9 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010

10 2013年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版). 中华病理学杂志 2013; 42: 691-694

11 Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofsli E, Guren MG, Ohrling K, Birkemeyer E, Thiis-Evensen E, Biagini M, Gronbaek H, Soveri LM, Olsen IH, Federspiel B, Assmus J, Janson ET, Knigge U. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152-160 [PMID: 22967994 DOI: 10.1093/annonc/mds276]

12 van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, van de Pol A, Tesselaar ME, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 221-227 [PMID: 25358267 DOI: 10.1159/000369275]

13 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186-194 [PMID: 26731334 DOI: 10.1159/000443172]

14 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Erikssson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401 [PMID: 16967267 DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1]

15 Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (Eds.). AJCC cancer staging atlas. 2nd ed. New York: Springer, 2012 [DOI: 10.1007/0-387-33126-3]

16 Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164 [PMID: 17312375 DOI: 10.1159/000098007]

17 Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-352 [PMID: 7872269]

18 Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172 [PMID: 8661813 DOI: 10.1007/s002689900026]

19 Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-671 [PMID: 20669078 DOI: 10.1055/s-0030-1255564]

20 Park SC, Chun HJ. Clinical Aspects of Gastric and Duodenal Neuroendocrine Neoplasms. *J Gastroenterol and Hepatol Res* 2012; 1: 139-146 [DOI: 10.6051/J.ISSN.2224-3992.2012.01.53]

21 谭煌英, 娄彦妮, 罗杰, 刘继喜, 贾立群. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 6: 4-8

22 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊断和治疗. 临床肿瘤学杂志 2015; 20: 549-554

23 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87 [PMID: 22262004 DOI: 10.1159/000335595]

24 陈光勇, 黄受方. 自身免疫性化生性萎缩性胃炎、胃的G细胞增生及神经内分泌肿瘤. 中华病理学杂志 2014; 43: 34-35

25 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蔷, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. 中华内科杂志 2011; 50: 124-127

26 谭煌英, 刘迎迎, 于莉莉, 邹国铭, 贾立群. 血清嗜铬粒蛋白A在神经内分泌肿瘤诊治中的应用. 中国肿瘤临床与康复 2014; 21: 517-520

27 Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42: 557-577 [PMID: 23591432 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4]

28 Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 73-87 [PMID: 26303705 DOI: 10.1159/000382059]

29 Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C. Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2194-2202 [PMID: 25030618 DOI: 10.1007/s00259-014-2850-3]

30 Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pilozzi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207-213 [PMID: 21811050 DOI: 10.1159/000329043]

31 Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8687-8695 [PMID: 24379587 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8687]

32 Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 71-74 [PMID: 24165913 DOI: 10.1002/jso.23477]

33 Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 337-342 [PMID: 18310299 DOI: 10.1677/ERC-07-0251]

34 Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 456-463 [PMID: 21133821 DOI: 10.3109/00365521.2010.539255]

35 Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One* 2013; 8: e76462 [PMID: 24098507 DOI: 10.1371/journal.pone.0076462]

36 Fossmark R, Sørdal Ø, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, Waldum HL. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1067-1075 [PMID: 23072686 DOI: 10.1111/apt.12090]

37 Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res* 2010; 162: 22-25 [PMID: 20421108 DOI: 10.1016/j.jss.2010.01.005]

38 Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *Am J Surg* 2016; 211: 778-782 [PMID: 26992358 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.040]

39 Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8703-8708 [PMID: 24379589 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8703]

40 Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A, Appetecchia M. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2014; 5: 7 [PMID: 24570674 DOI: 10.3389/fendo.2014.00007]

41 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233 [PMID: 25014687 DOI: 10.1056/NEJMoa1316158]

42 Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-977 [PMID: 26703889 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X]

43 Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Franssen GJ, Feelders RA, de Herder WW, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 103-114 [PMID: 26971847 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.005]

44 Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39: 799-800 [PMID: 20664477 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb56f]

45 Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, Nishina T, Tobimatsu K, Ishido K, Furuse J, Boku N, Okusaka T. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 2014; 105: 1176-1181 [PMID: 24975505 DOI: 10.1111/cas.12473]

46 Lu ZH, Li J, Lu M, Zhang XT, Li J, Zhou J, Wang XC, Gong JF, Gao J, Li Y, Shen L. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Med Oncol* 2013; 30: 664 [PMID: 23864251 DOI: 10.1007/s12032-013-0664-y]

47 Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A, Loriot Y, Duvillard P, Chougnet CN, Déandréis D, Schlumberger M, Borget I, Ducreux M, Baudin E. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 289-298 [PMID: 25770151 DOI: 10.1530/ERC-15-0075]

48 Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 751-757 [PMID: 22940375 DOI: 10.1530/ERC-12-0002]

49 Pericleous M, Toumpanakis C, Lumgair H, Caplin ME, Morgan-Rowe L, Clark I, Luong TV. Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a trilineage cell differentiation: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 313-319 [PMID: 22740822 DOI: 10.1159/000339611]

50 Sundaresan S, Kang AJ, Hayes MM, Choi EK, Merchant JL. Deletion of Men1 and somatostatin induces hypergastrinemia and gastric carcinoids. *Gut* 2016 Feb 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26860771 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310928]

51 Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 550-559 [PMID: 25665655 DOI: 10.3109/00365521.2015.1009941]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3337

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3337-3346
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略

杨晓军

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 医学博士, 主要从事肝胆肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由杨晓军独立完成.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科.
yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2016-04-18
修回日期: 2016-05-05
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-08

Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Xiao-Jun Yang

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2016-04-18
Revised: 2016-05-05
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-08

Abstract

Over the past ten years, increasing studies show that liver cancer stem cells (LCSCs) are responsible not only for hepatocellular carcinoma (HCC) initiation and development but also for the generation of distant metastasis and relapse after therapy. Therefore, further research for LCSCs is considered a new avenue to explore the cause of HCC invasion and metastasis in order to formulate prevention and control strategies. Current traditional cancer therapies including chemotherapy and radiotherapy which primarily target rapidly dividing and most likely well differentiated tumor cells, would fail to eliminate LCSCs. After surgical removal of HCC mass, the remaining LCSCs still have the ability to differentiate, proliferate and even migrate to other places to form metastatic tumors. Therefore, to explore various kinds of targeted therapies for LCSCs is the only way to break through the "bottleneck" of HCC treatment. Strategies for targeted therapy of HCC include inhibiting LCSCs proliferation, inducing apoptosis and differentiation, increasing chemotherapy sensitivity and disrupting the tumor niche essential for CSC homeostasis.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cancer stem cells; Hepatocellular carcinoma; Targeted therapy; Epithelial cell adhesion molecule

Yang XJ. Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3337-3346 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3337.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3337

背景资料
大量研究表明在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生、发展、复发及转移过程中, 具有CSC特征的肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)发挥着重要作用. 因此, 深入研究LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路.

同行评议者
郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

研发前沿

目前为止，在包括HCC在内的各种恶性肿瘤中，多种表面标志物被成功的用于CSCs的分离与富集. 这些标志物大部分最初源于造血干细胞的表面蛋白分子，然而，这些蛋白分子与CSCs功能之间的关系仍需进一步深入研究.

摘要

大量研究表明, 肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生、发展、复发及转移过程中发挥重要作用. 因此, 深入研究LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路. 现有的临床治疗措施包括化疗、放疗虽然对普通HCC细胞具有杀伤作用, 但对LCSCs却不能发挥作用, 手术切除HCC肿块后LCSCs仍然可以分化、增殖甚至迁移到别处产生转移瘤. 因此, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路. 针对LCSCs的生物学特性, 靶向LCSCs的HCC治疗策略包括: 抑制LCSCs增殖、诱导凋亡; 诱导LCSCs分化, 提高放化疗的敏感性; 破坏LCSCs赖以生存的微环境等.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌干细胞; 肝细胞癌; 靶向治疗; 上皮细胞黏附分子

核心提示: 肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展、复发转移密切相关, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路. 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多种靶向策略等.

杨晓军. 肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3337-3346 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3337.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3337

0 引言

干细胞是一类具有无限增殖能力、自我更新能力和多向分化潜能的特殊细胞群体. 可分化为多种细胞系并进而形成组织和器官, 在组织器官损伤后的再生过程中发挥重要作用. 近年来, 在干细胞研究中, 一种新的干细胞类型-即肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)引起广泛关注, 成为生物医学领域的研究热点, 也为恶性肿瘤的研究提供了一个新的切入点. CSCs的研究成果及其所带来的新理念为恶性肿瘤的诊治开辟了一个新的方向.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的总体发病率在恶性肿瘤中位居第5位, 在各肿瘤致死原因中列第3位[1]. 早期明确诊断手术切除是治疗HCC的首选方法之一, 但统计数据表明术后第1年复发率高达40%[2]. 这种高复发率及转移是导致患者预后不良的主要原因. 已有大量研究[3-5]表明在HCC的发生、发展、复发及转移过程中, 具有CSC特征的肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)发挥着重要作用. 因此, 深入研究LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路.

1 肝脏干细胞

肝脏兼具外分泌与内分泌功能, 是人体最大的腺体, 功能复杂. 据估计正常肝脏大约1年左右完全更新一遍[6], 所以正常成人肝脏的平均实时更新率大约为0.0025%-0.005%[7]. 而啮齿类动物的肝脏在切除2/3后, 大约10 d就可以通过再生恢复至正常体积[8,9]. 因此, 肝脏具有极强的再生能力, 克隆潜力非凡, 这也正是干细胞的一个重要属性.

研究认为肝干细胞(liver stem cells, LSCs)的来源包括肝内源性和肝外源性. 前者即肝前体细胞(hepatic progenitor cells, HPC), 主要来源于肝内未分化的卵圆细胞(oval cells, OVC), 数目较多但增殖潜能维持时间较短, 定位于终末胆小管及小叶间胆管旁[10]. 外源性的肝干细胞来源于骨髓或者外周血的造血干细胞, 这部分细胞通常数目较少但增殖潜能维持时间较长[11].

HCC作为常见的恶性肿瘤, 其细胞起源一直都存有争议: 一种观点认为由LSCs“成熟受阻”异常分化而来; 另一种观点认为由成熟肝细胞的去分化而来. 近年来, 随着对LSCs在HCC形成过程中重要性的深入认识, 越来越多实验证明LCSCs起源于LSCs的“成熟受阻”[8,12,13]. 因为许多HCC都是包含成熟细胞和表型类似于HPC的混合物, 对HCC进一步的免疫学表型分析显示28%-50%都表达CK7和CK19等HPC表面标志物[14]. 这些肿瘤中同时也包括有介于HPC和成熟肝细胞之间的中间型细胞.

2 LCSCs在HCC发病中的作用

早在40年前, Hamburger等[15]就提出了提出肿瘤干细胞学说(tumor stem cells, TSCs). 该学说认为: 在肿瘤组织中仅有一小部分(<1.0%)的肿瘤细胞有致瘤性, 这部分肿瘤细胞具有自我

更新、无限增殖、多分化潜能等与干细胞相似的特性, 被称之为TSCs, 肿瘤的形成和发展由TSCs主导. 在此后的大量实验中已证实乳腺癌、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤中均存在TSCs, 也称为CSCs[16,17]. HCC是常见的恶性肿瘤之一, 目前关于HCC发生的细胞学机制仍不十分明确. 近年来, 随着对HCC和LSCs研究的不断深入, 已经证实在HCC中也存在着LCSCs[18]. 实际上, 早在Lapidot等[19]在裸鼠体内实验中证实CSCs与白血病的相关性之前, Sell等[20]就已经发现HCC和胆管细胞癌的HPC起源, 他们的研究指出, 90%的HCC源于在慢性肝损伤和慢性肝纤维化中所激活的HPC, 这些所谓的肿瘤起始干细胞(tumor initiating stem-like cells, TISC)具有四大特征: 高效的自我更新能力; 多向分化潜能(至少2个独立谱系, 例如肝细胞、胆管细胞); 对传统基因毒性药物的抗性以及形成原发肿瘤的独立能力.

LCSCs是近年来的研究热点, 若能证实其在HCC发病中的作用, 则将会对HCC的诊断和治疗产生重大的意义. HCC的实验动物模型提示无论成熟的肝细胞, 还是LSCs或HPC都有可能导致肿瘤的发生[21]. 同时这些实验模型也提示在不同的诱导情况下, HCC发生的细胞来源会发生变化. Gournay等[22]的实验证实在小鼠肝癌形成过程中成熟肝细胞可以去分化, 因此说明增殖阶段的肝细胞可能是LCSCs的来源之一; Dumble等[23]将培养出的卵圆细胞接种裸鼠皮下, 发现裸鼠长出与HCC相似的肿瘤. 检测肿瘤表面标志物, 证明其由卵圆细胞分化而来, 提示卵圆细胞可能参与HCC的发生; Ishikawa等[24]将β-半乳糖苷酶标记的雄鼠骨髓细胞移植到雌鼠体内后, 在雌鼠的肝脏中发现雄鼠骨髓细胞来源的肝细胞, 但他们接下来用化学致癌物诱导肝癌模型结果中发现由骨髓细胞分化来的LSCs恶性程度并不高. 提示骨髓干细胞虽然可以分化成LSCs, 但骨髓来源的LSCs可能并不是HCC恶性转移复发的根源. 因此, LCSCs的来源包括增殖期肝细胞的去分化、OVC和循环的骨髓干细胞, 其中循环的骨髓干细胞在HCC的复发、转移过程中具有重要作用. 研究[25]发现由于上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)使得LCSCs在循环系统中存活能力、远处转移能力和归巢能力都明显高于普通肿瘤细胞. 成熟肿瘤细胞在血循环中半衰期很短, 大多数都自然凋亡, 因此在肿瘤侵袭转移中相对作用较小. 而具有EMT能力的LCSCs在HCC的转移、侵袭过程中发挥主导作用, 是HCC复发的来源[26].

3 LCSCs的鉴定、分离及功能检测

目前, 有两种方法可以用来鉴定及分离CSCs, 一是基于细胞的免疫原性, 再一个就是利用其功能特性. 免疫原性的检测主要是利用相应抗体检测各种特异性的CSCs表面标志物, 而功能性检测主要是基于CSCs的一些特有的功能, 如锚定非依赖生长、化疗耐药、自我更新、不对称分裂以及多分化潜能. 考虑到CSCs的特性, 我们很难用单一的细胞表面标志物或一种功能特性来鉴定CSCs. 因此, 联合应用表面标志物检测及功能分析是比较可靠的CSCs鉴定及分离方法.

3.1 LCSCs的表面标志物 目前为止, 在包括HCC在内的各种恶性肿瘤中, 多种表面标志物被成功的用于CSCs的分离与富集[27]. 这些标志物大部分最初源于造血干细胞的表面蛋白分子, 然而, 这些蛋白分子与CSCs功能之间的关系仍需进一步深入研究. 其中最常用于LCSCs分离的细胞表面标志物包括CD133、CD90以及EpCAM.

3.1.1 Prominin-1(CD133): 近年来, 在人及小鼠HCC所做的多项研究中, 均采用造血干细胞表面标志物CD133来分离LCSCs[28,29]. 在人的HCC细胞系中, CD133阳性细胞的比例大约是0%-65%之间. 这些CD133阳性细胞在体外实验中显示出很强的克隆形成能力, 在体内实验中具有形成肿瘤的特性. 同时, 这些细胞也展现出干细胞的其他特性, 包括表达“干性”基因、自我更新能力、多向分化潜能和化疗耐药性[30]. 在甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)缺陷所造的小鼠HCC模型中, 也获得了类似的实验结果. 尽管这些研究已经证实CD133作为细胞表面标志物可以用于LCSCs的体外分离鉴定, 然而单一表面标志物的应用仍有很大的局限性[31].

3.1.2 Thy-1(CD90): 在人HCC细胞系中, 间充质干细胞表面标志物CD90的阳性率约为0%-2.5%. Yang等[32]的研究发现, 所有检测的肿瘤样本以及大部分血样中都包含有具高度致瘤性的$CD90^{+}/CD45^{-}$细胞, 而正常人及慢性

相关报道
针对LCSCs的生物学特性, 靶向LCSCs的HCC治疗策略包括: 抑制LCSCs增殖、诱导凋亡; 诱导LCSCs分化, 提高放化疗的敏感性; 破坏LCSCs赖以生存的微环境等. 此外, 直接靶向LCSCs表面标志物, 包括CD133、CD90以及EpCAM等也可以作为一个研究方向进行探索.

创新盘点

本文从CSCs及LCSCs概念、LCSCs的鉴定、分离及功能检测、LCSCs的调控信号及HCC防治策略等多方面对近10年来的研究进展予以综述, 提出了目前所存在的问题及进一步的研究方向.

肝炎患者样品中没有这种细胞. 同样, 当研究CD90在HCC细胞系中的表达时, 作者发现只有CD90阳性细胞表现出致瘤特性. 若CD90阳性细胞同时还表达另一种表面标志物-糖蛋白CD44, 则会产生更强的侵袭表型, 包括高转移性和自我更新能力. 若用相应抗体阻断CD44, CD90阳性细胞的肿瘤形成能力及转移能力都会下降, 并会产生凋亡现象.

3.1.3 上皮细胞黏附分子: 近年来, 越来越多的研究者把上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM/TACSTD1/ESA)作为一个特殊的CSCs表面标志物用于各种类型的肿瘤研究[33-36]. 在Yamashita等[34,37]的研究中, 将EpCAM应用于HCC患者的分类, 并随后在两种HCC细胞系的肿瘤样本中验证了AFP和EpCAM的差异表达. 从两种HCC细胞系中分离而来的EpCAM阳性细胞呈现出CSC样特性, 与EpCAM阴性细胞相比, 在体内实验中显示出较高的致瘤性, 在体外非锚定培养中具有更强的成球能力. EpCAM阳性细胞的CSC特性在原发性肝癌样本中也得到了进一步证实. 研究表明, 激活Wnt/β-catenin信号通路, 可以增加EpCAM阳性细胞的比例, 而阻断EpCAM可以引起细胞致瘤性的降低. 尤为重要的一点是, 在HCC肿瘤细胞系中所取得的CD90及EpCAM的研究结果, 均在人HCC样本中得以再次证实. 这些研究再一次为人HCC中LCSCs的存在提供了直接证据.

3.2 LCSCs的功能检测

3.2.1 侧群细胞分选(Hoechst-33342染色): 另外, 利用CSCs可高效外排DNA荧光染料 Hoechst 33342的特性, 可以采用流式细胞分选,这种细胞又被称为侧群细胞(side populations, SP)细胞. SP细胞分选法是1996年由Goodell等[38]最早用于造血干细胞的分离鉴定, 近年来已被广泛应用于干细胞和CSCs, 包括LCSCs的分离筛选[39-41]. 这种方法是基于干细胞和CSCs富含ATP结合框(ATP-binding cassette, ABC)膜转运蛋白超家族, ABC膜转运蛋白能够逆浓度梯度通过耗能跨细胞膜将药物或某些底物转运出细胞, 这正是CSCs产生化疗耐药性的主要原因[38]. 这种方法是用Hoechst 33342对细胞进行染色后再利用流式细胞仪进行分析, 其中富含ABCG2膜转运蛋白的细胞能够迅速将染料泵出, 因此很容易分选出来, 这部分细胞就称之为SP细胞, 所占比例大约是0%-28%[39]. 在HCC中, 最先采用这一技术分离鉴定LCSCs的是Haraguchi等[40], 他们利用侧群细胞分选法在包括HCC在内的多种人胃肠道恶性肿瘤细胞系中成功分离鉴定了CSCs. SP细胞的特点是高表达一些与分化和化疗耐药相关的标志物, 包括ABCG2膜转运蛋白和CAE-CAM6, 而且具有进一步分化成SP细胞和非SP细胞的潜能. 此后, Chiba等[41]所完成的另一项研究再次证实了在HCC细胞系所分选的SP细胞中富含干细胞样细胞. 同样, 与“主群”细胞相比, 这些SP细胞高表达干细胞表面标志物, 在体外实验中具有较高的增殖活性和凋亡抵抗特性. 在免疫缺陷动物体内实验中, 仅1000个SP细胞接种就足以在裸鼠体内形成移植瘤, 而1×10^6非SP细胞也不能在产生移植瘤. 此外, SP细胞在一系列的移植实验中呈现出具有自我更新能力[41], Chiba等[42]此后的研究中进一步证实了PRC2复合物中的关键分子BMI在维持LCSCs自我更新能力方面的重要作用. 同样, 这些从HCC细胞系中分选出来的SP细胞也表现出高转移侵袭性以及对各种化疗药物的耐受性, 类似于前面所提到的CD133阳性或CD90阳性的肿瘤细胞[39,40].

3.2.2 乙醛脱氢酶活性检测: 同样也是源自分离造血干细胞/前体细胞的干细胞功能检测方法是采用流式细胞仪检测乙醛脱氢酶(aldehydedehy drogenase, ALDH)活性[40]. ALDH1是一种可以将醛类氧化为乙酸的胞质溶酶, 在细胞的增殖、分化和存活过程中发挥重要作用. 其在胚胎干细胞和成体干细胞中表达增高, 对维持干细胞的“干性”起着重要作用. ALDH将ALDH底物BAAA(BODIPY®-氨基乙醛)转化成为带负电荷的产物BAA-(BODIPY®-氨基乙酸盐), 该产物被保留在细胞中. 因此, 表达高水平ALDH的细胞呈现明亮的荧光(ALDHbr), 可使用标准流式细胞仪进行鉴定和计数, 或通过流式分选做进一步的纯化和鉴定[43]. 近年发现, ALDH1在CSCs中表达也升高, 基于ALDHl活性的Aldefluor分析法已成功分选和鉴定包括HCC在内的多种CSCs[44]. 联合应用Aldefluor分析和CD133检测发现ALDH阳性细胞和CD133阳性细胞之间有相当大的重叠部分, 但阴性细胞之间没有显著重叠[43]. 因此, 这两种检测方法的联合应用可能有助于鉴定出更具“干性”的LCSCs.

3.2.3 成球能力检测: 由于干细胞具有锚定非依赖生长的特性, 因此, 在最初应用于分离鉴定神经干细胞之后[45], 成球实验也越来越多的应用于CSCs的分选和功能鉴定. 大多数成球实验采用的是富含特定生长因子的无血清培养基, 有利于干细胞的增殖并形成克隆[46]. 另一种办法是采用基质样的培养基(如Matrigel)来做三维立体培养研究. 成球实验在CSCs包括LCSCs的功能检测方面的研究已经证实: 与贴壁培养相比, 具有成球能力的肿瘤细胞表达较高比例的CSCs表面标志物, 包括CD133、SP细胞等[47,48].

4 LCSCs的调控信号及HCC防治策略

近十几年来, 在基因组及蛋白质组学领域所取得的研究成果使我们对HCC发生发展的分子机制有了更深的认识[37,49-51]. 有趣的是, 许多研究证实的相关调控通路都与干细胞的“干性”维持、自我更新、多向分化潜能有关, 包括Wnt/β-Catenin、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、肝细胞生长因子受体、Hedgehog、MYC、p53、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)等[52]. 这些信号分子及通路在功能上相互重叠, 他们的功能异常与HCC的预后密切相关[53-56]. 此外, 还有多项研究证实了HCC患者的临床过程与肿瘤细胞起源的密切关系[50,57,58], 其中源于HPC的HCC预后最差[37,57]. 越来越多的研究[52,59]结果提示绝大部分在HCC中所发现的信号分子往往在分离出的LCSCs中也是活跃表达, 这恰恰解释了源于LCSCs的HCC的分子异质性. 因此, 深入研究上述的这些信号通路分子, 或许将发现新的HCC预后因子或特异性清除LCSCs的治疗靶点.

4.1 Wnt/β-Catenin信号通路 Wnt信号在胚胎发育过程中的重要作用已经被深入研究, 细胞对Wnt信号的反应有一定的组织特异性和时间空间特异性, 涉及细胞存活、增殖并可以改变细胞命运. 遗传或后天因素所引起的Wnt信号异常与多种疾病相关, 在恶性肿瘤中也非常普遍, 尤其是结肠癌和HCC[60,61]. 在HCC中, 大约有1/3的病例可以检测到Wnt信号异常, 有些是基因突变所致, 也有一些是非基因突变事件所致(与其他信号通路如TGF-β的相互干扰). 这些结果进一步证实了Wnt信号在HCC发生发展过程中的重要作用[62]. 实际上, Wnt信号的激活已经在多种分离出的CSCs中得到了证实[63,64]. 在HCC中, CD133阳性和EpCAM阳性的LCSCs中均检测到Wnt及其下游信号分子的表达升高[28,34,37]. 此外, 从两种不同的HCC细胞系中所分离出的SP细胞基因表达谱检测也显示出Wnt信号通路的激活[40,41]. 然而, 由于Wnt信号通路涉及细胞和机体的多种进化保守的功能调控, 要直接以他作为特异性的治疗靶点目前还存在许多问题[60,65,66]. 尽管如此, 仍有一些研究呈现出了令人振奋的结果, 如基于RNA干扰技术敲除β-catenin可以抑制肺癌干细胞的增殖、迁移、克隆形成, 并可以降低化疗耐药性[64]. 而沉默Wnt信号通路下游靶点EpCAM在LCSCs中也取得了类似的结果[34].

4.2 TGF-β信号通路 TGF-β家族成员在干细胞及恶性肿瘤的生理病理过程中起着重要作用, 因此已被广泛深入研究[65,66]. 近年来的大量研究[65-67]发现TGF-β在多种不同恶性肿瘤中对于CSCs的干性维持发挥关键作用, 包括HCC. Tang等[67]的研究显示, 如果LSCs丧失对TGF-β信号通路的反应性, 就会导致LCSCs的产生, 而且, 在人HCC肿瘤样本中分离而来的CSCs也观察到存在TGF-β信号通路的破坏. 这些结果也在从HCC细胞系中分离而来的EpCAM阳性的CSCs中再次得以证实[34]. Lin等[68]发表在*Oncogene*上的文章也报道了鼓舞人心的研究结果, 他们应用IL6/STAT3间接调控TGF-β信号通路, 发现可以有效的根除HCC中CSCs. 当然, 这些结果还有待更多的基础及临床研究加以验证.

4.3 Notch信号通路 在物种进化上高度保守的Notch信号通路也涉及细胞的许多生理过程, 包括分化、细胞命运决定(如EMT)、增殖、凋亡和细胞黏附等[69]. 在肝脏, Notch信号与胆管上皮细胞的分化, 形成等协同发育有关[70]. 近年来, 在包括HCC在内的越来越多的恶性肿瘤发现了Notch信号的异常[69,71]. Notch信号在CSCs包括LCSCs中的作用也在逐渐阐明[28,72], 与CD133阴性的HCC细胞相比较, CD133阳性的HCC细胞中Notch信号通路中相关分子的表达增高. 目前, 通过抑制Notch信号通路来靶向治疗实体肿瘤的临床实验研究正在进行之中[73], 然而, Notch信号在HCC中的具体作用仍需深入研究.

4.4 Hedgehog信号通路 Hedgehog信号通路在

■应用要点

近年来涌现出的大量研究已经证实了LCSCs靶向治疗探索的价值, 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 还有大量工作要做, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多种靶向策略等等.

名词解释
干细胞: 一类具有无限增殖能力、自我更新能力和多向分化潜能的特殊细胞群体.

细胞以及干细胞的多种生理过程都发挥着重要作用. 同样, 在人类的各种恶性肿瘤中都发现有Hedgehog信号通路的激活, 包括基底细胞癌、髓母细胞瘤、白血病、胃肠道、肺、卵巢、乳腺、前列腺以及肝胆系统的恶性肿瘤[74]. 在CD44阳性、CD24阳性和EpCAM阳性的胰腺CSCs中检测到Hedgehog信号通路的激活, 尤其是在肿瘤的侵袭前沿最为显著[36,75]. 此外, 在CD133阳性的LCSCs中也检测到有Hedgehog信号通路相关基因的高表达[28]. 因此, 开发特异性针对Hedgehog信号通路的抑制剂对于HCC的LCSCs靶向治疗也是个很好的选择.

4.5 MYC 原癌基因*MYC*涉及调控人体15%的基因, 各种刺激信号, 包括Wnt、Hedgehog和MAPK/ERK均可以激活*MYC*基因. MYC通过各种先天性和后天性机制对靶基因发挥调控作用, 包括DNA甲基化、染色体修饰等[76], 对细胞的几乎所有生理过程都有广泛影响, 包括增殖、凋亡、分化, 也与干细胞多向分化潜能的维持有关[77]. *MYC*基因的过表达和结构修饰在多种恶性肿瘤中频繁出现[78]. 最近的一些研究[56,79]证实*MYC*基因在鼠类及人类的HCC发生中发挥关键作用, 尤其是在恶性转化过程中. 在结肠癌细胞系的SP细胞中检测到了*MYC*基因的过表达[80], 采用慢病毒转染shRNA靶向沉默*MYC*基因可以显著抑制结肠癌细胞增殖, 同时伴有细胞周期阻滞和细胞凋亡[80]. 关于*MYC*基因在LCSCs中的角色目前还有待进一步深入研究评估, 但是考虑到*MYC*基因具有致癌性和促凋亡的双重功能[81], 若以其作为治疗靶点则必须谨慎行事.

4.6 微小RNA 近年来生物学研究证明许多非编码基因具有重要的调控功能, 尤其是广泛表达的微小RNA(mircoRNA, miRs)[82]. miRs作为一类非编码核酸小分子, 长度约18-23个碱基, 2001-2002年引起学术界关注, 成为十余年来生命科学界的研究热点之一. 研究[82,83]证实miR通过转录后机制参与细胞多种生理过程和疾病的调控, 包括细胞增殖、凋亡、干细胞分化、多向潜能等. 这种非编码小分子核酸的异常表达, 已经被证实在恶性肿瘤的发生、发展和转移过程中都发挥重要作用[84]. 在HCC的发生发展过程中, miR既有发挥肿瘤抑制作用的成员激活, 包括miR-122、miR-26、miR-223, 也有发挥致癌作用的成员的激活, 如miR-221、miR-222,最终是他们的合力决定了细胞的命运[85-88]. 近来研究[88-90]已经证实, 某些miR具有调控LCSCs的重要作用, 因此, 应用miR直接靶向清除LCSCs已经成为可能. 目前有一项研究[91]致力于miR-181, 他可以直接靶向清除EpCAM阳性的LCSCs, 这是一个充满希望的研究发现. 我们也期待着会有更多基于miR领域的研究来早日解决LCSCs的问题.

5 LCSCs在HCC靶向治疗中的重要性

现有的临床治疗措施包括化疗放疗虽然对普通肝癌细胞具有杀伤作用, 但对LCSCs却不能发挥作用, 外科手术切除HCC肿块后LCSCs仍然可以分化、增殖甚至迁移到别处产生转移瘤. 因此, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路. 针对LCSCs的生物学特性, 靶向LCSCs的HCC治疗策略包括: 抑制LCSCs增殖、诱导凋亡; 诱导LCSCs分化, 提高放化疗的敏感性; 破坏LCSCs赖以生存的微环境等. 此外, 直接靶向LCSCs表面标志物, 包括CD133、CD90以及EpCAM等也可以作为一个研究方向进行探索. 尽管采用RNA干扰特异性靶向沉默EpCAM已经在HCC的细胞体外实验中取得显著成效, 包括减少LCSCs比例, 降低致瘤性和侵袭能力等[34], 考虑到EpCAM同时也是Wnt/β-catenin信号通路的下游靶点, 这项研究结果对于LCSCs靶向治疗的探索具有深远意义. 然而, 正如我们前面多次提到的, 无论是LCSCs的表面标志物还是各种信号调控分子, 包括Wnt/β-Catenin、TGF-β、Hedgehog、Notch以及相关的MiRNA等, 都缺乏特异性, 他们在调控LCSCs的同时, 也参与LSCs的“干性”维持以及细胞其他多种生理过程的调控. 因此, 在评估这些靶向治疗策略的有效性时, 一定要密切注意可能带来的不良反应, 如何在杀伤LCSCs的同时避免对LSCs的损伤, 是我们必须要解决的重要问题.

6 结论

近年来涌现出的大量研究已经证实了LCSCs靶向治疗探索的价值, 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 我们还有大量工作要做, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多

种靶向策略等等.

7 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]

3 Hong SW, Hur W, Choi JE, Kim JH, Hwang D, Yoon SK. Role of ADAM17 in invasion and migration of CD133-expressing liver cancer stem cells after irradiation. *Oncotarget* 2016 Mar 16. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26993601 DOI: 0.18632/oncotarget.8112]

4 Hashimoto N, Tsunedomi R, Yoshimura K, Watanabe Y, Hazama S, Oka M. Cancer stem-like sphere cells induced from de-differentiated hepatocellular carcinoma-derived cell lines possess the resistance to anti-cancer drugs. *BMC Cancer* 2014; 14: 722 [PMID: 25260650 DOI: 10.1186/1471-2407-14-722]

5 Bahnassy AA, Zekri AR, El-Bastawisy A, Fawzy A, Shetta M, Hussein N, Omran D, Ahmed AA, El-Labbody SS. Circulating tumor and cancer stem cells in hepatitis C virus-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18240-18248 [PMID: 25561791 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18240]

6 Steiner JW, Perz ZM, Taichman LB. Cell population dynamics in the liver. A review of quantitative morphological techniques applied to the study of physiological and pathological growth. *Exp Mol Pathol* 1966; 5: 146-181 [PMID: 5937381]

7 Alison MR. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev* 2005; 1: 253-260 [PMID: 17142862]

8 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986]

9 Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477-1487 [PMID: 15185286]

10 Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]

11 Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 181-236 [PMID: 20645053 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_10]

12 Shafritz DA, Oertel M, Menthena A, Nierhoff D, Dabeva MD. Liver stem cells and prospects for liver reconstitution by transplanted cells. *Hepatology* 2006; 43: S89-S98 [PMID: 16447292]

13 Yao Z, Mishra L. Cancer stem cells and hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1691-1698 [PMID: 19901516]

14 Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006; 49: 138-151 [PMID: 16879391]

15 Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 1977; 197: 461-463 [PMID: 560061]

16 Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2151-2162 [PMID: 20420952 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.063]

17 Liu H, Patel MR, Prescher JA, Patsialou A, Qian D, Lin J, Wen S, Chang YF, Bachmann MH, Shimono Y, Dalerba P, Adorno M, Lobo N, Bueno J, Dirbas FM, Goswami S, Somlo G, Condeelis J, Contag CH, Gambhir SS, Clarke MF. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18115-18120 [PMID: 20921380 DOI: 10.1073/pnas.1006732107]

18 Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: Recent progress and perspective. *Cancer Lett* 2009; 286: 145-153 [PMID: 19464789 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.04.027]

19 Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044]

20 Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 1989; 134: 1347-1363 [PMID: 2474256]

21 O'Connor ML, Xiang D, Shigdar S, Macdonald J, Li Y, Wang T, Pu C, Wang Z, Qiao L, Duan W. Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward. *Cancer Lett* 2014; 344: 180-187 [PMID: 24333726 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.012]

22 Gournay J, Auvigne I, Pichard V, Ligeza C, Bralet MP, Ferry N. In vivo cell lineage analysis during chemical hepatocarcinogenesis in rats using retroviral-mediated gene transfer: evidence for dedifferentiation of mature hepatocytes. *Lab Invest* 2002; 82: 781-788 [PMID: 12065689]

23 Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 435-445 [PMID: 11895858]

24 Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Nishimura D, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Bone marrow engraftment in a rodent model of chemical carcinogenesis but no role in the histogenesis of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 884-889 [PMID: 15138218]

25 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Brisken C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]

同行评价

本综述内容新颖、全面、论文语句通畅、用语规范, 论点明确, 这对于肝细胞癌的研究具有较大的参考价值.

26 Fan ST, Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Yu WC, Wong J. Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study. *Ann Surg* 2011; 254: 569-576 [PMID: 21892074 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182300a1d]

27 Park CY, Tseng D, Weissman IL. Cancer stem cell-directed therapies: recent data from the laboratory and clinic. *Mol Ther* 2009; 17: 219-230 [PMID: 19066601 DOI: 10.1038/mt.2008.254]

28 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225]

29 Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriwaki H. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 820-824 [PMID: 17097610]

30 Ma S, Lee TK, Zheng BJ, Chan KW, Guan XY. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene* 2008; 27: 1749-1758 [PMID: 17891174]

31 Rountree CB, Ding W, He L, Stiles B. Expansion of CD133-expressing liver cancer stem cells in liver-specific phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10-deleted mice. *Stem Cells* 2009; 27: 290-299 [PMID: 19008348 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0332]

32 Yang ZF, Ngai P, Ho DW, Yu WC, Ng MN, Lau CK, Li ML, Tam KH, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer. *Hepatology* 2008; 47: 919-928 [PMID: 18275073 DOI: 10.1002/hep.22082]

33 Munz M, Baeuerle PA, Gires O. The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling. *Cancer Res* 2009; 69: 5627-5629 [PMID: 19584271 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0654]

34 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]

35 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771]

36 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135]

37 Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, Budhu A, Zanetti KA, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 1451-1461 [PMID: 18316609 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6013]

38 Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 1797-1806 [PMID: 8666936]

39 Shi GM, Xu Y, Fan J, Zhou J, Yang XR, Qiu SJ, Liao Y, Wu WZ, Ji Y, Ke AW, Ding ZB, He YZ, Wu B, Yang GH, Qin WZ, Zhang W, Zhu J, Min ZH, Wu ZQ. Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1155-1163 [PMID: 18470535 DOI: 10.1007/s00432-008-0407-1]

40 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513 [PMID: 16239320]

41 Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Nakauchi H, Taniguchi H. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240-251 [PMID: 16799977]

42 Chiba T, Miyagi S, Saraya A, Aoki R, Seki A, Morita Y, Yonemitsu Y, Yokosuka O, Taniguchi H, Nakauchi H, Iwama A. The polycomb gene product BMI1 contributes to the maintenance of tumor-initiating side population cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 7742-7749 [PMID: 18829528 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5882]

43 Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, Guan XY. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1146-1153 [PMID: 18644979 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0035]

44 Deng S, Yang X, Lassus H, Liang S, Kaur S, Ye Q, Li C, Wang LP, Roby KF, Orsulic S, Connolly DC, Zhang Y, Montone K, Bützow R, Coukos G, Zhang L. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010; 5: e10277 [PMID: 20422001 DOI: 10.1371/journal.pone.0010277]

45 Gilbert CA, Ross AH. Cancer stem cells: cell culture, markers, and targets for new therapies. *J Cell Biochem* 2009; 108: 1031-1038 [PMID: 19760641 DOI: 10.1002/jcb.22350]

46 Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y. Sphere-forming stem-like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines. *Int J Oncol* 2009; 34: 1381-1386 [PMID: 19360350]

47 Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, Bernard L, Viale G, Pelicci PG, Di Fiore PP. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell* 2010; 140: 62-73 [PMID: 20074520 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.007]

48 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]

49 Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishida M, Maeda Y, Mori N, Takao T, Tamesa T, Tangoku A, Tabuchi H, Hamada K, Nakayama H, Ishitsuka H, Miyamoto T, Hirabayashi A, Uchimura S,

Hamamoto Y. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003; 361: 923-929 [PMID: 12648972]
50 Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, Durnez A, Demetris AJ, Thorgeirsson SS. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004; 40: 667-676 [PMID: 15349906]
51 Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, Simon R, Li Y, Robles AI, Chen Y, Ma ZC, Wu ZQ, Ye SL, Liu YK, Tang ZY, Wang XW. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2003; 9: 416-423 [PMID: 12640447]
52 Marquardt JU, Thorgeirsson SS. Stem cells in hepatocarcinogenesis: evidence from genomic data. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 26-34 [PMID: 20175031 DOI: 10.1055/s-0030-1247130]
53 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044.]
54 Yang W, Yan HX, Chen L, Liu Q, He YQ, Yu LX, Zhang SH, Huang DD, Tang L, Kong XN, Chen C, Liu SQ, Wu MC, Wang HY. Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4287-4295 [PMID: 18519688 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6691]
55 Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, Villanueva A, Newell P, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Gabriel S, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385-7392 [PMID: 19723656 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089]
56 Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S, Bachmann MH, Borowsky AD, Ruebner B, Cardiff RD, Yang Q, Bishop JM, Contag CH, Felsher DW. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004; 431: 1112-1117 [PMID: 15475948]
57 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004]
58 Lee JS, Thorgeirsson SS. Comparative and integrative functional genomics of HCC. *Oncogene* 2006; 25: 3801-3809 [PMID: 16799621]
59 Mishra L, Banker T, Murray J, Byers S, Thenappan A, He AR, Shetty K, Johnson L, Reddy EP. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 318-329 [PMID: 19111019 DOI: 10.1002/hep.22704.]
60 Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. Wnt and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 691-701 [PMID: 15372092]
61 Zaret KS. Genetic programming of liver and pancreas progenitors: lessons for stem-cell differentiation. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 329-340 [PMID: 18398419 DOI: 10.1038/nrg2318]
62 Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, Hérault A, Saric J, Belghiti J, Franco D, Bioulac-Sage P, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007; 45: 42-52 [PMID: 17187432]
63 Espada J, Calvo MB, Díaz-Prado S, Medina V. Wnt signalling and cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 411-427 [PMID: 19574199]
64 Teng Y, Wang X, Wang Y, Ma D. Wnt/beta-catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 373-379 [PMID: 20074550 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.028]
65 Mishra L, Derynck R, Mishra B. Transforming growth factor-beta signaling in stem cells and cancer. *Science* 2005; 310: 68-71 [PMID: 16210527]
66 Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor-beta gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology* 2008; 47: 2059-2067 [PMID: 18506891 DOI: 10.1002/hep.22283]
67 Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, Li C, Deng CX, Mueller SC, Ressom HW, Rashid A, He AR, Mendelson JS, Jessup JM, Shetty K, Zasloff M, Mishra B, Reddy EP, Johnson L, Mishra L. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF-beta and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2445-2450 [PMID: 18263735 DOI: 10.1073/pnas.0705395105]
68 Lin L, Amin R, Gallicano GI, Glasgow E, Jogunoori W, Jessup JM, Zasloff M, Marshall JL, Shetty K, Johnson L, Mishra L, He AR. The STAT3 inhibitor NSC 74859 is effective in hepatocellular cancers with disrupted TGF-beta signaling. *Oncogene* 2009; 28: 961-972 [PMID: 19137011 DOI: 10.1038/onc.2008.448]
69 Bolós V, Grego-Bessa J, de la Pompa JL. Notch signaling in development and cancer. *Endocr Rev* 2007; 28: 339-363 [PMID: 17409286]
70 Zong Y, Panikkar A, Xu J, Antoniou A, Raynaud P, Lemaigre F, Stanger BZ. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 2009; 136: 1727-1739 [PMID: 19369401 DOI: 10.1242/dev.029140]
71 Gao J, Song Z, Chen Y, Xia L, Wang J, Fan R, Du R, Zhang F, Hong L, Song J, Zou X, Xu H, Zheng G, Liu J, Fan D. Deregulated expression of Notch receptors in human hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 114-121 [PMID: 17920003]
72 Bolós V, Blanco M, Medina V, Aparicio G, Díaz-Prado S, Grande E. Notch signalling in cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 11-19 [PMID: 19155199]
73 Miele L, Miao H, Nickoloff BJ. NOTCH signaling as a novel cancer therapeutic target. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 313-323 [PMID: 16848722]
74 Yang L, Xie G, Fan Q, Xie J. Activation of the hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications. *Oncogene* 2010; 29: 469-481 [PMID: 19935712 DOI: 10.1038/

onc.2009.392]
75 Quint K, Stintzing S, Alinger B, Hauser-Kronberger C, Dietze O, Gahr S, Hahn EG, Ocker M, Neureiter D. The expression pattern of PDX-1, SHH, Patched and Gli-1 is associated with pathological and clinical features in human pancreatic cancer. *Pancreatology* 2009; 9: 116-126 [PMID: 19077462 DOI: 10.1159/000178882]
76 Gearhart J, Pashos EE, Prasad MK. Pluripotency redux--advances in stem-cell research. *N Engl J Med* 2007; 357: 1469-1472 [PMID: 17928593]
77 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174]
78 Soucek L, Whitfield J, Martins CP, Finch AJ, Murphy DJ, Sodir NM, Karnezis AN, Swigart LB, Nasi S, Evan GI. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 2008; 455: 679-683 [PMID: 18716624 DOI: 10.1038/nature07260.]
79 Kaposi-Novak P, Libbrecht L, Woo HG, Lee YH, Sears NC, Coulouarn C, Conner EA, Factor VM, Roskams T, Thorgeirsson SS. Central role of c-Myc during malignant conversion in human hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 2775-2782 [PMID: 19276364 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3357]
80 Wang J, Wang H, Li Z, Wu Q, Lathia JD, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. c-Myc is required for maintenance of glioma cancer stem cells. *PLoS One* 2008; 3: e3769 [PMID: 19020659 DOI: 10.1371/journal.pone.0003769.]
81 Murphy DJ, Junttila MR, Pouyet L, Karnezis A, Shchors K, Bui DA, Brown-Swigart L, Johnson L, Evan GI. Distinct thresholds govern Myc's biological output in vivo. *Cancer Cell* 2008; 14: 447-457 [PMID: 19061836 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.018.]
82 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
83 Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res* 2011; 71: 5950-5954 [PMID: 21917736 DOI: 10.1158/0008-5472]
84 Ventura A, Jacks T. MicroRNAs and cancer: short RNAs go a long way. *Cell* 2009; 136: 586-591 [PMID: 19239879 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.005]
85 Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, Ambs S, Chen Y, Meltzer PS, Croce CM, Qin LX, Man K, Lo CM, Lee J, Ng IO, Fan J, Tang ZY, Sun HC, Wang XW. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1437-1447 [PMID: 19812400 DOI: 10.1056/NEJMoa0901282]
86 Pineau P, Volinia S, McJunkin K, Marchio A, Battiston C, Terris B, Mazzaferro V, Lowe SW, Croce CM, Dejean A. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 264-269 [PMID: 20018759 DOI: 10.1073/pnas.0907904107]
87 Wong QW, Lung RW, Law PT, Lai PB, Chan KY, To KF, Wong N. MicroRNA-223 is commonly repressed in hepatocellular carcinoma and potentiates expression of Stathmin1. *Gastroenterology* 2008; 135: 257-269 [PMID: 18555017 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.003]
88 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]
89 Shimono Y, Zabala M, Cho RW, Lobo N, Dalerba P, Qian D, Diehn M, Liu H, Panula SP, Chiao E, Dirbas FM, Somlo G, Pera RA, Lao K, Clarke MF. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell* 2009; 138: 592-603 [PMID: 19665978 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.011]
90 Peter ME. Regulating cancer stem cells the miR way. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 4-6 [PMID: 20085735 DOI: 10.1016/j.stem.2009.12.006.]
91 Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, Deng C, Wauthier E, Reid LM, Ye QH, Qin LX, Yang W, Wang HY, Tang ZY, Croce CM, Wang XW. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology* 2009; 50: 472-480 [PMID: 19585654 DOI: 10.1002/hep.22989]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3347

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3347-3353
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

问津非手术肿瘤患者肠功能障碍

李苏宜

李苏宜, 安徽省肿瘤医院(省医西区)肿瘤营养与代谢治疗科 安徽省合肥市 230031

李苏宜, 教授, 主任医师, 从事肿瘤内科临床工作, 以及肿瘤营养代谢治疗临床研究.

作者贡献分布: 本文由李苏宜完成.

通讯作者: 李苏宜, 教授, 主任医师, 230031, 安徽省合肥市环湖东路107号, 安徽省肿瘤医院(省医西区)肿瘤营养与代谢治疗科. njlisuyi@sina.com
电话: 0551-65320517, 65327618

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-05-03
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-08

Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients

Su-Yi Li

Su-Yi Li, Department of Nutrition and Metabolic Treatment, Anhui Province Tumor Hospital, Hefei 230031, Anhui Province, China

Correspondence to: Su-Yi Li, Professor, Chief Physician, Department of Nutrition and Metabolic Treatment, Anhui Province Tumor Hospital, 107 Huanhu East Road, Hefei 230031, Anhui Province, China. njlisuyi@sina.com

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-05-03
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-08

Abstract

Intestinal dysfunction is common in non-surgical tumor patients, and it manifests as disorder of digestion and absorption, defect of anatomical structure and intestinal barrier dysfunction. Tumor itself and its complications, surgery, and chemoradiotherapy can induce intestinal mucosal ischemia and hypoxia, intestinal smooth muscle degeneration, necrosis and apoptosis, abnormal intestinal motility, disorder of intestinal microflora, and dysfunction of intestinal immune barrier, all of which result in intestinal dysfunction. Tumor syndrome and its complications that can result in intestinal dysfunction include malignant intestinal obstruction, postsurgical gastroparesis syndrome, radiation enteritis, and chemotherapy induced damage to intestinal barrier function, enteric dysbacteriosis, cancerous cachexia, gastrointestinal adverse reactions caused by chemoradiotherapy, somatic symptoms of depression and so on. All of these directly lead to rapid nutritional deficiencies, and interfere with the implementation of antitumor treatment. Management of intestinal dysfunction can improve the efficacy of antitumor treatment and the life quality of patients.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor; Intestinal function; Intestinal dysfunction; Nutritional therapy

Li SY. Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3347-3353 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3347.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3347

摘要

非手术肿瘤患者同样多见肠功能障碍, 表现为消化吸收障碍、解剖结构缺陷、肠屏障功能障碍. 肿瘤疾病及其并发症, 手术、

背景资料
非手术肿瘤患者多见肠功能障碍, 表现为消化吸收障碍, 解剖结构缺陷, 肠屏障功能障碍. 系疾病本身及抗肿瘤治疗引起, 导致营养不足快速发生, 干扰抗肿瘤治疗实施, 降低疗效缩短生存期.

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

研发前沿
肿瘤疾病本身、术后并发症、放疗、化疗营养不良、不良的心理状态均可导致非手术肿瘤患者发生肠功能障碍，直接关联着患者的营养状态、疾病恢复、抗肿瘤治疗的顺利实施，与患者生活质量密切相关，甚至影响生存时间. 预防发生、有效纠正是肿瘤专科临床亟待解决的问题.

放化疗引起肠黏膜缺血缺氧，肠壁平滑肌变性、凋亡和坏死，肠动力异常，肠腔菌群失调，肠道免疫屏障障碍，导致肠功能障碍发生. 伴发肠功能障碍的常见肿瘤综合征及并发症包括恶性肠梗阻、术后胃瘫综合征、放射性小肠炎、化疗损伤肠屏障、肠腔菌群失调、癌性恶液质、放化疗消化道不良反应、抑郁症躯体症状等. 直接导致营养不足快速发生，干扰抗肿瘤治疗实施. 识别、处理肠功能障碍，可提高抗肿瘤治疗疗效，改善患者生活质量.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肿瘤; 肠功能; 肠功能障碍; 营养治疗

核心提示: 从发生原因、临床分级分型、营养评估、肿瘤学因素等多角度全面评估肠功能，采取减除肿瘤负荷、减症治疗、营养代谢治疗和医学心理干预等治疗措施. 预防发生、及早处置很重要.

李苏宜. 问津非手术肿瘤患者肠功能障碍. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3347-3353 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3347.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3347

0 引言

接受抗肿瘤药物治疗和放疗的非手术患者同样多发肠功能障碍(intestinal dysfunction, ID)，且干扰抗肿瘤治疗顺利实施. **更值得一提的是，**非手术肿瘤患者肠功能障碍的临床诊断率较低. **发生肠功能障碍后，多数患者得不到及时**有效纠正，**直接增加抗肿瘤治疗并发症风险，**甚至被迫中断治疗. **识别、处理肠功能障碍，**改善肿瘤患者营养代谢状况，**是提高抗肿瘤药**物治疗和放疗疗效、改善患者生活质量、延长生存的有效途径.

1 肠功能障碍

肠道包括总长约**8-10 m的小肠和大肠，肠功能**包括消化吸收、分泌排泄、屏障防御. **肠道屏**障包括: **机械屏障，肠黏膜上皮细胞完整性与**细胞间紧密连接; **免疫屏障，分泌型免疫球蛋**白A和上皮内淋巴细胞; **生物屏障，肠道生理性**分泌和肠内原籍菌; **和化学屏障，胃肠道及其**外分泌腺体生理性分泌消化液，**及黏膜上皮分**泌生物活性物质. **因肠实质和/或功能的损害，**导致消化、吸收营养和/**或黏膜屏障功能产生**障碍，**称肠功能障碍**[1].

据腹部胀气、肠鸣音减弱或消失、麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血、合并其他脏器功能障碍等表现，**诊断要点: 进行性腹部胀**气、肠鸣音减弱、不能耐受饮料食物超过5 d; 胃肠蠕动消失; **肠鸣音消失**[2]. 但汉雷等[3]2002年推荐肠功能障碍评分方案(表1).

肠功能障碍分三型: **Ⅰ型即小肠长度绝对**减少型，**如短肠综合征**(short bowel syndrome, SBS). **Ⅱ型即小肠实质广泛损伤型，如放射性**肠损伤、炎性肠病所致的肠功能障碍. **如各种**原因所致的肠外瘘、肠梗阻当属此型. **Ⅲ型则**是以肠黏膜屏障功能损害为主，**同时伴肠消化**吸收功能障碍，**如严重创伤、出血、休克所致**的肠功能障碍[4]. **肿瘤放疗和肿瘤内科临床以**Ⅱ、**Ⅲ型为主.**

消化道镜检、影像学评估肠功能障碍存在难度. **血清学指标评估不被公认，文献报道**包括血清内毒素、炎症介质、肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding proteins, IFABP)、瓜氨酸、*D*-乳酸及二胺氧化酶等. **血**清内毒素升高与肠解剖屏障功能障碍有关. **肠**道受缺氧、缺血及再灌注损害，**肠上皮细胞通**透性增加，**成熟小肠黏膜细胞的IFABP释出进**入血循环，**血中IFABP水平增高(正常情况下，**血中检测不到IFABP)[5]. 血清瓜氨酸水平客观反映小肠黏膜上皮细胞数量变化，**间接提示肠**道整体吸收功能状态. **血清瓜氨酸水平与肠道**受损程度、小肠黏膜上皮细胞数量密切相关[6].

2 肿瘤患者肠功能障碍

肿瘤疾病本身及其并发症，**手术、放疗和化疗**等抗肿瘤治疗均易导致肿瘤患者发生肠功能障碍.

2.1 *表现方式* 消化吸收障碍，**疾病本身和放化**疗引起的炎性肠病，**和肠黏膜上皮细胞损伤**和绒毛萎缩，**肠道定向蠕动能力减弱，肠黏膜**肠液分泌不足，**肠道内分泌功能紊等. 解剖结**构缺陷，**如胃或肠大部切除、疾病和治疗因**素引起的肠梗阻、消化道出血穿孔、肿瘤浸润**“冰冻”腹盆腔、各种原因纤维化发生致**腹腔广泛黏连等. **肠屏障功能障碍，如肿瘤浸**润、放化疗、癌性恶液质、重症感染，**均可造**

表 1 肠功能障碍评分方案

项目	评分(分)			
	1	2	3	4
临床表现	轻度腹胀或腹泻	中-重度腹胀或腹泻	胃肠道出血、梗阻或因胃肠道病引起体液紊乱	大出血和输血400 mL/24 h以上
肠鸣音	亢进或减弱	明显减弱	接近消失	全部消失
黏膜改变	充血或水肿	糜烂或出血	应激溃疡或灶性坏死	多发或广泛坏死、穿孔
肠吸收面积(%)	>70	50-70	30-50	<30
细菌移位	黏膜感染	淋巴结或肠系膜感染	腹腔器官感染	来自肠道的全身感染

创新盘点

本文介绍非手术肿瘤患者肠功能障碍的病因、分级、分型，从多角度全面评估患者肠功能状态，以及目前临床实践采用的多种治疗方法，及时、准确判断肿瘤患者肠功能障碍、及时治疗对患者获益很重要. 帮助消化、肿瘤科、放疗科临床医生拓宽临床思维视野，对于指导实践工作具一定参考和借鉴作用.

成肠道组织缺血、缺氧和循环障碍，**菌群失调**，发生肠屏障功能障碍.

2.2 发生机制 **肠黏膜血流十分丰富，肠绒毛中**央微动、静脉及毛细血管间存在氧短路交换. 肠道对缺血缺氧最敏感，**血流灌注不足极易发**生肠功能障碍. **肿瘤浸润、化放疗、颅脑转移**或放疗致颅内高压、外科手术等因素引起肠道血流灌注持久降低，**肠黏膜氧供不足，肠黏膜**缺血缺氧性，**致肠功能障碍；肿瘤浸润、抗肿**瘤治疗、肿瘤疾病并发症，**和患者耦合疾病，引**起腹腔盆腔组织缺血、缺氧、中毒、代谢障碍，**致肠壁平滑肌变性、凋亡和坏死，肌细胞间**连接破坏，**淀粉样变性和水肿、炎性细胞浸润，**平滑肌收缩传导效率下降，**肠蠕动障碍**[7]，出现腹痛、腹胀、呕吐、便秘等肠动力异常；**肠黏**膜病变致肠道吸收面积减少、肠组织缺血淤血、肠淋巴管癌栓阻塞引起营养物质吸收障碍；**肠腔菌群失调，肠腔细菌和/或内毒素易位**诱发和/或加重全身炎症反应. **肠腔菌群失调易**发因素：**肠上皮细胞及细胞间紧密连接决定肠**道通透性，**上述原因引起的肠黏膜损伤、绒毛**萎缩，**肠通透性增加. 化、放疗药物直接杀伤益**生菌致肠腔内需氧菌增多，**以及损伤肠道免疫**屏障. **长期大剂量应用广谱抗菌素、糖皮质激**素，**重症营养不足，炎症反应状态.**

2.3 急性、慢性分期 临床实践结合文献报道，肿瘤患者肠功能障碍急、慢性分期建议：**急性**肠衰竭(<6 mo)，**常见腹盆转移性肿瘤浸润肠**壁；**不全性癌性肠梗阻；化学性肠黏膜弥漫性**损伤；**恶液质等引起肠黏膜萎缩；化学性、生**物源性肠分泌功能亢进. **慢性肠衰竭(>6 mo)，**常见腹盆放疗后的放射性肠炎；**食管癌、贲门**癌、胃癌根治术后；**营养不良、长期TPN等引**起肠黏膜萎缩.

3 伴发肠功能障碍的肿瘤综合征/并发症

腹盆腔原发或继发恶性肿瘤浸润，**恶性肠梗阻**[8]、恶液质、电解质紊乱、抑郁症、重症感染、消化道出血及穿孔、肝衰竭等肿瘤继发综合征，**致肿瘤患者发生肠功能障碍. 腹盆腔肿瘤**手术破坏消化道解剖结构及神经传导、肠道内分泌功能[9]. **腹盆腔及腹膜后放射治疗致放**射性肠炎发生[10]，**化疗致上皮细胞更新减缓、**绒毛萎缩、吸收面积减少，**肠道蠕动减弱和直**接杀伤肠腔菌群致需氧菌增多. **化疗药损伤支**配肠道运动神经致肠道麻痹[11].

3.1 恶性肠梗阻 肿瘤占位直接引起机械性和肿瘤相关功能性肠梗阻，**部位可单发可多个. 约**30%为结肠梗阻，**由原发灶占位所致. 50%小肠**和20%大小肠同时梗阻，**由肿瘤浸润、播散引**起. **可见术后或放疗后肠黏连、肠道狭窄，低**钾血症，**粪便嵌顿.**

原发肿瘤、肠系膜和网膜肿物、腹腔或盆腔黏连、放疗后纤维化致肠腔外占位. **原发**肿瘤或转移癌腔内生长、及肿瘤沿肠壁环形生长则发生肠腔内占位. **肿瘤沿肠壁内部纵向**生长引起的肠壁内占位又称为皮革肠. **功能性**肠梗阻见于肿瘤浸润肠系膜、肠道肌肉、腹腔及肠道神经丛，**致肠运动障碍. 副癌综合征**性神经病变的假性肠梗阻，**以及化疗药神经毒**作用致肠麻痹.

梗阻肠道扩张，**水电解质吸收障碍，肠液**分泌增加，**持续不协调蠕动，近端肠腔内压增**高，**肠壁充血水肿，局部梗阻加剧. 炎性因子分**泌增多，**细胞膜通透性增加，肠腔液体积聚加**剧. **梗阻部位血栓形成，肠壁坏死直至穿孔. 梗**阻局部肠腔细菌繁殖，**肠道屏障损坏，肠菌群**发生纵向移位，**细菌毒素入血、感染发生. 机**体水电解质平衡紊乱、酸碱失衡、循环血容

应用要点
对肿瘤相关科室、消化科医生在临床工作中诊治肿瘤患者过程中具有较好的参考和借鉴作用, 可帮助临床医生拓宽临床思维视野.

量减少, 甚至多器官功能衰竭[12].

起病缓慢, 十二指肠、小肠梗阻多见间歇性呕吐, 呕吐物可见胆汁, 脐周剧烈疼痛, 间歇时间短. 粪便样呕吐物提示结肠梗阻, 疼痛较轻, 间歇时间较长. 不全性肠梗阻可间歇排便. 腹部膨胀原因可见: 肿瘤病灶肿大, 腹水, 肠腔积水积气.

手术治疗含肿瘤根治术、肠段切除术、肠段吻合术、肠造瘘、纤维黏连松解术. 多部位梗阻, 大量胸腹水, 生命体征欠平稳, 重度营养不良, 水电解质平衡未纠正, 重要脏器功能失代偿, 过高龄者禁用[13]; 药物治疗可缓解或解除部分患者症状. 严密观测症状及体征变化, 监控治疗不良反应, 及时评估疗效, 调整治疗方案. 做好禁食水, 胃肠减压或经皮胃造瘘术的减压[14], 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱等治疗措施, 开展肠外营养、消除肠壁水肿、抑制肠分泌、消除原发因素、镇静止吐和镇痛治疗[15,16]. 静脉应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌药物[17]. 对于不适合手术, 或者为了手术再通做术前身体营养状态准备时, 有学者尝试内镜下肠道支架植入疏通梗阻, 对于部分患者安全有效[18,19].

3.2 术后胃瘫综合征 胃癌、胰腺癌等术后出现胃流出道功能性梗阻疾病, 胃排空迟缓为特征. 急性术后胃瘫综合征(postsurgical gastroparesissyndrome, PGS)常见, 发生在术后进食初始之际, 食欲下降, 餐后上腹饱胀、恶心, 严重者腹部疼痛、呕吐, 体质量下降明显. 慢性胃瘫发生在术后数周、数月甚至数年, 临床表现与急性PGS雷同, 肿瘤内科临床可见. 胃镜和X线检查提示胃蠕动减弱或消失、胃液潴留, 不存在机械梗阻病变. 确切的发生机制尚不十分清楚, 可能同胃去神经支配有关. 间质Cajal细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)维护胃肠动力发挥重要作用, 其病理学改变导致胃肠动力不足[7].

由于肠功能正常, 可空肠营养管饲, 脂肪制剂适中有利于胃瘫恢复. 采用促胃肠动力药物, 多巴胺D2受体拮抗剂多潘立酮加速胃运动及与十二指肠运动协调, 促胃内排空[20]. 5-HT受体激动剂西沙必利/普卡比利, 增加肌间神经丛节后神经末梢乙酰胆碱生理性释放, 加快胃肠运动. 西沙比利与多潘立酮联用, 更有效改善胃瘫症状. 术后胃瘫恢复时间最长者可达10 wk.

3.3 放射性小肠炎 腹盆腔及腹膜后肿瘤放疗发生的放射性损伤, 引起放射性直肠、结肠、小肠炎[21]. 小肠黏膜上皮更新速度最快, 细胞吸收高量辐射能, 射线产生自由基损伤其DNA. 肠隐窝干细胞凋亡增加, 肠上皮更新障碍且分泌、吸收及屏障功能受破坏. 肠黏膜集合淋巴小结损伤致免疫屏障功能障碍, 分泌性免疫球蛋白A和免疫效应细胞减少. 疗前患者肠道微生物菌群异常是放射性小肠炎的重要诱因.

急性放射性小肠炎出现在放疗过程中或结束后立即发生, 表现为恶心、呕吐、腹痛、间歇水样腹泻. 病理学显示小肠上皮细胞肿胀、坏死、隐窝细胞破坏、小肠绒毛高度降低及减少、溃疡形成、严重黏膜炎症反应[22]. 慢性放射性小肠炎表现以消化吸收不良为主, 肠出血、肠穿孔、局部脓肿形成及肠腔狭窄所致不同程度的肠梗阻, 伴间歇性腹痛、脂肪泻、消瘦[10]. 病理学显示肠黏膜萎缩、不典型增生、闭塞性脉管炎、淋巴管扩张、肠黏膜溃疡形成及进行性肠间质纤维化.

放射剂量、腹盆腔手术史、高龄、女性、低体质量指数为诱发因素. 放射性小肠炎预后较放射性结直肠炎为差. 约70%轻症患者需要4-18 mo时间好转或痊愈. 营养治疗用于缓解或消除肠吸收功能障碍的负面影响. 预防性益生菌益生元应用可降低放射性小肠炎严重程度[23]. 联合应用中效糖皮质激素和抗氧化剂维生素C 3 wk以上, 防范糖皮质激素不良反应. 高压氧治疗慢性放射性肠炎可能有效[24]. 有学者推荐强化锌元素、益生菌和B族维生素食品预防放疗相关性腹泻[25].

3.4 化疗损伤肠屏障功能 部分细胞毒化疗药物从损伤肠道组织结构、微生态系统、肠黏膜免疫、肠黏膜上皮细胞凋亡、肠壁细胞因子聚集等多个环节损伤肠屏障功能. 细胞毒化疗药引起黏膜炎分为: 炎症阶段、上皮退化阶段、溃疡发生和菌群失调阶段, 最后是上皮细胞再生及功能重建[26]. 5-氟尿嘧啶引起肠道黏膜炎[27]和肠道干细胞细胞凋亡[28], 黏膜炎与嗜中性粒细胞浸润有关, 局部促炎细胞因子水平明显提高, 胃排空延缓[27].

化疗损伤直接损伤肠黏膜上皮细胞, 致细胞更新减慢, 绒毛萎缩, 吸收面积减少, 吸收功能减弱, 发生腹泻. 胞间紧密连接中断, 细菌毒素穿透肠壁, 发生细菌移位. 损伤毛细血管内

皮造成肠壁组织缺血, 释放大量氧自由基, 破坏细胞各类膜结构, 致细胞损伤甚至死亡. 化疗还导致机体自由基清除能力下降; 化疗药物杀伤肠腔原籍菌群, 定植的原籍益生菌群数量下降, 定植拮抗能力减弱, 肠杆菌、肠球菌显著增加. 肠道菌群失衡加之肠屏障通透增加, 肠腔细菌和内毒素发生纵向移位入淋巴结、门静脉及远处器官, 发生肠源性感染; 化疗药物引起免疫细胞数量变化和免疫调控异常, 干扰细胞免疫和体液免疫. 淋巴细胞失调, 浆细胞下降, 炎性介质释放, 肠黏膜免疫功能短暂紊乱, 化疗停药后可自行恢复; 化疗药物致肠上皮细胞凋亡是损伤肠上皮的重要方式, 且更常见; 肠上皮修复更新需要肠隐窝内肠干细胞增殖和定向分化, 化疗药干扰干细胞分化却不杀伤黏膜干细胞. 化疗药以影响细胞增殖周期方式阻碍肠黏膜上皮正常更新和修复; 化疗药物性肝损, 或通过损伤肠黏膜屏障功能细菌内毒素纵向移位至肝脏, 肝网状内皮系统被激活, 释放大量炎性因子、氧自由基, 致全身炎性反应状态发生, 甚至发生多器官功能障碍.

经口进食或肠内营养并补充谷氨酰胺、精氨酸、ω-3脂肪酸、核苷酸, 刺激免疫细胞功能增强, 降低肠黏膜通透性, 降低细菌毒素易位, 减少肠源性感染发生, 维持肠屏障功能[29]. 补充益生菌维持肠内菌群平衡, 抑制致病菌繁殖, 改善肠道免疫功能, 乳果糖和胆盐可以减少肠道菌群移位. 生长抑素减轻肠黏膜上皮细胞脂质过氧化, 参与黏膜局部防御机制, 促肠上皮修复, 改善肠屏障功能.

大剂量药物腹腔灌注化疗局部并发症明显. 小液量高浓度化疗, 尤其是腹壁反复穿刺及黏连包囊内化疗, 多发生胃肠道化学损伤瘘, 大液量大剂量长间歇腹腔化疗可避免. 小液量高浓度腹腔化疗易发生化学性腹膜炎、腹腔黏连, 黏连性肠梗阻, 大液量腹腔灌注并置放透明质酸钠可预防. 腹胀腹痛与化疗液量有关, 加入适量利多卡因, 既缓解化疗药腹膜刺激, 又扩张腹膜微血管和淋巴管加速药物吸收; 多次腹腔化疗致腹腔器官组织间发生黏连, 易引起腹腔感染、出血、肠穿孔.

3.5 抑郁症躯体症状 肿瘤患者抑郁症发病率为正常人群2-4倍, 通常表现情感、认知、躯体多维症状, 躯体症状比例高达69%, 肠功能障碍的食欲不振、厌食恶心症状是常见的躯体症状[30]. 临床医生不能识别肿瘤患者食欲差、恶心、睡眠障碍症状为抑郁症状, 这些症状降低患者的治疗依从性. 持续心理和生理应激、肿瘤疾病与抑郁躯体症状相互影响, 厌食、恶心等肠功能障碍相关躯体症状与肿瘤疾病加重相互促进. 神经递质、神经内分泌如下丘脑-垂体-肾上腺轴、炎症和促炎症机制、神经营养因子等协同参与抑郁症的认知、情感和躯体症状. 患者脑神经环路差异存在, 皮质-皮质下通路参与躯体性抑郁过程, 下丘脑与食欲减退有关. 肿瘤抑郁患者肠功能障碍躯体症状以治疗抑郁症为主, 疗效实时评估, 合并有氧运动、积极治疗原发疾病, 尽快改善不良症状, 有效减少应激因素.

3.6 癌性恶液质 癌性恶液质患者的机体组成变化以大量瘦肉群与体细胞群丢失为特征, 导致患者机体功能障碍、生存质量下降及生存期时间缩短[31]. 癌性恶液质损伤肠功能, 涉及肠黏膜结构、肠腔内消化、肠黏膜吸收面功能、淋巴、血流及肠运动功能的每一环节, 发生肠道的消化吸收、分泌排泄、屏障防御障碍. 恶液质患者小肠黏膜萎缩, 绒毛变钝、扁平、纹状缘不同程度破坏, 有效吸收面积减少. 肠运动是依赖肠平滑肌的电活动实现, 恶液质患者肠平滑肌萎缩, 引起小肠运动过缓, 肠内细菌过度生长, 菌群失调. 细菌分解结合胆盐使脂肪、维生素B_{12}吸收不良. 肠黏膜的血流量、淋巴流量对吸收有重要意义, 葡萄糖或氨基酸的99%以上经血液途径吸收, 脂肪吸收主要经淋巴途径. 恶液质致肠黏膜缺血、淤血, 血供减少, 吸收及屏障发生障碍. 患者中重度营养不良引发电解质紊乱致肠运动失调的功能障碍发生.

4 结论

肿瘤临床多见肠功能障碍, 直接导致营养不足快速发生, 干扰抗肿瘤治疗实施, 降低疗效缩短生存期. 常见表现包括, 早饱、厌食、纳差、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛、便秘、排泄及肛门排气障碍, 进食减少甚至不能. 及时识别和准确评估肠功能障碍, 从发生原因, 临床分级分型, 临床急慢性分期, 热量营养素摄取和营养状况, 肿瘤学因素, 伴随症状等多角度综合全面评估. 治疗思路包括, 去除肠功能障碍的发生原因、必要的减除肿瘤负荷治

名词解释

肿瘤早饱: 是指肿瘤患者渴望进食, 却在进食时因饱腹感进食不能, 或仅能进食少量食物;

肿瘤厌食: 则是肿瘤患者进食欲望下降, 引起食物摄取减少和/或体质量丢失.

同行评价
本文具有较好的参考和借鉴作用，可读性、使用性均较好.

疗、有效的减症治疗、营养及代谢调节剂治疗和医学心理干预[32]. 鉴于治疗难度较大, 预防肠功能障碍和早期发现及时处理十分重要.

5 参考文献

1 黎介寿. 肠衰竭-概念、营养支持与肠黏膜屏障维护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 65-67
2 岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2002; 10: 3-6
3 但汉雷, 白杨, 王继德, 张亚历, 张振书, 周殿元. 危重病人胃肠功能障碍与衰竭定量诊断评分方案. 第一军医大学学报 2002; 22: 859-860
4 黎介寿. 对肠功能障碍的再认识. 肠外与肠内营养 2008; 15: 321-322
5 Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem* 2003; 36: 529-535 [PMID: 14563446 DOI: 10.1016/S0009-9120(03)00096-1]
6 Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119: 1496-1505 [PMID: 11113071]
7 Kong D, Li J, Zhao B, Xia B, Zhang L, He Y, Wang X, Gao L, Wang Y, Jin X, Lou G. The effect of SCF and ouabain on small intestinal motility dysfunction induced by gastric cancer peritoneal metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2015; 32: 267-277 [PMID: 25689893 DOI: 10.1007/s10585-015-9702-9]
8 Alese OB, Kim S, Chen Z, Owonikoko TK, El-Rayes BF. Management patterns and predictors of mortality among US patients with cancer hospitalized for malignant bowel obstruction. *Cancer* 2015; 121: 1772-1778 [PMID: 25739854 DOI: 10.1002/cncr.29297]
9 李幼生. 肠道内分泌功能障碍-肠功能障碍重要组成. 肠外与肠内营养 2014; 21: 1-3
10 Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2010; 22: 70-83 [PMID: 19897345 DOI: 10.1016/j.clon.2009.10.003]
11 Khan SA, Wingard JR. Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (29): 31-36 [PMID: 11694563]
12 Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 159-169 [PMID: 22904637 DOI: 10.2147/CMAR.S29297]
13 Henry JC, Pouly S, Sullivan R, Sharif S, Klemanski D, Abdel-Misih S, Arradaza N, Jarjoura D, Schmidt C, Bloomston M. A scoring system for the prognosis and treatment of malignant bowel obstruction. *Surgery* 2012; 152: 747-56; discussion 756-7 [PMID: 22929404 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.009]
14 Zucchi E, Fornasarig M, Martella L, Maiero S, Lucia E, Borsatti E, Balestreri L, Giorda G, Annunziata MA, Cannizzaro R. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective: a large prospective study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2877-2882 [PMID: 26838026 DOI: 10.1007/s00520-016-3102-9]
15 Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 407-410 [PMID: 25646530 DOI: 10.1177/1049909115569047]
16 Daniele A, Ferrero A, Fuso L, Mineccia M, Porcellana V, Vassallo D, Biglia N, Menato G. Palliative care in patients with ovarian cancer and bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3157-3163 [PMID: 25805450 DOI: 10.1007/s00520-015-2694-9]
17 李苏宜 石汉平. 恶性肠梗阻诊断治疗的临床路径. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2014; 1: 27-30
18 Gürbulak B, Gürbulak EK, Akgün İE, Büyükaşık K, Bektaş H. Endoscopic stent placement in the management of malignant colonic obstruction: Experiences from two centers. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31: 132-137 [PMID: 26504416 DOI: 10.5152/UCD.2015.2828]
19 Mabardy A, Miller P, Goldstein R, Coury J, Hackford A, Dao H. Stenting for obstructing colon cancer: fewer complications and colostomies. *JSLS* 2015; 19: e2014.00254 [PMID: 25848200 DOI: 10.4293/JSLS.2014.00254]
20 李苏宜. 肿瘤厌食诊断治疗路径. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 2: 15-19
21 Hernández-Moreno A, Vidal-Casariego A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. Chronic enteritis in patients undergoing pelvic radiotherapy: prevalence, risk factors and associated complications. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2178-2183 [PMID: 26545675]
22 Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1007-1017 [PMID: 17976611 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8]
23 Garcia-Peris P, Velasco C, Hernandez M, Lozano MA, Paron L, de la Cuerda C, Breton I, Camblor M, Guarner F. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 170-174 [PMID: 26603881 DOI: 10.1038/ejcn.2015.192]
24 Marshall GT, Thirlby RC, Bredfeldt JE, Hampson NB. Treatment of gastrointestinal radiation injury with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34: 35-42 [PMID: 17393937]
25 Scartoni D, Desideri I, Giacomelli I, Di Cataldo V, Di Brina L, Mancuso A, Furfaro I, Bonomo P, Simontacchi G, Livi L. Nutritional Supplement Based on Zinc, Prebiotics, Probiotics and Vitamins to Prevent Radiation-related Gastrointestinal Disorders. *Anticancer Res* 2015; 35: 5687-5692 [PMID: 26408744]
26 Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 853-874 [PMID: 14616150 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01784.x]

27 Soares PM, Mota JM, Gomes AS, Oliveira RB, Assreuy AM, Brito GA, Santos AA, Ribeiro RA, Souza MH. Gastrointestinal dysmotility in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis outlasts inflammatory process resolution. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63: 91-98 [PMID: 18324404 DOI: 10.1007/s00280-008-0715-9]
28 Keefe DM, Gibson RJ, Hauer-Jensen M. Gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20: 38-47 [PMID: 15038516 DOI: 10.1053/j.soncn.2003.10.007]
29 Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
30 Novick D, Montgomery W, Aguado J, Kadziola Z, Peng X, Brugnoli R, Haro JM. Which somatic symptoms are associated with an unfavorable course in Asian patients with major depressive disorder? *J Affect Disord* 2013; 149: 182-188 [PMID: 23521872 DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.020]
31 刘寒青, 江志伟, 姜军, 周伟, 王新波, 李宁, 黎介寿. 癌性恶液质病人机体组成成分的研究. 中国实用外科杂志 2002; 22: 669-670
32 李苏宜. 肿瘤营养治疗新理念. 中国医学前沿杂志 2016; 8: 4-7

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3354

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3354-3361
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用

张 蕊, 刘文天

背景资料
营养不良是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)的常见症状, 补充微量营养素可能有助于IBD患者改善症状和减少并发症.

张蕊, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300000

刘文天, 主任医师, 主要从事消化内科临床及基础研究工作, 如早期胃癌及炎症性肠病的病理机制等方面的研究.

作者贡献分布: 本文由张蕊完成; 刘文天负责审校.

通讯作者: 刘文天, 主任医师, 300000, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163com
电话: 022-60363800

收稿日期: 2016-04-12
修回日期: 2016-05-05
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-08

Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease

Rui Zhang, Wen-Tian Liu

Rui Zhang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300000, China

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300000, China. lwentian64@163.com

Received: 2016-04-12
Revised: 2016-05-05
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-08

Abstract

As is known to all, deficiencies of protein and other nutrients are common symptoms of inflammatory bowel disease (IBD). Nutrient deficiency is not only a manifestation of complicated diseases but also a cause of morbidity. Micronutrient is also the essential material for human health. However, there are few articles elaborating the influence of micronutrient deficiency. At present, choosing available food to keep healthy and to treat diseases is very popular, which is also suitable for IBD patients. Recent studies show that micronutrient deficiencies occur in more than half of patients with IBD, and deficiencies are more common in Crohn's disease than in ulcerative colitis, and in active disease than in disease in remission. Micronutrient deficiencies are associated with prolonged and complicated course of disease. The present review summarizes the effect of micronutrient deficiencies in IBD with regard to the definition of micronutrient, the deficiency status of micronutrient in IBD, the reasons for the lack of micronutrient and the role of micronutrient in the treatment of IBD.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Micronutrient; Inflammation bowl disease; Iron; Vitamins; Zinc; Selenium

Zhang R, Liu WT. Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3354-3361 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3354

摘要

蛋白质等营养物质缺乏是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的常见症状. 营养缺乏不仅是复杂疾病的表现, 也是疾病发生的原因之一. 微量营养素是人体健康必须的重要的物质, 然而目前较少有文章就微量营养素缺乏对IBD的影响进行详尽阐述. 最新的研究发现, 半数以上的IBD患

同行评议者
冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

者存在微量营养素的缺乏, 且相比于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者和克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者微量营养素缺乏则更常见. 另外, 在IBD活跃期较静止期更普遍. 可见微量营养素缺乏与病程的持续时间和复杂程度有关. 本综述分别从微量营养素的定义, IBD的微量营养素缺乏, IBD发生微量营养素缺乏的原因, 微量营养素在IBD治疗中的作用这些方面对微量营养素缺乏在IBD中的作用进行了探讨和总结.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微量营养素; 炎症性肠病; 铁; 维生素; 锌; 硒

核心提示: 微量营养素缺乏在炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)中很常见, IBD的病程长短和严重程度都与微量营养素的缺乏相关. 在临床中, 应该认识到IBD的病程和并发症与微量营养素不足之间的关系, 重视微量营养素缺乏的检查和治疗.

张蕊, 刘文天. 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3354-3361 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3354

0 引言

微量营养素(micronutrient)是指所有促进人体健康生长和发育所必须的物质, 如维生素或微量元素. 通常他们在人体中含量很低, 但至关重要. 最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B_{12}、维生素D、维生素K、维生素B_6、维生素B_1、叶酸、硒以及锌的缺乏. Halmos等[1]报道饮食导致炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的微量营养素缺乏比宏量营养元素的缺乏更常见. 相当多的证据表明, 饮食习惯和营养状况的评估与后续的补救措施可能会改善IBD患者的症状, 同时饮食可能有助于降低IBD并发症的发生. 有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良. 其中, 营养缺乏在克罗恩病(Crohn's disease, CD)较溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)更常见, 并且活跃期较静止期更常见[2]. 与此同时, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长[3,4].

IBD患者的微量营养素缺乏是由多个环节导致的, 包括摄入量减少, 吸收障碍, 直接损失和能量消耗增加. 摄入量的受损可以是多个因素的结果, 如厌食症、腹痛、恶心、偏食、药物或医务人员治疗的影响[5]. 由于目前临床上对微量营养素缺乏的认识不够深刻, 微量营养素缺乏的检测和治疗手段都缺少统一的标准, 因而对于大部分微量营养素缺乏的IBD患者来说, 接受正规诊断和治疗往往成为了极易被忽视的问题. 本文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结, 阐述UC和CD与微量营养缺乏的相关性, 提醒人们重视微量营养素缺乏在IBD中的作用.

研发前沿

由于IBD的发病机制尚不清楚, 因此关于IBD及其并发症的治疗还有很多方面值得研究, 其中营养与IBD的相互关系是一个热点问题. 本文从微量营养元素的角度阐述了营养和IBD的相关性, 具体机制仍需进一步研究.

1 微量营养素的定义

为了维持生命和健康, 人类必须摄入各种食物, 这些食物的组成部分被称为营养素. 其中糖类、脂类、蛋白质由于需求最多, 在食物中占有很大的比例, 因此被称为宏量营养素, 相对于宏量营养素而言, 微量营养素在食物中含量很少, 人体需要量也较少. 微量营养素是指所有促进人体健康生长和发育所必须的营养素, 如维生素和矿物质等. 他们通常在人体中含量很少, 但为人体所必需. 维生素是维持身体健康所必需的一类有机化合物, 由于其不能自身合成, 因此必须依赖食物摄取, 他们通常在调节物质代谢中起到重要的作用. 矿物质又可以分为常量元素和微量元素, 如钙、镁、铁、锌、硒等. 最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B_{12}、叶酸、硒、维生素D、维生素K、锌、维生素B_6以及维生素B_1的缺乏.

2 IBD的微量营养素缺乏

西方世界20世纪末和亚洲近几年IBD发病率大大增加[6], 且有加速增长的趋势, 因此环境是影响疾病表达的重要因素. 在各种关于IBD病因的假说中, 饮食因素起到了举足轻重的作用. 很多重要证据证实, 饮食可能有助于减少症状和减少IBD并发症所造成的不良影响[1], 特别是食物中的微量营养素缺乏, 与IBD的病程时间和复杂程度有着不容忽视的相关性. 一项关于儿童IBD患者回顾性调查发现, 62%的患者缺乏维生素D, 16%有维生素A缺乏症, 5%的患者维生素E缺乏, 40%患有锌不足[7]. Valentini等[8]调查显示, 在CD和UC患者的恢复期, 微量营养素

相关报道
有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良. 其中, 营养缺乏在克罗恩病较溃疡性结肠炎更常见, 并且活跃期较静止期更常见. 另外, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长.

缺乏也很常见, 因此不仅要针对IBD活跃期的患者进行营养补给, 给恢复期的患者补充微量营养素也是十分必要的.

贫血是IBD最常见的并发症[9]. 其中缺铁性贫血患者占所有IBD贫血患者的30%-90%. 近期的队列研究调查发现IBD患者的贫血患病率很高, 在一项罗马尼亚的研究中发现, 该国所有的住院患者贫血患病率为31.3%[10]. 而在巴西门诊患者的统计中, 贫血的流行率是21.0%和22.2%[11,12]. 在上述研究的贫血患者中, 53%-66%的IBD患者存在着铁缺乏. 这两个研究中所表现的患病率的差异可能归因于患者的个体差异抑或研究中使用方法的不同, 或对贫血的定义存在分歧. 缺铁是贫血最常见的原因, 但是维生素B_{12}和叶酸的缺乏、溶血及药物使用也是IBD患者贫血的重要因素[13]. 叶酸对很多疾病的病程都有影响, 例如, 一个有关饮食对结肠癌DNA甲基化影响的回顾性研究显示, 无论体内叶酸含量过多或过少, 均可增加结肠癌进展的风险[14]. 叶酸缺乏在IBD患者中很常见, 特别是CD患者中. 多达80%的CD的患者血清叶酸水平较低. 维生素B_{12}缺乏在IBD患者中同样很常见, 血清水平的检测发现多达22%的CD患者被诊断为维生素B_{12}缺乏[15,16].

IBD患者硒缺乏确切的发病率尚不清楚, 但大多数研究显示IBD患者平均硒含量很低[17]. 许多研究发现富含硒的饮食可以降低结肠癌的风险[18], *p53*基因的启动子区域甲基化对硒敏感[19], 这在癌症发展的早期阶段很重要. 然而目前很少有关于硒对IBD有影响的报道. 慢性炎症可能是癌症发展早期阶段的一个潜在的危险因素, 也同样是IBD的一个主要特征. 有人发现硒可降低肠道炎症严重程度[20]. 通过改变在线粒体中关于细胞死亡的关键基因的表达调控, 补充硒可以预防化学诱导组织损伤型结肠炎. 使用缺硒小鼠模型的实验显示伴随硒摄入量的减少, 结肠炎呈恶化趋势, 而添加硒后可降低炎症的严重程度[21,22]. 目前, 对CD患者补充硒还从未有人进行过深入的研究.

研究显示, IBD患者的维生素D缺乏和不足十分普遍. 60%的门诊CD患者有维生素D的缺乏[血浆25-(OH)-D_3浓度<50 nmol/L], 如果把确诊条件放宽[血浆25-(OH)-D_3浓度<80 nmol/L], 这个数字将达到90%, 甚至那些经过治疗控制效果很好的CD患者, 夏季时维生素D的缺乏比率仍然可以达到50%[23]. 维生素D的活性形式是1,25-$(OH)_2D_3$, 其在免疫调节中扮演重要角色, 在人类自身免疫性疾病的动物模型中, 1,25-$(OH)_2D_3$可以抑制实验动物IBD的发展, 因此维生素D的受体在抑制炎症的过程中发挥了很大的作用[24]. 包括最近的133例IBD患者的横断面研究在内的多项研究显示, 低水平的血浆25-(OH)-D_3与IBD的活跃程度相关[25]. 补充的维生素D通过与体内细胞因子谱反应, 潜在地降低体内炎症反应程度和细胞因子的产生[26], 其中包括降低血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的水平[27].

据统计, 有大约15%的IBD患者伴有锌缺乏[28]. 饮食中的锌在维护黏膜屏障功能和控制炎症反应中起到十分重要的作用[29]. 以前为了改善CD的跨黏膜渗漏和减少促炎细胞数量, 曾经发现锌与炎症过程有关. 最新实验发现, 脂多糖刺激体外培养细胞后会使细胞中的白介素1β(interleukin1β, IL-1β)和IL-6反应性增加, 于此同时缺锌可以上调细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1), 主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex Ⅱ, MHCⅡ), 和THP1细胞的CD86这些细胞活化标志物, 结果显示锌含量, 表观遗传, 免疫功能之间存在潜在的相互作用, 一旦三者的关系失调就会产生慢性炎症[30].

如今对IBD患者维生素B的研究很少, 主要局限于那些接受肠外营养的患者. 近期有一篇关于通过临床和放射学诊断为韦尼克氏脑病和CD的患者的病例报告, 报告中指出, 维生素B_1的缺乏和CD可能存在相关性[31]. Costantini等[32]报道了硫胺素和硫胺素焦磷酸水平正常, 同时伴有严重疲乏症状的12例IBD患者, 给这些患者口服大剂量的硫胺素治疗后, 10例患者的疲乏症状完全消失, 而其余的人接近完全恢复. 作者还提出了一些其他导致疲乏症状的机制, 包括主动运输硫胺素进入细胞障碍, 或由于结构酶异常所致.

3 发生微量营养素缺乏的原因

IBD患者微量营养素缺乏的病因是受多个环节影响的, 包括饮食摄入量减少、吸收障碍、直接损失或能量消耗增加而摄入量保持不变. 摄入量减少的原因具体包括厌食症、腹痛、

恶心、偏食、药物的影响. 通常认为患者患有IBD是维生素和矿物质缺乏的危险因素, 因为肠道黏膜长期处于炎症状态下会减少对微量营养素的吸收[7], 同时大量的IBD患者表现为营养的摄入不足[33], 例如很多研究表明锌、硒的缺乏就是由于吸收减少和损失增加所致. 除了这些共有的原因之外, 不同的微量营养素缺乏还有各自特有的影响因素, 下文对此进行了综述.

IBD患者的贫血很常见, 通常是多种因素造成的. 研究[10,23]发现, 在活跃期的IBD患者中, 缺铁往往表现出较高的患病率, 而静止期IBD患者的缺铁患病率不高, 这说明缺铁与疾病的严重程度有关, 活动期的IBD患者更容易患缺铁导致的贫血. 我国是铁缺乏的高发地区, 正常人发生铁缺乏多是由于饮食铁不易吸收或膳食结构不合理所致. 我国居民主要以植物性膳食为主, 而植物性食物中的铁为非血红素铁, 其人体实际吸收率很低. 与之相似的是由于西方国家的饮食高度加工的特性, 造成西方人普遍缺乏叶酸和硒[34].

维生素D缺乏在CD患者很常见, 通常是与CD的长病程、吸烟和季节因素有关, 而与其他因素, 如CD活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、疾病位置、类固醇的使用、手术史、年龄、性别和体质量指数(body mass index, BMI)都没有确切的关系[23]. 众所周知, 接受阳光照射有利于维生素D的吸收, 健康人群的维生素D摄入量超过1000 IU/d时, 才能维持25-(OH)-D 50-75 nmol/L的水平, 具体数值取决于阳光照射强度[35]. 这可以部分解释为什么CD患病率随地理纬度增加而增大.

通常状况下, 维生素K主要由肠道细菌产生, IBD患者维生素K缺乏的原因可能是吸收不良而非摄入不足. 然而维生素B_{12}的缺乏却是由多种原因导致的, Battat等[36]总结了IBD患者缺乏的原因, 其中包括回肠疾病、回肠切除、瘘管、小肠细菌过度生长、摄入减少、生理需求增加、蛋白质丢失性肠病和肝功能障碍. 全面系统地回顾的42篇文章对3732例患者研究发现所有维生素B_{12}缺乏症患者中, 未切除回肠(或切除<30 cm)的并不常见, 只有回肠切除术>20 cm才导致维生素B_{12}缺乏症. 也就是说, 回肠切除术和切除长度与维生素B_{12}缺乏密切相关.

4 微量营养素在IBD治疗中的作用

从微量营养素与IBD的相关性中可以看出, 微量营养素缺乏对于IBD患者的病程和严重程度都有着重要的影响, 临床上补充微量营养素可以极大的改善IBD患者的并发症. 针对IBD患者进行微量营养素补充已经逐渐被临床医生接受并成为治疗的必要手段, 例如对贫血的IBD患者补充铁剂. 然而目前临床上对微量营养素缺乏的检测和治疗手段都没有统一的标准, 下文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结归纳.

对于患有IBD伴缺铁的患者, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Cron's and Colitis Organisation, ECCO)指南建议, 贫血的确诊要依据铁蛋白水平[37]. 铁蛋白作为急性期反应产物, 阈值水平的不同对应炎症水平的不同. 具体来说, 在没有临床表现、内镜检查和生化检查等证据的情况下, 患者血清铁蛋白少于30 mg/L即可诊断患者缺铁. 然而在炎症出现时, 即使血清铁蛋白高于100 mg/L也有可能存在缺铁, 因此, 我们需要发现更多的检测方法来判定体内铁含量. 近年来, 新的诊断工具被不断发现, 最广泛认知的是肝杀菌肽[铁调素(hepcidin)]和可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR). 肝杀菌肽是一种监控铁吸收和释放的中枢调节器, 是存在于网状内皮系统的蛋白质. 肝杀菌肽浓度越高, 十二指肠对铁的吸收越会受到抑制, 从而导致铁在巨噬细胞中的聚集[12]. 在贫血状态下可溶性转铁蛋白受体水平升高, 而且受炎症影响明显小于现行的检测指标. 但可惜的是, 目前在大多数医院这两种方法都不能常规使用.

对于贫血患者, 通常采用补充铁剂的治疗方法. 该方法简单有效并已经广泛应用于临床. 让人感到意外的是, 对肯尼亚断奶婴儿补充铁剂的双盲随机对照试验显示, 补充铁剂的实验组比对照组更容易患肠道感染相关的疾病[38], 这说明无根据的补充铁不但没有益处, 相反会给有炎症疾病负担的患者带来危险. 因此, ECCO指南建议, 尽管有证据表明补铁在治疗其他非贫血情况下的缺铁具有良好的效果, 但是现有的证据还不足以支持将其应用在患有IBD的铁缺乏情况下, 因此给没有贫血的缺铁患者补铁仍存在争议, 需要个体化考虑.

补铁有口服和肠外两种途径, 口服补铁经

创新盘点

本文对微量营养元素对IBD患者的作用进行了横向的比较, 分别从微量营养素的定义、IBD患者中微量营养元素缺乏的现状、缺乏的原因及治疗等方面进行阐述, 在参阅大量国外文献的基础上总结了这些方面亟待解决的问题.

应用要点
提出了微量营养素与IBD的相关性, 提醒人们重视微量营养素在IBD的发病机制的研究和治疗方面的应用.

常用于治疗缺铁性贫血的部分原因是安全性高, 易于管理, 一般成本较低, 相比而言, 有机铁化合物比传统的无机铁更易耐受, 从而应减少使用肠道外治疗途径的应用. 对于存在口服无机铁化合物治疗失败病史的IBD患者, 口服铁麦芽酚治疗通常是有效又可耐受的方法. 接受该方法治疗的患者血红蛋白浓度(2.25 g/dL)有显著提高, 腹痛、便秘、肠胃气胀等不良反应的发病率都在7%以下[39]. 目前IBD患者补铁最佳剂量还未确定, 但是一般推荐剂量是50-200 mg/d, 1次/d, 而且缺铁患者一天最多只能吸收10-20 mg的铁元素. 但是有多项研究证明, 肠外治疗比口服补充更有优势[40]. 肠道外铁剂有很多品种, 其中铁碳水化合物可以减少补充储存铁治疗时需要输入的数量, 同时保留肠外铁的疗效和安全性. 目前, 最常用的肠外化合物是葡萄糖酸铁. 在过去, 肠道外铁治疗相关的不良事件十分严重. 研究发现IBD患者对高剂量的静脉铁剂耐受性良好, 使其与英夫利昔单抗在同一疗程输液治疗, 对缺铁的IBD患者是安全有效的[41]. ECCO指南建议, 不耐受口服铁, 血红蛋白低于10 g/dL, 需要服用刺激红细胞生成药物的临床活跃期IBD患者, 一线治疗药物是静脉补充铁剂[42]目前大部分IBD病患存在缺铁状况未能接受治疗已经成为一个很普遍的临床问题. Lupu等[10]描述了一组291例患有IBD的成年患者(克罗恩氏病占40%), 31%的患者出现贫血, 其中只有30%的人接受了治疗. 在德国, 一个包含193例IBD相关的贫血患者队列研究中(克罗恩疾病占60%), 仅有43.5%的患者接受了缺铁的治疗[43].

在本文微量营养素缺乏原因中曾提到, 只有回肠切除术>20 cm才会患维生素B_{12}缺乏症. 研究还发现, 在上述维生素B_{12}缺乏症患者中, 带有某些生物标志物改变的, 例如有甲基丙二酸增多、同型半胱氨酸增多或伴有维生素B_{12}缺乏相关症状的患者的比例很低. 因此, 研究者建议在做出维生素B_{12}缺乏的诊断和治疗的决策时, 宜使用统一的诊断和治疗流程图. 一般来说, 只有接受过明显的回肠切除术后的患者, 维生素B_{12}有临床疑似的减少, 而且生物标志物增多的患者才应该接受维生素B_{12}补充剂. ECCO指南建议, 未使用巯基嘌呤的维生素B_{12}缺乏症患者应该在他们出现大红细胞症时进行检查, 或至少每年进行一次检查[37].

尽管有证据表明, 长期接触维生素D并没有使IBD小鼠肠道炎症减轻, 也没能维持骨骼强健[44], 但是补充维生素D仍然已经成为临床治疗CD的一种措施, 并且临床效果良好, 可以单独应用于CD轻症患者[45]或与其他治疗措施相结合[46]. 有调查称, 服用含维生素D补充剂的CD患者中, 超过40%的患者服用的剂量不足以防止维生素D缺乏[23]. 因此在临床治疗过程中, 维生素D的使用剂量仍待商榷.

导致叶酸缺乏的危险因素包括疾病活动和服用柳氮磺胺吡啶或甲氨蝶呤等药物[16,47]. 有人提出, 由于在面粉中添加了叶酸补充剂, 叶酸缺乏的患病率应该减少, 但还没有研究调查过服用添加叶酸面粉地区的IBD患病率. 相比于成人IBD患者叶酸缺乏的证据, 最新研究称, 新诊断的IBD儿童患者的叶酸水平比对照组高, 这个结果让我们始料未及, 因为以前的研究表明儿童叶酸水平越高越不容易患IBD[48]. 因此IBD患者是否应该补充叶酸还没有确切定论. ECCO指南建议, 未使用甲氨蝶呤的叶酸缺乏症患者应该在出现巨幼红细胞症时进行检查, 或至少每年进行一次检查[37].

众所周知, 维生素A主要贮存在肝, 血清水平并不能很好的代表其储存量. 为此, Soares-Mota等[49]对人体内的维生素A进行了深入研究, 并把相关剂量反应(relative dose response, RDR)水平和血清视黄醇作为衡量肝视黄醇储存量的直接指标. 在这个功能性试验中, 试验对象需摄入固定数量的视黄醇棕榈酸酯, 并在摄入之前和摄入之后对其视黄醇进行测定. 研究人员把相关剂量反应水平超过20%作为分界点, 认为>20%是表明肝储藏不足的一个间接信号. 基于这种方法, 他们得出的结果显示, 在CD组中, 37%的患者肝视黄醇降低了, 而只有不足29%的患者血清视黄醇降低. 2014年曾刊发了一则关于IBD患者夜盲症的病例报告[50], 报告中患者接受小肠部分切除术后, 维生素A的缺乏更加严重, 经规律胃肠外补充维生素A, 患者的病情得到缓解, 其夜盲症也有所改善.

锌在体内很少储存, 因而依照波动的血清锌水平来评估体内锌含量绝非易事, 他只能反映近期锌摄入量. 目前, 为了找到更多反映锌含量的指标, 研究者对几个备选指标也进行了测定, 如尿锌排泄, 红细胞锌浓度, 血小板锌浓

度, 血浆碱性磷酸酶活性和毛发中的锌浓度. 研究最多的生物标记仍然是血清锌, 而其他的生物标记只有少量研究. 锌是人体正常免疫系统和控制炎症过程不可缺少的物质, 有必要对有活动性炎症或腹泻的患者进行随访和监控. 世界卫生组织和联合国儿童基金会建议, 有腹泻症状的儿童每天应补充10-20 mg的锌[51].

前文提到, 维生素B_1可以有效缓解IBD患者的疲劳症状[32], 口服大剂量维生素B_1可以增加其在血液中的浓度, 通过硫胺素的被动转运弥补其主动转运障碍, 使葡萄糖的代谢恢复正常, 继而疲劳症状消失. 如果硫胺素的剂量超过患者的需要量(1200 mg/d), 则会引起轻微的心动过速和失眠, 所以治疗时应酌情减量(900 mg/d), 避免产生不良反应.

5 展望

近年来, IBD在年轻人中的发病率越来越高, 对其治疗也在逐步改变, 从以前的单纯用药到现在的注重饮食及微量营养素的补充, 以适应对IBD新的观点和新的病因研究进展. 现如今对于微量营养素的研究主要分为以下几个方面, 首先, 微量营养素与IBD是存在相关性的, 微量营养素缺乏在IBD中的发病率应该统计并记录; 其次, 补充微量营养素作为主要或辅助治疗措施可以减轻炎症程度, 具体缓解程度和缓解率还需统计数据; 第三, 利用补充微量营养素是否可以改善IBD的症状、减轻相应并发症仍需进一步证实; 最后, 关于微量营养素是否能够预防IBD及其并发症的产生还需要进一步讨论. 随着铁剂和维生素D逐渐应用到临床IBD的治疗中并取得了良好的效果, 我们认为迫切需要对微量营养素检测技术进行改进和创新, 更需要对大规模临床试验数据的研究来达成专家共识, 以制定相应的规范化治疗准则, 同时在组织、细胞甚至基因分子水平进一步研究微量营养素和IBD之间的关系, 包括微量营养素缺乏对于肠道黏膜炎症进展的病理变化机制的认识等等. 这些必将为IBD新的诊疗方法提供有力的理论支持.

6 结论

随着对IBD发生机制的认识逐渐增加, 研究逐渐深入, 以及微量营养素这个概念的产生和发展, 我们已经认识到微量营养素缺乏与IBD的发病和炎症程度之间存在着某些相关联系. 通过分析微量营养素缺乏的原因、IBD患者各种微量营养素缺乏的诊断及治疗方案, 为我们进一步探索IBD和微量营养素的相互作用和机制提供了理论依据和新的发展机遇.

名词解释
微量营养素: 所有促进人体健康生长和发育所必须的营养素, 如维生素和矿物质等.

7 参考文献

1 Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD--insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 133-146 [PMID: 25645969 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.11]
2 Kalantari H, Barekat SM, Maracy MR, Azadbakht L, Shahshahan Z. Nutritional status in patients with ulcerative colitis in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 58 [PMID: 24627866 DOI: 10.4103/2277-9175.125812]
3 O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. Nutrition in Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 127-134 [PMID: 19208269 DOI: 10.1017/s0029665109001025]
4 Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105-1111 [PMID: 18302272 DOI: 10.1002/ibd.20429]
5 Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 576-581 [PMID: 26418823 DOI: 10.1097/mco.0000000000000226]
6 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
7 Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89-92 [PMID: 22832510 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826a105d]
8 Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702 [PMID: 18499398 DOI: 10.1016/j.nut.2008.03.018]
9 Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197 [PMID: 15247190 DOI: 10.1136/gut.2003.035758]
10 Lupu A, Diculescu M, Diaconescu R, Tantau M, Tantau A, Visovan I, Gheorghe C, Lupei C, Gheorghe L, Cerban R, Vadan R, Goldis A. Prevalence of anemia and iron deficiency in Romanian patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 15-20 [PMID: 25822429 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.lpu]
11 Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence,

同行评价

文章观点新颖, 突出了微量营养素在IBD治疗中的作用, 为IBD的治疗提供较好的思路及辅助治疗方法.

differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 140-146 [PMID: 24760213]

12 Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med* (Lausanne) 2014; 1: 58 [PMID: 25646159 DOI: 10.3389/fmed.2014.00058]

13 Kim KO. [Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease]. *Korean J Gastroenterol* 2015; 65: 145-150 [PMID: 25797377]

14 Arasaradnam RP, Commane DM, Bradburn D, Mathers JC. A review of dietary factors and its influence on DNA methylation in colorectal carcinogenesis. *Epigenetics* 2008; 3: 193-198 [PMID: 18682688]

15 Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320-323 [PMID: 20603044 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007]

16 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, Piqueras B, Bermejo A, García-Alonso J, Pérez MJ, Gisbert JP. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1272-1277 [PMID: 24063425 DOI: 10.3109/00365521.2013.836752]

17 Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521 [PMID: 10878655]

18 Finley JW, Davis CD. Selenium (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis. *Biofactors* 2001; 14: 191-196 [PMID: 11568456]

19 Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr* 2000; 130: 2903-2909 [PMID: 11110844]

20 Tirosh O, Levy E, Reifen R. High selenium diet protects against TNBS-induced acute inflammation, mitochondrial dysfunction, and secondary necrosis in rat colon. *Nutrition* 2007; 23: 878-886 [PMID: 17936198 DOI: 10.1016/j.nut.2007.08.019]

21 Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS. Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67845 [PMID: 23861820 DOI: 10.1371/journal.pone.0067845]

22 Krehl S, Loewinger M, Florian S, Kipp AP, Banning A, Wessjohann LA, Brauer MN, Iori R, Esworthy RS, Chu FF, Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply. *Carcinogenesis* 2012; 33: 620-628 [PMID: 22180572 DOI: 10.1093/carcin/bgr288]

23 Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 182-188 [PMID: 22325172 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.08.002]

24 Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-2392 [PMID: 14500760 DOI: 10.1210/me.2003-0281]

25 Torki M, Gholamrezaei A, Mirbagher L, Danesh M, Kheiri S, Emami MH. Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3085-3091 [PMID: 26031421 DOI: 10.1007/s10620-015-3727-4]

26 Bartels LE, Bendix M, Hvas CL, Jørgensen SP, Agnholt J, Agger R, Dahlerup JF. Oral vitamin D3 supplementation reduces monocyte-derived dendritic cell maturation and cytokine production in Crohn's disease patients. *Inflammopharmacology* 2014; 22: 95-103 [PMID: 24374976 DOI: 10.1007/s10787-013-0197-1]

27 Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdaei H, Balaii H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, Zojaji H, Azimzadeh P, Mohammadi P, Zali MR. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF-α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 49-55 [PMID: 25584176]

28 Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 311-319 [PMID: 17595441]

29 Singhal N, Alam S, Sherwani R, Musarrat J. Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr* 2008; 45: 319-321 [PMID: 18451454]

30 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 991-999 [PMID: 25656040 DOI: 10.1002/mnfr.201400761]

31 Cho DD, Austin PC, Atzema CL. Management of Discharged Emergency Department Patients with a Primary Diagnosis of Hypertension: A Multicentre Study. *CJEM* 2015; 17: 523-531 [PMID: 26062927 DOI: 10.1017/cem.2015.36]

32 Costantini A, Pala MI. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 704-708 [PMID: 23379830 DOI: 10.1089/acm.2011.0840]

33 Urbano AP, Sassaki LY, Dorna MS, Carvalhaes MA, Martini LA, Ferreira AL. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 445-451 [PMID: 23560822 DOI: 10.1111/jhn.12064]

34 Williams K, Sobol RW. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis: special issue: DNA repair and genetic instability. *Mutat Res* 2013; 743-744, 1-3 [PMID: 23688353 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.009]

35 Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M. Estimation of

the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-1542 [PMID: 19064513 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26594]
36 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1120-1128 [PMID: 24739632 DOI: 10.1097/mib.0000000000000024]
37 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222 [PMID: 25518052 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009]
38 Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015; 64: 731-742 [PMID: 25143342 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720]
39 Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, Howaldt S, Stallmach A. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 579-588 [PMID: 25545376 DOI: 10.1097/mib.0000000000000314]
40 Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 838-845 [PMID: 19330567 DOI: 10.1080/00365520902839667]
41 Cortes X, Borrás-Blasco J, Molés JR, Boscá M, Cortés E. Safety of ferric carboxymaltose immediately after infliximab administration, in a single session, in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency: a pilot study. *PLoS One* 2015; 10: e0128156 [PMID: 26011514 DOI: 10.1371/journal.pone.0128156]
42 Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzer C, Nijhawan S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1877-1888 [PMID: 24145678 DOI: 10.1038/ajg.2013.335]
43 Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1308-1314 [PMID: 24721157 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.03.010]
44 Glenn AJ, Fielding KA, Chen J, Comelli EM, Ward WE. Long-term vitamin D3 supplementation does not prevent colonic inflammation or modulate bone health in IL-10 knockout mice at young adulthood. *Nutrients* 2014; 6: 3847-3862 [PMID: 25247786 DOI: 10.3390/nu6093847]
45 Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2013; 4: e33 [PMID: 23594800 DOI: 10.1038/ctg.2013.1]
46 Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 385-391 [PMID: 24088707 DOI: 10.1177/0148607113504002]
47 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Gisbert JP. Response to letter: folate deficiency in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 255-256 [PMID: 24328943 DOI: 10.3109/00365521.2013.869829]
48 Heyman MB, Garnett EA, Shaikh N, Huen K, Jose FA, Harmatz P, Winter HS, Baldassano RN, Cohen SA, Gold BD, Kirschner BS, Ferry GD, Stege E, Holland N. Folate concentrations in pediatric patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 545-550 [PMID: 19116333 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26576]
49 Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, Pinto MA, Mendonça LM, Farias ML, Nunes T, Ramalho A, Zaltman C. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1614-1620 [PMID: 25663781 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1614]
50 da Rocha Lima B, Pichi F, Lowder CY. Night blindness and Crohn's disease. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 1141-1144 [PMID: 24715231 DOI: 10.1007/s10792-014-9940-x]
51 Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 455-457 [PMID: 25000354 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000477]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3362

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3362-3372
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制

周 彤, 李利发

背景资料
尽管结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 但目前关于其形成发展、转移复发等过程的生物学行为及其机制仍然了解较少. 近年来, 人们对miRNAs的不断深入研究提示, 其可能参与了CRC的上述生物学过程, 并有望为CRC的研究提供一系列崭新的思路.

周彤, 李利发, 川北医学院附属医院普通外科 川北医学院肝胆胰肠研究所 四川省南充市 637000

周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事miRNA与结直肠肿瘤方面的研究.

基金项目: 四川省教育厅自然科学重点基金资助项目, No. 14ZA0184.

作者贡献分布: 论文的设计与论文写作修正审阅由周彤完成; 文献查阅与论文初稿李利发完成.

通讯作者: 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院普通外科; 川北医学院肝胆胰肠研究所. zhoutong0088@163.com
电话: 0817-2262419

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-08

Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer

Tong Zhou, Li-Fa Li

Tong Zhou, Li-Fa Li, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 14ZA0184.

Correspondence to: Tong Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhoutong0088@163.com

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-08

同行评议者
冯继红, 副教授, 医学博士, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous, evolutionarily conserved small non-coding RNAs, which play a vital role in tumour formation, development, metastasis and recurrence by inducing DNA methylation, changing tumor microenvironment and regulating signal pathways such as Wnt/β-catenin, phosphoinositide3-kinase (PI3K), K-RAS, epithelial mesenchymal transitions (EMT) and so on. Recent studies have found that the expression of many miRNAs is dyregulated in colorectal cancer, and they participate in and control the formation and development of colorectal cancer. Thus, understanding the roles and mechanisms of action of miRNAs in colorectal cancer can provide a new avenue for its early diagnosis, clinical staging, treatment and prognosis evaluation.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Signal pathway; Early diagnosis; Prognosis evaluation

Zhou T, Li LF. Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3362-3372 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3362

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是一类进化高度保守的内源性、小分子非编码RNA, 其异常表

达时不仅可以通过调控DNA甲基化或诱导肿瘤微环境的改变, 也可以直接或间接的作用Wnt/β-catenin、PI3K、K-RAS和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)等信号调节通路的相关靶点, 在各类肿瘤的发生、发展、转移以及复发中起着至关重要的作用. 近年来研究发现, 许多miRNAs在结直肠癌中异常表达, 并且参与和调控了结直肠癌形成和发展的各个阶段. 因而深入研究miRNAs在结直肠癌中的作用及其机制, 有望在结直肠癌的早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等方面提供一系列崭新的思路.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: MicroRNAs; **结直肠癌; 信号通路; 早期诊断; 预后评估**

核心提示: 异常表达的MicroRNAs(miRNAs)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的形成与发展, 转移与复发等多个环节中发挥至关重要的作用, 并有望成为CRC早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估的新策略.

周彤, 李利发. MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3362-3372 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3362

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 在经济发达国家和发展中国家, 他分别占恶性肿瘤相关死亡率的第1、2位[1]. 近年来, 由于吸烟、肥胖、过度饮酒、高脂少纤维素类饮食和缺乏体力活动等危险因素的不断影响, CRC的发病率仍在持续缓慢的增长[2]. 2014年, 美国估计新增CRC患者近14万例, 死亡例数超过5万, 而其中早期CRC在新增CRC患者中仅占40%, 其5年生存率尚可达到90.3%, 而转移性CRC患者5年生存率却只有12.5%[3]. 唯一庆幸的是, 由癌前病变到肿瘤形成仍是一个缓慢发展的过程, 并且非常有望通过有效的早期诊断和个体化治疗来降低CRC的发生率和减轻肿瘤性疾病的负担[4]. 早期研究[5]发现, 如果能够通过稳定的技术发现并去除癌前病变的威胁, 那么在因CRC死亡的患者中, 有70%-90%是可以被避免的. 因而, 寻找一种具有高度敏感性和特异性的结直肠肿瘤标志物, 对CRC患者早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等显得尤为重要.

1993年, Lee等[6]在线虫基因中发现了一种由18-25个核苷酸组成、进化高度保守的非编码单链RNA-microRNAs(miRNAs). 此后20多年研究者[7,8]对其进行了大量的研究, 目前已有超过2000种人类miRNAs通过克隆技术和序列分析被识别, 由此预测至少50%的人类蛋白编码基因由miRNAs集群所控制. MiRNAs是由其原始转录体(pri-microRNA)经两次剪切和一次解螺旋后所形成. 成熟的miRNAs分子与RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合后, 通过碱基不完全配对的形式与靶向mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)结合, 从而诱导靶向mRNA降解或抑制其翻译, 从转录后水平抑制基因的表达[8]. miRNAs的此种生物学效应, 使其在包括乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、口腔癌、肝癌以及CRC等的各种肿瘤的形成和发展中发挥着尤为重要的作用[9-13]. 与早期报道显示miRNAs在肿瘤中的表达水平呈现出普遍性降低的现象不同, CRC中miRNAs表达却普遍呈现高水平状态[14,15]. Luo等[4]对23篇文献进行了二次研究, 发现164种miRNAs的表达水平在CRC中出现了有意义的改变, 其中2/3的miRNAs表达量上调, 其余1/3的表达量下调. 因而表明miRNAs可能在CRC发生发展的许多环节中发挥着重要的作用. 本文通过对近年来相关领域的主要研究进行概述, 从而简要说明miRNAs在CRC发生发展、复发转移、诊断治疗以及预后评估中所起到的作用及其相关作用机制.

研发前沿

本文相关领域的研究热点主要包括CRC中miRNAs与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、Wnt等信号通路的相互调控机制; miRNAs在CRC干细胞中的作用及机制等. 而搞清楚miRNAs在CRC各个生物学过程中的作用机制, 寻求具有高度敏感性和特异性的筛检、治疗和预后评估标记分子仍是亟待研究的问题.

1 miRNAs与CRC的发生发展

CRC的发生是一个由外界环境因素和内在基因水平相互作用的复杂事件, 其挑战在于如何弄清个体对于CRC敏感性的分子基础和病理路径, 以及促使CRC发生、发展的关键因素[16]. Michael等[17]在2003年首次发现miRNA-143和miRNA-145在CRC与癌旁正常组织中的差异性表达. 随后大量研究者对miRNAs在CRC形成发展过程中的作用及其机制进行了全面深入的探究. 目前, 研究者[18]普遍认可miRNAs家

相关报道 近年来, 国外关于miRNAs在CRC中作用及其机制的研究广泛且深入, 涵盖了CRC一系列演化过程的各类调控机制, 如DNA甲基化、单核苷酸多态性遗传修饰的改变以及肿瘤微环境的改变等; 并且以基础研究和临床研究现相结合的方式阐述了miRNAs在CRC患者诊断、个体化治疗以及预后评估等方面的可靠价值.

族与CRC的相关基因和信号通路存在广泛的联系, 认识miRNAs的调控机制, 能够更加清楚的了解CRC形成发展过程中的不同癌变机制和病理基础.

MiRNAs在CRC的发病机制中作用非常复杂, 简单概述为以下几个方面[16,19-22]: (1)miRNAs诱导APC、P53和SMAD4等肿瘤抑制基因的失活; (2)miRNAs能够调控DNA甲基化, 从而导致基因的表观遗传沉默; (3)miRNAs靶基因位点内单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)遗传修饰的改变; (4)肿瘤微环境改变(缺氧)诱导miRNAs异常表达; (5)miRNAs作用于传统的信号通路: 如Wnt/β-catenin通路、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)通路和K-RAS信号通路等; (6)miRNAs对CRC细胞外基质的破坏及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的影响等. 通过这些作用机制, miRNAs在CRC的发生发展中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用[23].

Wnt/β-catenin信号通路在CRC发生的早期扮演着至关重要的角色[24]. 在超过60%的结直肠腺瘤和癌症患者中, *APC*基因的失活是最主要的起源事件, 他能通过游离的β-catenin分子激活Wnt信号通路[24,25]. Strillacci等[26]利用RT-PCR检测NCM-460和HCA-7细胞系发现, miR-101低表达可以降低E-cadherin mRNA的表达水平, 同时增加CD133、CD44s、SNAIL1、SLUG和ZEB1 mRNA的表达水平, 从而激活Wnt/β-catenin信号通路, 导致CRC的发生. 最近, Nagel等[27]通过对43例结直肠肿瘤样本和CRC细胞系的研究发现, 从正常的结直肠上皮细胞到结直肠腺瘤再到CRC, miRNA-135家族(miRNA-135a和miRNA-135b)的表达量呈现出逐渐增加的现象, 并且这种过度表达的miRNA-135家族能够下调*APC*基因的表达, 从而在缺乏Wnt配体的情况下激活Wnt/β-catenin信号通路.

另外, *K-RAS*和*p53*基因在CRC的发生发展过程中也起到了重要的作用[24]. Malhotra等[28]通过对30例肿瘤样本的分析发现, APC、K-RAS和*p53*基因的突变频率分别是46.7%、26.7%和20.0%, 然而3种基因在同一肿瘤组织中同时突变仅占3%. 因此猜想, 在CRC的发生过程中, 这些基因的突变可能发生在不同的病理路径中. 国外研究发现, *p85α*和*CDC42*是miRNA-29调控P53路径的关键靶基因, miRNA-29可通过下调这两种靶基因的表达水平来降低PI3K活性, 减少磷酸化AKt的表达, 进而引起*p53*基因表达量增加, 最终实现抑制CRC细胞系生长的目的[29,30]. 近年来, 许多研究者通过对CRC组织和细胞系的研究发现, 过度表达的Let-7、miRNA-18a*和miRNA-622能够下调*K-RAS*基因的表达, 从而在CRC的发生过程中充当抑癌基因的作用[31-33].

2 miRNAs与CRC的侵袭转移

CRC侵袭转移是一个复杂的、多步骤的生物学过程, EMT、增殖侵袭、迁移以及血管生成等在肿瘤细胞的转移过程中起着至关重要的作用[34,35]. 近年来, Zhou等[36]利用微阵列分析法对20例CRC肝转移和27例无肝转移的患者进行研究发现, 在CRC肝转移患者中有10种miRNA表达量升高, 同时也有3种miRNA表达量降低. 借此表明, miRNA可能在CRC的转移过程中可能起到了一定的作用. Geng等[37]研究表明, miRNA-103能够通过调控肿瘤抑制基因*DICER*和*PTEN*的表达, 从而促进CRC细胞的增殖和迁移. 同样, 我们近期的研究也发现, miRNA-106b可通过直接作用于目标分子DLC-1, 在CRC细胞侵袭和转移过程中起到正向调节的作用[38]. 与此相反, 部分miRNA还能够通过其他的调节途径, 在CRC转移过程中发挥抑制因子的作用, 如miRNA-224和miRNA-338-3p能够分别作用目标分子CDC42和SMO, 从而抑制CRC细胞的侵袭和转移[39,40]. 并且随着更加深入的探索, 研究者发现miRNAs与EMT、血管生成、K-RAS通路和PI3K通路等一些重要的CRC转移路径有着密切的联系[34,35].

2.1 miRNAs与EMT EMT是一个集合事件, 他允许组织间相互紧密连接的上皮细胞转化为独立且具有迁移和侵入细胞外基质能力的成纤维细胞, 因而能够在肿瘤细胞侵袭和转移过程中发挥致关重要的作用[41]. 多中心研究[42-45]表明, 部分miRNAs能够通过作用促锌指结合蛋白(*ZEB*)、程序性细胞死亡

因子4(*PDCD4*)和锰超氧化物歧化酶(*Mn-SOD*)等靶基因, 调控EMT过程的发生. 例如, 据我们之前的相关研究发现, 异常表达的miRNA-155能够上调CRC细胞中紧密连接蛋白-1(claudin-1)的表达水平, 从而在诱导ZEB-1表达的同时, 还对E-cadherin起到了抑制的作用, 最终促使EMT, 导致肿瘤细胞发生淋巴结或远处转移[46,47]. 并且, Shibuya等[48]在关于miRNA-155和miRNA-21的研究文献中也有相似的报道. 此外, Ji等[49]通过对CRC细胞系及病理组织的研究发现, miRNA-181a能够直接作用于Wnt抑制因子-1(Wnt inhibitory factor-1), 抑制上皮标志物E-cadherin和β-catenin的表达, 同时促进间叶细胞标志物vimentin的表达, 从而诱导EMT的发生.

2.2 miRNAs与血管生成 血管生成不仅是原发肿瘤和转移性肿瘤生长的必要条件, 也是原发肿瘤发生转移的重要开关[50,51]. 大量研究发现, 部分miRNAs可通过直接作用于低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)来调控血管生成过程中的关键细胞因子, 即血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平, 从而控制CRC细胞内缺氧诱导的血管生成[52,53]. 此外, Zhang等[54]研究表明, 被DNA甲基化诱导沉默的miRNA-126能够上调VEGF的表达, 从而促使CRC细胞的血管生成与侵袭转移. 除了作用于VEGF之外, 研究者[55,56]还发现在结直肠肿瘤中, 低表达的miRNA-497能够上调血管生成激活物胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体(IGF-1R), 从而诱导肿瘤细胞的血管形成. 与之对应, Sundaram等[57]研究发现, miRNA-194能够通过下调血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1), 从而诱导CRC新生血管的产生.

3 miRNAs与CRC的早期诊断和临床分期

3.1 miRNAs与CRC的早期诊断 近年来, CRC有效的临床筛查手段主要包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)检测、粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)、粪便免疫化学实验(fecal immunochemical test, FIT)和结肠镜检查等[58-60]. 虽然CEA检测、FOBT和FIT均无创且简单易行, 但因为其敏感性相对较差, 故无法作为CRC最为有效的筛检手段[60-62]. 并且, 作为CRC早期诊断金标准的结肠镜检查, 由于他本身具有侵袭性和昂贵性等缺点, 因此他的运用和发展也收到了极大的阻碍[63]. 显然, 寻找一种具有高度敏感性和特异性的CRC早期筛检方法, 早已成为一个迫在眉睫的任务.

3.1.1 循环中miRNAs的检测: 多中心研究表明, miRNAs作为一种新颖的肿瘤标志物, 在个体的血浆或血清样本中具有显著的稳定性、一致性和可重复性[64,65]. 此外, 因其参与和调节了几乎所有的细胞功能, 并且与各类肿瘤都有着密切的联系, 故他可能成为目前最有希望的CRC早期筛检标志物[66]. 近年来, Kanaan等[66]利用RT-PCR技术对16例结直肠腺瘤、45例CRC和26例非结直肠肿瘤患者的血浆样本中的380种miRNA进行定量分析, 发现了15种miRNAs在结直肠腺瘤患者的血浆中出现异常表达, 而同样的现象在结直肠癌患者血浆中只有10种; 因此表明, 与健康个体相比, 结直肠腺瘤和CRC患者的血浆中, 的确存在某些miRNAs的异常表达, 同时也更深层次的说明了, 在结直肠腺瘤与CRC患者的血浆中, 也的确存在一些miRNAs(例如: miRNA-331、miRNA-15b、miRNA-21、miRNA-142-3p和miRNA-339-3p)的差异性表达. 相似的情况在Ho等[67]针对血清样本的研究中也有所报道. 因而, 循环miRNA有望充当一种潜在的肿瘤标志物, 用于CRC的早期筛查.

目前, CRC中研究最为深入的miRNAs主要包括miRNA-92a、miRNA-21和miRNA-29a等, 并且miRNA-92a也是第一个被发现在CRC患者血浆中异常表达的miRNAs[68]. 据Ng等[69]和Huang等[68]研究报道, 血浆miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别可达到80%和70%以上. 此外, Zheng等[59]利用RT-PCR技术对上百例健康个体和结直肠肿瘤患者的血清样本研究发现, miRNA-92a、miRNA-19a、miRNA-223等在CRC早期诊断中具有高度的准确性和重要的临床意义. 近来年, Yang等[70]还利用Meta分析的方法对循环miRNA-92a在CRC中的早期诊断价值进行了评估, 通过对6篇文献的合并分析发现, miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别为76%和64%, 从而表明miRNA-92a具有潜在的早期诊断价值. 同样, 大量的研究

创新盘点

目前miRNAs在CRC中的应用仍主要停留在基础科研方面, 国内外相关领域的临床运用甚是少见. 本文从基础机制入手全面总结了miRNAs在CRC形成发展、复发转移、诊断治疗以及以后评估等方面的作用, 为临床实践提供有价值的参考.

应用要点
本文概述了miRNAs在CRC诊断分期、个体化治疗和预后评估中的作用和相关机制, 揭示了miRNAs在上述过程中的有利前景, 为将来miRNAs运用于CRC患者的日常管理提供了有价值的依据.

也明确的指出了循环miRNA-21和miRNA-29a在CRC早期筛检中的重要价值[71-73]. 并且, Shan等[74]通对Meta分析发现, 循环miRNA-21在CRC的早期诊断中的敏感性和特异性分别高达77.4%和84.6%; 因而提示, 在CRC的早期筛检过程中, miRNA-21甚至可能较miRNA-92a更加稳定可靠.

3.1.2 粪便中miRNAs的检测: 相对于循环miRNAs而言, 粪便中miRNAs的检测在CRC早期诊断中重要性的研究就比较少见, 但仍然是一种不可忽略的手段. Phua等[75]利用RT-PCR技术对17例CRC患者和28例健康个体粪便中miRNAs的定量检测发现, 有17种miRNAs序列出现了差异性表达, 并且miRNA-223和miRNA-451是其中最有希望的CRC早期检测标志物. 此外, Koga等[76]通过对上百例CRC患者和健康个体的研究发现, 与健康个体相比, 无论在免疫化学粪便潜血实验(iFOBT)阳性还是阴性的CRC患者中, 粪便中miRNA-106a的表达水平均更高; 进一步研究发现, 将粪便中miRNA-106a的检测与iFOBT联合应用, 能够明显提高CRC早期诊断的敏感性. 因而表明, 粪便中miRNAs的检测在CRC早期筛检中也具有重要的价值.

3.2 miRNAs与CRC的临床分期 众所周知, 异常表达的miRNAs在CRC侵袭和转移中具有相当重要的作用, 因此通过对不同TNM分期的CRC患者的肿瘤组织、血液或粪便的检测, 必然能够发现某些miRNAs在不同分期的CRC中的表达情况, 从而找到这些异常表达的miRNAs与CRC临床分期的关系. Schee等[77]通过检测196例CRC患者miRNAs的表达情况发现, miRNA-31和肿瘤分期密切相关, 并且其表达水平从T1-T4期逐渐增加. 近年来, 国内Xu等[78]利用RT-PCR技术检测了31例CRC及其周边正常组织, 发现在1547种人类miRNAs中有569种在TNM分期Ⅱ-Ⅳ期的CRC中出现异常表达, 其中CRCⅡ期、Ⅲ期和Ⅳ期中异常表达的miRNA分别有241、320和55种; 深入分析发现, 这些异常表达miRNAs单独出现在CRCⅡ期、Ⅲ期和Ⅳ期的种数却分别只有28、51和12种; 在这些异常表达的miRNAs中, miR-145和miR-145*最具代表性, 前者在Ⅱ期CRC中明显下调, 后者Ⅲ期和Ⅳ期CRC中均明显下调, 且在Ⅳ期CRC下调更加显著. 因此表明, 通过对某种miRNAs的检测, 从而判定CRC的临床分期是具有实际价值的方法.

4 miRNAs与CRC的治疗

目前, 关于CRC治疗方案的选择主要基于肿瘤的临床分期. 对于有机会治愈的患者, 根治性手术伴或不伴辅助放化疗仍是主流的治疗方案. 而对于晚期CRC患者, 恰当的辅助化疗也能够在一定程度上阻碍肿瘤细胞的侵袭, 从而延长此类患者的生存期. 研究发现, 异常表达的miRNAs不仅能够作为CRC早期诊断和临床分期的生物标志, 还能够在调节CRC患者化疗敏感性的过程中扮演重要角色, 并且有望成为CRC靶向治疗中的关键靶点.

4.1 miRNAs与CRC的化疗 半个世纪以来, 以联合应用氟嘧啶[如: 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、S-1]为基础的化疗方案, 在改善晚期CRC生存期方面有着重大的贡献[79]. 并且近十多年, 奥沙利铂(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、卡培他滨(capecitabine)等在CRC的辅助化疗中也取得了良好的效果[80]. 然而随着化疗药物和化疗方案的不断增多, 抗药性问题也渐渐成为了耐药患者化疗的巨大难题. 因此, 了解各种化疗药物的作用机制以及CRC患者潜在的耐药原因显得尤为重要.

多中心研究表明, 在经5-FU处理后的人CRC细胞系DLD1、HT29和HCT119中, miRNA-21、miRNA-19a和miRNA-19b表达水平明显上调, 并与肿瘤细胞抗5-Fu有着密切的联系[81,82]. Akao等[83]研究证实, miRNA-34a能够通过作用沉默调节因子1(*Sirt1*)和*E2F3*基因, 从而负向调控人CRC细胞系DLD1对5-Fu的耐药性; 随后, 相似的发现又在该研究者关于miRNA-34a和miRNA-145在CRC抗5-Fu中的作用机制的文献中有所报道[84]. 与之相反, Karaayvaz等[85]研究发现, miRNA-129能够诱导细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞增殖和增强5-Fu的细胞毒性; 因此, 可以通过恢复CRC细胞中miRNA-129的表达水平, 来调节和提高5-Fu对肿瘤细胞的杀伤作用.

除5-Fu之外, 异常表达的miRNA对奥沙利铂、卡培他滨和西妥昔单抗等化疗药物的治疗效果同样具有密切的联系[86-88]. 例如, 国内Qian等[89]研究表明, miRNA-143能够依赖

于IGF-1R来增加CRC细胞对奥沙利铂的敏感性. 相反, Zhou等[90]研究发现, 过度表达的miRNA-203能够抑制毛细血管扩张性共济失调突变基因(*ATM*)的表达, 从而诱导CRC细胞对奥沙利铂的抗药性. 此外, Hansen等[91]对83例以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)为一线化疗方案的转移性CRC患者进行了分析发现, miRNA-126在XELOX反应组患者中的表达水平明显高于无反应组患者. 总之, 异常表达的miRNAs不但能增加化疗药物的敏感性, 也能诱导其耐药性的产生; 因而合理利用miRNAs的相关功能, 将为未来的CRC治疗提供更加有效的策略.

4.2 miRNAs与CRC的靶向治疗 虽然在未来的CRC化疗计划中, miRNAs有望成为一种可靠的药物增敏因素, 改善化疗效果; 但是化疗药物本身所具有的低特异性和长期应用所产生的药物不良反应仍然无法避免. 因此, 个体化的靶向治疗便越来越受研究者们的重视, 并且miRNAs也有望成为一种新颖的、可靠的治疗靶点. 多中心研究表明, 沉默上调的致癌性miRNAs或恢复下调的抑制癌性miRNAs, 最终可能抑制肿瘤细胞的生长并促进其凋亡[92,93]. 在针对致癌性miRNAs为基础的靶向治疗策略中, 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides)、掩蔽分子(masking molecules)和锁核酸(locked nucleic acid, LNA)等方法具有重要的作用[94]. 早期研究[95]表明, 静脉注射miRNAs特异性抑制剂“tagomirs”, 能够有效的反义阻断组织中miRNA-16、miRNA-122和miRNA-194等miRNAs分子的过度表达, 从而为靶向减弱miRNAs的致癌效应提供了有力的理论依据. 同样, 研究者也利用miRNAs模拟、pre-microRNA以及化学修饰寡核苷酸等方法有效的恢复了沉默的抑癌miRNAs, 并成功消除了CRC细胞系的某些癌症特性[94]. 然而, 目前关于miRNAs在CRC靶向治疗中的作用及机制研究甚少, 活体及临床研究更是寥寥无几, 因此还有待进一步发现了解.

5 miRNAs与CRC的预后评估

近年来, 越来越多的研究发现肿瘤组织或循环血液中异常表达的miRNA与肿瘤患者的预后有着很大的联系. Cheng等[96]先后对258例CRC患者血浆样本进行研究发现, 在CRC Ⅳ期患者中miRNA-141出现过度的表达, 同时这也预示了此类患者较差的预后. 随后, Tsai等[97]对55例CRC术后早期复发患者和55例术后早期未复发患者的血清样本进行对比研究发现, miRNA-148a能够抑制肿瘤发生, 减少术后早期复发, 同时延长CRC患者的无病生存期. 同样, CRC细胞中miRNAs异常表达与患者的预后也有密切的联系. 我们之前的研究[98]有发现, miRNA-378在CRC组织和细胞系中均下调, 并且这种下调的miRNAs分子与较大的肿瘤体积、较晚的临床分期、淋巴结转移以及较差的预后密切相关; 随后我们继续研究[99]并发现, 过度表达的miRNA-20a通过下调SMAD4的表达水平, 从而诱导EMT的发生, 导致CRC患者预后不良. 此外, Nielsen等[100]通过对130例Ⅱ期结肠癌患者和67例Ⅱ期直肠癌患者的分析表明, miRNA-21是最主要的基质miRNAs, 他的过度表达与Ⅱ期结肠癌患者较短的无病生存期密切相关, 然而在Ⅱ直肠癌患者中没法发现相似的联系. 上述提示, 无论在循环血液还是在肿瘤组织中, miRNAs的异常表达均有可能暗示着CRC患者的预后情况.

6 结论

miRNAs广泛的参与和调节了CRC发生发展、转移复发的各个阶段, 在一系列调控机制中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用. 因此, 深入研究miRNAs在CRC中的各种作用及其机制, 有望为CRC的早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估提供更加可靠的临床策略和理论依据. 然而目前仍有许多问题亟需我们去研究并解决, 如: (1)能否筛选一套具有高度敏感性和特异性的CRC循环miRNAs检测指标; (2)如何确定每一个检测指标的正常值与异常值范围; (3)怎样寻找一种稳定可靠、快速便捷和经济便宜的临床检测方法; (4)如何将miRNAs与不同的药物治疗方法和个体化治疗策略合理的关联等. 尽管如此, 我们依然相信miRNAs在将来的不就必定会为CRC的治疗来带福音.

名词解释

MicroRNAs: 是一类由具有发夹结构的约70-90个碱基大小的单链RNA前体经过Dicer酶加工后生成的含18-25个核苷酸的内源性、单链非编码RNA;

上皮-EMT: 他赋予细胞侵袭和转移的能力, 包括干细胞特征、减少凋亡与衰老等, 不仅在发育过程中起着重要作用, 还与组织愈合、器官纤维化和癌症发生等过程有着密切的联系.

7 参考文献

1 Hrašovec S, Glavač D. MicroRNAs as Novel Biomarkers in Colorectal Cancer. *Front Genet* 2012; 3: 180 [PMID: 23091478 DOI: 10.3389/fgene.2012.00180]

2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

同行评价

本文从CRC的发生发展、侵袭转移、诊断治疗以及预后评估等方面对miRNAs的相关作用及其机制进行综述，立意较新颖，内容较充实，发展空间较大，具有发表价值.

caac.20107]

3 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]

4 Luo X, Burwinkel B, Tao S, Brenner H. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1272-1286 [PMID: 21551242 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0035]

5 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072 DOI: 10.1056/NEJM199312303292701]

6 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]

7 Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, Condorelli AG, Battaglia R, Tamburello L, Barbagallo D, Di Pietro C, Purrello M. Non-coding landscapes of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11709-11739 [PMID: 26556998 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11709]

8 Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]

9 Zhang C, Zhang Y, Ding W, Lin Y, Huang Z, Luo Q. MiR-33a suppresses breast cancer cell proliferation and metastasis by targeting ADAM9 and ROS1. *Protein Cell* 2015; 6: 881-889 [PMID: 26507842 DOI: 10.1007/s13238-015-0223-8]

10 Mihelich BL, Maranville JC, Nolley R, Peehl DM, Nonn L. Elevated serum microRNA levels associate with absence of high-grade prostate cancer in a retrospective cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0124245 [PMID: 25874774 DOI: 10.1002/pros.22822]

11 Yao K, He L, Gan Y, Zeng Q, Dai Y, Tan J. MiR-186 suppresses the growth and metastasis of bladder cancer by targeting NSBP1. *Diagn Pathol* 2015; 10: 146 [PMID: 26290438 DOI: 10.1186/s13000-015-0372-3]

12 Min A, Zhu C, Peng S, Rajthala S, Costea DE, Sapkota D. MicroRNAs as Important Players and Biomarkers in Oral Carcinogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 186904 [PMID: 26504785 DOI: 10.1155/2015/186904]

13 Mizuguchi Y, Takizawa T, Yoshida H, Uchida E. Dysregulated miRNA in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Res* 2016; 46: 391-406 [PMID: 26490438 DOI: 10.1111/hepr.12606]

14 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]

15 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f]

16 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]

17 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]

18 Li L, Pan X, Li Z, Bai P, Jin H, Wang T, Song C, Zhang L, Gao L. Association between polymorphisms in the promoter region of miR-143/145 and risk of colorectal cancer. *Hum Immunol* 2013; 74: 993-997 [PMID: 23628392 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.019]

19 杨建军, 马延磊, 秦环龙. microRNAs调控网络在大肠癌发病机制中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1478-1484

20 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]

21 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]

22 Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, Garzon R, Alder H, Agosto-Perez FJ, Davuluri R, Liu CG, Croce CM, Negrini M, Calin GA, Ivan M. A microRNA signature of hypoxia. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1859-1867 [PMID: 17194750 DOI: 10.1128/MCB.01395-06]

23 Li J, Zhang Z. miRNA regulatory variation in human evolution. *Trends Genet* 2013; 29: 116-124 [PMID: 23128010 DOI: 10.1016/j.tig.2012.10.008]

24 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735]

25 Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537 [PMID: 17143297 DOI: 10.1038/sj.onc.1210059]

26 Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, Caggiano C, Sgromo A, Vittori L, Fiorentino M, Poggioli G, Rizzello F, Campieri M, Spisni E. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/β-catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229: 379-389 [PMID: 22930392 DOI: 10.1002/path.4097]

27 Nagel R, le Sage C, Diosdado B, van der Waal M, Oude Vrielink JA, Bolijn A, Meijer GA, Agami R. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 5795-5802 [PMID: 18632633 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0951]

28 Malhotra P, Anwar M, Nanda N, Kochhar R, Wig JD, Vaiphei K, Mahmood S. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. *Tumour Biol* 2013; 34: 1901-1911 [PMID: 23526092 DOI: 10.1007/s13277-013-0734-y]

29 Park SY, Lee JH, Ha M, Nam JW, Kim VN. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 23-29 [PMID:

19079265 DOI: 10.1038/nsmb.1533]
30 Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 988-1004 [PMID: 16341064 DOI: 10.1038/nrd1902]
31 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906 [PMID: 16651716]
32 Tsang WP, Kwok TT. The miR-18a* microRNA functions as a potential tumor suppressor by targeting on K-Ras. *Carcinogenesis* 2009; 30: 953-959 [PMID: 19372139 DOI: 10.1093/carcin/bgp094]
33 Fang Y, Sun B, Li Z, Chen Z, Xiang J. MiR-622 inhibited colorectal cancer occurrence and metastasis by suppressing K-Ras. *Mol Carcinog* 2015 Aug 31. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26333174 DOI: 10.1002/mc.22380]
34 蔡彦韬, 陈宗祜. microRNA在结直肠癌转移中作用机制的研究进展. 复旦学报(医学版) 2013; 40: 97-101
35 Zhou JJ, Zheng S, Sun LF, Zheng L. MicroRNA regulation network in colorectal cancer metastasis. *World J Biol Chem* 2014; 5: 301-307 [PMID: 25225598 DOI: 10.4331/wjbc.v5.i3.301]
36 Zhou J, Zhang M, Huang Y, Feng L, Chen H, Hu Y, Chen H, Zhang K, Zheng L, Zheng S. MicroRNA-320b promotes colorectal cancer proliferation and invasion by competing with its homologous microRNA-320a. *Cancer Lett* 2015; 356: 669-675 [PMID: 25458952 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.014]
37 Geng L, Sun B, Gao B, Wang Z, Quan C, Wei F, Fang XD. MicroRNA-103 promotes colorectal cancer by targeting tumor suppressor DICER and PTEN. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8458-8472 [PMID: 24828205 DOI: 10.3390/ijms15058458]
38 Zhang GJ, Li JS, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 73 [PMID: 26223867 DOI: 10.1186/s13046-015-0189-7]
39 Ke TW, Hsu HL, Wu YH, Chen WT, Cheng YW, Cheng CW. MicroRNA-224 suppresses colorectal cancer cell migration by targeting Cdc42. *Dis Markers* 2014; 2014: 617150 [PMID: 24817781 DOI: 10.1155/2014/617150]
40 Xue Q, Sun K, Deng HJ, Lei ST, Dong JQ, Li GX. MicroRNA-338-3p inhibits colorectal carcinoma cell invasion and migration by targeting smoothened. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 13-21 [PMID: 24277750 DOI: 10.1093/jjco/hyt181]
41 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016]
42 Zhang H, Li Y, Lai M. The microRNA network and tumor metastasis. *Oncogene* 2010; 29: 937-948 [PMID: 19935707 DOI: 10.1038/onc.2009.406]
43 Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 918-925 [PMID: 19614619 DOI: 10.1042/BST0370918]
44 Liu X, Zhang Z, Sun L, Chai N, Tang S, Jin J, Hu H, Nie Y, Wang X, Wu K, Jin H, Fan D. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1798-1805 [PMID: 21934092 DOI: 10.1093/carcin/bgr213]
45 Meng X, Wu J, Pan C, Wang H, Ying X, Zhou Y, Yu H, Zuo Y, Pan Z, Liu RY, Huang W. Genetic and epigenetic down-regulation of microRNA-212 promotes colorectal tumor metastasis via dysregulation of MnSOD. *Gastroenterology* 2013; 145: 426-436.e1-e6 [PMID: 23583431 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.004]
46 Zhang GJ, Xiao HX, Tian HP, Liu ZL, Xia SS, Zhou T. Upregulation of microRNA-155 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells through the regulation of claudin-1 expression. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1375-1380 [PMID: 23588589 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1348]
47 Singh AB, Sharma A, Smith JJ, Krishnan M, Chen X, Eschrich S, Washington MK, Yeatman TJ, Beauchamp RD, Dhawan P. Claudin-1 up-regulates the repressor ZEB-1 to inhibit E-cadherin expression in colon cancer cells. *Gastroenterology* 2011; 141: 2140-2153 [PMID: 21878201 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.038]
48 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
49 Ji D, Chen Z, Li M, Zhan T, Yao Y, Zhang Z, Xi J, Yan L, Gu J. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1. *Mol Cancer* 2014; 13: 86 [PMID: 24755295 DOI: 10.1186/1476-4598-13-86]
50 Srinivas C, Ramaiah MJ, Lavanya A, Yerramsetty S, Kavi Kishor PB, Basha SA, Kamal A, Bhadra U, Bhadra MP. Novel Etoposide Analogue Modulates Expression of Angiogenesis Associated microRNAs and Regulates Cell Proliferation by Targeting STAT3 in Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0142006 [PMID: 26551008 DOI: 10.1371/journal.pone.0142006]
51 Wang J, Du Y, Liu X, Cho WC, Yang Y. MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 823620 [PMID: 26064956 DOI: 10.1155/2015/823620]
52 Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, Lowenstein CJ. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e20291 [PMID: 21629773 DOI: 10.1371/journal.pone.0020291]
53 Nagaraju GP, Bramhachari PV, Raghu G, El-Rayes BF. Hypoxia inducible factor-1α: Its role in colorectal carcinogenesis and metastasis. *Cancer Lett* 2015; 366: 11-18 [PMID: 26116902 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.005]
54 Zhang Y, Wang X, Xu B, Wang B, Wang Z, Liang Y, Zhou J, Hu J, Jiang B. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1976-1984 [PMID: 23900443 DOI: 10.3892/or.2013.2633]
55 Dobrucki LW, Tsutsumi Y, Kalinowski L, Dean

J, Gavin M, Sen S, Mendizabal M, Sinusas AJ, Aikawa R. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using microSPECT-CT imaging. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 1071-1079 [PMID: 19850049 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.008]

56 Guo ST, Jiang CC, Wang GP, Li YP, Wang CY, Guo XY, Yang RH, Feng Y, Wang FH, Tseng HY, Thorne RF, Jin L, Zhang XD. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1910-1920 [PMID: 22710713 DOI: 10.1038/onc.2012.214]

57 Sundaram P, Hultine S, Smith LM, Dews M, Fox JL, Biyashev D, Schelter JM, Huang Q, Cleary MA, Volpert OV, Thomas-Tikhonenko A. p53-responsive miR-194 inhibits thrombospondin-1 and promotes angiogenesis in colon cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 7490-7501 [PMID: 22028325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1124]

58 Weizman AV, Nguyen GC. Colon cancer screening in 2010: an up-date. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 181-188 [PMID: 20485255]

59 Zheng G, Du L, Yang X, Zhang X, Wang L, Yang Y, Li J, Wang C. Serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 1985-1992 [PMID: 25233400 DOI: 10.1038/bjc.2014.489]

60 Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160: [PMID: 24798544 DOI: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005]

61 Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697-706 [PMID: 22356323 DOI: 10.1056/NEJMoa1108895]

62 Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology* (Williston Park) 2006; 20: 579-587; discussion 588, 594, 596 passim [PMID: 16773844]

63 Okugawa Y, Toiyama Y, Goel A. An update on microRNAs as colorectal cancer biomarkers: where are we and what's next? *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 999-1021 [PMID: 25163355 DOI: 10.1586/14737159.2014.946907]

64 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]

65 Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 7223-7233 [PMID: 21609964 DOI: 10.1093/nar/gkr254]

66 Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, Billeter A, Ocheretner G, Pan J, Rai SN, Jorden J, Williford A, Galandiuk S. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 400-408 [PMID: 24022433 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc]

67 Ho GY, Jung HJ, Schoen RE, Wang T, Lin J, Williams Z, Weissfeld JL, Park JY, Loudig O, Suh Y. Differential expression of circulating microRNAs according to severity of colorectal neoplasia. *Transl Res* 2015; 166: 225-232 [PMID: 25770825 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.02.004]

68 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 118-126 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]

69 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]

70 Yang X, Zeng Z, Hou Y, Yuan T, Gao C, Jia W, Yi X, Liu M. MicroRNA-92a as a potential biomarker in diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88745 [PMID: 24551148 DOI: 10.1371/journal.pone.0088745]

71 Yamada A, Horimatsu T, Okugawa Y, Nishida N, Honjo H, Ida H, Kou T, Kusaka T, Sasaki Y, Yagi M, Higurashi T, Yukawa N, Amanuma Y, Kikuchi O, Muto M, Ueno Y, Nakajima A, Chiba T, Boland CR, Goel A. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b Are Promising Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4234-4242 [PMID: 26038573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793]

72 Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 849-859 [PMID: 23704278 DOI: 10.1093/jnci/djt101]

73 Yang Y, Gu X, Zhou M, Xiang J, Chen Z. Serum microRNAs: A new diagnostic method for colorectal cancer. *Biomed Rep* 2013; 1: 495-498 [PMID: 24648974 DOI: 10.3892/br.2013.109]

74 Shan L, Ji Q, Cheng G, Xia J, Liu D, Wu C, Zhu B, Ding Y. Diagnostic value of circulating miR-21 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Biomark* 2015; 15: 47-56 [PMID: 25524942 DOI: 10.3233/CBM-140437]

75 Phua LC, Chue XP, Koh PK, Cheah PY, Chan EC, Ho HK. Global fecal microRNA profiling in the identification of biomarkers for colorectal cancer screening among Asians. *Oncol Rep* 2014; 32: 97-104 [PMID: 24841830 DOI: 10.3892/or.2014.3193]

76 Koga Y, Yamazaki N, Yamamoto Y, Yamamoto S, Saito N, Kakugawa Y, Otake Y, Matsumoto M,

Matsumura Y. Fecal miR-106a is a useful marker for colorectal cancer patients with false-negative results in immunochemical fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1844-1852 [PMID: 23950216 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0512]

77 Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, Fodstad Ø, Flatmark K. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 505 [PMID: 23121918 DOI: 10.1186/1471-2407-12-505]

78 Xu XH, Wu XB, Wu SB, Liu HB, Chen R, Li Y. Identification of miRNAs differentially expressed in clinical stages of human colorectal carcinoma-an investigation in Guangzhou, China. *PLoS One* 2014; 9: e94060 [PMID: 24743265 DOI: 10.1371/journal.pone.0094060]

79 Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347-1359 [PMID: 16524974 DOI: 10.1093/annonc/mdl029]

80 Kandioler D, Mittlböck M, Kappel S, Puhalla H, Herbst F, Langner C, Wolf B, Tschmelitsch J, Schippinger W, Steger G, Hofbauer F, Samonigg H, Gnant M, Teleky B, Kührer I. TP53 Mutational Status and Prediction of Benefit from Adjuvant 5-Fluorouracil in Stage III Colon Cancer Patients. *EBioMedicine* 2015; 2: 825-830 [PMID: 26425688 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.003]

81 Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacol Res* 2007; 56: 248-253 [PMID: 17702597 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001]

82 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]

83 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]

84 Akao Y, Khoo F, Kumazaki M, Shinohara H, Miki K, Yamada N. Extracellular disposal of tumor-suppressor miRs-145 and -34a via microvesicles and 5-FU resistance of human colon cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 1392-1401 [PMID: 24447928 DOI: 10.3390/ijms15011392]

85 Karaayvaz M, Zhai H, Ju J. miR-129 promotes apoptosis and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2013; 4: e659 [PMID: 23744359 DOI: 10.1038/cddis.2013.193]

86 Rasmussen MH, Jensen NF, Tarpgaard LS, Qvortrup C, Rømer MU, Stenvang J, Hansen TP, Christensen LL, Lindebjerg J, Hansen F, Jensen BV, Hansen TF, Pfeiffer P, Brünner N, Ørntoft TF, Andersen CL. High expression of microRNA-625-3p is associated with poor response to first-line oxaliplatin based treatment of metastatic colorectal cancer. *Mol Oncol* 2013; 7: 637-646 [PMID: 23506979 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.02.016]

87 Svoboda M, Izakovicova Holla L, Sefr R, Vrtkova I, Kocakova I, Tichy B, Dvorak J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 541-547 [PMID: 18695884]

88 Deyati A, Bagewadi S, Senger P, Hofmann-Apitius M, Novac N. Systems approach for the selection of micro-RNAs as therapeutic biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 8013 [PMID: 25622824 DOI: 10.1038/srep08013]

89 Qian X, Yu J, Yin Y, He J, Wang L, Li Q, Zhang LQ, Li CY, Shi ZM, Xu Q, Li W, Lai LH, Liu LZ, Jiang BH. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers. *Cell Cycle* 2013; 12: 1385-1394 [PMID: 23574723 DOI: 10.4161/cc.24477]

90 Zhou Y, Wan G, Spizzo R, Ivan C, Mathur R, Hu X, Ye X, Lu J, Fan F, Xia L, Calin GA, Ellis LM, Lu X. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase. *Mol Oncol* 2014; 8: 83-92 [PMID: 24145123 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.004]

91 Hansen TF, Sørensen FB, Lindebjerg J, Jakobsen A. The predictive value of microRNA-126 in relation to first line treatment with capecitabine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 83 [PMID: 22397399 DOI: 10.1186/1471-2407-12-83]

92 Orang AV, Safaralizadeh R, Hosseinpour Feizi MA. Insights into the diverse roles of miR-205 in human cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 577-583 [PMID: 24568460]

93 Du W, Ma XL, Zhao C, Liu T, Du YL, Kong WQ, Wei BL, Yu JY, Li YY, Huang JW, Li ZK, Liu L. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1047-1055 [PMID: 24568449]

94 Orang AV, Barzegari A. MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6989-6999 [PMID: 25227782]

95 Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689 [PMID: 16258535 DOI: 10.1038/nature04303]

96 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]

97 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]

98 Zhang GJ, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T.

MiR-378 is an independent prognostic factor and inhibits cell growth and invasion in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 109 [PMID: 24555885 DOI: 10.1186/1471-2407-14-109]

99 Zhang GJ, Li Y, Zhou H, Xiao HX, Zhou T. miR-20a is an independent prognostic factor in colorectal cancer and is involved in cell metastasis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 283-291 [PMID: 24737193 DOI: 10.3892/mmr.2014.2144]

100 Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, Søkilde R, Christensen IJ, Hansen U, Brünner N, Baker A, Møller S, Nielsen HJ. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 27-38 [PMID: 21069438 DOI: 10.1007/s10585-010-9355-7]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3373

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3373-3380
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化科 黑龙江省哈尔滨市 150086

阮梦婷, 在读硕士, 主要从事肝硬化的基础及临床研究.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由阮梦婷完成; 样本取材、临床资料整理由刘自帅与韩明子完成; 免疫组织化学分析与免疫荧光由张菲菲与张春伟完成; 课题设计、文章修改及审阅由金世柱完成.

通讯作者: 金世柱, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化科. drshizhujinsci@126.com
电话: 0451-86605143

收稿日期: 2016-06-20
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation

Meng-Ting Ruan, Shi-Zhu Jin, Zi-Shuai Liu, Fei-Fei Zhang, Chun-Wei Zhang, Ming-Zi Han

Meng-Ting Ruan, Shi-Zhu Jin, Zi-Shuai Liu, Fei-Fei Zhang, Chun-Wei Zhang, Ming-Zi Han, Department of Gastrointestinal, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Shi-Zhu Jin, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. drshizhujinsci@126.com

Received: 2016-06-20
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the mechanism for Wuweizi to treat liver cirrhosis.

METHODS: A rat model of liver cirrhosis was developed with CCl_4. Rats were randomly divided into five groups: three treatment groups [small dose Wuweizi group (A1), middle dose group (A2) and high dose group (A3)], a blank group (C) and a model group (M). Except group C, liver cirrhosis was induced in all other groups. Groups A1, A2 and A3 were given 1.0, 1.5 and 2.0 mg/200 g Wuweizi, respectively. After treatment, histopathology, liver function [aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and albumin (ALB)], hepatic fibrosis, stem cell proliferation, and the expression ofCK-18, ALB and α-fetoprotein (AFP) were assessed.

RESULTS: In the treatment groups, there was an improvement in the degree of hepatic fibrosis and the condition of liver cell degeneration and necrosis, as revealed by HE staining and Masson staining, and the liver fibrosis scores were different among each treatment group ($P < 0.05$). Compared with group M, the liver fibrosis score of group A2 was improved most obviously ($P < 0.01$). Immunohistochemistry analysis showed that the expression of CK-18, ALB and AFP was different between each treatment group ($P < 0.05$). By labeling liver tissue stem cells with BrdU, the proliferation and division of stem cells were observed through the method of "regional coexistence". Immunofluorescence analysis revealed that the expression of CK-18, ALB and AFP were different among each

背景资料
肝硬化是全球发病率较高的疾病, 在我国仍以病毒性肝炎为肝硬化首要发病原因, 而肝硬化尚无根治手段, 只能通过支持、对症、治疗并发症等手段, 近几年, 国内外专家将治疗方向转移至中药治疗, 目的在于通过中药的一些药理机制改善和防治肝硬化, 取得较好的治疗效果.

同行评议者
孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

研发前沿
用5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodeoxyuridine, Brdu)标记处于分裂间期的干细胞, 从而直接观察到五味子对肝硬化的修复作用, 并表明五味子参与促进内源性干细胞增殖这一机制.

treatment group ($P < 0.01$), with group A2 having the most prominent expression ($P < 0.01$). Liver function was improved differently in each treatment group ($P < 0.05$). Compared with group M, AST and ALT were decreased most significantly and ALB increased most obviously in group A2 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Wuweizi has a protective effect on injured liver cells. Wuweizi could delay the process of liver cirrhosis *via* mechanisms possibly related to promoting the proliferation of endogenous stem cells.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Wuweizi; Liver cirrhosis; Endogenous stem cells; Proliferation; Liver function

Ruan MT, Jin SZ, Liu ZS, Zhang FF, Zhang CW, Han MZ. Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3373-3380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3373.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3373

摘要

目的: 本文在于探讨五味子通过促进内源性干细胞增殖治疗肝硬化的机制.

方法: 通过CCl_4复制大鼠肝硬化模型成功后, 将大鼠随机分成实验组(小剂量组A1、中剂量组A2和大剂量组A3)、空白组C及模型组M, 小剂量组给予五味子1.0 mg/200 g, 中剂量组给予1.5 mg/200 g, 大剂量给予2.0 mg/200 g. 观察五味子对肝硬化大鼠肝脏组织病理学、肝功[谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和白蛋白(albnmin, ALB)]、肝纤维化的影响以及通过免疫荧光法和免疫组织化学法观察五味子对Brdu标记的内源性干细胞的增殖情况及CK-18、ALB及甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)三种蛋白的表达情况.

结果: 通过病理切片HE染色及Masson染色, 治疗组的肝硬化大鼠肝细胞变性坏死及肝纤维化程度有一定的改善, 各治疗组的肝纤维化评分各异($P<0.05$), 与模型组相比, 中剂量组的肝纤维化评分改善最明显($P<0.01$), 在免疫组织化学中, 发现各治疗组ALB、CK-18及AFP的蛋白表达不同($P<0.05$), 用Brdu标记肝脏处于分裂间期的干细胞, 通过"区域共存"观察到各治疗组干细胞的增殖和分裂, 并用免疫荧光法半定量统计发现, 各治疗组中ALB、CK-18及AFP的蛋白表达不同($P<0.01$), 中剂量组表达最显著($P<0.01$), 在从眼球采血评估肝硬化大鼠肝功能中, 各治疗组的肝功能均有一定程度的改善($P<0.05$), 与对照组相比, 中剂量组的AST、ALT明显下降, ALB明显改善($P<0.01$).

结论: 五味子对损伤的肝脏细胞有保护作用, 并能延缓肝硬化的进展, 机制有可能与五味子通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化有关.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 五味子; 肝硬化; 内源性干细胞; 增殖; 肝功能

核心提示: 本实验主要说明五味子对CCl_4损伤的肝脏细胞有修复作用, 并能改善肝硬化的进展, 并通过免疫组织化学和免疫荧光法, 用Brdu进行标记, 证明机制可能与五味子能通过促进内源干细胞增殖以此防治肝硬化有关.

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子. 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3373-3380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3373.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3373

0 引言

肝硬化是慢性肝病缓慢进展的最后阶段, 目前肝硬化的病理机制并不明确, 在我国肝硬化最常见的病因为病毒性肝炎, 其次为酒精性肝炎. 病理组织变化主要为干细胞坏死、再生结节、肝脏纤维组织增生以及假小叶的形成[1], 目前肝硬化尚无根治办法, 治疗方案多为保肝、防治并发症等支持对症治疗. 而五味子有保肝、抗炎、抗氧化等作用, 临床将其应用于各种病因引起的肝硬化的治疗, 为了更好的探究五味子治疗肝硬化的作用机制, 我们通过CCl_4诱导的大鼠肝硬化模型, 探讨五味子通过促进内源性干细胞增殖改善肝硬化进展的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物为SD♂大鼠58只, 8 wk大小,

体质量200 g±20 g, 由哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物中心提供. 其中8只用于验证肝硬化模型的制作成功与否, 分为2组(模型组和空白组), 每组4只. 50只大鼠随机分成5组, 分为实验组(小剂量组A1、中剂量组A2和大剂量组A3)、空白组C及模型组M. 药物为北五味子(多糖、三萜和木脂素), 目前认为五味子各个成分中, 木脂素为保肝、抗炎的主要有效成分[2,3], 药物制备[4]: 购买河北承德产北五味子, 加10倍与药材量的850 mL/L乙醇进行提取, 共提取2次, 每次1 h进行过滤, 减压回收乙醇, 浓缩成生药, 但药物未经过鉴定成分、量及浓度, CCl_4(西陇化工股份有限公司), 纯橄榄油(国药集团化学试剂有限公司). 主要实验仪器有激光共聚焦显微镜、光学显微镜、石蜡自动包埋脱水机、连续切片机、电子称等.

1.2 方法

1.2.1 肝硬化模型制作及处理: 44只SD大鼠用CCl_4腹腔注射制作肝硬化模型. 将50%的CCl_4溶解于纯橄榄油中, 5 mL/kg体质量每隔3 d进行腹腔注射, 连续12 wk. 取4只CCl_4处理过的SD大鼠, 用麻醉药物(戊巴比妥50 mg/kg)腹腔注射处死, 并取其肝脏组织进行切片处理后(HE及Masson染色)在镜下观察进行验证. 余下的40只SD大鼠随机分为4组, 分别为模型组、小剂量组、中剂量组和大剂量组, 还有10只未用CCl_4处理的大鼠设为空白组. 每组10只. 小剂量组给予1.0 mg/200 g, 中剂量组给予1.5 mg/200 g, 大剂量给予2.0 mg/200 g. 分别连续灌胃治疗4 wk, 在治疗期间观察大鼠的状态(包括大鼠的生命体征、活动度、意识状态及全身情况等), 在第4周末分别取大鼠眼球血评估大鼠肝功以及通过HE染色和Masson染色进行肝纤维化评分[5,6], 并在治疗结束前4 d, 腹腔注射5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodeoxyuridine, Brdu)以此标记增殖的细胞, 在第28天取其肝脏组织切片处理后, 用免疫荧光法及免疫组织化学法观察增殖的干细胞以评估五味子治疗肝硬化的成效.

1.2.2 肝功能检测: 在灌肠治疗第4周末, 分别取大鼠眼球血对各剂量组治疗后的肝功能进行比较.

1.2.3 HE染色、Masson染色及肝纤维化评分: HE染色是在治疗第4周末, 取各组大鼠肝脏切片, 将石蜡打蜡的肝组织切片进行处理脱蜡脱水后, 用苏木素染色5 min冲洗, 再用伊红染色3 min后冲洗, 并用中性树脂裱上; Masson染色用于显示组织中纤维, 在治疗第4周末, 取大鼠肝脏切片, 石蜡切片脱蜡至水, 用蒸馏水冲洗, 用Regaud苏木精染液染核10 min, 蒸馏水冲洗后用Masson丽春红酸性复红液10 min, 并用2%的冰醋酸水溶液浸洗后, 用1%的磷钼酸水溶液分化5 min, 直接用苯胺蓝染色5 min, 再以0.2%冰醋酸水溶液洗涤, 最后用950 mL/L乙醇, 无水乙醇, 中性树脂封固. 处理完切片后, 将切片置于光学显微镜下进行观察和对肝脏组织进行肝纤维化评分.

1.2.4 免疫荧光法: 将肝组织切片脱蜡, 在0.3%的多聚甲醛中保存30 min, 消除部分内源性过氧化物酶, 用PBS冲洗3次, 每次5 min, 用pH 6.0的修复液(柠檬酸缓冲液)高压修复抗原, 用微波蒸汽处理2 min, 在98 ℃的水浴中25 min后室温下冷却25 min. 再用PBS冲洗3遍, 每遍5 min. 切片和CK-18、ALB以及AFP一抗在4 ℃条件下过夜, 用PBS冲洗3次, 每次5 min, 加入二抗在室温下避光孵育1 h, PBS冲洗后用甘油封片. 计算阳性细胞的百分比.

1.2.5 免疫组织化学检测: 石蜡切片脱蜡后PBS浸泡5 min, 消除内源性过氧化物酶的活性, 进行抗原修复, 10%的山羊血清室温下封闭10 min, 倾去血清, 加入一抗(CK-18、ALB、AFP), 4 ℃下过夜, PBS冲洗3次, 每次3 min, 滴加适当比例稀释的链霉素抗生物素蛋白溶液37 ℃下孵化30 min, 用PBS冲洗3次, 每次3 min, 并用DAB显色剂显色, 自来水充分冲洗后复染, 脱水并密封切片. 计算染色强度和阳性细胞的百分比, 以及半定量计算每个正方形网格内的标记数目.

统计学处理 实验结果用统计学SPSS19.0软件进行处理分析, 各种数据用mean±SE表示, 两均数比较采用t检验, 样本均数之间采用单因素方差分析, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠肝硬化模型造模成功 在造模过程中, 观察到模型组大鼠一般状态明显差于空白组, 模型组大鼠毛发枯燥, 食欲不振, 且在第4周开始体重明显下降, 在模型组有一只大鼠状态萎靡, 出现肠胀气, 在第12周末处死4只大鼠, 肉

相关报道

五味子是一种临床应用较久, 有具有抗炎、保肝、抗氧化、抗肿瘤等作用, 既往有文献证明五味子可通过减轻CCl_4对肝脏的作用, 并使肝脏下调成脂基因从而减少甘油三酯等的积累防治肝硬化等, 但尚无研究证实五味子可通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化.

创新盘点

本文以五味子通过促进内源性干细胞的增殖这一机制为切入口，用Brdu标记处于分裂间期的干细胞，通过免疫组织化学和免疫荧光等证明五味子对受损肝组织的修复作用以及对肝硬化进展的延缓作用.

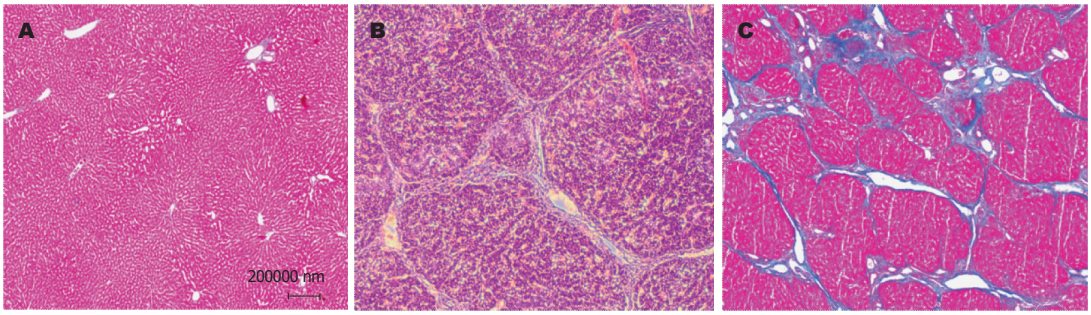


图 1　大鼠肝硬化造模成功(×100). A: 未经处理的空白组大鼠肝脏切片的HE染色; B: CCl_4腹腔注射复制大鼠肝硬化模型中肝硬化的HE染色; C: CCl_4腹腔注射复制大鼠肝硬化模型中肝硬化的Masson染色.

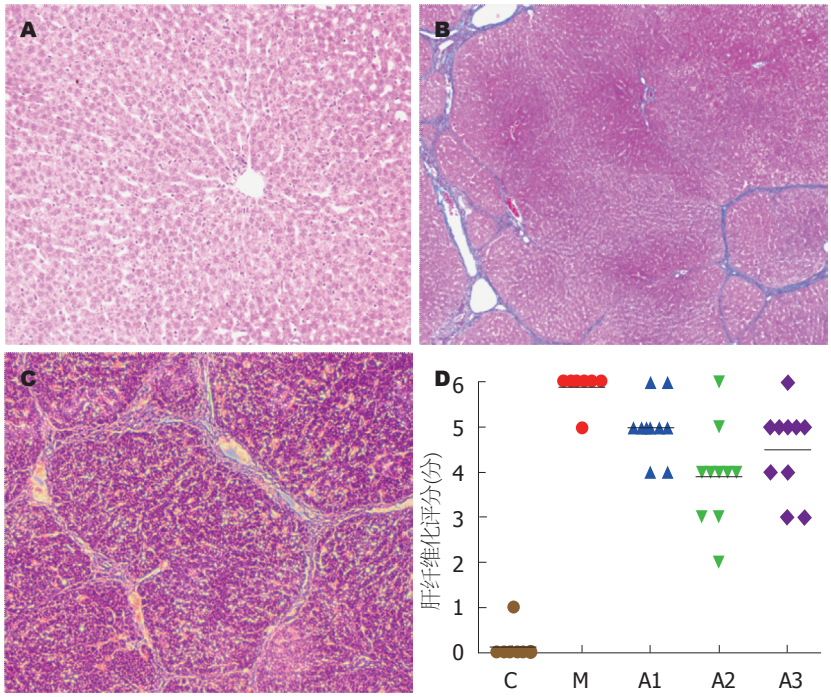


图 2　治疗后各组肝纤维化评分的比较. A: 空白组大鼠肝脏切片HE染色(×100); B: A2组治疗后大鼠肝脏切片HE染色(×100); C: M组大鼠肝脏切片HE染色(×100); D: 各组大鼠治疗后肝纤维化评分的比较(P<0.05).

眼观察发现大鼠肝脏变形，表面凹凸不平，有一些大小不等的结节. 病理切片(HE及Masson染色)可见广泛肝细胞变性坏死，有不规则的再生结节(结节状肝细胞团)，可见到假小叶形成，表明大鼠肝硬化模型造模成功，且通过眼球采血评估大鼠肝功能变化(主要指标有ALT、AST和ALB)，再次验证造模成功，与空白组相比，造模组ALT(167.80 U/L±4.19 U/L *vs* 42.83 U/L±2.25 U/L; P<0.01)和AST明显升高(464.60 U/L±8.21 U/L *vs* 141.80 U/L±6.15 U/L; P<0.01), ALB明显降低(4.00 U/L±0.25 U/L *vs* 7.35 U/L±0.46 U/L; P<0.01), 如图1所示.

2.2 治疗后各组肝纤维化评分的比较　通过HE和Masson染色，并用光学显微镜观察，对各组大鼠肝脏切片进行肝纤维化评分(Ishak)肝脏纤维化评分可分为0-6分，0分为无纤维化，1-2分为汇管区纤维化，3-4分为汇管区纤维化并伴有汇管-汇管桥接纤维化和汇管-中央桥接纤维化，5分为偶有结节，6分可能或肯定为肝硬化，如图2，C组为0分，M组基本为6分，只有一只大鼠未能确定为肝硬化，A1、A2、A3与M组相比肝硬化程度均有一定的改善，A2组最为明显(P<0.01)，肝纤维化评分在4分左右.

2.3 用免疫荧光法观察及定位内源性干细胞的增殖情况　Brdu为胸腺嘧啶的衍生物，可以在DNA合成期代替胸腺嘧啶，用其抗体将其染色后判断细胞的增殖情况. 在此实验中，我们用Brdu标记内源性干细胞，并选取CK18、ALB及AFP三种蛋白标记肝细胞蛋白的表达，通过“区域共存”将内源性干细胞增殖定量

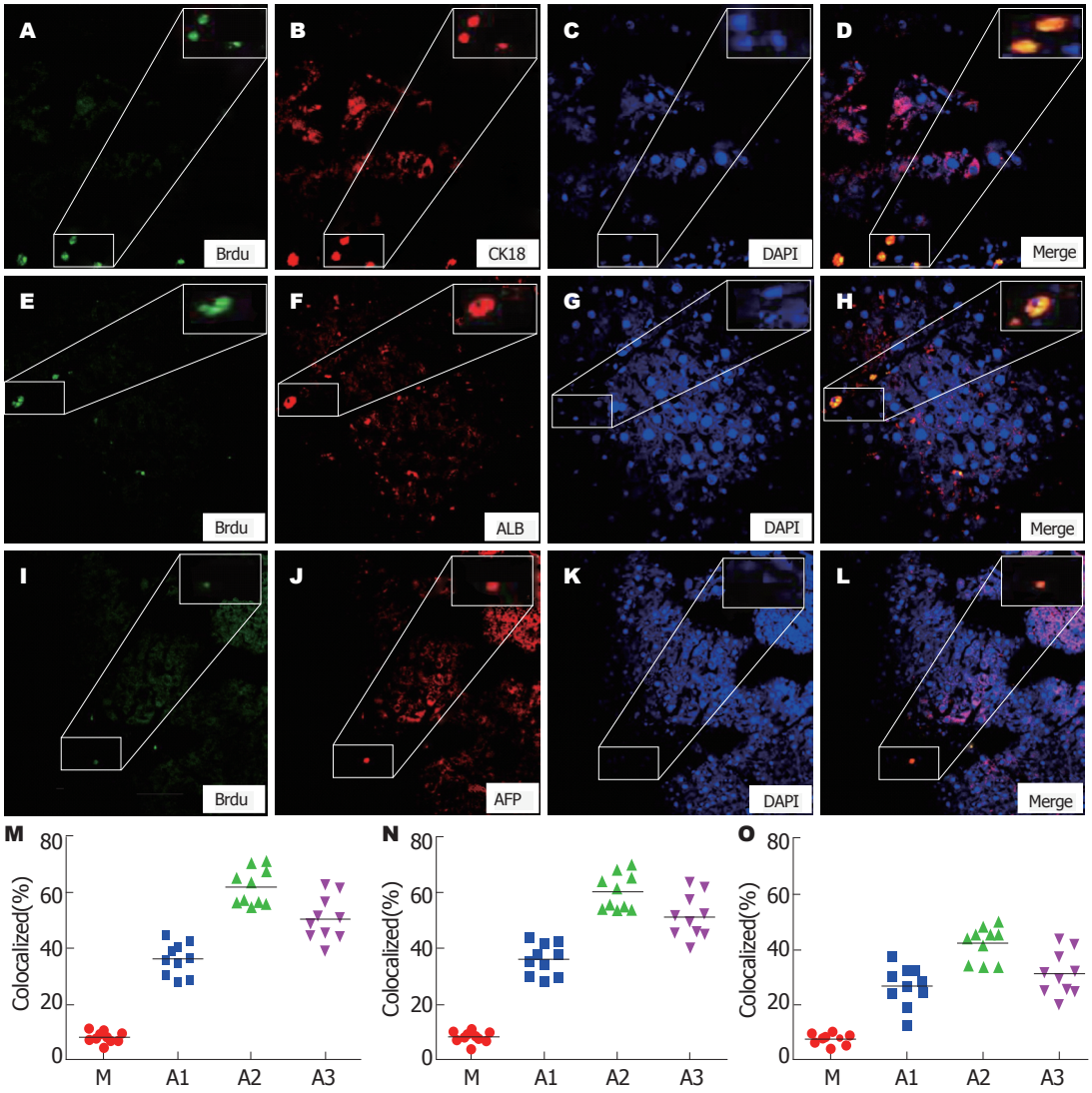


图 3　大免疫荧光法观察Brdu标记的内源性干细胞的增殖情况(中剂量组), 并比较不同剂量组之间的治疗效果(A–H: ×40, I–L: ×20). A、E、I: 肝组织内的Brdu; B、F、J: 分别表示CK−18、ALB及AFP三种蛋白在肝组织内的表达; C、G、K: DAPI染色的细胞核; D、H、L: 绿、红、蓝三种显色在同一个细胞上的共存显色; M: M、A1、A2及A3组中, CK−18蛋白表达的“区域共存”率; N: M、A1、A2及A3组中, ALB蛋白表达的“区域共存”率; O: M、A1、A2及A3组中, AFP蛋白表达的“区域共存”率. M: 模型组; A1: 小剂量组; A2: 中剂量组; A3: 大剂量组. ALB: 白蛋白; AFP: 甲胎蛋白; CK18: 人肝细胞型细胞角蛋白.

化, 便于观察及比较. 在治疗后第4周末, M、A1、A2、A3均能检测到Brdu标记的内源性干细胞, 与M组相比, A1、A2、A3组中有较多的染绿细胞, 其中以A2中剂量组最多, 三种蛋白CK18、ALB、AFP在A2组中均有表达(P<0.05), AFP表达量较少, 但三者的表达趋势一致(图3).

2.4 免疫组织化学法检测肝组织蛋白(CK18、ALB和AFP)的表达情况　通过免疫组织化学法检测肝组织蛋白的表达, 从实验中, M、A1、A2、A3均有CK18、ALB和AFP的表达, CK18在包膜、包浆及靠近汇管区有表达, 且呈弱阳性(A), ALB在实质细胞中表达(B), AFP在肝硬化肝脏组织中也会有少量的表达(C). 用网格法将染色强度结合阳性细胞百分率进行染色结果半定量分析, 从D、E、F中, 我们看到A1、A2、A3组中蛋白表达均有差异(P<0.05), 治疗组CK18、ALB、AFP表达均高于M组, 且以A2组表达最为显著(图4).

2.5 治疗后各组肝功能　治疗第4周末, 从各组大鼠眼球取血检测肝功能, 各组肝功能(ALT、AST和ALB)结果如图5所示, 与M组相比, A1、A2、A3组肝功指标AST、ALT明显下降(A, B), ALB明显升高(C); 且A2组各项指标较A1、

■应用要点
本文主要探讨中药五味子对肝硬化的防治效果, 以此提示中国医药对于某些疾病的疗效, 同时也为肝硬化的治疗和预防提供了一种新的可能.

名词解释

5-溴脱氧尿嘧啶核苷(Brdu): 可代替胸腺嘧啶在DNA合成期(S期), 活体注射或细胞培养加入, 而后利用抗Brdu单克隆抗体, ICC染色, 显示增殖细胞. 同时结合其他细胞标志物, 双重染色, 可判断增殖细胞的种类, 增殖速度, 对研究细胞动力学有重要意义.

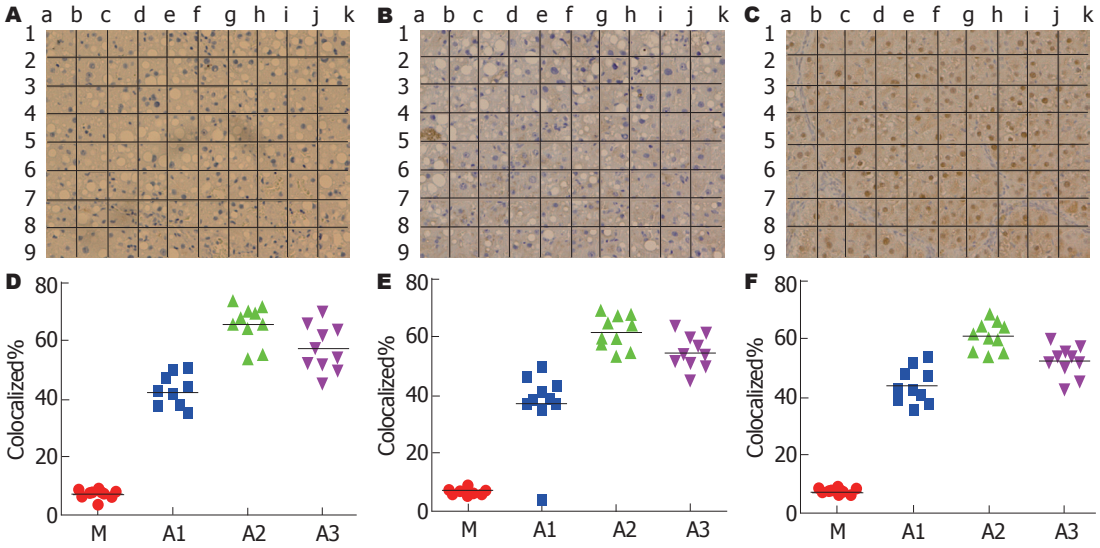


图 4 大免疫组织化学法检测肝组织蛋白(CK18、ALB和AFP)的表达(通过网格法将染色强度结合阳性细胞百分率进行染色结果半定量分析). A: A2组CK-18的蛋白表达情况(×100); B: A2组ALB蛋白表达的情况(×100); C: A3组AFP蛋白的表达情况(×100); D: M、A1、A2及A3组中, CK-18蛋白表达的阳性细胞百分率; E: M、A1、A2及A3组中, ALB蛋白表达的阳性细胞百分率; F: M、A1、A2及A3组中, AFP蛋白表达的阳性细胞百分率.

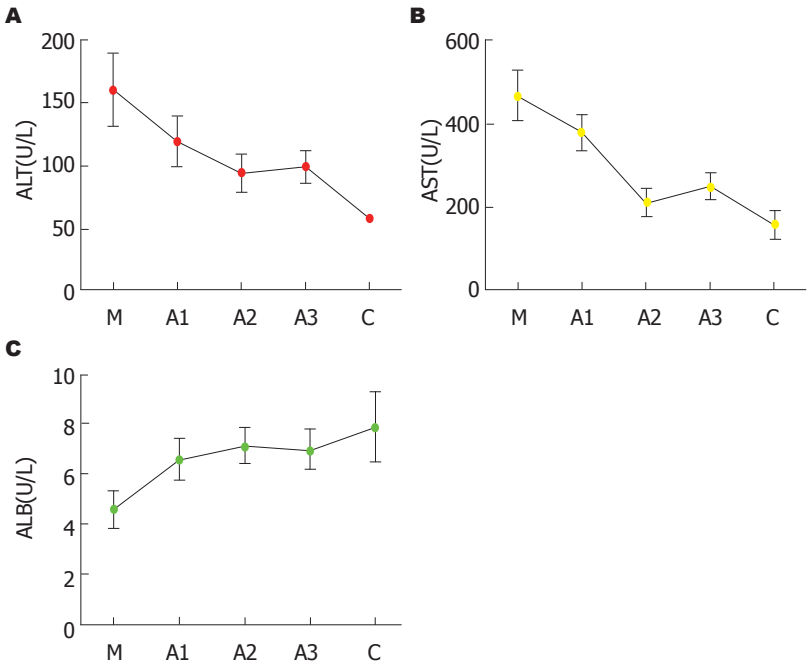


图 5 治疗后各组肝硬化大鼠的肝功能(ALT、AST和ALB)变化. A: 治疗后C、M、A1、A2及A3组ALT的变化情况(P<0.05); B: 治疗后C、M、A1、A2及A3组AST的变化情况(P<0.05); C: 治疗后C、M、A1、A2及A3组ALB的变化情况(P<0.05). ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALB: 白蛋白.

A3组改善明显(P<0.05), 也同时验证了五味子剂量的"屋顶学说", 随着剂量的增加, 治疗效果改善不明显.

3 讨论

肝纤维化是一种肝硬化过程中的病理变化, 各种因素(如病毒、酒精、药物、免疫反应等)作用于肝脏后, 肝细胞变性坏死后长期刺激周边细胞, 从而导致肝组织结构破坏, 若不及时进行控制, 最终将会进展至肝硬化[7]. 在一定条件下, 肝纤维化是可逆的[8], 但是肝硬化是不可恢复的[9], 肝硬化的病因有很多, 在我国最常见的病因还是病毒性肝炎[10], 随着酒精的大量应用, 酒精性肝硬化的发病率也逐年增长[11]. 除了肝

脏移植, 我们只能通过一些药物治疗延缓肝硬化的进展. CCl_4是较常用的, 较可靠的制作肝硬化模型的药物, 他的作用机制主要通过细胞色素P450分解CCl_4, 从而产生CCl_4自由基团导致细胞膜氧化后选择性破坏中央区的肝细胞[12]. 该模型常用于药物治疗肝硬化的研究中[13]. 肝硬化在美国和欧洲[14]的发病率排名第九, 且每年有超过35000例死亡[15]. 肝硬化的并发症主要有腹水、肝性脑病[16]、静脉曲张出血、肾功能不全[17]、肝癌等, 而营养不良以及肌萎缩在临床上最常见, 其预后也较差[18].

目前肝硬化的治疗方式主要是对症、支持以及相关并发症的治疗, 尚无根治手段[19,20], 而肝脏移植在时间选择、患者选择、肝脏来源等各个方面也存在较多的条件与禁忌症[21]. 且肝硬化的发生机制复杂, 单一环节干预很难取得理想的疗效, 在此背景下国内外学者将眼光转向了中药[22]. 五味子是一种多年生落叶藤本, 在中国药典中主要分为两种, 其味酸, 甘. 性温. 具有广泛的药理作用, 他的活性成分有多糖、三萜和木脂素, 基础实验中较多提取成乙素、丙素等, 其具有抗炎、保肝、抗氧化、抗肿瘤等作用[2,23-25].也有研究表明五味子成分乙素具有通过其抗氧化途径改善艾尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的记忆障碍[26]以及镇静、抗衰老的作用[27], 同时五味子也用于糖尿病的治疗, 尚有研究证实五味子可以通过调控GLUT-4从而减轻和预防胰岛素抵抗状态[28]; 另有研究[29]证明, 五味子中的木脂素成分可以有效减轻CCl_4对肝脏的作用, 如减轻脂肪变性等, 并且使肝脏下调成脂基因从而减少甘油三酯等的积累等[30].

在此实验中, 我们发现在五味子的治疗干预下, 与对照组相比, 在病理切片中, 通过HE染色和Masson染色, 治疗组的肝细胞变性坏死及炎性细胞浸润数量有所减少, 部分肝组织结构紊乱有一定的改善, 尤其是中剂量组比较明显. 在肝功和肝纤维化程度评价中, 治疗组的肝功治疗ALT、AST明显下降, 同时ALB明显增加, 这表明在五味子的治疗后, 肝硬化大鼠的肝功得到了一定的改善, 从肝纤维化评分中, 治疗组的肝纤维化程度有了一定的改善. 与此同时, 我们用Brdu标记处于分裂间期的细胞, 通过免疫荧光法观察ALT、AFP和ALB蛋白的表达, 从而预估内源性干细胞的增殖情况, 我们发现治疗组中增殖干细胞明显多于对照组, 并且可以分化为肝组织的标志物, 且五味子的疗效不随着剂量增加而加强, 在此实验中, 中剂量的治疗效果最佳. 由此我们可以推测, 五味子对损伤的肝脏细胞有保护作用, 并能改善肝硬化的进展, 这有可能与五味子通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化有关.

同行评价

本文探索中药治疗肝硬化或纤维化的可能性, 试图从干细胞层面解释其原因, 思路清晰, 设计合理, 实验严谨, 结果可信.

4 参考文献

1 Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16820-16830 [PMID: 25492996 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820]

2 林志强. 五味子木脂素类成分提取分离及抗肝炎作用. 北方药学 2016; 13: 120-120

3 王楠, 全吉淑, 吕士杰. 五味子有效成分及药理作用研究进展. 吉林医药学院学报 2016; 37: 213-216

4 赵辉平, 李峰, 王胜春, 胡咏武. 柴胡、丹参和五味子配伍对CCl4所致肝硬化大鼠的作用及其机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 610-614

5 Kim SU, Jung KS, Lee S, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Han KH, Park YN. Histological subclassification of cirrhosis can predict recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 1008-1017 [PMID: 24483989 DOI: 10.1111/liv.12475]

6 Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, Won CS, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Eom MS, Cha SH, Kim YJ, Chang SJ, Lee SS. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol* 2011; 55: 1004-1009 [PMID: 21354227 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.012]

7 中华医学会传染病学与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324

8 Ohkoshi S, Hirono H, Watanabe K, Hasegawa K, Kamimura K, Yano M. Natural regression of fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5459-5466 [PMID: 27350724 DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5459]

9 Iwai M, Sato K, Omori N, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K. Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 411-419 [PMID: 11919512 DOI: 10.1097/00004647-200204000-00005]

10 Alavian SM, Imanieh MH, Imanieh MH. Predictive Factors in the Incidence of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Hepat Mon* 2016; 16: e34790 [PMID: 27330536 DOI: 10.5812/hepatmon.34790]

11 He L, Deng T, Luo H. Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) Polymorphism and the Risk of Alcoholic Liver Cirrhosis among East Asians: A Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2016; 57: 879-884 [PMID: 27189280 DOI: 10.3349/ymj.2016.57.4.879]

12 戴军, 曾民德, 华静, 范竹萍, 邱德凯. 肝细胞色素P450 2E1在实验性肝纤维化组织中的表达. 肝脏 2000; 5: 18-19

13 Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 741-748 [PMID: 10727442 DOI: 10.1172/JCI7997]

14 Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1330-1339 [PMID: 27091240 DOI: 10.1111/apt.13635]

15 Stankovic Z. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 89-102 [PMID: 26755862 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.89]

16 Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell L, Guido M, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Theise ND, Thung SN, Tsui WM, van Leeuwen DJ. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5-9 [PMID: 22180471 DOI: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP]

17 Gerbes AL. Liver Cirrhosis and Kidney. *Dig Dis* 2016; 34: 387-390 [PMID: 27170393 DOI: 10.1159/000444553]

18 Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14: 257-273 [PMID: 27023701 DOI: 10.1007/s11938-016-0093-z]

19 张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 465-468

20 丁亚楠, 潘兴华, 马丹, 朱向情, 庞荣清, 杨仁华. 肝纤维化的干细胞治疗进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3299-3302

21 Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Kamar N. Donor-specific antibodies and liver transplantation. *Hum Immunol* 2016 Feb 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26916836 DOI: 10.1016/j.humimm.2016.02.006]

22 黄晶晶, 潘哲, 黄鸿娜, 王振常, 毛德文. 中医药在干细胞治疗肝硬化中的应用. 实用中西医结合临床 2013; 13: 92-94

23 齐雁辉, 赵彩玉. 五味子的现代药理作用研究进展. 中国医药指南 2011; 9: 43-44

24 Tian DD, Wang W, Wang HN, Sze SC, Zhang ZJ. Pharmacokinetic Evaluation of Clozapine in Concomitant Use of Radix Rehmanniae, Fructus Schisandrae, Radix Bupleuri, or Fructus Gardeniae in Rats. *Molecules* 2016; 21: pii E696 [PMID: 27240333 DOI: 10.3390/molecules21060696]

25 王文燕, 邢晓冬, 王婧婧, 韩振坤. 北五味子提取液对小鼠耐缺氧及抗疲劳能力的影响. 中国实用医药 2009; 4: 159

26 Hu D, Cao Y, He R, Han N, Liu Z, Miao L, Yin J. Schizandrin, an antioxidant lignan from Schisandra chinensis, ameliorates Aβ1-42-induced memory impairment in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 721721 [PMID: 22829961 DOI: 10.1155/2012/721721]

27 Liu Y, Wang L, Sha D, Zheng S, He J. [Thin layer chromatographic studies on radix Ginseng, fructus Schisandrae and radix Salviae miltiorrhizae in yixinfumai granules]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 1992; 17: 217-219, 255 [PMID: 1418549]

28 Jin D, Zhao T, Feng WW, Mao GH, Zou Y, Wang W, Li Q, Chen Y, Wang XT, Yang LQ, Wu XY. Schisandra polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4. *Int J Biol Macromol* 2016; 87: 555-562 [PMID: 26993529 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.03.028]

29 Pan SY, Yu Q, Zhang Y, Wang XY, Sun N, Yu ZL, Ko KM. Dietary Fructus Schisandrae extracts and fenofibrate regulate the serum/hepatic lipid-profile in normal and hypercholesterolemic mice, with attention to hepatotoxicity. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 120 [PMID: 22989092 DOI: 10.1186/1476-511X-11-120]

30 Jang MK, Nam JS, Kim JH, Yun YR, Han CW, Kim BJ, Jeong HS, Ha KT, Jung MH. Schisandra chinensis extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Ethnopharmacol* 2016; 185: 96-104 [PMID: 26972505 DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.021]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3381

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3381-3390
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征

刘晓利, 王丽佳, 张 栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云

刘晓利, **王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云,** 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 **北京市 100015**

江宇泳, **杨志云,** 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心 北京市 100015

刘晓利, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗原发性肝病临床与基础研究.

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142081; 首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 首发2016-2-2171; 北京市教委科技计划基金资助项目, No. SQKM201610025026; 北京卫生系统高层次人才培养基金资助项目, No. 2013-3-026.

作者贡献分布: 杨志云与江宇泳负责课题设计与指导; 刘晓利与王丽佳负责数据分析、论文写作及课题实施; 张栓与李梦阁协助标本收集、试剂提供.

通讯作者: 杨志云, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心. yangzhiyun66@163.com
电话: 010-84322148

收稿日期: 2016-06-05
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang, Collabrorative Innovation Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7142081; the Special Fund of Capital Health Research and Development, No. 2016-2-2171; Science and Technology Project of Beijing Municipal Education Commission, No. SQKM201610025026; Beijing Health High-Level Personnel Plan, No. 2013-3-026.

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun66@163.com

Received: 2016-06-05
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To explore changes in the distribution of peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in the occurrence and progression of hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC).

METHODS: Clinical and laboratory data of 73 HBV-PLV patients, 50 liver cirrhosis (LC) patients and 37 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected at Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. The distribution of $CD3^+$ T, $CD4^+$ T, $CD8^+$ T, $CD3^-CD16^+CD56^+$ NK, $CD3^-CD19^+$ B cells and the expression of CD31, CD45RA on T cells were detected in peripheral blood of all patients by flow cytometry.

RESULTS: Compared with CHB and LC pati-

背景资料
肝癌的发生是乙型肝炎病毒和肿瘤抗原的双重刺激, 与炎症和免疫紧密相关. 免疫细胞是参与免疫反应的主体, B细胞参与的体液免疫, NK细胞的固有免疫, T细胞参与的细胞免疫, 在抗病毒和抗肿瘤中都发挥重要作用.

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

应用要点
乙型肝炎相关原发性肝癌患者存在着细胞免疫功能降低, 在临床诊治肝癌患者要重视提高其免疫功能.

ents, the percentage and absolute number of lymphocytes declined in HBV-PLC patients ($P < 0.001$). Compared with LC patients, the numbers of T, $CD4^+$ T, $CD8^+$ T, B ($P < 0.001$), and NK cells ($P = 0.011$) significantly decreased in HBV-PLC patients. With regard to Child-Pugh, Okuda, and BCLC stages, the numbers of lymphocytes, T, $CD4^+$ T, and $CD8^+$ T cells were significantly lower in advanced stages than in early stages ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The immune cells that have anti-tumor effects decrease in the peripheral blood of HBV-PLC patients, which may be due to the reduced thymus function.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B-related hepatocellular carcinoma; T cells; NK cells; B cells; Thymuc function

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Jiang YY, Yang ZY. Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3381-3390 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/3381.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3381

摘要

目的: 观察乙型肝炎相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus-related primary liver cancer, HBV-PLC)发生和进展过程中外周血T、NK、B细胞数量的变化, 并初步探讨T淋巴细胞减少与胸腺功能的联系.

方法: 收集在首都医科大学附属北京地坛医院住院的73例HBV-PLC患者, 50例乙型肝炎肝硬化患者(liver cirrhosis, LC), 37例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者. 收集3组患者一般资料和临床生化指标. 采用流式方法检测3组患者外周血中$CD3^+$ T淋巴细胞、$CD4^+$ T、$CD8^+$ T、$CD3^-CD16^+CD56^+$ NK、$CD3^-CD19^+$ B的分布情况, 并检测了T淋巴细胞表面CD31、CD45RA分子的表达水平.

结果: 与CHB和LC患者相比, HBV-PLC患者外周血中性粒细胞升高, 淋巴细胞减少($P<0.001$); 与CHB患者相比, HBV-PLC患者外周血NK细胞计数减少($P = 0.011$), T淋巴细胞、$CD4^+$ T、$CD8^+$ T、B细胞计数减少, 纯真$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞表面CD31表达降低($P<0.001$). 在肝癌Child、Okuda、BCLC分期中晚期比早期淋巴细胞计数、T、$CD4^+$ T、$CD8^+$ T计数均降低($P<0.05$).

结论: 随着肝癌的发生和进展, HBV-PLC患者外周血抗肿瘤免疫细胞减少, 这种减少与胸腺迁出功能降低有关.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 乙型肝炎相关原发性肝癌; T细胞; NK细胞; B细胞; 胸腺功能

核心提示: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者比较外周血存在T、NK和B细胞数量的减少, 尤其是CD4和CD8T细胞的减少, 这与肿瘤免疫逃逸密切相关. 肝癌患者胸腺功能降低是免疫细胞数量的减少原因之一.

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云. HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3381-3390 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/3381.asp DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3381

0 引言

乙型肝炎相关原发性肝癌(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)是我国第四大常见恶性肿瘤, 死亡率在所有肿瘤中居第2位[1], 其发生和进展与机体的免疫功能密切相关. 慢性乙型肝炎病毒感染是乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)和HBV-PLC发生的主要危险因素[2], 从慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)到肝硬化到肝癌是肝癌发生的主要过程. 本研究分析了粒细胞、淋巴细胞、T细胞($CD4^+$、$CD8^+$T细胞)、NK细胞、B细胞在CHB、LC和HBV-PLC 3组患者外周血中的变化, 并采用流式细胞术分析了这种变化与胸腺功能是否有关系, 旨在探索细胞免疫和体液免疫在肝癌发生和进展过程中的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心和普外科2013-07/2014-02诊断为HBV-PLC的住院患者73例, 同时收集住院的CHB 37例、LC(代偿期或失代偿期)50例患

表 1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者人口学特征和实验室指标特征

指标	CHB(n = 37)	LC(n = 50)	PLC(n = 73)	P值
年龄(岁)	36.03 ± 14.42[bd]	51.20 ± 8.50	54.63 ± 10.05	<0.001
性别(男/女)	2.00 : 1(24/13)	1.94 : 1(33/17)	3.29 : 1(56/17)	0.131
血小板(×10^9/L)	150.8(109.2,196.0)[ad]	58.8(43.05, 109.2)[b]	106.6(65.8, 167.4)	<0.001
ALT(U/L)	172.5(43.6, 342.0)[ac]	30.7(20.9, 57.8)	29.7(16.9, 51.2)	<0.001
AST(U/L)	92.2(40.7, 145.0)[ac]	39.9(24.6, 70.7)	40.2(23.4, 87.8)	0.007
AFP(ng/mL)	9.5(3.6, 88.8)[c]	4.7(2.3, 14.9)[b]	34.4(4.2, 735.5)	<0.001
HBV DNA(copies/mL)	64900(7318.8, 1703800)[bd]	449.9(116, 76200)	760(116, 19100)	<0.001
肌酐(μmol/L)	66.17 ± 9.71[a]	64.56 ± 13.54[a]	77.36 ± 36.00	0.020

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 原发性肝癌组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 肝硬化组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; PLC: 原发性肝癌.

同行评价

本文比较了乙型肝炎病毒相关性肝癌与慢性乙型肝炎、乙型肝炎后肝硬化患者外周血淋巴细胞各亚型的变化, 探讨了淋巴细胞各亚型变化与患者免疫功能、胸腺功能之间关系, 对消化、肿瘤科临床医生实践诊疗工作具有一定借鉴价值. 通过系统分析三类疾病, 思路有了一定程度拓宽, 可读性和可信度较高.

者. 3组患者一般资料和实验室指标如表1. 所有患者均在了解研究方案基础上签署了知情同意书, 研究方案经伦理委员会批准. 诊断标准 原发性肝癌诊断标准: 符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订[3]的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断标准. 乙型肝炎肝硬化诊断标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》[4]中肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期的诊断标准. 慢性乙型肝炎诊断标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》[4]中慢性乙型肝炎的诊断标准. 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)3组患者HBsAg阳性和/或血清HBV DNA阳性者, 且符合上述诊断标准; (2)年龄18-75岁, 性别不限; (3)慢性乙型病毒性肝炎组患者入组前6 mo内未经过任何抗病毒治疗; (4)6 mo内未经过放疗、全身化疗及免疫治疗. 排除标准: (1)合并HCV、HIV感染, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病; (2)转移性肝癌或其他肿瘤患者; (3)合并其他严重的全身性疾病: 心、肺、肾、脑、血液等重要脏器功能不全和精神病患者; (4)合并严重感染、消化道出血等严重并发症患者; (5)孕妇及哺乳期妇女. 试剂及仪器: 1×PBS、FACS™ lysing solution(红细胞裂解液, Becton-Dickinson, BD公司, 美国)、BD公司的单克隆荧光抗体: MultiTEST CD3FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC, CD8PerCP、CD31PE、 CD45RA APC、 CD4FITC. BD公司的FACS Calibur流式细胞仪.

1.2 方法 T淋巴细胞亚群和NK、B细胞检测: 分别取50 μL混匀的EDTA抗凝血加入相应的计数管中, 加20 μL MultiTEST CD3 FITC/CD16$^+$CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3 FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC混合抗体, 涡匀后室温避光孵育15 min, 加入2 mL红细胞裂解液涡匀室温避光静置5 min后, 1200 r/min 5 min离心后, 弃上清, 加入2 mL 1×PBS后涡匀, 1200 r/min 5 min, 弃上清后上机分析. T细胞表面分子检测: 取130 μL混匀的新鲜EDTA抗凝血于流式管中, 加入CD8PerCP/CD31PE/CD45RA APC/CD4FITC 抗体, 之后的步骤同前.

统计学处理 作图工具采用GraphPad Prism5.0软件, 流式细胞分析采用FlowJo7.6.1软件. 所有资料均采用SPSS19.0统计分析, 计量资料正态分布采用mean±SD表示, 非正态分布采用中位数(四分位间距)表示, 正态分布方差齐性数据采用两独立样本T检验或者方差分析, 否则采用秩和检验. 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher精确检验. 两组间比较P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者白细胞亚群和T细胞亚群变化 肝癌患者外周血中性粒细胞计数和百分比均高于慢性乙型肝炎和肝硬化患者(P<0.001). 相反, 淋巴细胞百分比显著低于慢性乙型肝炎和肝硬化患者, 淋巴细胞计数显著低于慢性乙型肝炎患者(P<0.001). 在慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的发展过程呈现出中性粒细胞百分比逐步升高, 淋巴细胞

表 2 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者外周血白细胞和T淋巴细胞亚群比较

项目	CHB	LC	HBV-PLC	*P*值
中性粒细胞计数(×10^9/L)	2.33(1.78, 3.27)^{bc}	1.91(1.43, 2.67)^{b}	3.51(2.55, 4.78)	<0.001
中性粒细胞百分比(%)	48.86±9.75^{bc}	56.85±11.74^{b}	67.97±13.10	<0.001
淋巴细胞计数(×10^9/L)	2.04±0.82^{bd}	1.17±0.66	1.00±0.55	<0.001
淋巴细胞百分比(%)	39.17±9.02^{bd}	30.12±9.82^{b}	19.50±11.27	<0.001
单核细胞计数(×10^9/L)	0.4(0.35, 0.59)	0.34(0.22, 0.49)^{b}	0.51(0.30, 0.72)	<0.001
CD3$^+$ T	1483.62±603.06^{bd}	791.53±465.73	756.96±486.62	<0.001
CD3$^+$CD4$^+$ T	833.65±378.54^{bd}	472.04±284.16	439.64±294.91	<0.001
CD3$^+$CD8$^+$ T	569.38±246.61^{bd}	280.42±206.40	281.48±201.15	<0.001
CD3$^-$CD16+CD56$^+$ NK	170.5(101.5, 250.5)^{ac}	123.5(29.75, 199.25)	118.5(76.75, 178.5)	0.028
CD3$^-$CD19$^+$ B	287.5(212.0, 413.75)^{bd}	185.0(86.25, 286.5)^{a}	124.0(82.5, 196.75)	<0.001

^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01 *vs* 乙型肝炎相关原发性肝癌组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 肝硬化组. CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

百分比逐步降低的趋势(P<0.001). 肝癌患者单核细胞计数高于肝硬化患者, 与慢性乙型肝炎患者无显著差异(表2).

肝癌患者与慢性乙型肝炎患者比较, CD3$^+$ T淋巴细胞、CD4$^+$ T、CD8$^+$ T、CD3$^-$CD19$^+$B、CD3$^-$CD16$^+$CD56$^+$ NK(P = 0.011)细胞的数目均显著减少, 而与肝硬化患者比较则无明显统计学差异. 肝硬化与慢性乙型肝炎患者相比CD3$^+$ T淋巴细胞、CD4$^+$ T、CD8$^+$ T、CD3$^-$CD19$^+$B(P<0.001)、CD3$^-$CD16$^+$CD56$^+$NK(P = 0.039)细胞数量显著降低.

2.2 HBV-PLC患者Child-Pugh、Okuda、BCLC不同分级外周血免疫细胞数量变化 随着肝癌疾病的加重, 外周血中性粒细胞在逐渐增加, 淋巴细胞在逐渐减少; CD3$^+$ T、CD4$^+$ T、CD8$^+$ T细胞数量也在逐渐减少, NK、B细胞没有明显差异(图1-3).

2.3 HBV-PLC患者CD4$^+$和CD8$^+$T淋巴细胞与Meld评分的相关性分析以及淋巴细胞亚群间相关性分析 HBV-PLC患者CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞数量与Meld评分呈负相关, 说明随着CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞数量的减少Meld评分在逐渐升高, 疾病越处于终末期, 肝癌患者生存率也越低(图4, 5).

HBV-PLC患者外周血中NK细胞数量、B细胞数量均与T淋巴细胞数量呈正相关, CD4$^+$ T细胞数量与CD8$^+$ T细胞数量呈正相关, CD4$^+$ T和CD8$^+$ T细胞数目同时均减少, 可能与T淋巴细胞数量减少有关.

2.4 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者纯真T细胞水平以及胸腺迁出功能比较 CD4纯真T细胞在肝癌患者中比例明显少于肝硬化和慢性乙型肝炎患者(P = 0.007, P<0.001), CD8纯真T细胞在肝癌中的比例小于慢性乙型肝炎患者(P = 0.002). 有研究报道CD45RA$^+$ T细胞表面CD31$^+$的表达水平反映胸腺新近迁出T细胞的数量多少[5]. CD31在CHB、LC、PLC患者外周血CD4$^+$CD45RA$^+$中的表达比例依次为66.6%±12.8%、59.0%±14.6%、52.0%±17.5%, 肝癌患者低于肝硬化(P = 0.018)和慢性乙型肝炎患者(P<0.001), 肝硬化患者低于慢性乙型肝炎患者(P = 0.013). CD31在CHB、LC、PLC患者外周血CD8$^+$CD45RA$^+$中的表达比例依次为87.8%±9.6%、81.5%±17.3%、73.3%±20.2%, 肝癌患者低于肝硬化(P = 0.006)和慢性乙型肝炎患者(P<0.001), 慢性乙型肝炎与肝硬化相比无统计学差异(图6).

3 讨论

随着肿瘤免疫逃逸概念的提出, 免疫功能在肿瘤的发生和进展中起的作用越来越重要[6,7]. 乙型肝炎相关原发性肝癌患者体内存在着肿瘤抗原和乙型肝炎病毒抗原的双重刺激[8], 其免疫状态也更为复杂, 探索免疫功能在HBV-PLC发生和进展过程中的变化有至关重要的意义.

机体内各种免疫功能主要是由免疫细胞来实现的, 其中中性粒细胞在外周血白细胞中数量最多, 主要参与人体的非特异性免疫反应, 有研究报道中性粒细胞与肿瘤的进展和转移有关[9,10]. 其可以通过产生细胞因子[如肿

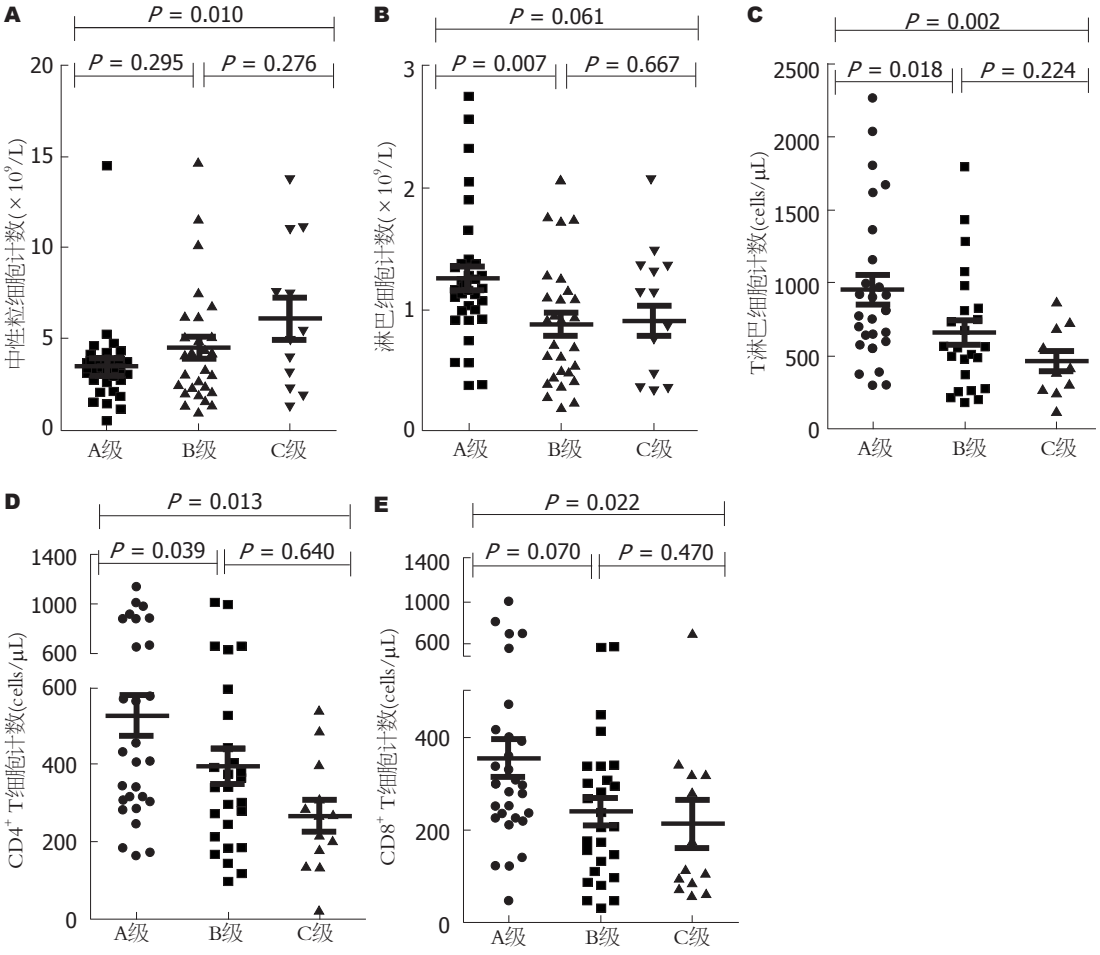


图 1 Child-Pugh分级不同肿瘤分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数, B: 淋巴细胞绝对计数, C: T淋巴细胞计数, D: $CD4^+$ T细胞计数; E: $CD8^+$ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

瘤坏死因子、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6]、趋化因子(CCL3、CCL17、CXCR2)、颗粒酶来促进肿瘤增殖和内皮血管生成, 而且可以促进ROS的产生, 减少自发性细胞凋亡, 从而增加肿瘤转移风险[11-14]. 本研究结果显示在肝癌发生过程中中性粒细胞数目和比例均高于慢性乙型肝炎和肝硬化患者, 且随着疾病的进展, 不论是Child-Pugh分级、Okuda分级或者是BCLC分级, 中性粒细胞的数目均在肝癌晚期高于早期,与既往研究结果一致, 提示了中性粒细胞在肝癌患者中的负性免疫作用. 淋巴细胞主要包括T淋巴细胞、NK和B细胞, 在宿主对抗肝癌中扮演着重要角色. NK细胞可以直接识别肿瘤细胞或者在单核、巨噬、树突状细胞的作用下活化, 之后能通过穿孔素、颗粒酶和Fas、TRAIL相关途径直接杀伤肿瘤细胞, 并且快速释放炎性细胞因子(如干扰素γ)增强机体免疫反应, 从而控制局部肿瘤生长和转移[15-17]. 在动物模型[18]中给予IL-12和IL-18表现出肝脏中NK细胞数量的增加, 导致了肝内肿瘤结节的减小. B淋巴细胞主要通过产生IgG抗体介导体液免疫来发挥抗肿瘤效应, T淋巴细胞参与的细胞免疫是病毒清除和肿瘤杀伤免疫反应的核心. 本研究肝癌患者中淋巴细胞总数和比例以及NK、B、T细胞计数在肝癌发生和进展过程中均有不同程度的下降, 随着抗肿瘤效应细胞的减少机体无法有效的控制肿瘤的发生和进展, 不能对抗Treg细胞对机体的免疫抑制作用[19], 从而出现了肿瘤的免疫逃逸. 在HBV-PLC三种不同分级分析中发现淋巴细胞、T细胞计数在晚期比早期要少, 然而NK、B细胞在肿瘤进展中无差异, 可能是因为肿瘤通过调节微环境促进骨髓来源抑制性细胞[20]、免疫抑制性分子[21-23](如CTLA-4、PD-1、TIM-3)、免疫抑制细胞因子(如IL-10、IL-17)的表达[24], 从而抑制T细胞的活化和增殖, 然而其对NK和B细胞的抑制作用则研究较少.

人体成熟T细胞按表型不同可分为$CD4^+$

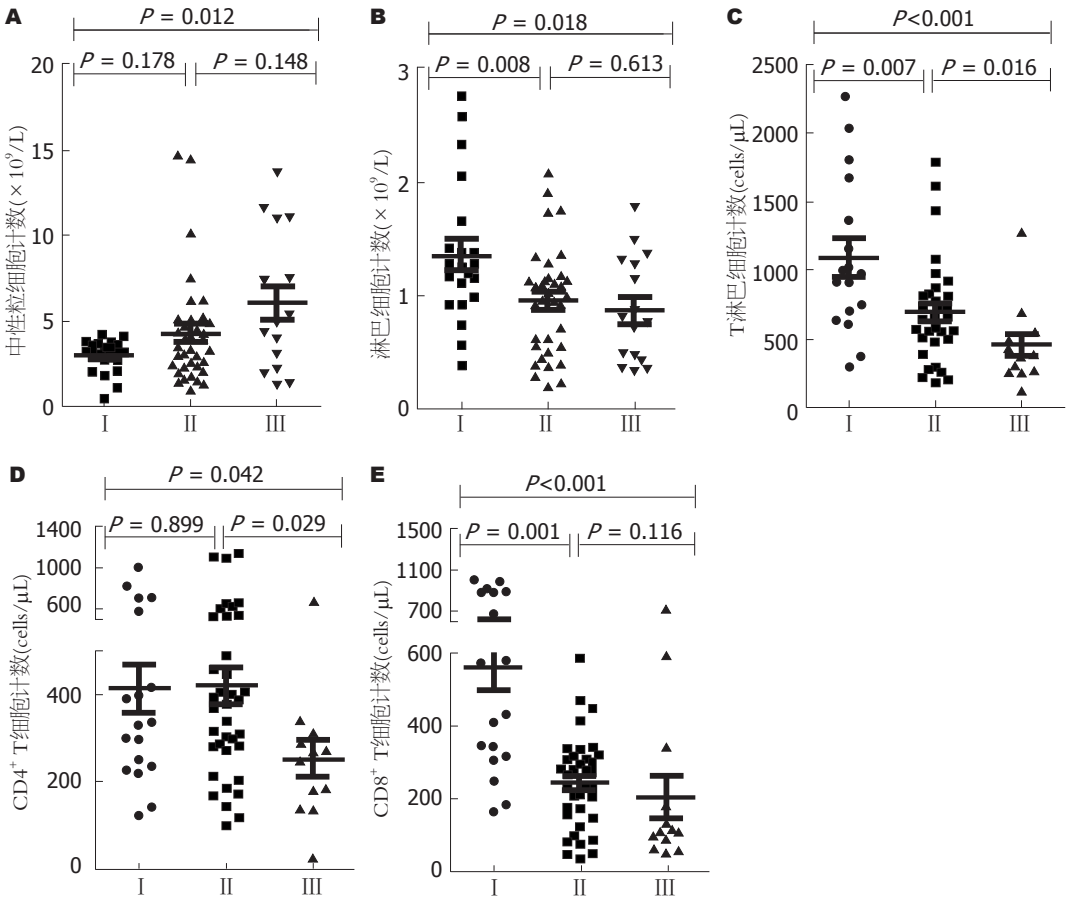


图 2　Okuda分级不同肿瘤分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数; B: 淋巴细胞绝对计数; C: T淋巴细胞计数; D: $CD4^+$ T细胞计数; E: $CD8^+$ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

T细胞和$CD8^+$ T细胞, 两者主要参与细胞免疫, $CD4^+$ T细胞具有协助体液免疫和促进$CD8^+$ T细胞分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)的功能[25], $CD8^+$ T细胞具有直接杀伤靶细胞的功能. 本研究发现, 肝癌患者外周血中$CD4^+$ T、$CD8^+$ T细胞计数相比慢性乙型肝炎和肝硬化患者均不同程度的下降, 在肝癌分级中也是晚期较早期降低, 提示肝癌患者中存在的抗肿瘤效应明显低下. 而且HBV-PLC患者外周血中$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞计数与Meld评分呈负相关, 说明随着疾病进展, 抗肿瘤作用会逐渐减弱, 这种减弱可能与肿瘤免疫逃逸有关.

纯真(Naive)T细胞是体内一群没有接受过抗原刺激, 一旦受到抗原刺激则发生活化、增殖, 并分化为效应细胞发挥抗病毒和抗肿瘤作用的细胞. 肝癌患者Naive $CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞均较慢性乙型肝炎减少, 提示机体更新$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的能力降低, 对新的肿瘤抗原反应失能, 从而导致肝癌的发生. 胸腺是人体内主要的免疫器官, 是T细胞分化、发育、成熟的场所[26], 为探求T细胞减少的原因, 我们采用流式细胞术分析了Naive($CD45RA^+$)T细胞表面CD31分子的表达来比较肝癌发生过程的胸腺功能变化. CD31是一种血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM), 是一种新的、激活后表达水平不发生明显变化表面标记[27]. 之前有研究通过检测T细胞受体删除环含量来评价胸腺T细胞的输出[28], 也有研究报道$CD45RA^+$ T细胞表面的CD31表达水平(CD31%, $CD31^+$/$CD45RA^+$ T)与TREC含量高度一致[5,29], 所以我们用CD31的表达水平来评价胸腺的输出情况. 我们的研究发现肝癌患者新近迁出$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的水平明显低于慢性乙型肝炎患者, 说明肝癌患者外周血T细胞的降低与胸腺功能降低有关. 由于胸腺会随着年龄的增加而逐渐衰老、萎缩[30], 可能会影响其T细胞迁出水平, 所以我们比较了肝硬化和肝癌两组年龄无差异患者的CD31表达水平, 同样发现肝癌

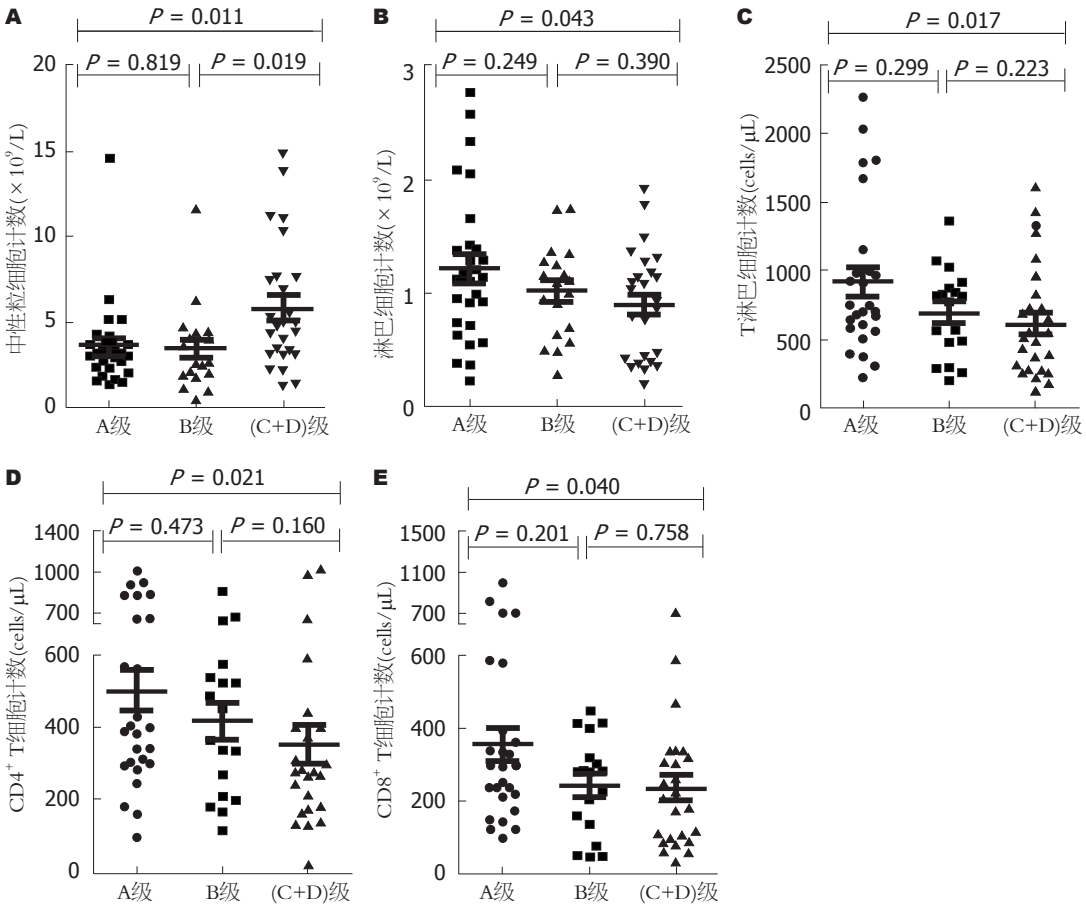


图 3　BCLC分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数, B: 淋巴细胞绝对计数, C: T淋巴细胞计数, D: $CD4^+$ T细胞计数, E: $CD8^+$ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

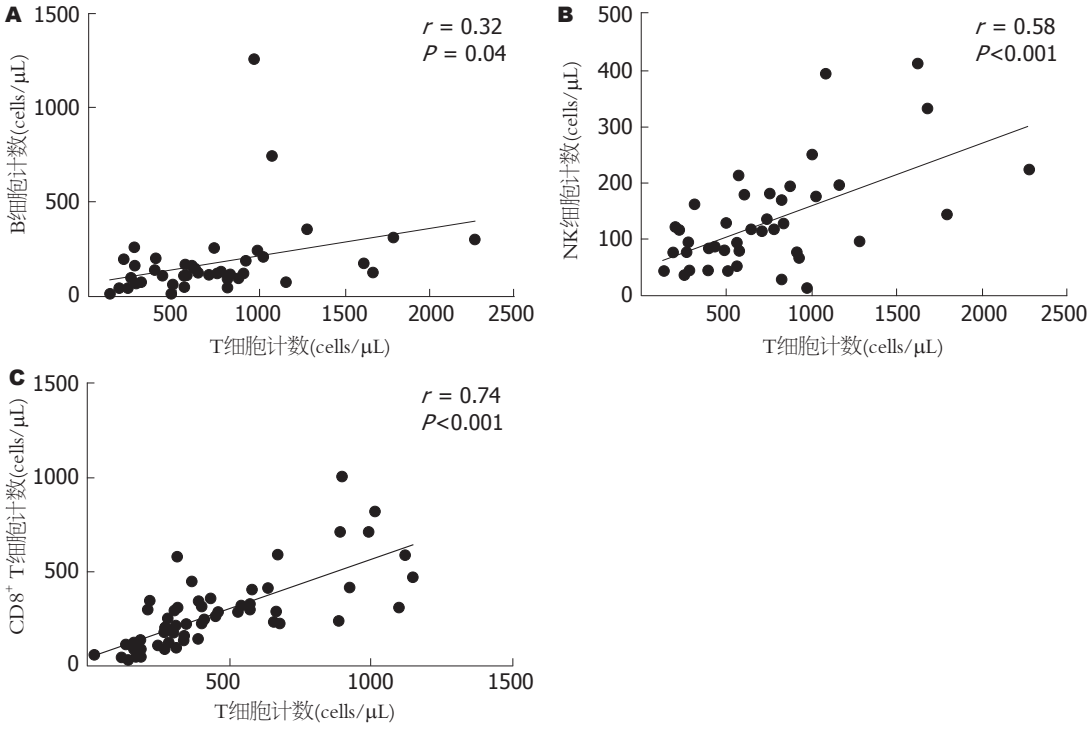


图 4　肝癌患者外周血淋巴细胞亚群相关性分析. A: B细胞和T细胞的相关性; B: NK细胞和T细胞的相关性; C: $CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的相关性.

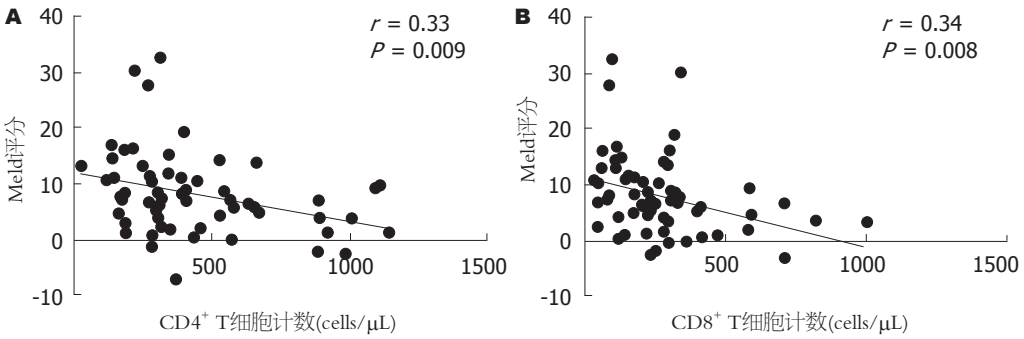


图 5　肝癌患者外周血CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞与Meld评分相关性分析. A: CD4⁺ T细胞和Meld评分相关性分析; B: CD8⁺ T细胞和Meld评分相关性分析.

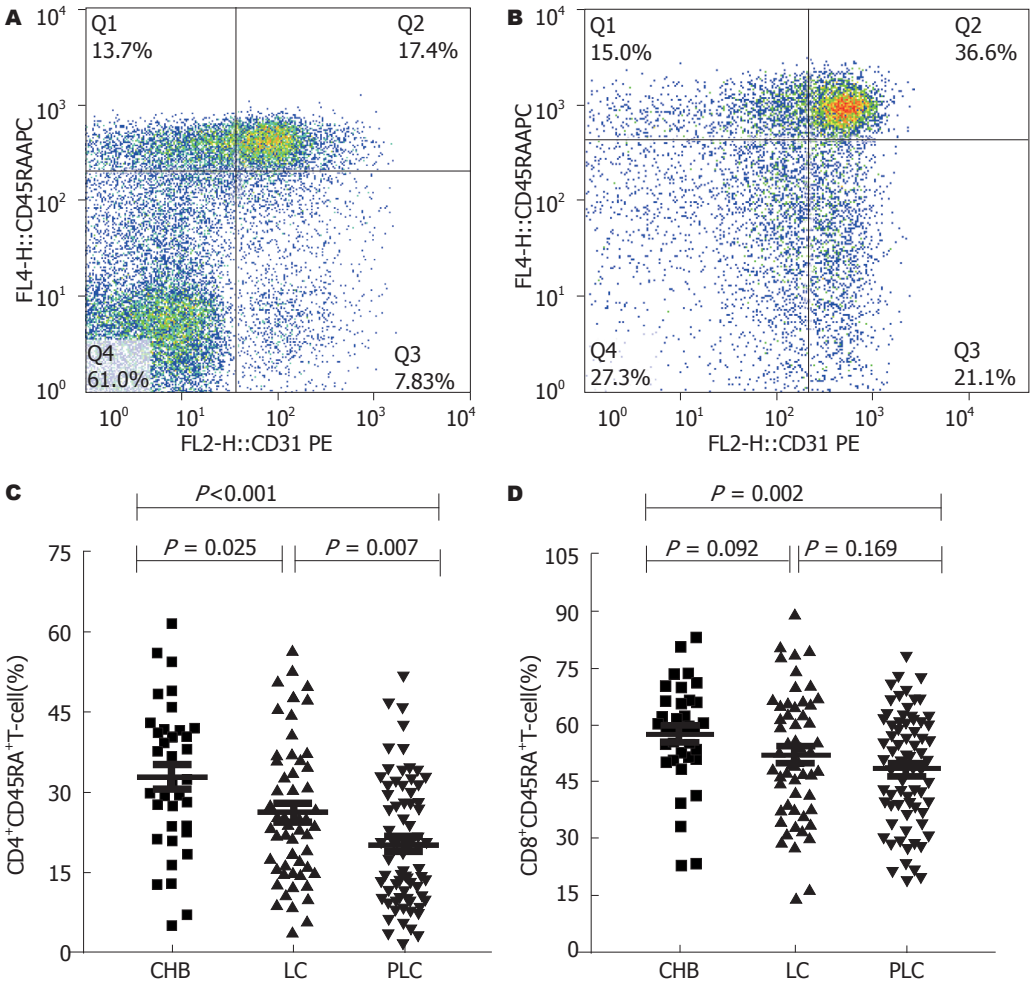


图 6　CHB、LC、HBV-PLC 3组患者外周血纯真T细胞比例. A: HBV-PLC患者CD4⁺T细胞表面CD31、CD45RA表达流式示意图; B: HBV-PLC患者CD8⁺ T细胞表面CD31、CD45RA表达流式示意图; C: 3组患者外周血纯真CD4⁺ T细胞比例; D: 3组患者外周血纯真CD8⁺ T细胞比例. CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

中CD31表达水平有所降低, 则可以认为这种CD31水平的降低与病毒和肿瘤抗原对胸腺功能的影响有关. 胸腺中T细胞的产生减少是外周血T细胞减少的原因之一, 肿瘤患者的胸腺迁出T细胞的能力与其抗肿瘤效应直接相关, 对肿瘤的发生和进展有所影响, 需要我们在临床上密切关注.

总之, 乙型肝炎相关原发性肝癌患者外周循环存在着细胞免疫功能紊乱, 外周血粒细胞、淋巴细胞、T、B、NK细胞的变化特点使我们更好地认识到免疫细胞在肿瘤发生和进展中的重要作用. 在肝癌中, 促进肿瘤增殖的

粒细胞增多, 对肿瘤起杀伤作用的淋巴细胞减少, 这种免疫细胞失衡强调了在临床上增加抗肿瘤免疫细胞数量, 提高自身抗肿瘤免疫能力对于预防肝癌发生和进展的重要意义. 胸腺输出功能的减弱是肝癌患者抗肿瘤免疫细胞减少的原因之一, 除此之外是否还存在其他机制影响T细胞数量和抗肿瘤功能需要我们进一步探讨.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]

2 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]

3 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中华肝脏病杂志 2002; 14: 324-324

4 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 113-128

5 Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA, Laurisch K, Möwes B, Radbruch A, Thiel A. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J Exp Med* 2002; 195: 789-794 [PMID: 11901204 DOI: 10.1084/jem.20011756]

6 Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007; 121: 1-14 [PMID: 17386080 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x]

7 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]

8 Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 2012; 143: 550-563 [PMID: 22796521 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.009]

9 Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 83-91 [PMID: 26839309 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0313]

10 Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1404-1412 [PMID: 23065796 DOI: 10.1002/jcp.24260]

11 Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, Stolz DB, Land SR, Marconcini LA, Kliment CR, Jenkins KM, Beaulieu KA, Mouded M, Frank SJ, Wong KK, Shapiro SD. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med* 2010; 16: 219-223 [PMID: 20081861 DOI: 10.1038/nm.2084]

12 Gong L, Cumpian AM, Caetano MS, Ochoa CE, De la Garza MM, Lapid DJ, Mirabolfathinejad SG, Dickey BF, Zhou Q, Moghaddam SJ. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase. *Mol Cancer* 2013; 12: 154 [PMID: 24321240 DOI: 10.1186/1476-4598-12-154]

13 Tsuda Y, Fukui H, Asai A, Fukunishi S, Miyaji K, Fujiwara S, Teramura K, Fukuda A, Higuchi K. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 204-212 [PMID: 23170048 DOI: 10.3164/jcbn.12-32]

14 Trellakis S, Farjah H, Bruderek K, Dumitru CA, Hoffmann TK, Lang S, Brandau S. Peripheral blood neutrophil granulocytes from patients with head and neck squamous cell carcinoma functionally differ from their counterparts in healthy donors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 683-693 [PMID: 21978700 DOI: 10.1177/039463201102400314]

15 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/ni1582]

16 Campbell KS, Hasegawa J. Natural killer cell biology: an update and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 536-544 [PMID: 23906377 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.006]

17 Oberoi P, Wels WS. Arming NK cells with enhanced antitumor activity: CARs and beyond. *Oncoimmunology* 2013; 2: e25220 [PMID: 24167761 DOI: 10.4161/onci.25220]

18 Subleski JJ, Hall VL, Back TC, Ortaldo JR, Wiltrout RH. Enhanced antitumor response by divergent modulation of natural killer and natural killer T cells in the liver. *Cancer Res* 2006; 66: 11005-11012 [PMID: 17108139 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0811]

19 Fu J, Xu D, Liu Z, Shi M, Zhao P, Fu B, Zhang Z, Yang H, Zhang H, Zhou C, Yao J, Jin L, Wang H, Yang Y, Fu YX, Wang FS. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology* 2007; 132: 2328-2339 [PMID: 17570208 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.102]

20 Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Ma C, Chan C, Zhao F, Hewitt S, Zender L, Kapoor V, Felsher DW, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1007-1013 [PMID: 23796475 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.010]

21 Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, Linsley PS, Thompson CB, Riley JL. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9543-9553 [PMID: 16227604 DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005]

22 Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, Yang YP, Tien P, Wang FS. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular

carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011; 128: 887-896 [PMID: 20473887 DOI: 10.1002/ijc.25397]
23 Li H, Wu K, Tao K, Chen L, Zheng Q, Lu X, Liu J, Shi L, Liu C, Wang G, Zou W. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1342-1351 [PMID: 22505239 DOI: 10.1002/hep.25777]
24 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
25 Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol Rev* 2008; 222: 129-144 [PMID: 18363998 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x]
26 Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol* 2012; 33: 256-263 [PMID: 22591984 DOI: 10.1016/j.it.2012.03.005]
27 Marelli-Berg FM, Clement M, Mauro C, Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 2343-2352 [PMID: 23761922 DOI: 10.1242/jcs.124099]
28 Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med* (Berl) 2001; 79: 631-640 [PMID: 11715066 DOI: 10.1007/s001090100271]
29 Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. *Blood* 2009; 113: 769-774 [PMID: 18583570 DOI: 10.1182/blood-2008-02-139154]
30 Gui J, Mustachio LM, Su DM, Craig RW. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. *Aging Dis* 2012; 3: 280-290 [PMID: 22724086]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3391

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3391-3397
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展

卢 君, 夏 强, 龙喜带

卢君, 夏强, 龙喜带, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 上海市 200127

卢君, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572353, 81372639, 81160255, 81472243; 广西自然科学基金资助项目, Nos. 2013GXNSFAA019251, 2014GXNSFDA118021, 2014GXNSFAA118144; 上海市曙光资助计划, No. 13SG19.

作者贡献分布: 本文综述由卢君撰写; 夏强与龙喜带审校.

通讯作者: 龙喜带, 教授, 200127, 上海市浦东新区东方路1630号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科.
sjtulongxd@263.net
电话: 021-68383734

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-13
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update

Jun Lu, Qiang Xia, Xi-Dai Long

Jun Lu, Qiang Xia, Xi-Dai Long, Department of Liver Surgery, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Supported by: National Natural Science Foundations of China, Nos. 81572353, 81372639, 81160255 and 81472243; National Natural Science Foundations of Guangxi Province, Nos. 2013GXNSFAA019251, 2014GXNSFDA118021 and 2014GXNSFAA118144; the Dawn Program of Shanghai Education Commission, No. 13SG19.

Correspondence to: Xi-Dai Long, Professor, Department of Liver Surgery, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1630 Dongfang Road, Pudong New District, Shanghai 200127, China. sjtulongxd@263.net

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-13
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly prevalent malignant tumor. Abnormal glycogen metabolism, an important metabolism process in HCC, mainly results from the variant structure, function, and expression levels of the corresponding enzymes and proteins. This variation, also called metabolic reprogramming, can regulate glycogen metabolic pathway to promote HCC tumorigenesis. This review aims to summarize glycogen metabolism-regulated factors (including glucose transporters, glycogen synthase kinase 3β, and glycogen phosphorylase) involved in glycogen metabolic reprogramming in HCC

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Glycogen metabolic reprogramming; Glucose transporter; Glycogen synthase kinase 3β; Glycogen phosphorylase

Lu J, Xia Q, Long XD. Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3391-3397 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3391.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3391

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高发恶性肿瘤, 糖原代谢则是肝脏内重要的代谢过程, 其涉及的多种酶和蛋

背景资料
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 其发生与发展过程复杂, 涉及多个基因与蛋白. Warburg效应早在20世纪30年代已被发现, 而糖原代谢重编程对于肿瘤发生发展的重要性则是近年来才受到关注. 葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)、糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程中的研究目前尚有许多值得探索之处.

同行评议者
崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

研发前沿
GLUT-1的高表达可增强HCC细胞的葡萄糖摄取促进糖原合成及HCC生长, 可能成为HCC治疗的潜在靶点; GSK-3β在HCC糖原重编程中作用的具体机制, 以及PYGB与PYGL在HCC中表达量改变的意义, 都是目前值得探讨的问题.

白在HCC发生过程中可发生结构、功能及表达水平的改变实现代谢重编程, 进而调控整个糖原代谢网络使其适合HCC生长. 本文主要总结葡萄糖转运体、糖原合成酶激酶3β、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子, 近年来在糖原代谢重编程方面的研究进展.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞癌; 糖原代谢重编程; 葡萄糖转运体; 糖原合成酶激酶3β; 糖原磷酸化酶

核心提示: 肝细胞癌发生过程中, 葡萄糖转运体、糖原合成酶激酶3β、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子可发生结构功能或表达水平的改变实现代谢重编程, 进而调控整个糖原代谢网络使其适合肝癌生长.

卢君, 夏强, 龙喜带. 肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3391-3397 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3391.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3391

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 且我国是HCC的高发病地区. 根据GLOBOCAN 2012的估计[1], 2012年世界HCC发病782451例, 占同期世界癌症发病总数的5.6%; 而中国发病394770例, 占同期中国癌症发病总数的12.9%, 该比重是世界水平的2.21倍. HCC的发生过程是涉及多个基因与蛋白的复杂过程, HCC细胞的代谢活动与正常细胞存在诸多差异, 其中某些异常改变可能对HCC的发生发展有一定的作用.

20世纪30年代, 德国生物化学家Warburg研究显示即使在有氧条件下肿瘤细胞仍然选择以糖酵解的方式产生能量, 该现象被称为“瓦伯格效应”(Warburg effect)或“有氧糖酵解”[2], 随后的研究提示该效应的出现是肿瘤细胞内代谢相关酶基因活性和表达异常的结果, 这种现象被称之为代谢重编程. 近年来, 关于糖原代谢重编程及其在HCC等肿瘤中的重要性越发受到研究者们的关注, 本文将对HCC在糖原代谢重编程及相关代谢酶等方面的研究进展作简要综述.

1 糖原代谢与代谢重编程

糖原是由葡萄糖结合而成的支链多糖, 主要贮存于肝脏与骨骼肌内, 是机体主要的能量来源. 糖原代谢涉及到合成与分解两个过程, 对于合成代谢来说, 肝细胞或骨骼肌细胞首先通过葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)将葡萄糖转运到细胞内, 然后在糖原合成酶等的作用下, 以糖原生成蛋白为葡萄糖基的受体合成直链多糖[3], 在分支酶作用再合成支链多糖. 当机体需要时, 糖原可通过胞质途径和溶酶体途径两条途径进行分解, 其中胞质途径是主要的分解代谢途径, 糖原磷酸化酶和脱支酶为调控该途径的关键酶; 糖原分解代谢过程可随机体不同生理状态而变化, 在有无氧条件下, 可通过糖酵解方式进行分解代谢. 但在一些疾病如肿瘤发生发展过程中, 糖原的代谢存在异常变化, 如即使在有氧条件下, 肿瘤细胞也是通过糖酵解方式获得能量, 可能机制是肿瘤细胞通过代谢重编程方式对糖原进行再调控. 研究[4]表明糖原代谢重编程可通过如下机制实现: 通过影响GLUTs功能或表达而调节葡萄糖摄取, 进而影响糖原的合成; 通过影响一些酶如蛋白激酶A、磷酸化酶激酶、蛋白激酶C、蛋白激酶CK1H和CK2、糖原合酶激酶3β(glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β)等的活性或表达而调节糖原合成酶的磷酸化状态, 间接调节后者的活性, 进而调控糖原代谢过程[5]; 通过改变糖原磷酸化酶的脑型(brain-type glycogen phosphorylase, PYGB)与肝型(liver-type glycogen phosphorylase, PYGL)表达水平而影响分解代谢[6]. 此外, 葡萄糖磷酸变位酶和葡萄糖-6-磷酸酶的异常也可能是重要原因, 因为他们在糖原主要代谢产物葡糖-1-磷酸转变为葡萄糖-6-磷酸、进而转变成游离葡萄糖过程中发挥作用, 他们缺乏或功能缺陷可导致糖原代谢异常, 引起糖原贮积[7-9]. 流行病学调查表明葡萄糖-6-磷酸酶基因缺陷所引起的Ⅰ型糖原贮积症患者比正常人更容易罹患肝腺瘤和HCC[8,10-12], 临床病理学研究进一步证实葡萄糖-6-磷酸酶活性与HCC肿瘤细胞去分化正相关, 低分化HCC细胞者酶低活性, 这些结果提示由于葡萄糖-6-磷酸酶缺陷所导致的HCC细胞摄取葡萄糖减少在肿瘤的演进中起重要作用[13,14].

2 GLUTs与HCC

GLUTs是由是由溶质载体2(solute carrier 2, SLC2)家族基因编码的内在膜蛋白, 属于主要协助转运蛋白超家族(major facilitator superfamily, MFS). 目前已确认GLUTs有14种同工型, 其广泛存在于人体内, 几乎每个细胞上都存在至少一种GLUTs的同工型, 因此普遍认为GLUTs是整个机体葡萄糖稳态的关键调控者. GLUTs在结构上具有高度同源性, 他们均由约500个氨基酸组成, 都有12个跨膜螺旋环、1个N-糖基化位点和1个相对较大的、中心的细胞质连接区, 并且N端和C端均位于细胞质内侧[15]. 14种人GLUT蛋白有着不同的底物特异性, 参与肌醇[16]、尿酸[17]、氨基葡萄糖[18]、抗坏血酸[19]以及多种己糖的转运, 其中有11种同工型能在实验条件下转运葡萄糖, 但是多数GLUT蛋白的主要生理底物尚未确定[20]. 基于片段相似性以及结构和功能特点, GLUTs被划分为3个不同类别: Class 1(GLUTs 1-4、14), Class 2 (GLUTs 5、7、9和11), 以及Class 3(GLUTs 6、8、10、12和HMIT). Class 1和Class 2的GLUTs在结构上与Class 3有明显的区别, 前两者的N-糖基化位点定位在第一个外表面连接区, 而后者定位在第五个外表面连接区.

在多种实体瘤细胞中都观察到了GLUT1和GLUT3的过表达现象, 可能与肿瘤加强有氧条件下葡萄糖摄取的行为有关[21-23]. 在HCC细胞中, 同样发现GLUT1和GLUT3存在高表达(图1)[24,25], 并且TGF-β表达量的变化与GLUT1和GLUT3类似, 提示GLUT1和GLUT3表达增强可能是TGF-β所诱导. Amann等[4]研究发现GLUT1的表达水平能够影响其HCC细胞系的致瘤性, 通过RNA干扰技术抑制GLUT1表达可损伤HCC细胞的生长及迁移能力, 并且下调葡萄糖摄取和乳酸分泌; 缺氧条件能进一步上调GLUT1在HCC细胞中的表达水平, 并且该诱导变化依赖于转录因子缺氧诱导因子1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)的活化. GLUT-1的表达量改变对HCC细胞的葡萄糖摄取有重要的调控作用, 对HCC的糖原代谢及生长存活影响显著, 因此GLUT-1可能成为高侵袭性肿瘤的一个新的治疗靶点. 2014年GLUT-1的晶体结构得以解析[26], 为研发靶向GLUT1的治疗药物提供了指导方向. GLUT3与GLUT1有所不同, GLUT3在HCC细胞中的过表达主要发生在间充质组织中, 而非上皮组织, 其表达可在上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中被诱导, 并且GLUT3可能在成功建立或维持EMT中起作用, 使肿瘤细胞获得更高的迁移和侵袭能力[27,28].

3 GSK-3β与HCC

GSK-3是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸激酶, 普遍存在于哺乳动物真核细胞中. GSK-3有两种亚型: GSK-3α和GSK-3β, 分别由不同的基因编码, 他们的激酶结构域具有98%的高度同源性, 但C端末端的76个残基仅有36%的同源性[29]. GSK-3最初被发现的功能是对糖原合成酶活性的调控作用, GSK-3能够磷酸化糖原合成酶的位点3从而使其失活, 他对糖原合成酶持续的磷酸化作用是糖原合成酶在基础状态下一直保持在低活性水平的主要原因[30]. 除了对糖原合成酶的调控之外, GSK-3α和GSK-3β的其他功能并不一致, 目前研究主要集中在GSK-3β. 研究[31]发现, 敲除小鼠的*GSK-3β*基因可导致胚胎死于严重的肝变性, 但是GSK-3α的存在无法补救此后果. 此外, GSK-3β还是多条信号通路中重要的信号分子, 参与细胞分裂、增殖、分化、凋亡等过程的调控, 其涉及的信号通路有Wnt/β-catenin通路、PI3K/AKT通路、核因子κB信号通路等[32,33], 其中PI3K/AKT通路在HCC发生的早期即被激活, Wnt/β-catenin通路则是在后期被激活[34], 这些信号通路的异常活化与肿瘤的发生、肿瘤细胞的增殖及恶性转化密切相关.

GSK-3β的活性可被AKT调节, AKT能够磷酸化GSK-3β的9号丝氨酸位点使之失活, 从而抑制GSK-3β对糖原合成酶的磷酸化, 上调糖原合成酶活性. 胰岛素能够通过PI3K/AKT途径使GSK-3β失活, 一般情况下, 这是胰岛素激活糖原合成酶的主要方式[35,36]. 尽管已有实验显示糖原合成酶的活性在多种HCC细胞系中均下调[37], 并且另有实验发现激活型的GSK-3β在HCC细胞中呈过表达(图1)[38], 但是HCC细胞糖原代谢中GSK-3β表达与糖原合成酶活性并未发现明确的相关性, 原因可能是糖原合成酶的活性可能同时受其他信号蛋白所调控. 在敲除胰岛素受体1的HCC细胞中过表达AKT1依然能够上调糖原合成酶的活性, 但是糖原合成酶活性的上调与GSK-3β并没有相

相关报道
研究表明GLUT-1的表达量改变对HCC细胞的葡萄糖摄取有重要的调控作用, 对HCC的糖原代谢及生长存活影响显著, 因此GLUT-1可能成为高侵袭性肿瘤的一个新的治疗靶点.

创新盘点

糖原代谢重编程对于肿瘤的发生、发展有重要意义, 近年来才被研究者们所关注, 但是目前的研究十分有限, 研究其机制有助于了解肿瘤的发生发展机制, 为肿瘤治疗提供指引.

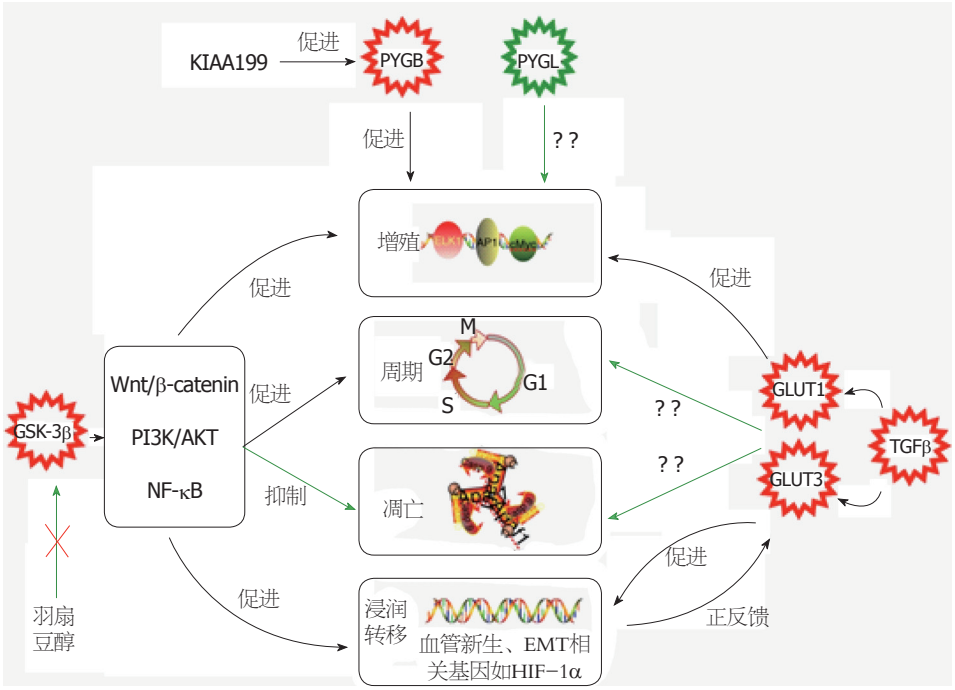


图 1 糖原代谢重编程与肝细胞癌生物学行为. 红色星星代表重编程酶和基因激活或表达增加, 绿色星星代表重编程酶和基因抑制或表达减少. EMT: 上皮间充质转化; HIF-1α: 转录因子缺氧诱导因子1α; NF-κB: 核因子κB.

关性[39], 可能AKT能够通过其他途径使糖原合成酶活性增强, 进而促进糖原合成. 对于不同肿瘤的增殖, GSK-3β可能起相反的作用. 在某些肿瘤中, 例如乳腺癌[40]、皮肤鳞癌[41], 活化型GSK-3β对肿瘤的生长起抑制作用, 但是在HCC中截然相反, 失活型GSK-3β表达缺失, 而活化型GSK-3β呈现过表达[38,42], 提示活化型的GSK-3β对HCC生长起到促进作用. 近来有研究显示羽扇豆醇可抑制GSK-3β磷酸化, HCC细胞增殖同时受到抑制, 提示GSK-3β失活能够抑制HCC细胞的生长[43].

4 糖原磷酸化酶与HCC

糖原磷酸化酶是糖原分解的关键酶, 其作用于糖链的非还原端的α-1, 4-糖苷键, 催化分解一个葡萄糖基, 生成葡糖-1-磷酸. 糖原磷酸化酶主要有3种同工型: 肌型(mucle-type glycogen phosphorylase, PYGM)、脑型(brain-type glycogen phosphorylase, PYGB)和肝型(liver-type glycogen phosphorylase, PYGL), 他们分别由3个不同的基因所编码. 其中PYGL与另外两种同工型都具有80%的同源性, 而PYGM与PYGB具有83%的同源性[44]. 3种同工酶都为二聚体结构, 分别由841(PYGM)、862(PYGB)及846(PYGL)个氨基酸组成, 二聚体的每个亚基的中心都有一个磷酸吡哆醛辅基以共价键与赖氨酸残基连接. 通过磷酸化糖原磷酸化酶的14号丝氨酸位点, 糖原磷酸化酶可由低活性的去磷酸化形式(GPb)转变为高活性的磷酸化形式(GPa), 此过程由磷酸化酶激酶(phosphorylase kinase, PhK)催化, 而后者为c-AMP依赖的蛋白激酶A和钙离子水平的升高所激活[5,45-47]. 3种同工酶的生理功能有明显不同, PYGM主要功能是释放葡萄糖为肌肉收缩快速供能, PYGB可在短暂缺氧或低血糖时期释放葡萄糖, PYGL则主要为肝外组织提供游离葡萄糖, 调节血糖水平[44,48].

通过抑制糖原磷酸酶活性, 阻碍糖原的降解, 能够抑制肿瘤细胞的增殖并且诱导其凋亡[49]. 在正常肝细胞中主要的表达亚型是PYGL, 1972年Sako等[6]学者研究发现在大鼠HCC细胞中主要表达的是PYGB, 而非PYGL(图1). 根据PYGB的生理功能, 该转变的发生可能与HCC细胞缺氧或葡萄糖含量不足有关, 但目前尚无研究能够阐明相应机制. Terashima等[50]研究发现, 在胃癌及HCC细胞系中, KIAA1199能够作用于糖原磷酸化酶激酶B, 通过增强PYGB活性使肿瘤的糖原分解代谢增强, 同时发现肿瘤的生长受到促进. 目前PYGL在HCC中的相关研究较少, 尚待进一步探索, 但是已在其他肿瘤细胞中发现PYGL对肿瘤生长的重要作用, Favaro等[51]学者发现在缺氧的脑胶质瘤、乳腺

癌以及结肠癌细胞中, **PYGL的消耗使得糖原累积, 导致氧化应激, 诱导衰老, 影响肿瘤生长.**

5 结论

糖原代谢过程涉及多种酶和蛋白, **HCC发生**过程中这些酶和蛋白可发生结构功能及表达的改变实现代谢重编程, **进而调控整个糖原代谢网络使其适合HCC生长. 当前的研究显示, GLUT-1的高表达可增强HCC细胞的葡萄糖摄取促进糖原合成及HCC生长, 可能成为HCC治疗的潜在靶点; HCC细胞糖原合成酶活性与GSK-3β的关系尚未发现明确的相关性, 可能**因为糖原合成酶同时受到其他信号蛋白调控; **PYGB取代PYGL成为主要表达的糖原磷酸化酶亚型是HCC细胞的特征, 但发生这一转变的**具体机制尚不明确. **以上存疑之处若能够阐明,** 将有助于进一步理解**HCC的糖原代谢重编程**及其对**HCC发生发展的意义, 从而对HCC的治疗**提出新的可能性.

6 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: http: //globocan.iarc.fr, accessed on day/month/year

2 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314 [PMID: 13298683]

3 Benarroch EE. Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology* 2010; 74: 919-923 [PMID: 20231669 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e44b]

4 Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, Agaimy A, Marienhagen J, Weiss TS, Stoeltzing O, Warnecke C, Schölmerich J, Oefner PJ, Kreutz M, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol* 2009; 174: 1544-1552 [PMID: 19286567 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080596]

5 Loughlin WA. Recent advances in the allosteric inhibition of glycogen phosphorylase. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 1139-1155 [PMID: 20716052]

6 Sato K, Morris HP, Weinhouse S. Phosphorylase: a new isozyme in rat hepatic tumors and fetal liver. *Science* 1972; 178: 879-881 [PMID: 4343699]

7 Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-2553 [PMID: 17552001]

8 Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 95-102 [PMID: 12618563]

9 Jeon JY, Lee H, Park J, Lee M, Park SW, Kim JS, Lee M, Cho B, Kim K, Choi AM, Kim CK, Yun M. The regulation of glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase by autophagy in low-glycolytic hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 440-446 [PMID: 26036577 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.103]

10 Bannasch P, Hacker HJ, Klimek F, Mayer D. Hepatocellular glycogenosis and related pattern of enzymatic changes during hepatocarcinogenesis. *Adv Enzyme Regul* 1984; 22: 97-121 [PMID: 6591771]

11 Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993; 152 Suppl 1: S63-S70 [PMID: 8391447]

12 Limmer J, Fleig WE, Leupold D, Bittner R, Ditschuneit H, Beger HG. Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease. *Hepatology* 1988; 8: 531-537 [PMID: 2453430]

13 Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prévot S, Quaglia A, Bedossa P, Libbrecht L, Terracciano L, Smit GP, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013; 58: 350-357 [PMID: 23046672 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.030]

14 Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y, Tanaka A, Yamaoka Y, Yamamoto K, Konishi J. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1811-1817 [PMID: 7562048]

15 Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE, Lodish HF. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-945 [PMID: 3839598]

16 Uldry M, Ibberson M, Horisberger JD, Chatton JY, Riederer BM, Thorens B. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J* 2001; 20: 4467-4477 [PMID: 11500374 DOI: 10.1093/emboj/20.16.4467]

17 So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; 120: 1791-1799 [PMID: 20516647 DOI: 10.1172/JCI42344]

18 Maher F, Harrison LC. Hexose specificity for downregulation of HepG2/brain-type glucose transporter gene expression in L6 myocytes. *Diabetologia* 1990; 33: 641-648 [PMID: 2076796]

19 Lee YC, Huang HY, Chang CJ, Cheng CH, Chen YT. Mitochondrial GLUT10 facilitates dehydroascorbic acid import and protects cells against oxidative stress: mechanistic insight into arterial tortuosity syndrome. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3721-3733 [PMID: 20639396 DOI: 10.1093/hmg/ddq286]

20 Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E141-E145 [PMID: 20009031 DOI: 10.1152/ajpendo.00712.2009]

21 Ramani P, Headford A, May MT. GLUT1 protein expression correlates with unfavourable histologic category and high risk in patients with neuroblastic tumours. *Virchows Arch* 2013; 462: 203-209 [PMID: 23307190 DOI: 10.1007/s00428-012-1370-4]

22 Shim BY, Jung JH, Lee KM, Kim HJ, Hong

■应用要点

本文进一步明确GLUTs、GSK-3β、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程中的作用机制, 能够为HCC的治疗带来新方向.

名词解释

代谢重编程：德国生理学家Otto. Warburg发现，某些癌细胞即使在有氧环境下也依赖葡萄糖的无氧酵解提供能量，称为Warburg效应，是肿瘤细胞内代谢相关酶基因活性和表达异常的结果，即代谢重编程，此现象在肿瘤的糖原代谢、核酸代谢以及脂类代谢过程均存在.

SH, Kim SH, Sun DS, Cho HM. Glucose transporter 1 (GLUT1) of anaerobic glycolysis as predictive and prognostic values in neoadjuvant chemoradiotherapy and laparoscopic surgery for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 375-383 [PMID: 22847606 DOI: 10.1007/s00384-012-1542-3]

23 Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res* 1996; 56: 1164-1167 [PMID: 8640778]

24 Su TS, Tsai TF, Chi CW, Han SH, Chou CK. Elevation of facilitated glucose-transporter messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 11: 118-122 [PMID: 2153092]

25 Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 223-230 [PMID: 2372287]

26 Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, Yan C, Hu M, Yan N. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature* 2014; 510: 121-125 [PMID: 24847886 DOI: 10.1038/nature13306]

27 Masin M, Vazquez J, Rossi S, Groeneveld S, Samson N, Schwalie PC, Deplancke B, Frawley LE, Gouttenoire J, Moradpour D, Oliver TG, Meylan E. GLUT3 is induced during epithelial-mesenchymal transition and promotes tumor cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Cancer Metab* 2014; 2: 11 [PMID: 25097756 DOI: 10.1186/2049-3002-2-11]

28 Park SY, Kim HS, Kim NH, Ji S, Cha SY, Kang JG, Ota I, Shimada K, Konishi N, Nam HW, Hong SW, Yang WH, Roth J, Yook JI, Cho JW. Snail1 is stabilized by O-GlcNAc modification in hyperglycaemic condition. *EMBO J* 2010; 29: 3787-3796 [PMID: 20959806 DOI: 10.1038/emboj.2010.254]

29 Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431-2438 [PMID: 2164470]

30 Roach PJ. Control of glycogen synthase by hierarchal protein phosphorylation. *FASEB J* 1990; 4: 2961-2968 [PMID: 2168324]

31 Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett JR. Requirement for glycogen synthase kinase-3beta in cell survival and NF-kappaB activation. *Nature* 2000; 406: 86-90 [PMID: 10894547 DOI: 10.1038/35017574]

32 Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 166-172 [PMID: 17349698 DOI: 10.1016/j.tips.2007.02.006]

33 Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003; 116: 1175-1186 [PMID: 12615961]

34 Chung W, Kim M, de la Monte S, Longato L, Carlson R, Slagle BL, Dong X, Wands JR. Activation of signal transduction pathways during hepatic oncogenesis. *Cancer Lett* 2016; 370: 1-9 [PMID: 26433160 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.016]

35 Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995; 378: 785-789 [PMID: 8524413 DOI: 10.1038/378785a0]

36 Qiao M, Sheng S, Pardee AB. Metastasis and AKT activation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2991-2996 [PMID: 18818526 DOI: 10.4161/cc.7.19.6784]

37 Sato K, Morris HP, Weinhouse S. Characterization of glycogen synthetases and phosphorylases in transplantable rat hepatomas. *Cancer Res* 1973; 33: 724-733 [PMID: 4348773]

38 Mai W, Kawakami K, Shakoori A, Kyo S, Miyashita K, Yokoi K, Jin M, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Deregulated GSK3{beta} sustains gastrointestinal cancer cells survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6810-6819 [PMID: 19903789 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0973]

39 Varma S, Khandelwal RL. Overexpression of Akt1 upregulates glycogen synthase activity and phosphorylation of mTOR in IRS-1 knockdown HepG2 cells. *J Cell Biochem* 2008; 103: 1424-1437 [PMID: 17721885 DOI: 10.1002/jcb.21525]

40 Farago M, Dominguez I, Landesman-Bollag E, Xu X, Rosner A, Cardiff RD, Seldin DC. Kinase-inactive glycogen synthase kinase 3beta promotes Wnt signaling and mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 2005; 65: 5792-5801 [PMID: 15994955 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1021]

41 Ma C, Wang J, Gao Y, Gao TW, Chen G, Bower KA, Odetallah M, Ding M, Ke Z, Luo J. The role of glycogen synthase kinase 3beta in the transformation of epidermal cells. *Cancer Res* 2007; 67: 7756-7764 [PMID: 17699780 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4665]

42 Gotoh J, Obata M, Yoshie M, Kasai S, Ogawa K. Cyclin D1 over-expression correlates with beta-catenin activation, but not with H-ras mutations, and phosphorylation of Akt, GSK3 beta and ERK1/2 in mouse hepatic carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2003; 24: 435-442 [PMID: 12663502]

43 Zhang L, Tu Y, He W, Peng Y, Qiu Z. A novel mechanism of hepatocellular carcinoma cell apoptosis induced by lupeol via Brain-Derived Neurotrophic Factor Inhibition and Glycogen Synthase Kinase 3 beta reactivation. *Eur J Pharmacol* 2015; 762: 55-62 [PMID: 26004524 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.030]

44 Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ. The family of glycogen phosphorylases: structure and function. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989; 24: 69-99 [PMID: 2667896 DOI: 10.3109/10409238909082552]

45 Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem* 1976; 45: 167-189 [PMID: 183599 DOI: 10.1146/annurev.bi.45.070176.001123]

46 Agius L. Physiological control of liver glycogen metabolism: lessons from novel glycogen phosphorylase inhibitors. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 1175-1187 [PMID: 20716056]

47 Donnier-Maréchal M, Vidal S. Glycogen phosphorylase inhibitors: a patent review (2013 - 2015). *Expert Opin Ther Pat* 2016; 26: 199-212 [PMID: 26666989 DOI: 10.1517/13543776.2016.1131268]

48 Agius L. Role of glycogen phosphorylase in

liver glycogen metabolism. Mol Aspects Med 2015; 46: 34-45 [PMID: 26519772 DOI: 10.1016/j.mam.2015.09.002]
49 Lee WN, Guo P, Lim S, Bassilian S, Lee ST, Boren J, Cascante M, Go VL, Boros LG. Metabolic sensitivity of pancreatic tumour cell apoptosis to glycogen phosphorylase inhibitor treatment. *Br J Cancer* 2004; 91: 2094-2100 [PMID: 15599384 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602243]
50 Terashima M, Fujita Y, Togashi Y, Sakai K, De Velasco MA, Tomida S, Nishio K. KIAA1199 interacts with glycogen phosphorylase kinase β-subunit (PHKB) to promote glycogen breakdown and cancer cell survival. *Oncotarget* 2014; 5: 7040-7050 [PMID: 25051373 DOI: 10.18632/oncotarget.2220]
51 Favaro E, Bensaad K, Chong MG, Tennant DA, Ferguson DJ, Snell C, Steers G, Turley H, Li JL, Günther UL, Buffa FM, McIntyre A, Harris AL. Glucose utilization via glycogen phosphorylase sustains proliferation and prevents premature senescence in cancer cells. *Cell Metab* 2012; 16: 751-764 [PMID: 23177934 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.10.017]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文主要对GLUTs、GSK-3β、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程方面的研究进展进行了一个简要总结和综述, 整篇综述叙述条理清晰, 重点突出, 基本反映了近来HCC糖原代谢的一些研究趋势, 对HCC糖原代谢研究有一定的参考价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3398

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3398-3403
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展

舒祥兵, 张 莉, 黄 杰, 季 光

背景资料
随着肥胖在全球范围内的流行, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为最常见的慢性肝脏疾病, 并可以进展为肝纤维化和肝硬化等晚期肝病. 铁代谢作为机体代谢的一部分, 能够调节机体的糖脂代谢和炎症反应, 越来越多的证据显示铁超载可能参与了NAFLD的发生与发展.

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

舒祥兵, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的机制与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273727, 81302927; 上海市教委科研创新一般基金资助项目, No. 14YZ054.

作者贡献分布: 本文综述由舒祥兵完成; 黄杰参与文献准备; 张莉与季光审校.

通讯作者: 季光, 教授, 主任医师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所. jiliver@vip.sina.com
电话: 021-64385700x9503

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update

Xiang-Bing Shu, Li Zhang, Jie Huang, Guang Ji

Xiang-Bing Shu, Li Zhang, Jie Huang, Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Nature Science Foundations of China, Nos. 81273727 and 81302927; Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 14YZ054.

Correspondence to: Guang Ji, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-08

Abstract

As a component of the multiple hits, iron overload plays an important role in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Iron overload could affect glucose, lipid, energy metabolism and inflammatory reaction. This paper reviews the relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease, in order to clarify how and why iron overload influences the progression of NAFLD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Iron overload; Non-alcoholic fatty liver disease; Oxidative stress; Glucose and lipid metabolism

Shu XB, Zhang L, Huang J, Ji G. Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3398-3403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3398.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3398

摘要

作为多重打击的一部分, 铁超载在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展过程中起到重要作用. 铁超载影响机体的糖、脂、能量代谢以及炎症反应. 因此本文就铁超载与NAFLD的关系加以综述, 以期能阐明铁超载对NAFLD的代谢调节机制.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

同行评议者
郭卉, 主任医师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁超载; 非酒精性脂肪性肝病; 氧化应激; 糖脂代谢

核心提示: 对于非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的治疗, 目前还缺少既安全又有效的手段, NAFLD患者常伴有全身的糖、脂和铁代谢紊乱. 铁清除疗法与其他药物的联合应用可能是一种行之有效的方法.

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光. 铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3398-3403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3398.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3398

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以超过5%的肝细胞大泡性脂肪变为主要病理表现的临床综合征, 包括单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 以及相关的肝纤维化/肝硬化甚至是肝细胞肝癌[1,2]. 普遍认可的NAFLD形成的“二次打击”学说认为胰岛素抵抗和氧化应激是NAFLD的主要发病机制[3]. 最近比较流行的多重打击学说提示铁代谢紊乱与糖脂代谢紊乱、氧化应激、内质网应激、线粒体功能失调以及肠源性内毒素等一同参与了NAFLD的发生和发展. 铁对人体至关重要, 而肝脏不仅可以通过产生相关铁蛋白来维持全身系统的铁平衡, 还可以储存多余的铁以减轻其他脏器的负担, 然而铁超载可以加重氧应激、炎症反应和影响机体糖脂代谢, 加重肝脏负担, 所以铁超载会对肝脏产生消极影响[4]. 本文通过整理相关文献报导, 以期能够阐明铁超载在NAFLD发生与发展中的作用.

1 铁超载与氧化应激、炎症反应及糖脂代谢

1.1 铁超载和氧化应激、炎症反应 在人体中铁的吸收与转运是一个复杂的过程, 铁通过消化道完成摄取与排出, 通过呼吸道完成氧化代谢[5]. 作为主要的代谢器官, 肝脏可以通过很多途径调节铁平衡, 铁转运蛋白(Ferroportin)可以把细胞中的铁转运到循环中. 铁调素(Hepcidin)是肝脏分泌的一种肽类激素, Nemeth等[6]发现铁能够调节Hepcidin的分泌, 分泌的Hepcidin通过降解Ferroportin抑制细胞铁转出. Hepcidin控制着十二指肠铁的吸收和单核巨噬细胞系统铁的释放. 在肝脏中, 铁主要储存在库普弗细胞(Kupffer cells)中, 铁堆积能够使其活化从而产生促炎性因子, Hepcidin表达水平增高, 引起氧化应激和炎症反应, 导致细胞凋亡和坏死[7]. 同样的, 在体外培养的HepG2细胞中, 铁超载能够诱导氧化应激, 同时能够增加细胞的脂质沉积[8]. Finberg等[9]发现白介素-1(interleukine 1, IL-1)和IL-6等促炎症因子能够激活Hepcidin 的转录. Verga Falzacappa等[10]进一步研究发现IL-6可以通过IL-6/STAT3信号通路调节Hepcidin的表达, 表明炎症反应同样也可以加重肝脏的铁沉积. 当肝脏铁超载时,可以通过Fenton反应产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 打破细胞的氧化还原平衡, 产生慢性氧化应激和脂质过氧化, 损伤肝细胞的DNA、脂质、蛋白和一些微小的抗氧化分子, 导致肝细胞炎性坏死和凋亡[11,12]. 同时Vecchi等[13]发现氧化应激还能够通过诱导Hepcidin的表达从而调节铁代谢, 因此铁超载、氧化应激和炎症反应是一个恶性循环, 而铁超载在NAFLD进展中起着中介作用.

1.2 铁超载和糖脂代谢紊乱 NAFLD被认为是代谢综合症在肝脏中的表现, 许多体内外研究表明铁超载能够直接影响脂代谢[14]. Graham等[15]在铁超载的小鼠中发现, 肝脏铁超载通过影响3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的转录活性, 从而增加胆固醇的合成. 与此相反的是, Brunet等[16]发现在铁超载的大鼠模型中, 虽然增加了酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶的表达和降低了HMG-CoA还原酶的表达, 但是肝脏的胆固醇堆积并没有明显改变. 上述不同的研究结果表明许多因素可能会影响铁超载和脂代谢的关系. 由于糖异生信号通路可以通过Hepcidin调节铁代谢, 提示铁超载和糖代谢具有相关性[17], 同时Choi等[18]也发现铁超载通过影响糖异生相关基因的表达, 从而增加血糖、胰岛素抵抗和脂质堆积, 影响糖异生相关基因的表达. 也有研究发现血清铁蛋白(ferritin)和胰岛素的敏感性、胰岛素的分泌、总胆固醇以及血清甘油三酯具有相关性[19,20]. 在糖尿病患者中, 血清脂联素水平与体质量指数、血清甘油三酯和ferritin水平相关, 而血清ferritin和脂联素的关系最为密切[21]. 在脂肪细胞中, 铁能够诱

研发前沿

近年来, 随着对NAFLD发病机制的进一步了解, 铁清除(放血和螯合剂)疗法治疗NAFLD的临床研究正在逐步展开, 鉴于目前NAFLD发病机制的多样化, 铁清除疗法可能是NAFLD药物治疗的的一个有益补充.

相关报道

不同的动物和临床试验研究发现, NAFLD常伴有铁超载的发生, 不同的NAFLD动物模型, 其铁超载的表现不一样. 铁剂能够促进NAFLD向脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化发展, 虽然NAFLD患者的日常铁摄入量明显高于正常人, 不过铁清除疗法治疗NALFD的临床研究却出现相互矛盾的结果, 铁清除疗法是否有益于NAFLD患者还存在争议.

创新盘点

本文总结了铁超载和NAFLD的关系, 以及铁清除疗法治疗NAFLD患者的临床研究报导, 阐述了铁超载调节NAFLD的作用机制, 为铁清除疗法治疗NAFLD提供理论和临床依据.

导胰岛素抵抗和抑制脂肪分解[22,23]. 在HepG2细胞中, 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和铁剂刺激可以增加细胞的脂质堆积和影响脂肪酸β氧化相关基因的表达, 当铁超载改善时, 能够通过AKT/PKB(protein kinase B)信号通路增加胰岛素受体的活性, 改善糖代谢紊乱[24]. 对5位不伴有糖尿病的遗传性血色病患者的临床研究也发现, 改善铁超载, 可以增加胰岛素的分泌[25].

2 铁超载和NAFLD的关系

2.1 铁超载与NAFLD动物模型 在methionine-and choline-deficient(MCD)加铁剂诱导的铁超载NAFLD大鼠模型中, 与正常饮食大鼠相比, 虽然其肝脏脂肪堆积和脂质过氧化产物降低, 但是其肝脏坏死性炎症和中央静脉周围纤维化水平明显增加[26]. 在db/db小鼠中, 给予铁剂可以诱导肝脏氧化应激、免疫细胞的活化以及肝脏气球样变性, 从而导致NASH的发生[27]. Meli等[28]随后在高脂饮食诱导的铁超载NAFLD大鼠中发现, 与正常饮食大鼠相比, 其血清转铁蛋白饱和度、ferritin及Ferroportin水平明显降低, 并伴随着血清Hepcidin、肝脏铁堆积、肝脏炎症及氧化应激水平的升高. 在高脂高能量饮食模型中, 同样伴随着铁代谢的紊乱, 进一步分析发现, 肝脏铁超载和胰岛素抵抗相关[29]. 同样的, 在胆碱缺乏饮食小鼠中, 其血清Hepcidin和Ferroportin水平呈负相关, 且铁堆积和肝脏脂肪变性相关[30]. Shpyleva等[31]进一步发现在MCD诱导的NASH模型中, 不同的动物品系会导致铁超载动物模型的相关特性有差别.

2.2 铁超载与NAFLD患者 肝脏铁是产生氧化应激的原料并能导致肝细胞功能的损伤, 尽管铁超载和NAFLD的关系还存在争议[32-34], 但是很多研究发现铁超载和NAFLD的发生发展密切相关[35,36], 一项大样本的临床研究发现, 与正常人相比, NAFLD患者的日常铁、血红素铁和非血红素铁的摄入量明显升高, 进一步分析发现, 日常过多的铁和血红素铁的摄入是NAFLD的危险因素[37]. 血清铁反应了人体铁的储存, 其升高预示着铁超载的发生[38]. 有研究发现, 在NAFLD患者中, 有30%患者的血清ferritin水平升高, 且与血清ferritin正常的NAFLD患者比, 血清ferritin升高的NAFLD患者的血清谷丙转氨酶(almandine aminotransferase, ALT), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)以及谷氨酰转肽酶(galactosyl glucosyl transferase, GGT)水平明显升高, 肝脏脂肪变性、玻璃样变等更加严重, 同时血清ferritin可以作为NAFLD患者向NASH和纤维化进展的独立预测指标[39,40]. 对299例伴有和不伴有代谢综合征的NAFLD患者的研究虽然发现血清铁和ferritin在这两组患者之间没有明显差异, 但是在NAFLD患者中, 血清ferritin和ALT及AST水平呈正相关[34]. Radmard等[35]发现与肝酶水平低的男性NAFLD患者比, 肝酶水平高的的男性患者铁堆积更加明显, 然而在女性患者中, 并没有发现这种相关性. 此外, 肝脏铁超载能够加重肝脏损伤, 增加NAFLD进展为肝纤维化的风险[41,42]. Sorrentino等[43]进一步发现在NAFLD相关的纤维化患者中, 肝脏铁超载还与肝细胞肝癌的进展有关. 除了血清ferritin, 高Hepcidin水平同样能够导致铁超载的发生. 与正常人相比, NAFLD患者的尿液和肝脏Hepcidin的基因表达水平明显升高, 且两者的水平与肝脏铁堆积的程度相关[44]. 同时Aigner等[45]发现NAFLD患者的肝脏铁转出相关蛋白的表达明显降低, Hepcidin的基因水平明显升高, 高Hepcidin水平与肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)及肝脏铁堆积相关. 表明增加Hepcidin的生成可以导致肝脏铁转出障碍, 从而诱导肝脏铁堆积. 冯烨等[46]对60例NAFLD患者的相关性分析发现铁超载并不与NAFLD发生直接联系, 铁超载可能通过炎症为中介引起脂质过氧化异常和脂代谢紊乱来影响NAFLD的发生与发展. 上述研究提示铁超载介导的氧化应激和炎症反应等与其他因素共同作用于肝脏, 导致NAFLD的发生和发展[47].

2.3 铁清除与NAFLD的治疗 有研究发现在HepG2细胞和大鼠肝脏中, 螯合剂作为一种有效的铁清除剂能够增加糖的吸收和利用, 进而活化胰岛素信号通路, 增加胰岛素的敏感性[24]. 此外, 放血疗法也能够降低血清ferritin, 转铁蛋白饱和度, TNF-α水平和肝脏铁堆, 从而改善肝功能[45]. 在NAFLD合并糖耐量损伤的患者中, 1 mo的放血疗法诱导的铁清除能够改善患者的空腹血糖、肝功能和增加胰岛素的敏感性[48]. Valenti等[49]对198例没有合并糖尿病的NAFLD患者的研究同样发现6-8 mo的放血疗

法可以改善胰岛素抵抗和肝功能. 日本一项研究发现放血疗法在没有降低患者体重的情况下, 不仅可以明显改善NASH患者的肝功能, 同时并没有发现任何明显的不良反应[50]. 一项对38例NAFLD伴有高铁蛋白血症患者的随机对照研究也发现, 与生活方式调节相比, 放血疗法可以明显改善患者的肝功能和糖耐量[51]. 然而, 在另一项研究中, 4 mo的放血疗法虽然可以改善NAFLD患者的血清ferritin、转铁蛋白饱和度及胰岛素抵抗, 但对肝功能和体重则没有明显影响[52]. 最新一项随机对照研究也发现虽然6 mo放血疗法可以明显降低NAFLD患者的血清ferritin水平, 但是并不能改善患者的肝功能、肝脏脂质堆积和胰岛素抵抗[53]. 上述不同的研究结果表明, 铁清除疗法对NAFLD患者是否有疗效还存在争议, 但是针对合并铁超载的NAFLD患者, 铁清除疗法不失为一种行之有效的改善NAFLD的治疗手段, 由于不同种族和人群的NAFLD患者表现出不同的临床特性, 所以必须把握适量和个性化治疗的原则, 以免造成贫血、组织缺氧等其他问题. 特别需要注意的是, NAFLD合并心脏损伤的患者应更加注意放血疗法可能带来的不良反应.

3 结论

肝脏铁超载作为铁代谢紊乱在肝脏中的表现, 能够增加氧化应激、炎症反应和影响糖脂代谢, 提示铁超载可能与NAFLD的发生发展密切相关. 到目前为止, 虽然铁超载和NAFLD的关系还存在争议, 但是许多临床研究表明, 铁清除治疗能够改善NAFLD患者肝功能和糖代谢紊乱. 虽然NAFLD患者并不全部表现为铁超载, 但是糖、脂质等能量代谢过程中始终伴随着铁代谢的动态平衡. 因此在NAFLD的早期就注意改善铁超载可能是有效防范单纯性脂肪肝向NASH、肝纤维化、肝癌转变的切入点, 铁清除疗法对NAFLD的防治可能是一个有益的补充.

4 参考文献

1 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]

2 Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A. Non-alcoholic Fatty liver disease in children. *Curr Health Sci J* 2014; 40: 170-176 [PMID: 25729601 DOI: 10.12865/CHSJ.40.03.03]

3 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]

4 Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 315-330 [PMID: 23720289 DOI: 10.1002/cphy.c120016]

5 刘秀红. 铁代谢障碍的分子生物学机制. 国外医学: 医学地理分册 1995; 16: 118-21

6 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093 [PMID: 15514116 DOI: 10.1126/science.1104742]

7 Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, Fukushima H, Itabe H, Jomura H, Nishiguchi S, Inoue T, Naruko T, Ehara S, Kawada N, Arakawa T, Ueda M. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology* 2006; 43: 506-514 [PMID: 16496325 DOI: 10.1002/hep.21070]

8 Cabrita M, Pereira CF, Rodrigues P, Cardoso EM, Arosa FA. Altered expression of CD1d molecules and lipid accumulation in the human hepatoma cell line HepG2 after iron loading. *FEBS J* 2005; 272: 152-165 [PMID: 15634340 DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04387.x]

9 Finberg KE. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 208-214 [PMID: 23426198 DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835f5a47]

10 Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007; 109: 353-358 [PMID: 16946298 DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969]

11 Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, Fujii S. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 32-40 [PMID: 18172249 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1614]

12 Meneghini R. Iron homeostasis, oxidative stress, and DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 783-792 [PMID: 9296456 DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00016-6]

13 Vecchi C, Montosi G, Zhang K, Lamberti I, Duncan SA, Kaufman RJ, Pietrangelo A. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science* 2009; 325: 877-880 [PMID: 19679815 DOI: 10.1126/science.1176639]

14 Ahmed U, Latham PS, Oates PS. Interactions between hepatic iron and lipid metabolism with possible relevance to steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4651-4658 [PMID: 23002334 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4651]

15 Graham RM, Chua AC, Carter KW, Delima RD, Johnstone D, Herbison CE, Firth MJ, O'Leary R, Milward EA, Olynyk JK, Trinder D. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis. *Hepatology* 2010; 52: 462-471 [PMID: 20683946 DOI: 10.1002/hep.23712]

16 Brunet S, Thibault L, Delvin E, Yotov W,

应用要点

铁清除疗法作为NAFLD治疗的方法之一, 可能更适用于伴有铁超载的的NAFLD患者. 由于不同的NAFLD患者表现出不同的临床的特点, 临床应用时须把握适量和个性化原则, 以免造成贫血等不良反应.

名词解释

铁超载: 又称铁负荷过多, 是指由于铁的供给超过铁的需要, 而引起体内总铁量过多, 广泛沉积于人体一些器官(尤其是心脏、肝脏)和组织的实质细胞, 常伴有纤维组织显著增生, 导致多脏器功能损害. 按发病原因的不同, 铁超载分为原发性(遗传性血色病)、继发性和局限性三类.

Bendayan M, Levy E. Dietary iron overload and induced lipid peroxidation are associated with impaired plasma lipid transport and hepatic sterol metabolism in rats. *Hepatology* 1999; 29: 1809-1817 [PMID: 10347124 DOI: 10.1002/hep.510290612]

17 Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-188 [PMID: 25729473 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.177]

18 Choi JS, Koh IU, Lee HJ, Kim WH, Song J. Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1634-1644 [PMID: 23643521 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.004]

19 Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem* 2005; 51: 1201-1205 [PMID: 15976100 DOI: 10.1373/clinchem.2004.046847]

20 Galan P, Noisette N, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Renversez JC, Briançon S, Favier A, Hercberg S. Serum ferritin, cardiovascular risk factors and ischaemic heart diseases: a prospective analysis in the SU.VI.MAX (SUpplementation en VItamines et Minéraux AntioXydants) cohort. *Public Health Nutr* 2006; 9: 70-74 [PMID: 16480536 DOI: 10.1079/PHN2005826]

21 Ku BJ, Kim SY, Lee TY, Park KS. Serum ferritin is inversely correlated with serum adiponectin level: population-based cross-sectional study. *Dis Markers* 2009; 27: 303-310 [PMID: 20075513 DOI: 10.3233/DMA-2009-0676]

22 Rumberger JM, Peters T, Burrington C, Green A. Transferrin and iron contribute to the lipolytic effect of serum in isolated adipocytes. *Diabetes* 2004; 53: 2535-2541 [PMID: 15448081 DOI: 10.2337/diabetes.53.10.2535]

23 Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 2006; 55: 1042-1045 [PMID: 16839839 DOI: 10.1016/j.metabol.2006.03.015]

24 Dongiovanni P, Valenti L, Ludovica Fracanzani A, Gatti S, Cairo G, Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol* 2008; 172: 738-747 [PMID: 18245813 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070097]

25 Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006; 49: 2546-2551 [PMID: 17019598 DOI: 10.1007/s00125-006-0445-7]

26 Kirsch R, Sijtsema HP, Tlali M, Marais AD, Hall Pde L. Effects of iron overload in a rat nutritional model of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1258-1267 [PMID: 17105592 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01329.x]

27 Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, Nelson JE, Washington S, Westerman M, Yeh MM, Kowdley KV. Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G117-G127 [PMID: 26564716 DOI: 10.1152/ajpgi.00246.2015]

28 Meli R, Mattace Raso G, Irace C, Simeoli R, Di Pascale A, Paciello O, Pagano TB, Calignano A, Colonna A, Santamaria R. High Fat Diet Induces Liver Steatosis and Early Dysregulation of Iron Metabolism in Rats. *PLoS One* 2013; 8: e66570 [PMID: 23805238 DOI: 10.1371/journal.pone.0066570]

29 Le Guenno G, Chanséaume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A. Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 363-370 [PMID: 17350134 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.02.004]

30 Tsuchiya H, Sakabe T, Akechi Y, Ikeda R, Nishio R, Terabayashi K, Matsumi Y, Hoshikawa Y, Kurimasa A, Shiota G. A close association of abnormal iron metabolism with steatosis in the mice fed a choline-deficient diet. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1101-1104 [PMID: 20606296 DOI: 10.1248/bpb.33.1101]

31 Shpyleva S, Pogribna M, Cozart C, Bryant MS, Muskhelishvili L, Tryndyak VP, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Interstrain differences in the progression of nonalcoholic steatohepatitis to fibrosis in mice are associated with altered hepatic iron metabolism. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1235-1242 [PMID: 25256357 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.012]

32 Duseja A, Das R, Nanda M, Das A, Garewal G, Chawla Y. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither associated with iron overload nor with HFE gene mutations. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 393-395 [PMID: 15637751 DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.393]

33 Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362 [PMID: 10573511 DOI: 10.1002/hep.510300604]

34 Ghamarchehreh ME, Jonaidi-Jafari N, Bigdeli M, Khedmat H, Saburi A. Iron Status and Metabolic Syndrome in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Middle East J Dig Dis* 2016; 8: 31-38 [PMID: 26933479 DOI: 10.15171/mejdd.2016.04]

35 Radmard AR, Poustchi H, Dadgostar M, Yoonessi A, Kooraki S, Jafari E, Hashemi Taheri AP, Malekzadeh R, Merat S. Liver enzyme levels and hepatic iron content in Fatty liver: a noninvasive assessment in general population by T2* mapping. *Acad Radiol* 2015; 22: 714-721 [PMID: 25754799 DOI: 10.1016/j.acra.2015.01.011]

36 Dongiovanni P, Lanti C, Gatti S, Rametta R, Recalcati S, Maggioni M, Fracanzani AL, Riso P, Cairo G, Fargion S, Valenti L. High fat diet subverts hepatocellular iron uptake determining dysmetabolic iron overload. *PLoS One* 2015; 10: e0116855 [PMID: 25647178 DOI: 10.1371/journal.pone.0116855]

37 Zheng Q, Wu Yuping Q, Li J, Zhao Y. [Relation between dietary iron intake and nonalcoholic fatty liver disease]. *Weisheng Yanjiu* 2015; 44: 527-531 [PMID: 26454945]

38 Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8591-8638

[PMID: 24830559 DOI: 10.3390/ijms15058591]
39 Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3782-3786 [PMID: 22876027 DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3782]
40 Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77-85 [PMID: 21953442 DOI: 10.1002/hep.24706]
41 Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviaro G, Marchesini G, Fargion S. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 905-912 [PMID: 19931264 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.013]
42 Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, Kowdley KV. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448-457 [PMID: 21274866 DOI: 10.1002/hep.24038]
43 Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol* 2009; 50: 351-357 [PMID: 19070395 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.011]
44 Détivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Loréal O. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005; 106: 746-748 [PMID: 15797999 DOI: 10.1182/blood-2004-12-4855]
45 Aigner E, Theurl I, Theurl M, Lederer D, Haufe H, Dietze O, Strasser M, Datz C, Weiss G. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1374-1383 [PMID: 18469261]
46 冯烨, 李成江, 张楚. 非酒精性脂肪肝病与铁代谢异常的相关性分析. 临床内科杂志 2011; 28: 409-411
47 倪力, 范建高. 铁超载与非酒精性脂肪性肝病. 实用肝脏病杂志 2013; 6: 40
48 Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931-939 [PMID: 11910345 DOI: 10.1053/gast.2002.32403]
49 Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, Marchesini G. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling--a propensity score-adjusted observational study. *QJM* 2011; 104: 141-149 [PMID: 20851820 DOI: 10.1093/qjmed/hcq170]
50 Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, Okanoue T. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: *A pilot study*. *Hepatol Res* 2006; 36: 315-321 [PMID: 16971174 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.08.003]
51 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, Vanni E, Fargion S. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1251-1258 [PMID: 17391316 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01192.x]
52 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, Pulixi EA, Maggioni M, Fargion S. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3002-3010 [PMID: 24659891 DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.3002]
53 Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, Ching HL, Kava J, Bynevelt M, MacQuillan GC, Garas G, Ayonrinde OT, Mori TA, Croft KD, Niu X, Jeffrey GP, Olynyk JK. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555-1564 [PMID: 25524401 DOI: 10.1002/hep.27662]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文对于铁超载与酒精性脂肪肝目前研究进展详述, 选题内容新颖, 反应了目前该领域的前沿热点和研究深度. 引用文献较全面, 资料较为详实, 结构层次合理.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3404

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3404-3409
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制

魏 强, 成 雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧 琨, 陈强谱

背景资料
急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发生、发展过程中伴有不同程度的局部或全身炎症反应, 多种炎症介质在此过程中起重要作用. 目前对促吞噬肽及其抑制剂的研究发现两者可诱导炎性介质释放, 促吞噬肽是否通过炎性介质影响AP发展, 还有待进一步研究.

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 山东省滨州市 256603

魏强, 在读硕士, 主要从事肝胆外科的学习与研究.

作者贡献分布: 本课题由成雨设计; 研究过程由魏强、朱文涛及吕潇童操作完成; 实验结果分析由魏强、成雨、欧琨及陈强谱完成; 论文撰写由魏强完成; 审校由成雨与陈强谱完成.

通讯作者: 成雨, 副教授, 副主任医师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科.
chyxchch@126.com
电话: 0543-3258597

收稿日期: 2016-06-26
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-07-29
在线出版日期: 2016-08-08

Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis

Qiang Wei, Yu Cheng, Wen-Tao Zhu, Xiao-Tong Lv, Kun Ou, Qiang-Pu Chen

Qiang Wei, Yu Cheng, Wen-Tao Zhu, Xiao-Tong Lv, Kun Ou, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Affiliated Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu Cheng, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Affiliated Hospital, 661 Huanghe Second Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. chyxchch@126.com

Received: 2016-06-26
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-07-29
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the role of tuftsin and its inhibitor in acute pancreatitis (AP).

METHODS: Twenty-four SD rats were randomly divided into five groups: a blank control group, a tuftsin group, an AP group, an AP + tuftsin group, and an AP + tuftsin inhibitor group. AP was induced in rats by injecting sodium taurocholate in the pancreatic duct. Tuftsin or its inhibitor (75 μg/kg) was injected via the femoral vein at 20 min after model induction. At 3, 6, and 12 h after model induction, pancreatic samples were taken for HE staining to detect pancreatic pathology, and serum samples were taken for tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) measurement by ELISA.

RESULTS: Serum levels of TNF and IL-1 were significantly higher in the AP group than in the control group, and in the AP + tuftsin group than in the AP group. Serum levels of TNF and IL-1 were significantly decreased in the AP + tuftsin inhibitor group at 6 h and 12 h, but showed no significant change at 3 h. Correlation analysis showed that serum levels of TNF/IL-1 were positively correlated with pancreatic pathology.

CONCLUSION: Tuftsin accelerates the development of AP by inducing TNF and IL-1. The inhibitor of tuftsin can alleviate AP by downregulating TNF and IL-1.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者
郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第三人民医院消化内科

Key Words: Tuftsin; Inhibitor; Tumor necrosis factor; Interleukin-1; Acute pancreatitis

Wei Q, Cheng Y, Zhu WT, Lv XT, Ou K, Chen QP. Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3404-3409 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3404

摘要

目的: 探讨促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)释放在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情发展中的作用.

方法: SD大鼠5组每组24只, 分别为对照组、促吞噬肽组、AP组、AP+促吞噬肽组、AP+促吞噬肽拮抗剂组. 4%牛磺胆酸钠经胆胰管内注射建立AP模型, 促吞噬肽及其拮抗剂组(75 μg/kg)于模型建立后20 min后从股静脉注入. 按随机原则在制模后3、6、12 h处死, 甲醛固定胰腺组织行HE染色观察胰腺病理变化; 分离血清ELISA法测定IL-1和TNF浓度.

结果: AP各组TNF、IL-1浓度均比对照组明显升高; AP+促吞噬肽组各时间段TNF、IL-1浓度均较单纯AP组升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在制模后6、12 h TNF、IL-1浓度明显降低, 在制模后3 h无明显影响; AP模型病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度存在正相关关系.

结论: 在大鼠AP模型中促吞噬肽使TNF、IL-1浓度升高, 胰腺炎症反应加重; 应用促吞噬肽拮抗剂可减少TNF、IL-1释放, 使胰腺炎症反应减轻.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 促吞噬肽; 拮抗剂; 肿瘤坏死因子; 白介素-1; 急性胰腺炎

核心提示: 促吞噬肽及其抑制剂可诱导炎性介质释放, 目前没有研究表明两者在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发展过程中是如何起作用的. 本文通过对大鼠AP模型进行相关干预, 证明促吞噬肽及其抑制剂通过影响肿瘤坏死因子、白介素-1浓度来影响AP程度.

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱. 促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3404-3409 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3404

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见急腹症, 并发症多, 死亡率高, 其具体机制尚不十分清楚[1], 炎性介质诱导的炎症反应导致的胰腺水肿和腺泡坏死是AP加重的重要原因[2,3]. 促吞噬肽为脾脏合成的四肽, 具有促进吞噬和调节免疫的作用[4,5]. 其拮抗剂与促吞噬肽竞争同一受体而起到抑制作用. 已有研究[6]表明, AP时促吞噬肽促使胰腺微血栓数量增加, 加重了AP病情发展, 但促吞噬肽及其拮抗剂是如何影响炎性介质的释放, 以及在AP的病情发展中起何作用, 目前尚无报道. 本课题通过建立大鼠AP模型, 对促吞噬肽及其拮抗剂对炎性介质的释放在AP中的影响进行研究.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠120只体质量210 g±27 g, 随机分为5组, 每组24只. A: 对照组; B: 促吞噬肽组; C: AP组; D: AP+促吞噬肽组; E: AP+促吞噬肽拮抗剂组. B、C、D组分别在制模20 min后股静脉注入促吞噬肽和拮抗剂75 μg/kg, 其他组注入生理盐水. 97%牛磺胆酸钠(092k5323)和促吞噬肽(110k13301)购自美国Sigma公司, 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)试剂盒购自Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 AP模型的建立: 1%戊巴比妥钠(0.3 mL/100 g)腹腔麻醉后, 采用肠壁穿刺逆行胰胆管注射建立AP模型[7]: 用钝性细针头通过十二指肠壁经乳头插入胆胰管, 夹闭肝门处的胆总管及针头插入部位的胆胰管. 向胆胰管内注射4%牛磺胆酸钠溶液(0.1 mL/100 g), 抽出针头的同时夹闭胆胰管, 5 min后松开.

1.2.2 标本留取及检测: 每组在模型建立3、6、12 h后随机分3批处死、每批8只, 胰腺组织甲醛固定HE染色观察胰腺病理改变、心脏取血分离血清储存于-20 ℃供TNF和IL-1测定. 动物胰腺病变程度评分标准参考1997年Rongione建立的标准[5], ELISA法检测血清

研发前沿
肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)是重要的炎症因子, 在AP的发展过程中也起重要作用. 本研究发现促吞噬肽增加了TNF、IL-1浓度, 从而使AP病理学评分升高, 而其抑制剂减少了TNF、IL-1浓度, 减少了胰腺炎病理学评分. 首次证实促吞噬肽-炎性介质-AP之间关系.

相关报道
既往成雨研究了促吞噬肽通过影响微循环改变形成微血栓加重AP病情发展, 本研究通过促吞噬肽及其抑制剂控制炎症介质释放, 进一步证实了TNF、IL-1等炎症因子浓度增加可加重AP病情发展, 进一步的从另一方面阐述了促吞噬肽影响AP病情发展的机制.

创新盘点

促吞噬肽及其拮抗剂是如何影响炎性介质的释放, 以及在AP的病情发展中起何作用, 目前尚无报道. 本课题通过建立大鼠AP模型, 对促吞噬肽及其拮抗剂对炎性介质的释放在AP中的影响进行研究.

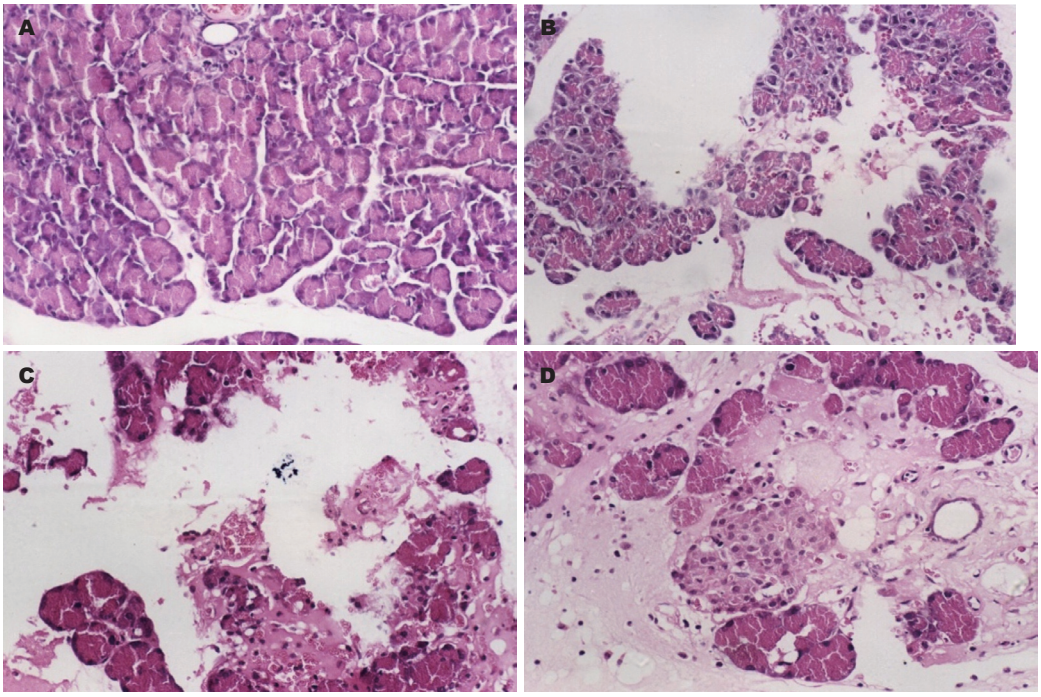


图 1　对照组与AP组的胰腺组织病理(HE × 200). A: 对照组的胰腺组织; B: AP 组3 h时的胰腺组织; C: AP组6 h时的胰腺组织; D: AP组12 h时的胰腺组织. AP: 急性胰腺炎.

TNF和IL-1浓度.

统计学处理 采用Graph Pad Prism软件对数据进行统计学分析. *t*-test用于比较2个组之间的可数变量结果. Spearman correlation analysis用于判断2个变量之间的相关性. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AP病理学改变 制模3 h后可见胰腺组织水肿、淡黄色腹水, 镜下见胰腺腺泡轻度肿胀、少量炎性细胞浸润; 制模6 h后胰腺及胰周组织点状出血、淡血性腹水, 镜下见腺泡细胞肿胀、坏死, 大量炎性细胞浸润, 渗出明显、间质出血; 12 h后胰腺组织片状坏死、胰周组织皂化斑、血性腹水, 镜下腺泡灶性坏死、小叶轮廓不清、大量炎性细胞浸润、间质弥漫性出血(图1). AP模型胰腺病理改变明显加重; AP+促吞噬肽组各时间段较AP组病理学评分明显升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在6、12 h明显减轻胰腺病理改变程度(图2).

2.2 TNF、IL-1浓度测定结果 制模后各组在不同时间段TNF、IL-1浓度均比对照组明显升高; AP+促吞噬肽组各时间段TNF、IL-1浓度均较单纯AP组升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在制模后6、12 h TNF、IL-1浓度明显降低, 在制模后3 h对TNF、IL-1浓度无明显影响(图3).

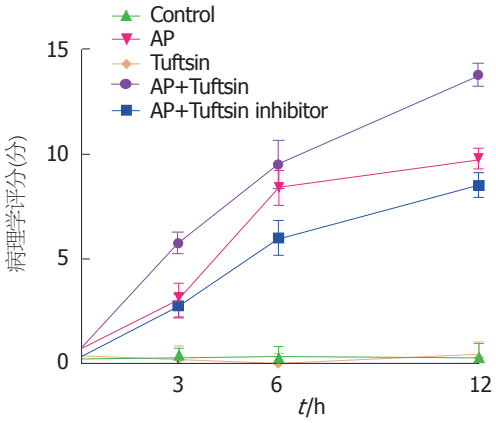


图 2　各组大鼠的病理学评分.

2.3 病理学改变与炎性介质TNF、IL-1的相关性分析 AP组、AP+促吞噬肽组和AP+促吞噬肽拮抗剂组中, 在3、6和12 h各个时间段病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度存在正相关关系(图4).

3 讨论

AP并发症多, 死亡率高, 具体发病机制尚未完全阐明[8]. Rongione等[9]认为AP的进展与一些细胞介质参与有关. 炎性介质因子TNF、IL-1等引起的全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction

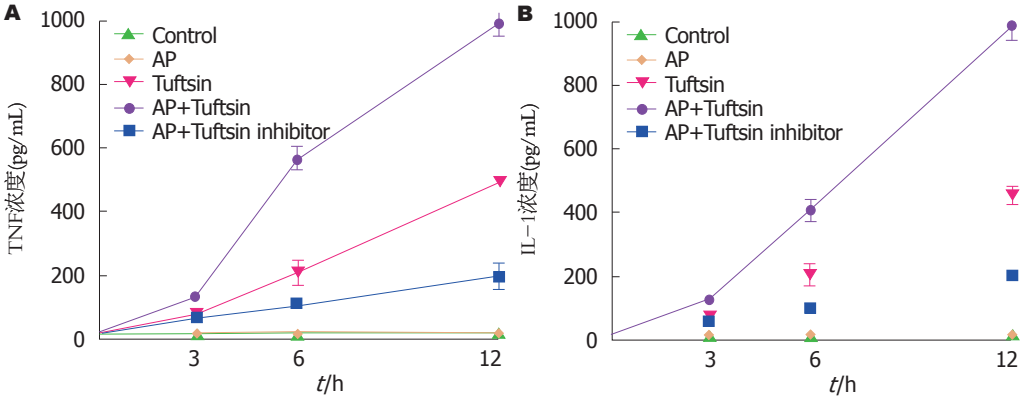


图 3　不同时间的大鼠血清TNF浓度与IL-1浓度变化. A: 大鼠血清TNF浓度变化; B: 大鼠血清IL-1浓度变化. TNF: 肿瘤坏死因子; IL-1: 白介素-1.

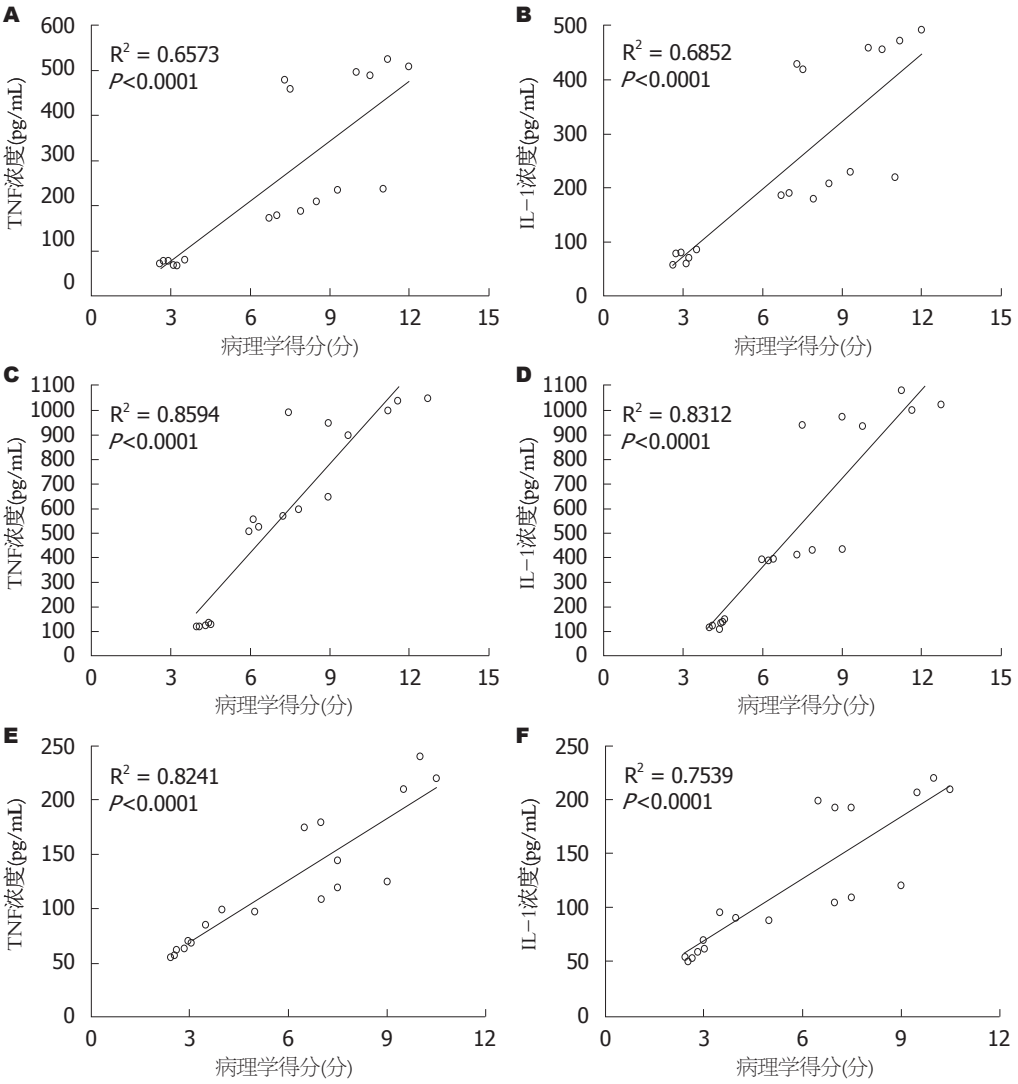


图 4　各组胰腺病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度的关系. A: AP组胰腺病理学得分与TNF浓度的关系; B: AP组胰腺病理得评分与IL-1浓度的关系; C: AP+促吞噬肽组胰腺病理学得分与TNF浓度的关系; D: AP+促吞噬肽组胰腺病理学得分与IL-1浓度的关系; E: AP+促吞噬肽拮抗剂组胰腺病理学得分与TNF浓度的关系; F: AP+促吞噬肽拮抗剂组胰腺病理学得分与IL-1浓度的关系. AP: 急性胰腺炎; TNF: 肿瘤坏死因子; IL-1: 白介素-1.

应用要点

AP发展过程中的炎症介质释放是加重胰腺炎程度、导致AP并发症多、死亡率高的原因之一, 研究相关控制炎症介质释放的因素可为AP的治疗、降低并发症发生率、降低死亡率提供依据.

syndrome, MODS)加重了AP病情发展.

促吞噬肽作为脾脏分泌生理活性物质, 具有促进吞噬和调节免疫作用. 吞噬细胞、多形核细胞等多种细胞的细胞膜上有促吞噬

名词解释
动物胰腺病变程度评分: 参考Rongione标准, 从水肿、炎症、血栓、坏死四个方面评价胰腺改变程度.

肽的特异性受体, 促吞噬肽是通过其靶细胞膜受体(Nrp1受体)的介导而发挥生物学活性的, 当这些细胞上的特异性受体与促吞噬肽结合后发挥促吞噬、杀菌作用[10]. 促吞噬肽拮抗剂则与促吞噬肽竞争细胞膜上的特异性受体, 而起到抑制作用. 雷新等[11]应用苏氨酸、赖氨酸、脯氨酸、精氨酸等氨基酸固相法合成促吞噬肽拮抗剂, 其纯度很高. 国内研究[12]发现在创伤应激下动物注射促吞噬肽后细胞因子和炎性介质显著升高, 相关分析结果表明促吞噬肽与TNF、IL-1呈中度正相关. 本实验结果发现在应用外源性促吞噬肽后胰腺炎症病理学改变明显加重, TNF及IL-1浓度明显升高; 应用促吞噬肽拮抗剂减少机体促吞噬肽量时TNF及IL-1浓度明显降低, 并应用相关分析发现在制模后6、12 h 胰腺炎症严重阶段病变严重程度与TNF及IL-1浓度呈正相关, 表明这些炎性介质加重胰腺炎病情发展. 这也与国内外报道一致. TNF在AP中作用机制为: (1)TNF-α促进白细胞的聚集和活化和渗出, 释放PAF、NO、氧自由基, 引起毛细血管渗漏及组织损伤[13]; (2)改变血栓调理素表达, 促进微循环内血栓形成. 本实验显示在应用外源性促吞噬肽后血清TNF、IL-1浓度明显升高, 胰腺炎病变程度明显加重, 即使在制模后3 h胰腺炎症轻微阶段这种变化也非常明显; 在制模后3 h胰腺炎症轻微阶段, 应用促吞噬肽拮抗剂减少tuiftsin的量对TNF、IL-1浓度无明显影响, 在6、12 h胰腺出血坏死阶段, 血清TNF、IL-1浓度明显降低, 从而使AP病情明显减轻. IL-1在AP中的机制作用为: (1)IL-1可上调细胞黏附分子而促进中性粒细胞黏附和聚集, 诱发其他炎症细胞因子(TNF-α、IL-6)的产生, 参与急性胰腺MODS的发展[14,15]; (2)IL-1可直接刺激胰酶产生和激活, 加剧胰腺腺泡细胞坏死[16]. 本组应用相关分析证实加入外源性促吞噬肽后TNF及IL-1释放明显增加, 胰腺炎病变程度明显加重, 两者存在正相关关系. 表明在AP发病过程中, 外源性促吞噬肽促进了炎细胞因子TNF、IL-1等所产生的一系列连锁反应和放大反应, 使胰腺组织对炎性介质的反应更为敏感, 加重了SIRS和MOSF, 使AP病情恶化.

本实验证实了在AP病情发展过程中, 促吞噬肽使TNF、IL-1浓度升高, 胰腺炎症反应加重; 应用促吞噬肽拮抗剂可减少TNF、IL-1释放, 使胰腺炎症反应减轻, 从而减轻或阻止AP病情发展, 对AP发病机制有了进一步认识.

4 参考文献

1 Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, Palibrk I, Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas* 2009; 38: 122-125 [PMID: 18797421 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a392f]
2 Perides G, Weiss ER, Michael ES, Laukkarinen JM, Duffield JS, Steer ML. TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C(hi) monocytes in mice. *J Biol Chem* 2011; 286: 13327-13335 [PMID: 21343291 DOI: 10.1074/jbc.M111.218388]
3 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708
4 Jain S, Amiji M. Tuftsin-modified alginate nanoparticles as a noncondensing macrophage-targeted DNA delivery system. *Biomacromolecules* 2012; 13: 1074-1085 [PMID: 22385328 DOI: 10.1021/bm2017993]
5 褚海波, 潘龙文, 徐永波. 脾源性免疫因子–促吞噬素的研究进展. 实用医药杂志 2006; 23: 109-112
6 成雨, 严际慎, 张伟, 余莉, 罗建飞. 吞噬刺激素及其抑制物对急性胰腺炎胰腺微循环的影响. 中华普通外科杂志 2004; 19: 567-569
7 张明钧, 姚玮艳, 乔敏敏, 诸琦, 袁耀宗. 肠壁穿刺逆行胰胆管注射牛黄胆酸钠重症急性胰腺炎造模. 上海交通大学学报(医学版) 2006; 26: 488-490
8 Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 99-103 [PMID: 15191686 DOI: 10.1007/s11894-004-0035-0]
9 Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967 [PMID: 9041259]
10 Nissen JC, Selwood DL, Tsirka SE. Tuftsin signals through its receptor neuropilin-1 via the transforming growth factor beta pathway. *J Neurochem* 2013; 127: 394-402 [PMID: 24033337 DOI: 10.1111/jnc.12404]
11 雷新, 韩本立. 促吞噬肽及其拮抗剂的化学合成和对巨噬细胞抗胆管癌作用的影响. 免疫学杂志 2000; 16: 110-113
12 汪谦, 夏穗生, 吴华, 赖世英, 王虹. 创伤应激下脾脏及促吞噬肽对家犬内分泌激素细胞因子和炎性介质的影响. 中华实验外科杂志 1996; 13: 316-317
13 Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4 [PMID: 9155566]
14 Lahiri T, Laporte JD, Moore PE, Panettieri RA, Shore SA. Interleukin-6 family cytokines: signaling and effects in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L1225-L1232 [PMID: 11350802]

15 Abliz A, Deng W, Sun R, Guo W, Zhao L, Wang W. Wortmannin, PI3K/Akt signaling pathway inhibitor, attenuates thyroid injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 13821-13833 [PMID: 26823696]

16 Li D, Li J, Wang L, Zhang Q. Association between IL-1β, IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 6635-6641 [PMID: 26125871 DOI: 10.4238/2015.June.18.6]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文探讨了促吞噬肽在AP发生发展中的作用, 具有较好的创新性. 且本文内容完整, 可读性强, 具有一定学术价值, 在研究AP的发展过程中起重要作用, 为AP的治疗提供了思路.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3410

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3410-3416
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

“标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响

周焕娇, 王 华, 舒 晴, 何文娟, 王雅媛, 高 炎, 梁凤霞

背景资料
世界卫生组织认为肥胖是一种慢性非传染性流行病, 并指出从有利健康角度, 最容易选择可得性、可及性和可负担性的限制饮食来防治肥胖. 近年来, 针灸治疗被称作绿色减肥, 疗效肯定, 而饮食控制和针灸对肥胖机体的干预作用比较, 二者是否具有协同性作用目前尚不清楚.

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞, 湖北中医药大学/针灸治未病湖北省协同创新中心 湖北省武汉市 430061

周焕娇, 主要从事腧穴配伍作用及其机理方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81473787.

作者贡献分布: 此课题由周焕娇、王华及梁凤霞共同设计; 动物实验造模、干预治疗由周焕娇、舒晴及何文娟共同完成; 生化、分生学检测由王雅媛与高炎协助完成; 本论文写作由周焕娇完成.

通讯作者: 梁凤霞, 教授, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区昙华林特1号, 湖北中医药大学/针灸治未病湖北省协同创新中心. 315938821@qq.com
电话: 027-68899115

收稿日期: 2016-06-23
修回日期: 2016-07-10
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats

Huan-Jiao Zhou, Hua Wang, Qing Shu, Wen-Juan He, Ya-Yuan Wang, Yan Gao, Feng-Xia Liang

同行评议者
严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

Huan-Jiao Zhou, Hua Wang, Qing Shu, Wen-Juan He, Ya-Yuan Wang, Yan Gao, Feng-Xia Liang, Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Collaborative Innovation Center of Preventive Treatment by Acupuncture and Moxibustion, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473787.

Correspondence to: Feng-Xia Liang, Professor, Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Collaborative Innovation Center of Preventive Treatment by Acupuncture and Moxibustion, 1 Tanhualin Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. 315938821@qq.com

Received: 2016-06-23
Revised: 2016-07-10
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To observe the effect of "Biao-Ben points association" electro-acupuncture combined with dietary control on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats.

METHODS: Forty rats with obesity induced with a high-fat diet were randomly divided into four groups, with 10 rats in each group. Rats in the model control group (C) were continued to be given a high-fat diet. Rats in the electro-acupuncture group (E) were treated with "Biao-Ben points association" electro-acupuncture. The dietary restriction group (R) was fed only 70% of high-fat diet to the control group. The electro-acupuncture combined with dietary restriction group (E + R) was treated with both acupuncture and dietary restriction. After 8 wk of treatment, changes of body weight, fasting glucose, insulin, triglycerides, and total cholesterol were recorded. The expression of silent information regulator 1 (SIRT1) and uncoupling protein 1 (UCP1) mRNA was detected in brown adipose tissue.

RESULTS: Compared with the C group, body weight, FPG, FINS, TG, and TC in the other

three intervention groups were significantly lower ($P < 0.01$); these indexes were also significantly lower in the E + R group than in the other two intervention groups ($P < 0.05$). Compared with the C group, the expression of SIRT1 in the other three intervention groups was significantly higher ($P < 0.01$). Compared with the C group, the expression of UPC1 mRNA in the other three intervention groups was significantly higher ($P < 0.01$); UPC1 mRNA expression in the E + R group was also significantly higher than that in the other two intervention groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: "Biao-Ben points association" electro-acupuncture and dietary restriction might increase the heat production and result in weight loss by promoting the expression of SIRT1 and UCP1 in brown adipose tissue. The anti-obesity effect of "Biao-Ben points association" electro-acupuncture is comparable to that of dietary restriction, and there exist some synergistic effects between them.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: "Biao-Ben points association" electro-acupuncture therapy; Dietary restriction; Obesity; Brown adipose tissue

Zhou HJ, Wang H, Shu Q, He WJ, Wang YY, Gao Y, Liang FX. Effect of ''Biao-Ben points association'' electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3410-3416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3410.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3410

摘要

目的: 研究“标本配穴”电针和饮食控制对肥胖大鼠褐色脂肪组织沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)和解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的影响, 比较其单独及协同作用.

方法: 将40只高脂喂养的肥胖大鼠随机分为4组, 每组10只. 模型对照组(C)继续高脂喂养, 电针组(E)给予“标本配穴”电针治疗, 限食组(R)每只给予对照组摄食量的70%, 电针+限食组(E+R)给予“标本配穴”电针结合限食干预治疗, 共电针及限食8 wk. 检测各组大鼠体质量和血清葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素(fasting insulin, FINS)、甘油三酯(triglyeride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平变化, 对褐色脂肪组织进行SIRT1蛋白和UCP1 mRNA的测定.

结果: 与C组比较, 3个电针和饮食干预组体质量及FPG、FINS、TG和TC均明显下降($P<0.01$), 且E+R组下降程度优于单独电针或限食组($P<0.05$);与C组比较, 3个干预组褐脂中SIRT1蛋白表达水平明显升高($P<0.01$); 与C组比较, 3个干预组褐脂中UCP1 mRNA表达明显升高($P<0.01$), 且E+R组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组($P<0.05$).

结论: “标本配穴”电针和限食可能是通过促进褐色脂肪组织中SIRT1和UCP1的表达, 增加产热而发挥减肥作用. “标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当, 二者之间存在一定的协同作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: “标本配穴”电针; 限食; 肥胖; 褐色脂肪

核心提示: 本实验对比“标本配穴”电针法和限制食物摄入及二者联合干预对高脂饮食诱导的肥胖大鼠褐色脂肪组织沉默信息调节因子1和解偶联蛋白的影响, 为防治肥胖相关疾病的研究提供可能的实验依据.

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞. “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3410-3416 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3410.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3410

0 引言

随着高热量饮食和静坐少动等生活方式的改变, 肥胖被认为是全球最大、增长最快的公共卫生问题[1]. 肥胖症的根本原因是由于机体能量摄入与消耗不平衡, 长期摄取相对过多的热量以脂肪形式存储而形成的, 故减少食物摄入无疑是减肥的关键环节[2]. 然而, 从能量平衡的角度出发, 通过促进机体产热、提高人体基础代谢来减轻体质量, 不失为抵抗肥胖的可能手段. 人体的褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)具有产热、耗散机体能量的功能, 近年来越来越多的研究人员希望能够通过调节BAT的产热功能来治疗、预防肥胖及其相关性疾病[3].

研发前沿

近年来绿色针灸疗法已经被越来越多肥胖患者所接受, 众多临床和实验研究肯定了电针治疗肥胖的有效性和安全性, 并揭示了其可能机制, 如抗炎、抗氧化、调节脂质代谢等, 但目前针灸通过调节褐色脂肪产热功能治疗肥胖的作用机制尚不明确.

相关报道
与白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)不同的是, 褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的作用是通过氧化脂肪酸来产热, 消耗机体摄取的过剩能量, 维持能量平衡. 相关研究提示, 在BAT中可通过提高解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的表达水平, 刺激BAT的解偶联代谢过程, 进而提高非战栗产热作用, 减少脂肪的储积, 起到抗肥胖作用.

BAT褐脂细胞内含有大量的线粒体, 位于这些线粒体内膜上的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的含量及活性是决定BAT产热作用的关键分子[4]. 沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)蛋白分子是对抗能量代谢失衡的内源性武器, 能通过激活PGC-1α及下游信号分子促进线粒体的生物合成, 在肥胖和2型糖尿病等代谢障碍中发挥关键作用[5,6].

课题组前期研究显示“标本配穴”电针法可通过上调骨骼肌SIRT1/PGC-1α, 改善胰岛素抵抗大鼠肥胖状态[7]. 而饮食控制和“标本配穴”电针对肥胖机体BAT的干预作用比较, 二者是否有协同性作用目前尚不清楚. 本实验通过选用“标本配穴”电针法和限制食物摄入, 对高脂饮食诱导的肥胖模型大鼠进行干预, 以产热器官褐脂为切入点, 观察电针与限食对褐脂SIRT1和UCP1信号分子的影响, 以期为防治肥胖相关疾病的研究提供可能的实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级8周龄Wistar♂大鼠60只, 体质量160 g±20 g, 由湖北省疾控中心提供(动物许可证号: SCXK2015-0018). BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司, P0012S), SDS-PAGE蛋白上样缓冲液5×(Biosharp公司, 批号: BL502A), 超敏ECL化学发光试剂盒(碧云天公司, P0018), SIRT1蛋白抗体(Abcam公司, 批号ab10304), 辣根过氧化酶标记山羊抗小鼠IgG(碧云天公司, 批号A0216), 高效率逆转录试剂盒(TOYOBO公司), SYBR Green RT-PCR Master Mix(TOYOBO公司), (BIO-RAD)电泳仪, (BIO-RAD)转膜仪, (BIO-RAD)化学发光成像仪, (金南)脱色摇床, (BECHMAN)离心机, (ELGA)超纯水机, 752紫外分光光度计, (BIO-RAD)CRX96 Touch™荧光定量PCR仪.

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组处理: 所有大鼠普通饲料适应性饲养1 wk后, 进行高脂饲料喂养. 高脂饲料总热量5.4 kcal/g(含38.5%碳水化合物, 15%蛋白质, 46.5%脂肪)[8], 由武汉春龙实验动物经营部提供. 喂养8 wk后, 对所有大鼠测量体质量进行肥胖评定, 选取其中体质量较大者40只, 以随机数字表分为4组, 每组10只, 进行如下处理: 模型对照组(C): 继续高脂喂养8 wk, 直至第16周末实验结束; 电针组(E): 继续高脂喂养, 给予“标本配穴”电针干预8 wk; 限食组(R): 继续高脂喂养8 wk, 每天给予30%饮食控制[9]; 电针+限食组(E+R): 继续高脂喂养, 给予30%饮食控制和电针干预8 wk.

1.2.2 干预方法: (1)电针治疗: 使用0.30 mm×25 mm不锈钢毫针, 参照李忠仁主编《实验针灸学》[10], 选择关元、足三里、丰隆和中脘四穴进行毫针针刺. 采用HANS-100A型电针治疗仪, 连续波, 频率2 Hz, 强度为1 mA, 同侧足三里和丰隆穴连接同一输出的两个电极, 关元和中脘连接另一输出的两个电极. 每日电针10 min, 3次/wk治疗, 总疗程为8 wk. 以上采取的刺激频率和电针时间、疗程综合文献报道决定[11]; (2)饮食控制: 限食组(R组)及电针+限食组(E+R组)两组大鼠, 模型成功分组后, 给予高脂饲料喂养, 自由饮水, 每天称取进食和剩余进食量, 限制每日进食量为同龄大鼠平均进食量的70%.

1.2.3 指标检测: (1)电针和饮食干预8 wk后, 各组大鼠禁食12 h, 再进行称质量, 测得体质量值, 用10%水合氯醛进行麻醉心尖取血, 分别用生化和ELISA方法检测血清血清葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素(fasting insulin, FINS)、甘油三酯(triglyeride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC), 严格按照试剂盒说明书操作. 同时留取肩胛间褐色脂肪组织放入液氮速冻, 再转至-80 ℃冰箱备用; (2)Western blot法检测褐色脂肪组织中SIRT1蛋白: 取约100 mg冻存的褐色脂肪组织, 放入加有1 mL裂解液的匀浆器中, 冰上进行充分研磨. 根据BCA试剂盒进行浓度测定, 计算各样本上样量. 分别根据SIRT1和β-actin的分子量配分离胶和浓缩胶, 电泳槽中跑电泳1.5 h, 半干法转膜45 min, 5%TBST脱脂奶粉封闭1 h, 再加一抗冰箱4 ℃摇床上孵育过夜, TBST液洗涤3次后, 二抗孵育1 h, 再TBST洗涤3次后加入显色液进行ECL显影. 用Quantity One软件分析SIRT1目标条带和β-actin的吸光值, 计算SIRT1/β-actin的相对含量, 进行统计分析; (3)UCP1 mRNA荧光定量检测: 取约100 mg冻存的褐色脂肪组织, 用AZfresh™总RNA提取试剂盒提取RNA, 参照试剂盒说明书具体操作. 用紫外分光光度计检测RNA浓度及纯度, 以纯度$OD_{260/280\ nm}$在1.8-2.0者继续实验. 根据RNA浓度配12 μL体

表 1　各指标上下游引物序列

基因	上游(5'-3')	下游(5'-3')	片段长度(bp)
UCP1	GACAGAAGGATTGCCGAAAC	TCATCAAGCCAGCCGAGA	168
β-actin	GGGAAATCGTGCGTGAC	GGAAGGAAGGCTGGAAG	183

表 2　各组大鼠体质量的比较 (mean ± SD, *n* = 10, g)

分组	干预前	干预后
C组	504.20 ± 18.32	631.25 ± 35.52
E组	502.00 ± 19.41	510.63 ± 32.21^{bc}
R组	500.30 ± 23.55	507.75 ± 24.92^{bc}
E+R组	506.40 ± 19.64	476.10 ± 26.47^{b}
*F*值	0.17	40.48

^{b}P<0.01 *vs* C组; ^{c}P<0.05 *vs* E+R组.

表 3　各组大鼠FPG、FINS、TG和TC的比较(mean ± SD, *n* = 10)

分组	FPG(mmol/L)	FINS(ng/mL)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
C组	16.78 ± 3.06	351.45 ± 26.71	2.48 ± 0.42	2.25 ± 0.29
E组	13.72 ± 2.95^{b}	254.62 ± 10.79^{bc}	1.82 ± 0.22^{bc}	1.72 ± 0.43^{bc}
R组	13.97 ± 1.74^{b}	247.32 ± 11.05^{bc}	2.07 ± 0.27^{bc}	1.91 ± 0.42^{bc}
E+R组	12.11 ± 2.13^{b}	220.06 ± 16.06^{b}	1.50 ± 0.28^{b}	1.49 ± 0.26^{b}
*F*值	8.83	108.71	17.68	12.12

^{b}P<0.01 *vs* C组; ^{c}P<0.05 *vs* E+R组. FPG: 血清葡萄糖; FINS: 胰岛素; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇.

系液进行65 ℃、5 min热变性, 再配20 μL反应液进行逆转录反应, 具体操作严格按照试剂盒进行. 将逆转录的终产物cDNA进行稀释分装备用, 按照实时荧光定量试剂盒进行扩增实验, 引物由武汉华联科生物技术有限公司合成(表1). 每个样本检测两个基因: 目的基因*UCP1*和内参*β-actin*, 每个基因测3个复孔, 在每个循环末期收集荧光信号, 在软件中加入溶解曲线分析. 检测目的基因*UCP1*和内参*β-actin*的扩增效率, 结果用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算相对表达量.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计处理, 数据以mean±SD表示, 组间比较采用完全随机设计的单因素方差分析, 两两比较采用LSD和SNK检测, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 电针与饮食干预对肥胖大鼠体质量的影响 高脂饲料造模8 wk后, 各组大鼠体质量无明显差异(P>0.05); 电针与饮食干预8 wk后, 3个干预组大鼠体质量均显著低于模型对照组(P<0.01), 且电针组和限食组, 与电针+限食组比较差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 电针与饮食干预对肥胖大鼠糖脂代谢的影响 电针与饮食干预8 wk后, 与模型对照组比较, 3个干预组FPG、FINS、TG和TC均有显著下降(P<0.01), 表明3组大鼠糖脂代谢均有明显改善, 且电针+限食组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组(P<0.05), 而电针组与限食组之间的差异不具有统计学意义(P>0.05)(表3).

2.3 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1蛋白的表达 以β-actin为参照, 与模型对照组比较, 其他3个干预组大鼠褐脂中SIRT1蛋白表达水平明显升高(P<0.01), 而电针+限食组与单独电针或单独饮食控制组比较无统计学差异(P>0.05)(图1, 表4).

2.4 各组大鼠褐色脂肪组织中UCP1 mRNA表达比较 以β-actin为参照, 由各组标本UCP1和

创新盘点

以产热器官褐脂为切入点, 观察电针与限食对褐脂沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)和UCP1信号分子的影响, 比较电针与限食治疗肥胖的单独及协同作用.

应用要点

“标本配穴”电针和饮食控制可能通过调控褐色脂肪组织的产热功能而发挥减肥作用, “标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当, 二者之间存在一定的协同作用, 为针灸治疗肥胖的机制研究提供更多的依据.

表 4 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1蛋白的相对灰度值及UCP1 mRNA相对表达量 (mean ± SD, n = 10)

分组	SIRT1蛋白相对灰度值	UCP1 mRNA(%)
C组	0.26 ± 0.02	1.00 ± 0.24
E组	1.27 ± 0.48[b]	3.84 ± 0.58[bc]
R组	1.04 ± 0.17[b]	3.17 ± 0.67[bc]
E+R组	1.48 ± 0.35[b]	5.71 ± 0.39[b]

[b]P<0.01 *vs* C组; [c]P<0.05 *vs* E+R组. UCP1: 解偶联蛋白.

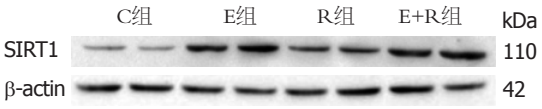


图 1 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1和β-actin的蛋白表达. SIRT1: 沉默信息调节因子1.

Actin的扩增和溶解曲线图可看出, 各管的扩增呈典型的“S”型, 基线平(图2A), 且实时荧光定量的特异性强, 未发生明显的引物二聚体等非特异性反应(图2B). 电针与饮食干预8 wk后, 与模型组相比较, 其他3个干预组大鼠褐脂中UCP1 mRNA表达明显升高(P<0.01), 且电针+限食组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组(P<0.05), 而电针组与限食组之间的差异不具有统计学意义(P>0.05)(表4).

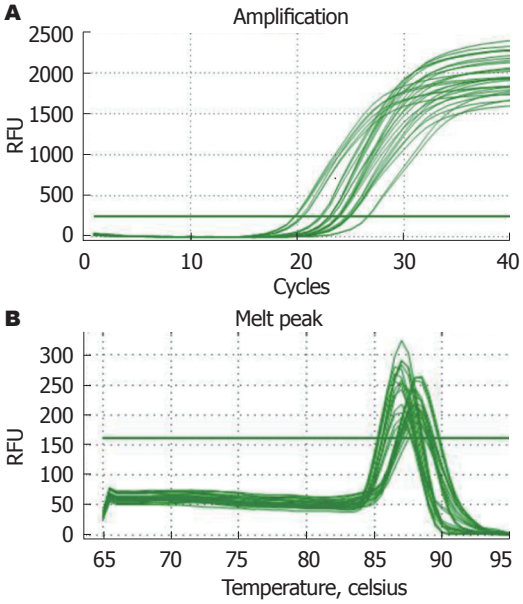


图 2 大鼠褐色脂肪组织中UCP1和β-actin的扩增、溶解曲线. A: 扩增曲线; B: 溶解曲线.

3 讨论

近年大量放射性示踪剂和磁共振成像研究已证实, BAT不仅存在于哺乳动物和婴儿体内, 在成年锁骨处及重要血管脏器周围都存在具有活性的BAT. 有别于储能的白色脂肪组织, BAT作为非颤栗性产热器官, 在机体能量代谢平衡、体质量调节中发挥重要作用, 健康成年人中体积137 cm^{3}的褐脂约50 g, 在充分活化的状态下其产热占人体基础代谢率的5%[12,13].

UCP1作为在BAT中特异性表达的解偶联蛋白, 可使褐脂细胞线粒体呼吸作用过程与ADP磷酸化解偶联, 导致机体化学能不能转化, 而以热能形式消耗[14]. 研究发现[15], 褐脂的功能活动与环境、年龄、体质量及体脂的分布密切相关, 长期温暖环境而缺乏冷刺激、老年、肥胖和糖尿病等状态均可导致BAT功能活动降低, 使UCP1蛋白的表达量减少和活性降低. 相关研究[16,17]分析, 高脂喂养的肥胖大鼠褐脂UCP1 mRNA表达水平明显低于普食喂养的大鼠水平, UCP1 mRNA表达水平与肥胖程度呈负相关, 而针刺可通过促进BAT上的UCP mRNA表达水平使产热增加而减轻肥胖, 与本实验结果一致.

腧穴配伍是决定针灸临床疗效的关键因素, 在优化穴位配伍以提高临床方面, 课题组依据中医理论提出了针灸“标本配穴”法[18]. 中医强调人体正气在疾病发生中的重要作用, 治则注重鼓舞人体正气以扶正祛邪. 而肥胖的中医病机是以脾虚为本, 湿盛为标, 故本实验选取关元、足三里为“本穴”, 以固护脾胃之气, 取中脘和丰隆为“标穴”以祛肥胖痰湿之邪. 课题组前期研究也显示[7,19], “标本配穴”电针用于治疗肥胖和胰岛素抵抗取得较好疗效, 可通过调节下丘脑PI3K/AKT信号通路和骨骼肌SIRT1/PCG1-α信号通路等, 改善肥胖大鼠胰岛素抵抗状态和糖脂代谢紊乱.

本实验中, “标本配穴”电针和饮食控制的3个干预组体质量均较模型对照组明显

下降, 且FPG、TG和TC水平均较对照组降低(P<0.01), 表明电针和饮食干预均能有效控制体质量增长和调节糖脂代谢紊乱, 且电针联合饮食控制的效果明显优于单独电针或单独饮食控制(P<0.05), 而单独电针组与单独限食组比较无明显差异(P>0.05), 表明电针与限食之间存在一定协同作用. 为了确定电针与限食对褐色脂肪产热功能是否有影响, 本实验检测了褐脂的SIRT1蛋白表达水平和UCP1 mRNA水平. 结果显示, 电针和饮食限制的3个干预组SIRT1蛋白水平和UCP1 mRNA均较模型组升高(P<0.01), 且电针联合限食组可更大程度促进SIRT1和UCP1的表达.

研究表明, SIRT1是NAD+依赖的去乙酰化酶, 参与能量代谢和胰岛素抵抗的多个生理病理环节, 是选择性的对抗饮食所致肥胖的能量代谢失衡的关键分子[20]. 褐色脂肪细胞的分化和UCP1 mRNA表达水平受多种神经、内分泌和信号通路的调节[21], 如PGC-1α能诱导褐脂中UCP1高表达[22], 而电针和饮食控制作为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的重要调控手段, 可通过上调SIRT1的表达而激活PGC-1α[23]. 结合本实验结果作以下总结: “标本配穴”电针与饮食控制可能是通过升高褐色脂肪中SIRT1表达, 去乙酰化激活PGC-1α, 从而诱导线粒体中UCP1高表达, 促进BAT的非战栗性产热功能, 增加能量消耗而抵抗肥胖, 且电针与限食联合干预的效果明显优于单独作用的效果. 3个干预组SIRT1表达无明显差异性, 而电针联合限食组UCP1表达明显高于单独电针或单独饮食干预组, 这可能与褐脂中SIRT1/UCP1受多种神经内分泌信号调节有关, 且实验中单独的电针或饮食控制对于高脂饮食诱导的肥胖干预作用无明显差异, 这些均需在以后研究中将进一步探讨, 并探讨电针结合饮食控制防治肥胖的可能机制.

4 参考文献

1 Chan RS, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 765-783 [PMID: 20617002 DOI: 10.3390/ijerph7030765]

2 Soare A, Weiss EP, Pozzilli P. Benefits of caloric restriction for cardiometabolic health, including type 2 diabetes mellitus risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 Suppl 1: 41-47 [PMID: 24532291 DOI: 10.1002/dmrr.2517]

3 Peng XR, Gennemark P, O'Mahony G, Bartesaghi S. Unlock the Thermogenic Potential of Adipose Tissue: Pharmacological Modulation and Implications for Treatment of Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2015; 6: 174 [PMID: 26635723 DOI: 10.3389/fendo.2015.00174]

4 王湛, 曹宇. 褐色脂肪组织与肥胖. 生命科学研究 2011; 15: 369-372

5 Quiñones M, Al-Massadi O, Fernø J, Nogueiras R. Cross-talk between SIRT1 and endocrine factors: effects on energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397: 42-50 [PMID: 25109279 DOI: 10.1016/j.mce.2014.08.002]

6 Gu C, Zeng Y, Tang Z, Wang C, He Y, Feng X, Zhou L. Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1α/PPARα-FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth. *Mol Med Rep* 2015; 12: 6451-6460 [PMID: 26323321 DOI: 10.3892/mmr.2015.4245]

7 徐芬, 梁凤霞, 陈瑞, 陈泽斌, 唐宏图, 刘建民, 吴松, 王倩, 袁芳, 李佳, 吴洪阳. 标本配穴电针对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及骨骼肌SIRT1蛋白表达的影响. 中医杂志 2014; 55: 328-332

8 Zecchin HG, Priviero FB, Souza CT, Zecchin KG, Prada PO, Carvalheira JB, Velloso LA, Antunes E, Saad MJ. Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats. *Diabetes* 2007; 56: 1014-1024 [PMID: 17229938 DOI: 10.2337/db05-1147]

9 Pedroso JA, Nishimura LS, de Matos-Neto EM, Donato J, Tirapegui J. Leucine improves protein nutritional status and regulates hepatic lipid metabolism in calorie-restricted rats. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 326-332 [PMID: 24327520 DOI: 10.1002/cbf.3017]

10 李忠仁. 实验针灸学. 新世纪第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 34-336

11 Peplow PV, Baxter GD. Electroacupuncture for control of blood glucose in diabetes: literature review. *J Acupunct Meridian Stud* 2012; 5: 1-10 [PMID: 22309901 DOI: 10.1016/j.jams.2011.11.018]

12 van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R285-R296 [PMID: 21490370 DOI: 10.1152/ajpregu.00652.2010]

13 Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 24-36 [PMID: 24146030 DOI: 10.1038/nrendo.2013.204]

14 de Queiroz KB, Rodovalho GV, Guimarães JB, de Lima DC, Coimbra CC, Evangelista EA, Guerra-Sá R. Endurance training blocks uncoupling protein 1 up-regulation in brown adipose tissue while increasing uncoupling protein 3 in the muscle tissue of rats fed with a high-sugar diet. *Nutr Res* 2012; 32: 709-717 [PMID: 23084644 DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.020]

15 Labbé SM, Caron A, Bakan I, Laplante M, Carpentier AC, Lecomte R, Richard D. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis.

名词解释

解偶联蛋白(UCP1): 是一种仅分布在BAT线粒体内膜上的标志性蛋白, 是最早发现的解偶联蛋白, 在产热中发挥重要作用. UCP1能将脂肪酸阴离子从线粒体内膜的内表面转运到外表面, 使跨线粒体内膜的质子电化学梯度消失, 导致线粒体呼吸作用中的氧化磷酸化解偶联, 使机体产生的化学能不能用于合成ATP, 而是以热能形式散失.

同行评价

本文观察了“标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响, 结果表明电针联合饮食控制的效果明显优于单独电针或单独饮食控制, 并且“标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当, 该研究为针灸减肥效应机制研究提供了实验依据.

FASEB J 2015; 29: 2046-2058 [PMID: 25681456 DOI: 10.1096/fj.14-266247]

16 冉红星, 唐青青, 王茵萍. 耳甲部电针刺激对肥胖大鼠摄食和脂肪代谢的影响. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 372-374

17 刘志诚, 孙凤岷, 赵东红, 张中成, 孙志, 徐斌, 吴海涛, 徐炳国, 闫润虎, 李朝军. 针刺对肥胖大鼠褐色脂肪组织产热作用的影响. 中国临床康复 2003; 7: 3665-3667

18 梁凤霞, 陈瑞, 王华. 针灸防治胰岛素抵抗及其相关性疾病的临床研究思路探讨. 中国针灸 2012; 32: 639-644

19 王静芝, 王华, 周焕娇, 刘建民, 唐宏图, 杨丰, 李念, 梁凤霞. 电针对胰岛素抵抗大鼠下丘脑磷脂酰基醇3激酶及磷脂酰肌醇3激酶催化亚基蛋白表达的影响. 针刺研究 2014; 39: 46-51

20 Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 367-373 [PMID: 19455179 DOI: 10.1038/nrendo.2009.101]

21 姚旋, 张颖, 单仕芳, 应浩. 褐色脂肪组织研究的最新进展和科学意义. 中国细胞生物学学报 2011; 33: 227-236

22 Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab* 2006; 3: 333-341 [PMID: 16679291 DOI: 10.1016/j.cmet.2006.04.002]

23 Dong W, Quo W, Wang F, Li C, Xie Y, Zheng X, Shi H. Electroacupuncture Upregulates SIRT1-Dependent PGC-1α Expression in SAMP8 Mice. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3356-3362 [PMID: 26530101 DOI: 10.12659/MSM.894864]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3417

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3417-3421
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用

王新国, 黄利华

王新国, 黄利华, 无锡市第五人民医院脂肪肝诊疗中心 江苏省无锡市 214005

王新国, 副主任医师, 主要从事脂肪肝的基础与临床研究.

基金项目: 无锡市医管中心联合攻关基金资助项目, No. YGZXL1324; 无锡市科技发展基金资助项目, No. CSE31N1404.

作者贡献分布: 黄利华负责课题设计; 王新国负责课题的实际研究、数据分析及论文的撰写.

通讯作者: 黄利华, 主任医师, 214005, 江苏省无锡市兴源中路88号, 无锡市第五人民医院脂肪肝诊疗中心.
wxg2035@163.com
电话: 0510-80219555-5224

收稿日期: 2016-06-21
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis

Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang

Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang, Center for Fatty Liver Diagnosis and Treatment, the Fifth People's Hospital of Wuxi , Wuxi 214005, Jiangsu Province, China

Supported by: Wuxi City Hospital Management Center Jointly Funded Projects, No. YGZXL1324; Wuxi City Science and Technology Development Fund, No. CSE31N104.

Correspondence to: Li-Hua Huang, Chief Physician, Center for Fatty Liver Diagnosis and Treatment, the Fifth People's Hospital of Wuxi, 88 Xingyuan Middle Road, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China. wxg2035@163.com

Received: 2016-06-21
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis.

METHODS: One hundred and twenty nonalcoholic fatty liver patients were randomly divided into a preprandial exercise group, a postprandial exercise group and a no exercise (control) group, with 40 cases in each group. The exercise was outdoor running at 4 km/h. All of the patients had a daily intake of total calories less than 2092 kJ (500 kcal). Detection of alanine aminotransferase (ALT) and gamma glutamyl transpeptidase (γ-GT) and calculation of body mass index and liver fat content were performed once a month for 6 mo. ALT and γ-GT were measured with an Au5400 automatic biochemistry analyzer. Fibroscantouch was used to determine liver fat content.

RESULTS: Body mass index in the control group had no obvious decline. Compared with the control group, body mass index was slowly decreased in the postprandial exercise group, and a significant difference was observed from 8 wk ($P < 0.05$). Body mass index in the preprandial exercise group decreased significantly, and a significant difference was observed at 4 wk ($P < 0.01$). At 8 wk, body mass index in the preprandial exercise group reached a normal level (23.4 kg/m^2 ± 3.0 kg/m^2). Both kinds of exercise had a curative effect on the recovery of ALT, which was more apparent in the preprandial exercise group. ALT at 8 wk in the preprandial exercise group returned to the normal level (50.3 U/L ± 7.6 U/L). In the control group and postprandial exercise group ALT declined slightly, and

背景资料
在非酒精性脂肪肝的治疗中, 改变生活方式以及增加运动是主要措施, 但是, 因运动方式和运动量不同, 对于脂肪肝的控制效果各异. 虽然各种指南对运动有量化性的要求, 如每周4次中等量有氧运动并且锻炼时间至少150 min, 但是临床所取得的效果并不理想, 这与各种指南未能充分考虑运动时营养物质代谢特点有关.

同行评议者
孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

■研发前沿
目前运动成为肝内脂肪的消耗主要的措施，但受传统观念影响，多数患者采用餐后运动，收效甚微，至此，期待一种更为有效和稳定的治疗措施.当前，寻求肝外因素成为重要的方向，如肌肉也是一种内分泌组织，其分泌因子可能对脂肪肝的转归起重要作用.

failed to return the normal level at 24 wk. The level of γ-GT in each group slowly declined and returned to the normal level at 24 wk, showing no difference between groups at corresponding time points ($P > 0.05$). The fat in the liver was significantly reduced in the two exercise groups, which was faster in the preprandial exercise group. The intrahepatic fat in the preprandial exercise group at 4 wk (246.4 db/m ± 27.8 db/m) was significantly reduced compared with the control group ($P < 0.01$), while the postprandial exercise group showed a significant difference ($P < 0.05$) at 20 wk (250.1 db/m ± 13.0 db/m).

CONCLUSION: Fasted exercise is superior to postprandial exercise in terms of nonalcoholic fatty liver inflammation and weight control.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fasted exercise; Nonalcoholic fatty hepatitis; Treatment

Wang XG, Huang LH. Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3417-3421 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3417.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3417

摘要

目的: 观察空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的治疗作用.

方法: 将120例NASH患者随机分成餐前运动组、餐后运动组和不运动组，每组为40例，以不运动组作为对照. 运动为户外以时速4 km/h跑步，所有患者热量总量每日摄入较初始减少2092 kJ(500千卡). 每月检测1次丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, γ-GT)、计算体质量指数，肝脏脂肪含量，6 mo时停止观察. 应用Olympus Au5400自动生化仪酶法测定ALT, Fibrotouch检查肝脏脂肪含量.

结果: 对照组体质量指数下降不明显，餐后运动组体质量指数较对照组缓慢减小，8 wk时有差异($P<0.05$)；餐前运动组体质量指数下降明显，4 wk已有明显差异($P<0.01$)，8 wk体质量指数(23.4 kg/m^2±3.0 kg/m^2)达到正常. 两种运动对ALT的恢复有疗效，以餐前运动更为明显.餐前运动组8 wk时ALT(50.3 U/L±7.6 U/L)达到正常参考范围；而对照组和餐后运动组的ALT轻度下降，但未能在24 wk达到正常范围. 各组γ-GT均缓慢下降并于24 wk达到正常范围，但是，各组同时间点无差异($P>0.05$). 两运动组的肝内脂肪均明显减少，以餐前运动组减少为快速. 餐前组肝内脂肪4 wk(246.4 db/m±27.8 db/m)较对照组就显著减少($P<0.01$)，而餐后组则在20 wk(250.1 db/m±13.0 db/m)始有差异($P<0.05$).

结论: 空腹运动对NASH的炎症和体质量指数控制较餐后运动更为优越.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 空腹运动; 非酒精性脂肪肝炎; 治疗

核心提示: 本研究根据脂肪肝的发病机制和运动对物质代谢的特点设计空腹运动和餐后运动对肝内脂肪清除的作用，结果发现空腹运动对于肝内脂肪的消耗明显优于餐后运动，对非酒精性脂肪肝的运动具有重要的指导意义.

王新国，黄利华. 空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3417-3421 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3417.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3417

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是肝脏以代谢障碍和炎症反应为主的疾病，**主要表现为肝细胞内脂肪积聚和炎症细胞浸润. 目前，促进肝内脂肪的消耗和转运成为治疗的基础，各大治疗措施中，每周4次中等量有氧运动并且锻炼时间至少150 min成为指导性的运动治疗方案**[1]. 鉴于进食前后对体内血液糖、氨基酸和脂肪的代谢顺序不同，因此，在进食前后运动可能对肝脏脂肪和炎症控制效果也各异. **为验证此推论，本文对餐前运动**和餐后运动对脂肪肝炎的治疗作用进行观察和比较.

1 材料和方法

1.1 材料 患者均来自2014-01/2015-12无锡市第五人民医院脂肪肝门诊. **根据2010版《非酒精性脂肪肝诊疗指南》诊断标准**[1]，**选择初诊120例患者(男70例，女50例)，平均年龄36.9岁±**

■相关报道
Botezelli等比较了不同运动方案对大鼠脂肪肝代谢的影响，范建高等观察体重指数对脂肪肝的相关性，贺强等观察运动内分泌的因素对脂肪肝代谢影响.

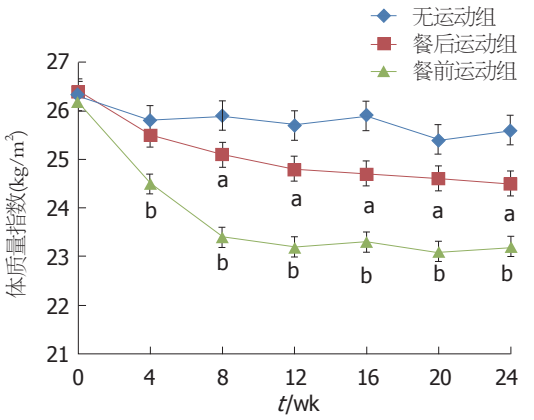


图 1　各组体质量指数变化情况. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 无运动组.

12.3岁; 体质量指数26.1 kg/m^2±4.0 kg/m^2, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)为100.1 U/L±15.8 U/L, γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, γ-GT)为160.4 U/L±20.5 U/L.

1.2 方法

1.2.1 分组与运动: 按照患者运动与进餐的时间关系, 餐前运动组、餐后运动组和不运动组, 每组为40例, 以不运动组作为对照. 餐后运动组指餐后1 h后运动1 h、餐前运动组指餐前运动1 h, 运动完后0.5 h进餐, 运动为户外以时速4 km/h跑步. 所有患者热量总量每日摄入较初始减少2092 kJ(500千卡).

1.2.2 观察频率和指标: 每月检测1次ALT、γ-GT、计算体质量指数和肝脏脂肪含量, 6 mo时停止观察. 本研究遵循的程序符合本地区的伦理学标准并得到本院伦理委员会的批准, 同时取得患者知情同意. 应用Olympus Au5400自动生化仪IFCC法检测ALT(日本和光纯药工业株式会社AP930), γ-GT采用速率法检测(日本世诺临床诊断试剂株式会社H339).

1.2.3 肝脏脂肪衰减指数检查: 由同一技师利用无锡海斯凯尔生产Fibrotouch仪器, 测量肝脏脂肪衰减指数, 在右腋中线与第8-9肋间交界处探测肝脏脂肪衰减指数10次, 取中位数.

统计学处理 所有数据用SPSS19.0统计软件处理, 计量资料采用mean±SD表示. 两样本组间ALT、γ-GT采用t检验, 肝脏脂肪指数、体质量指数和性别构成比用比较用χ^2检验, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体质量指数变化 餐后运动组体质量指数较对照组轻度下降, 8 wk时减少有差异; 餐前运动组体质量指数下降明显, 4 wk就有明显差异, 8 wk体质量指数达到正常(图1).

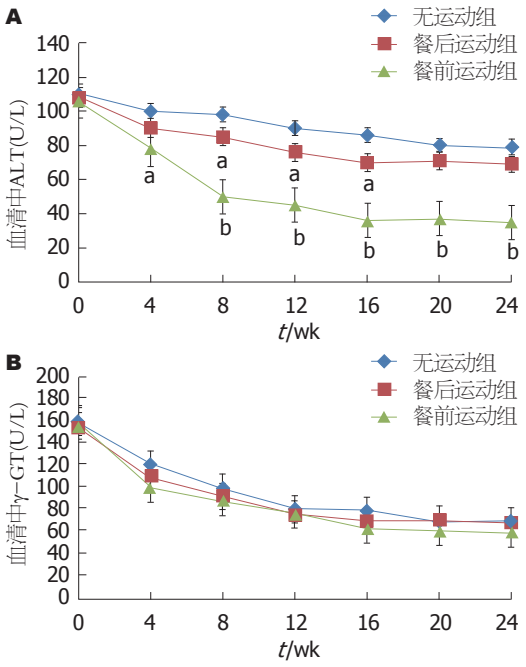


图 2　各组ALT、γ-GT水平变化情况. A: ALT的变化; B: γ-GT的变化. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 无运动组. ALT: 丙氨酸转氨酶; γ-GT: γ-谷氨酰转肽酶.

2.2 血清学变化 餐前运动对ALT控制明显优于餐后运动, 餐前运动组ALT在8 wk时达到正常范围; 而无运动组和餐后运动组ALT在24 wk时均未达到正常参考范围. 各组γ-GT均缓慢下降, 24 wk均达到正常范围, 各时间点各组之间均无差异(图2).

2.3 肝内脂肪变化情况 餐前运动组肝内脂肪减少快, 4 wk即显著减少, 并且较餐后运动组20 wk肝内脂肪达到正常范围明显提前(图3).

3 讨论

NASH是在肝脏脂肪变性形成的“第一打击”基础上, 再出现肝脏炎症的“第二打击”为主的病理过程[2]. 大量文献证明[3-5], 减少肝内脂肪含量有利于肝脏炎症的控制, 而控制肝内脂肪的措施中, 运动消耗的方式成为主要形式.

控制体质量指数成为脂肪肝炎的主要治疗措施[6]. 各指南均建议增加有氧运动降低体质量指数[1], 事实上, 无论有氧运动抑或无氧运动均可以取得体质量控制[7-9], 这主要取决于总能量的转归. 鉴于肌肉对营养物质的代谢首先利用糖和氨基酸, 之后才是脂肪的代谢分子等

创新盘点

各脂肪肝治疗方案均把运动作为非酒精性脂肪肝的治疗措施, 但均未对运动和进餐关系作出限定, 本文根据运动代谢特点和进餐前后血液营养物质变化特点, 观察空腹运动对肝内脂肪的影响和脂肪肝肝炎的治疗作用.

应用要点

该研究结果实用性强, 患者容易接受, 在不同地域和职业人群均适用.

名词解释

非酒精性脂肪性肝炎(NASH): 肝组织学改变与酒精性肝炎相类似, 但无过量饮酒史(摄入酒精<40 g/wk)的临床病理状态, 排除慢性病毒性肝炎、代谢性肝病、自身免疫性肝病和胆汁淤积性肝病等同样可以引起脂肪性肝炎的慢性肝病;

"二次打击"学说: 1998年Day和James提出了non-alcoholic fatty liver disease著名的"二次打击"学说, "初次打击"主要是IR, "二次打击"主要是氧化应激和脂质过氧化, 肝内活性氧的产生超过抗氧化系统的清除能力而产生了氧应激.

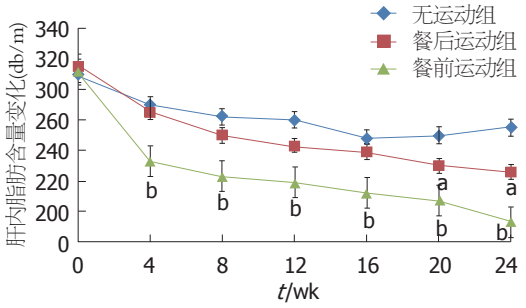


图 3 各组肝内脂肪变化. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 无运动组.

特点[10], 选择血液中糖和氨基酸水平均很低的时候进行运动锻炼, 才可以消耗脂肪形式储存的能量. 通常空腹时, 血液中的糖和氨基酸处于较低水平, 此时能量供应以脂肪为主[11], 所以本研究中, 我们观察餐前运动对体质量指数的影响. 然而, 餐后运动的观念存在于多数人的思想中, 为验证真伪, 我们同样观察餐后运动对体质量指数的作用. 结果表明空腹时候运动对体质量控制好于餐后运动, 与基础理论相符合.

运动通过肾上腺素和胰岛素对肝脂肪的调节[12,13], 也通过产生肌细胞因子, 促进肝内AMPK的活性等抑制肝内脂肪合成和促进肝内脂肪分解[14,15]. 在空腹运动时, 交感-肾上腺激素系统激活, 抑制肝脂肪合成酶的活性能力, 使肌肉细胞因子分泌增加, 促进脂肪分解能力较餐后强[16], 所以, 本研究中空腹运动组肝内脂肪在8 wk即达正常范围, 较餐后运动明显提前.

运动对于脂肪肝炎症反应的调节主要在于抑制自由基产生或者调节各种脂肪性炎症因子的释放[14-18], 如脂肪炎症抑制因子脂联素能调节炎症介质的释放控制炎症. 在空腹运动较餐后运动时的肌肉更能促进脂联素的分泌从而更为理想抑制肝内炎症反应, 从而达到更好的控制非酒精性脂肪肝炎[19].

总之, 空腹运动较餐后运动对非酒精性脂肪肝的炎症和体质量指数控制更为优越.

4 参考文献

1 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-169

2 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]

3 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]

4 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]

5 Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-278 [PMID: 19353360 DOI: 10.1080/07853890802552437]

6 范建高, 周琪, 沃千红. 人体质量指数及其变化与非酒精性脂肪性肝病发病的关系. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 676-679

7 Liu WY, Lu da J, Du XM, Sun JQ, Ge J, Wang RW, Wang R, Zou J, Xu C, Ren J, Wen XF, Liu Y, Cheng SM, Tan X, Pekkala S, Munukka E, Wiklund P, Chen YQ, Gu Q, Xia ZC, Liu JJ, Liu WB, Chen XB, Zhang YM, Li R, Borra RJ, Yao JX, Chen PJ, Cheng S. Effect of aerobic exercise and low carbohydrate diet on pre-diabetic non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women and middle aged men--the role of gut microbiota composition: study protocol for the AELC randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2014; 14: 48 [PMID: 24438438 DOI: 10.1186/1471-2458-14-48]

8 Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, M Scariot PP, Ribeiro C, Voltarelli FA, Mello MA. Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 35 [PMID: 22182600 DOI: 10.1186/1758-5996-3-35]

9 Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 31 [PMID: 25973403 DOI: 10.1186/s40200-015-0154-1]

10 Brown RC. Nutrition for optimal performance during exercise: carbohydrate and fat. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1: 222-229 [PMID: 12831699]

11 Shen Y, Xu X, Yue K, Xu G. Effect of different exercise protocols on metabolic profiles and fatty acid metabolism in skeletal muscle in high-fat diet-fed rats. *Obesity* (Silver Spring) 2015; 23: 1000-1006 [PMID: 25864958 DOI: 10.1002/oby.21056]

12 田振军, 贺志雄, 蔡梦昕. 运动干预骨骼肌内分泌功能. 生理科学进展 2013; 44: 275-280

13 Lira FS, Carnevali LC, Zanchi NE, Santos RV, Lavoie JM, Seelaender M. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 809576 [PMID: 22545209 DOI: 10.1155/2012/809576]

14 肖方喜, 孙晖, 尚敬. 运动对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝的治疗作用. 中华物理医学与康复杂志 2011; 33: 321-324

15 Halmos T, Suba I. [The secretory function of skeletal muscles and its role in energy metabolism and utilization]. *Orv Hetil* 2014; 155: 1469-1477 [PMID: 25194869 DOI: 10.1556/OH.2014.29959]

16 Li LO, Grevengoed TJ, Paul DS, Ilkayeva O, Koves TR, Pascual F, Newgard CB, Muoio DM, Coleman RA. Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2015; 64: 23-35 [PMID: 25071025 DOI: 10.2337/db13-1070]

17 贺强, 漆正堂,丁树哲. 骨骼肌的内分泌功能与运动代谢适应. 中国运动医学杂志 2015; 34: 201-207

18 张坦, 漆正堂, 丁树哲. 趋化因子与胰岛素抵抗及其与运动关系研究进展. 中国运动医学杂志 2014; 33: 159-164

19 张海峰, 何玉秀, 陈玉娟, 何久红, 刘佳. 肿瘤坏死因子α和脂联素在运动改善胰岛素抵抗中的作用. 中国运动医学杂志 2010; 29: 367-371

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

同行评价

本文研究方法和技术有创新性、实验对照的设计比较合理, 统计学处理方法有待完善. 科学结论较明确, 实验证据充足. 参考文献引用比较充分和有时效, 手稿书写思路清晰条理分明, 有系统的理论分析和科学结论.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3422

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3422-3427
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后

张国顺, 刘 斌, 方正亚, 孟冬梅

背景资料
肝炎病毒感染是我国引起肝硬化最主要的致病因素, 我国是乙型肝炎病毒(hepaeitis B virus, HBV)感染的高发流行区, 大约有10%的人口感染HBV; 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是临床常见的疾病, 目前已经成为仅次于肝炎病毒感染, 成为第二大引起肝硬化的原因. 分析其临床特征, 对临床诊治具有重要的临床意义.

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

张国顺, 主任医师, 主要从事肝炎、肝硬化并发症防治方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由张国顺设计; 研究过程由张国顺、刘斌、方正亚及孟冬梅操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张国顺提供; 数据分析由张国顺、刘斌、方正亚及孟冬梅完成; 本论文写作由张国顺与刘斌完成.

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科. zguoshun@sina.com
电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-08
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease

Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Dong-Mei Meng

Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Dong-Mei Meng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-08
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of decompensated cirrhotic patients with HBV infection combined with alcoholic liver disease (ALD), evaluate the relationship between HBV infection and alcoholic liver disease, and analyze the prognosis of these patients.

METHODS: This was a case-control study. Liver cirrhosis patients from the Affiliated Hospital of North China University of Technology were enrolled from January 2010 to October 2015. Eighty-six liver cirrhosis patients with both HBV infection and alcoholic liver disease were selected as a study group. Ninety-four liver cirrhosis patients with HBV infection only and 92 liver cirrhosis patients with ALD alone were used as controls. Clinical data and laboratory results were retrospectively analyzed to evaluate the therapeutic effect in the three groups, and to analyze the relationship between HBV infection and ALD.

RESULTS: Compared to the control groups, the observation group showed no difference in abdominal distension, loss of appetite, fatigue, jaundice or other common clinical symptoms ($P > 0.05$). However, upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, and ascites were statistically different between the study group and the control groups ($P < 0.01$). ALT, AST, CHE, and TBIL had different degrees of abnormality in the three groups, which were significantly higher in the study group than in the other two groups ($P < 0.05$). The degree of inflammation in the study group was more severe compared with the other two groups ($P < 0.05$).

同行评议者
汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科; 任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

CONCLUSION: HBV infection combined with ALD has a synergistic effect on liver injury, which can aggravate liver function, promote the deterioration of the disease and reduce the therapeutic effect.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus infection; Alcoholic liver disease; Liver cirrhosis

Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Meng DM. Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3422-3427 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3422.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3422

摘要

目的: 探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染合并酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)失代偿期肝硬化患者的临床特点, 评价HBV感染与酒精性肝病之间的关系, 分析其预后, 为临床治疗提供参考.

方法: 采用病例对照研究, 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2015-10在华北理工大学附属医院住院的HBV感染合并ALD的肝硬化失代偿期患者86例作为观察组, 选择同期住院的单纯HBV感染肝硬化失代偿期患者94例(乙型肝炎组)、单纯ALD的失代偿期肝硬化患者92例(酒精肝组)作为对照组. 对3组患者的临床资料和实验室结果进行回顾性分析, 评价3组的治疗效果, 分析HBV感染与ALD之间的关系.

结果: 观察组在乏力、腹胀、食欲不振、黄疸等常见临床表现较乙型肝炎组、酒精肝组相比(P>0.05), 差异没有统计学意义, 在上消化道出血、肝性脑病、腹水并发症方面差异具有统计学意义(P<0.01); 3组患者肝功能指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆碱脂酶、总胆红素均有不同程度的异常, 且观察组较乙型肝炎组、酒精肝组相比明显加重, 差异具有统计学意义(P<0.05); 3组患者病理指标, 观察组炎症程度较乙型肝炎组、酒精肝组相比, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论: HBV感染合并ALD对肝脏损伤具有协同作用, 会加重肝功能损伤, 促使病情恶化, 降低治疗效果.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒感染; 酒精性肝病; 肝硬化

核心提示: 本文收集不同主要病因[乙型肝炎病毒(hepaeitis B virus, HBV)感染、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、HBV感染合并ALD]引起的肝硬化失代偿期患者的临床表现、并发症、实验室检查及病理结果, 进行单因素统计分析, 分析肝硬化失代偿期不同病因的临床特征及预后, 有助于临床早期诊断, 及时治疗改善预后.

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅. HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3422-3427 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3422.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3422

0 引言

肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段, 引起肝硬化的病因很多, 我国是乙型肝炎病毒(hepaeitis B virus, HBV)感染的高流行区, 是引起肝硬化最常见的原因. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是临床常见的疾病, 随着国家经济发展, 人民生活水平提高, 我国人均酒精消耗逐年增加, 已经成为仅次于肝炎病毒感染, 成为第二大引起肝硬化的原因. 因此HBV感染合并ALD是临床医生面临的一项重大挑战, 有研究[1]报道, HBV感染合并ALD可协同加重肝损伤, 引起肝硬化及并发症的发生, 甚至诱导肝癌的发生. 深入探讨ALD患者HBV感染的易感性以及HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特点, 有助于临床早期预防和诊断. 本文就HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2015-10在华北理工大学附属医院住院的HBV感染合并酒精性肝病的肝硬化失代偿期患者86例作为观察组, 选择同期住院的单纯HBV感染肝硬化失代偿期患者94例(乙型肝炎组)、单纯酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者92例(酒精肝组)作为对照组. 经病

研发前沿
饮酒是肝炎病毒的易感染因素, ALD合并肝炎病毒感染的几率高, HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染导致肝癌更高, 表明ALD与HBV感染对肝脏损害具有协同作用. 目前二者协同作用的具体作用机制尚不十分明确, 仍需要临床试验进一步研究.

相关报道
国内王炳元等研究发现HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染高, 预后较差; 国外Kwon等研究也有类似报道, 且时间较HBV感染进展为肝癌的时间减少了约10年. 实验者收集资料可能有所不同, 导致结果有所差异.

创新盘点

查询国内相关文献, HBV感染合并ALD的研究较少, 作者的研究发现, 观察组在上消化道出血、肝性脑病、腹水发病率较乙型肝炎组、酒精肝组高; 实验室检查谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆碱脂酶、总胆红素、均有不同程度的异常, 以观察组改变最为明显; 肝组织炎症程度相比, 观察组肝脏损害程度更严重.

表 1　3组患者临床症状的比较 *n*(%)

症状	乙型肝炎组(*n* = 94)	酒精肝组(*n* = 92)	观察组(*n* = 86)	χ^2值	*P*值
乏力	58(61.7)	61(66.3)	60(69.8)	0.45	>0.05
腹胀	34(36.2)	29(31.5)	32(37.2)	1.12	>0.05
食欲不振	45(47.9)	38(41.3)	37(43.1)	0.96	>0.05
黄疸	57(60.1)	61(66.3)	62(72.1)	1.28	>0.05
上消化道出血	9(9.5)	11(11.9)	21(24.4)	6.97	<0.01
肝性脑病	5(5.3)	3(3.2)	13(15.1)	5.83	<0.01
腹水	44(46.8)	39(42.4)	52(60.5)	11.23	<0.01

表 2　3组患者的实验室检查比较

指标	乙型肝炎组	酒精肝组	观察组	*F*值	*P*值
ALT(U/L)	127.15 ± 89.26	111.28 ± 138.75	151.69 ± 197.38	3.63	0.031
AST(U/L)	128.67 ± 189.95	97.11 ± 108.97	164.39 ± 171.80	1.03	0.042
CHE(U/L)	4552.94 ± 2493.65	4116.27 ± 1841.87	2556.43 ± 1140.10	9.12	0.012
TBIL(μmol/L)	42.87 ± 44.73	66.45 ± 77.16	86.44 ± 136.06	1.78	0.034
ALB(g/L)	34.77 ± 7.62	33.56 ± 6.17	30.63 ± 6.58	4.81	0.45

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CHE: 胆碱脂酶; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素.

史、症状和体征, 辅助检查等资料, 肝硬化的诊断按照2015年慢性乙型肝炎防治指南[2]、2010年酒精性肝病诊疗指南[3]诊断标准. 除外丙型肝炎病毒感染、药物性、自身免疫性、血吸虫性肝硬化及原发性肝癌等其他恶性肿瘤. 男153例, 女119例, 男女比例为1.26∶1; 年龄28-76岁, 平均年龄56.2岁±8.47岁; 病程2.5-36年, 平均病程9.4年±7.2年; 3组患者性别、年龄、病程等一般临床资料相比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05), 具有临床可比性.

1.2 方法　临床相关指标分析: 收集所有纳入患者入院时第一次的临床实验室检查资料, 包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(alanine aminotransferase, AST)、胆碱脂酶(cholinesterase, CHE)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB). 对3组患者的相关指标及临床表现、并发症进行统计分析.

统计学处理　应用SPSS19.0进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析; 计数资料比较用χ^2检验. *P*<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 临床表现及并发症　常见的临床表现有乏力、腹胀、食欲不振、黄疸; 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较, 差异没有统计学意义(*P*>0.05). 常见的并发症有上消化道出血、肝性脑病、腹水; 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.01)(表1).

2.2 实验室指标　乙型肝炎组、酒精肝组、观察组患者ALT、AST、CHE、TBIL、ALB指标比较, 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组ALT、AST、CHE、TBIL的差异有统计学意义(*P*<0.05); 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组ALB的差异没有统计学意义(*P*>0.05), 表明观察组肝功能损害较对照组更严重(表2).

2.3 治疗和病情预后　3组患者入院后给予绝对禁酒, 保肝、抗病毒、营养支持及对症治疗. 观察3组患者化验指标, 大多数患者治疗后病情治愈或好转出院. 其中乙型肝炎组未愈4例(4.2%), 死亡2例(2.1%); 酒精肝组未愈13例(14.1%), 死亡7例(7.6%); 观察组未愈25例(26.7%), 死亡12例(13.9%). 3组患者的病情预后差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

2.4 3组患者肝组织病理变化　肝组织炎症程度G3和G4, 乙型肝炎组共34例, 占36.17%, 酒精肝组共42例, 占45.65%, 观察组共55例, 占63.95%, 3组比较, 差异具有统计学意义. 3组患者肝组织病理变化如表4, 图1.

表 3　3组患者治疗效果及预后的比较

效果	乙型肝炎组 (n = 94)	酒精肝组 (n = 92)	观察组 (n = 86)	χ^2值	P值
治愈	55	37	26	4.23	<0.05
好转	33	35	23	4.38	<0.05
未愈	4	13	25	7.28	<0.05
死亡	2	7	12	9.14	<0.05

表 4　3组患者肝组织炎症程度比较

炎症程度	乙型肝炎组 (n = 94)	酒精肝组 (n = 92)	观察组 (n = 86)	χ^2值	P值
G1	37	21	14	5.26	<0.05
G2	23	29	17	4.29	<0.05
G3	19	24	29	6.17	<0.05
G4	15	18	26	7.68	<0.05

3 讨论

肝炎病毒感染是我国引起肝硬化最主要的致病因素, 我国是HBV感染的高发流行区, 大约有10%的人口感染HBV[4]. HBV感染患者容易发展为肝硬化, 严重时进展至肝癌, 病程从数月至数十年不等. ALD是临床常见的引起肝损害的疾病, Schwartz等[5]研究发现, 在全球危害公众健康的疾病中, ALD依旧是常见疾病之一, 并且每年呈上升趋势. 有研究[6,7]指出, HBV感染合并ALD在不同国家的发病率也不相同, 欧美国家, HBV感染合并ALD约为7%, 而在我国竟高达12.9%-28.3%. 随着社会经济的发展, 我国人民生活方式的转变, 近年来酒精的消耗和饮酒的人数逐年增加, ALD发病率也不断增加, ALD已经成为导致肝硬化重要的因素, 严重威胁公众身心健康[8]. 流行病学研究[9]发现, 目前多数HBV感染患者伴有饮酒病史. 因此, 深入探讨ALD患者HBV感染的易感性以及HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特点, 为临床治疗提供参考, 有助于改善患者的预后, 提高生活质量.

ALD是指长期饮酒导致肝细胞损害、肝脏纤维化, 病情严重时可引起肝功衰竭, 甚至导致肝癌发生. 大泡性或大泡伴小泡性的混合性肝细胞脂肪变性是ALD主要的病理学改变, 临床根据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化, ALD可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎

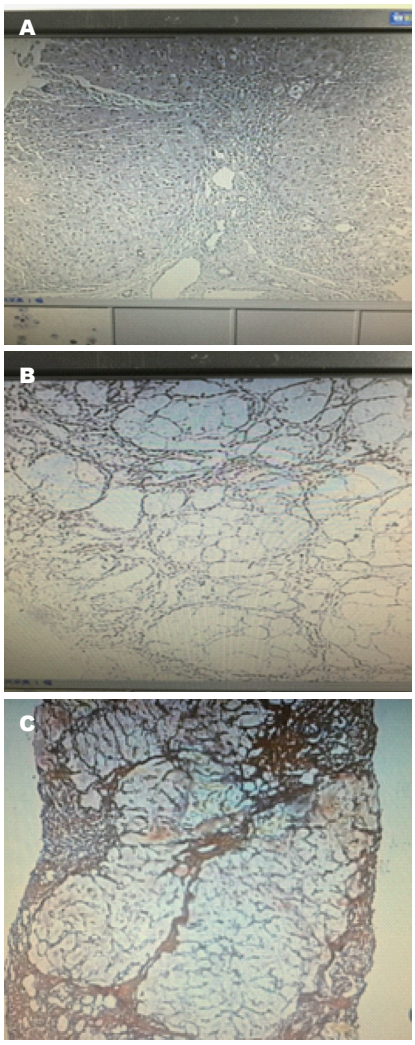


图 1　3组患者肝穿病理图片. A: 乙型肝炎肝硬化; B: 酒精肝肝硬化; C: 乙型肝炎肝硬化+酒精肝硬化.

肝纤维化和肝硬化[3]. 酒精通过多种途径激活肝细胞内的Kupffer细胞, 进而产生一系列的促炎性因子, 引起肝脏损伤[10]. 饮酒是肝炎病毒的易感染因素, 因此ALD合并肝炎病毒感染的几率更高. HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染导致肝癌更高[11], 且时间较HBV感染进展为肝癌的时间减少了约10年[12]. 表明ALD与HBV感染对肝脏损害具有协同作用.

本研究采用回顾性分析HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后, 结果显示在常见的临床表现乏力、腹胀、食欲不振、黄疸等方面观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较没有特异性; 但是观察组在上消化道出血、肝性脑病、腹水发病率较对照组高, 3组患者的实验室检查ALT、

应用要点

本文对华北理工大学附属医院肝硬化失代偿期患者的临床表现、并发症、实验室检查进行统计分析, 探讨不同病因失代偿期肝硬化的临床特征及预后, 对临床具有一定的指导作用. 有助于改善患者的预后, 提高生活质量.

名词解释

酒精性肝病(ALD): 是指长期饮酒导致肝细胞损害、肝脏纤维化, 病情严重时可引起肝功衰竭, 甚至导致肝癌发生. 临床根据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化, ALD可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎肝纤维化和肝硬化.

AST、CHE、TBIL均有不同程度的异常, 以观察组改变最为明显, 观察组差异具有统计学意义. 肝组织炎症程度相比, 提示观察组肝脏损害程度较乙型肝炎组、酒精肝组更严重.

ALD与HBV感染对肝脏损害的协同作用机制可能有以下几方面: (1)ALD可导致肝脏功能损害, 提高对HBV的易感性, 机体感染HBV后, 对酒精的敏感性亦增加[13,14]; (2)ALD与HBV感染能加强肝组织炎症因子和纤维化表达[15]; (3)ALD可使肝炎病毒基因突变的概率增加[16]; (4)ALD会作用于HBV复制和基因表达[17]. 目前具体的作用机制尚不十分明确, 仍需要临床试验进一步研究.

HBV感染合并ALD的危险因素众多, 目前研究认为HBV复制活跃程度、饮酒量、饮酒年限、营养不良等是导致病情进展的危险因素[4]. 减少或者避免上述危险因素的发生, 对于预防疾病恶化, 促进病情转归具有重要的意义.

肝硬化是一种不可逆转的疾病, 目前治疗方法尚不能完全使肝脏恢复正常, 只能延缓病情进展. 改善肝功能、积极治疗并发症, 延缓病情进展是治疗肝硬化的主要目标. ALD的治疗关键在于戒烟酒、减肥等改变不良生活习惯; 药物治疗可选择保肝、抗炎等改善肝功能、减轻患者临床症状; 糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子抑制物等药物亦可阻止或延缓病情进展[18]. 合并HBV感染时, 一旦有抗病毒治疗的指征, 则需要积极进行抗病毒治疗. 倘若治疗效果不佳, 病情严重时, 可考虑行肝移植治疗[19]. 总之, 临床医师需要定期复查肝功能, 了解患者病情变化, 去除或减轻肝硬化病因是最关键的, 积极抗病毒治疗、戒酒等对于临床治疗显得尤为重要.

总之, HBV感染合并ALD会加重肝功能损伤, 促使病情恶化, 降低治疗效果. 戒酒、积极抗病毒治疗是预防肝功能病情进展最关键的措施. 临床工作中, 需加强对肝功能指标的监测, 定期复查. 早发现, 早预防, 早治疗. 改善患者肝功能, 减轻不适症状, 提高生活质量.

4 参考文献

1 Mota A, Guedes F, Areias J, Pinho L, Cardoso MF. Alcohol consumption among patients with hepatitis B infection in northern Portugal considering gender and hepatitis B virus genotype differences. *Alcohol* 2010; 44: 149-156 [PMID: 20116194 DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.11.003]

2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905

3 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170

4 褚菲菲, 李建生, 张金平, 李东颖. 酒精性肝病合并乙型肝炎病毒感染60例临床分析. 临床消化病杂志 2012; 24: 131-133

5 Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 659-666 [PMID: 23101975 DOI: 10.1016/j.cld.2012.08.001]

6 Bialek SR, Redd JT, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, Bell BP. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 949-954 [PMID: 18668704]

7 孟晓丹, 向国卿, 贺小虎, 王炳元. 肝硬化病因及临床特点分析178例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1880-1884

8 Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 11-17 [PMID: 23855290 DOI: 10.1111/jgh.12036]

9 高潇雪, 刘立新. 酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2016; 6: 62-65

10 Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 465-474 [PMID: 21571602 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.01.017]

11 王炳元, 于继红. 嗜酒与肝炎病毒感染叠加的临床特点. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 809-811

12 Kwon OS, Jung YK, Kim YS, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim YS, Chun BC, Kim JH. Effect of alcohol on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: a cross-sectional case-control study. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 308-314 [PMID: 20924214 DOI: 10.3350/kjhep.2010.16.3.308]

13 陈建, 赵卫东, 王敏, 刘福国, 李延青. 乙型肝炎病毒对酒精性肝病易感性的影响. 中华内科杂志 2005; 44: 611-612

14 Cainelli F. Liver diseases in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 66-67 [PMID: 22489257 DOI: 10.4254/wjh.v4.i3.66]

15 Kim WH, Hong F, Jaruga B, Zhang ZS, Fan SJ, Liang TJ, Gao B. Hepatitis B virus X protein sensitizes primary mouse hepatocytes to ethanol- and TNF-alpha-induced apoptosis by a caspase-3-dependent mechanism. *Cell Mol Immunol* 2005; 2: 40-48 [PMID: 16212910]

16 陈建, 许建民, 王敏, 刘福国. 基因芯片检测乙醇对慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒多位点基因突变的研究. 中国病理生理杂志 2008; 24: 573-576

17 赵卫东, 朱建友, 陈建, 孙建, 王敏, 刘福国, 李君曼. 酒精对乙型肝炎病毒复制和基因表达的影响. 临床医学 2007; 27: 75-77

18 Bardag-Gorce F. Proteasome inhibitor treatment in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2558-2562 [PMID: 21633661 DOI: 10.3748/wjg.v17.

i20.2558]
19 Di Martino V, Sheppard F, Vanlemmens C. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 478-479; author reply 479 [PMID: 22296091 DOI: 10.1056/NEJMc1114241#SA3]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

同行评价

本文分析了HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后, 临床数据分析合理, 撰写条理清晰, 在临床上具有参考价值, 对临床医生具有一定指导作用.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3428

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3428-3432
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘 琼

背景资料
经颈静脉肝内门体分流术(transhepatic intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)作为治疗门静脉高压及其并发症的重要方法已在临床广泛应用. 国内现使用的Fluency覆膜支架在临床应用过程中, 容易出现"盖帽"情况生. 虽然欧美国家使用Viatorr支架能很好解决以上问题. 但Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵. 如何通过双支架技术提高分流道通畅率值得进一步研究.

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼, 南华大学附属南华医院介入科 湖南省衡阳市 421002

邓小军, 副主任医师, 主要从事肝硬化门脉高压治疗方面的研究.

作者贡献分布: 此课题设计论文写作由邓小军与张宏完成; 研究过程由邓小军、张宏文及孙鑫国操作完成; 研究一般资料由段诗姣、谢卫华及刘琼收集整理; 数据分析由邓小军与孙鑫国完成.

通讯作者: 邓小军, 副主任医师, 421002, 湖南省衡阳市东风南路336号, 南华大学附属南华医院介入科.
dxj0310@163.com
电话: 0734-8399041

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Xiao-Jun Deng, Hong-Wen Zhang, Xin-Guo Sun, Shi-Jiao Duan, Wei-Hua Xie, Qiong Liu

Xiao-Jun Deng, Hong-Wen Zhang, Xin-Guo Sun, Shi-Jiao Duan, Wei-Hua Xie, Qiong Liu, Department of Vascular Intervention, Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Deng, Associate Chief Physician, Department of Vascular Intervention, Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University, 336 Dongfeng South Road, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. dxj0310@163.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS).

METHODS: A total of 22 patients with gastroesophageal varices underwent TIPS therapies using stent-grafts combined with long bare stents from January 2012 to January 2015 at the Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University.

RESULTS: The technical success rate of TIPS was 100%. The portal vein pressure declined from 43.25 cmH_2O ± 4.56 cmH_2O (1 cmH_2O = 0.098 kPa) to 23.78 cmH_2O ± 5.11 cmH_2O (t = 21.423, P < 0.01) after operation. Angiography showed that gastroesophageal varices disappeared in all patients. Both liver function and gastroesophageal varices markedly improved. During a follow-up period of 6-24 mo, the cumulative primary patency rates were 95.4% (21/22), 90.9% (20/22), and 86.3% (19/22) at 6, 12 and 24 mo after the procedure, respectively. No shunt occlusion occurred during the follow-up period.

CONCLUSION: TIPS using stent-grafts combined with long bare stents can markedly increase the shunt patency rate. Double stent technique is both safe and effective for the treatment of portal hypertension with exceptionally challenging anatomy.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transhepatic intrahepatic portosystemic shunt; Portal hypertension; Stent-grafts; Interventional

同行评议者
李家平, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院; 田锦林, 副主任医师, 中国人民解放军第252医院介入血管外科

Deng XJ, Zhang HW, Sun XG, Duan SJ, Xie WH, Liu Q. Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3428-3432 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3428.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3428

摘要

目的: 评估覆膜支架联合长裸支架在经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)中的应用价值.

方法: 对南华大学附属南华医院2012-01/2015-01 22例肝硬化食管胃底静脉曲张患者采用覆膜支架联合长裸支架行TIPS治疗.

结果: TIPS治疗的技术成功率为100%, 术前门静脉压力43.25 cmH_2O±4.56 cmH_2O (1 cmH_2O = 0.098 kPa)降至23.78 cmH_2O±5.11 cmH_2O(t = 21.423, P<0.01). 造影见食管胃底曲张静脉消失, 术后患者肝功明显改善, 食管胃底静脉曲张程度明显减轻,无急性肝衰竭病例发生. 随访6-24 mo, 术后6、12、24 mo的累积分流道通畅率分别为95.4%(21/22)、90.9%(20/22)、86.3%(19/22). 无“盖帽”情况发生.

结论: 采用覆膜支架联合长裸支架套叠技术能明显提高分流道的通畅率, 为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了是一种安全、有效的治疗方法, 具有重要的临床应用价值.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经颈静脉肝内门腔分流术; 门脉高压症; 覆膜支架; 介入性

核心提示: 经颈静脉肝内门体分流术中, 应用覆膜支架联合长裸支架能明显提高分流道的通畅率, 降低“盖帽”的发生率、降低出血复发率, 为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了是一种安全、有效的治疗方法, 近期疗效比较满意.

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼. 覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3428-3432 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3428.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3428

0 引言

经颈静脉肝内门体分流术(transhepatic intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)作为治疗门静脉高压及其并发症的重要方法已在临床广泛应用, 并且疗效确切[1-4]. 国内现使用的Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 但在临床应用过程中, 存在支架塑形后容易与血管成角, 导致“盖帽”情况的发生. 虽然欧美国家使用 Viatorr 支架能很好解决以上问题[5]. 遗憾的是, 近期Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵. 南华大学附属南华医院2012-01/2015-01 22例肝硬化门脉高压患者采用覆膜支架联合长裸支架套叠技术行TIPS治疗取得成功及良好的效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2015-01, 南华大学附属南华医院22例门脉高压症患者采用TIPS治疗, 男18例、女4例, 年龄36-70岁, 中位年龄51岁. 18例经临床诊断为乙型肝炎肝硬化门静脉高压症, 其中15例临床表现为反复曲张静脉出血, 3例为难治性腹水; 2例临床诊断为酒精性肝硬化门静脉高压症, 反复曲张静脉出血. 2例经临床诊断为丙肝肝硬化门静脉高压症, 临床表现为反复曲张静脉出血. 所有患者术前常规行上腹部CT增强扫描, 终末期肝病评分(model for end-stage liver disease, MELD)<18分, 无肝内外胆管扩张.

1.2 方法

1.2.1 手术: 术前根据患者上腹部CT资料确定门静脉穿刺路线及分流道穿刺路线. 手术步骤如图1: (1)穿刺门静脉: 患者仰卧于DSA机床上, 局麻下经右侧颈静脉穿刺, 穿刺成功后先将5F导管送至肝静脉行肝静脉造影, 然后通过导管导丝交换技术送入Rups-100穿刺针经肝静脉穿刺门静脉, 穿刺成功后将导丝及猪尾巴导管送入门静脉系统, 行门静脉系统造影后测量门静脉压力, 使用TH胶(α-氰基丙烯酸正辛酯快速医用胶, 广州白云医用胶有限公司)栓塞曲张的胃冠状静脉, 再次测量门静脉压力; (2)扩张分流通道: 经导丝送入球囊导管(BARD, PTA球囊导管, 8 mm×6 cm), 并将球囊导管通过肝静脉与门静脉肝内的穿刺通道, 球囊到位后扩张穿刺通道, 并根据球囊扩张的压迹测量通道长度; (3)释放长裸支架: 送入ev3

研发前沿
TIPS能缓解肝硬化所致的门脉高压症, 长裸支架在不影响正常的血流, 能起到很好的支撑作用, 而覆膜支架能阻断胆汁向支架内漏出, 防止其术后再狭窄的发生, 两者的结合势必有利于晚期门脉高压性消化系出血的治疗.

相关报道
据国内外文献报道, TIPS术中使用双支架技术对改善门脉高压效果良好, 特别适合一些分流道成角较大的患者, 在降低术后分流道狭窄率等方面表现突出.

创新盘点
TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术能有效降低门静脉压, 控制并预防食管胃底静脉曲张破裂出血, 特别适合一些分流道成角较大的患者, 在降低术后分流道狭窄率等方面具有很好的创意.

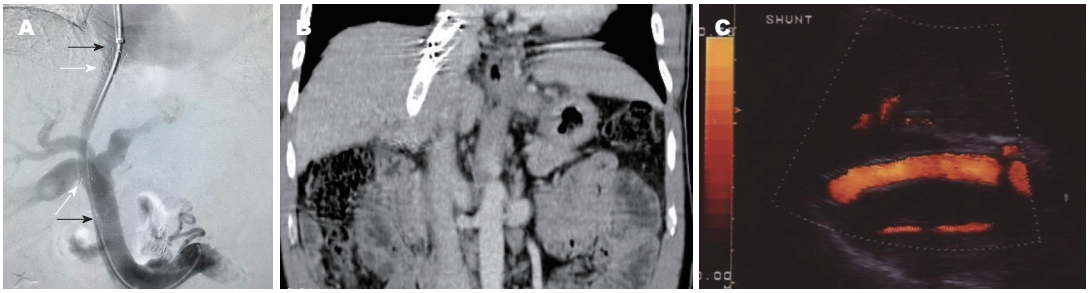


图 1 手术步骤. A: 支架植入后造影显示分流道通畅(白色箭头间为覆膜支架, 黑色箭头间为裸支架); B: 术后12 mo肝脏CT三维重建显示分流道通畅; C: 术后24 mo彩超复查显示分流道通畅.

长裸支架(直径8 mm, 长度100 mm)经肝静脉通过肝内分流通道进入门静脉, 并使支架近端充分覆盖肝静脉, 距下腔静脉±1 cm, 门静脉端支架达门静脉主干中段水平; (4)释放覆膜支架: 经导丝送入BARD血管覆膜支架(直径8 mm, 长度40-60 mm)于肝内门静脉与肝静脉分流通道内, 再次经留置入门静脉内导管注入造影剂造影, 观察分流道情况, 测量术后门静脉内压力; (5)术后加压包扎穿刺伤口, 按常规护肝等对症支持处理.

1.2.2 术后处理及随访: 为了防止支架内血栓形成, 术后常规抗凝治疗. 术后前3 d给予低分子量肝素钙5000 U/Q 12 h皮下注射, 后改为长期服用华法林钠片至少3 mo, 华法林钠片剂量根据凝血功能结果调整, 控制国际标准比2.0左右. 多参数监护仪监测生命体征24 h, 口服乳果糖通便, 预防肝性脑病. 术后每隔1-3 mo进行彩超或CT检查了解分流道通畅情况.

统计学处理 使用SPSS17.0软件包, 数据采用mean±SD表示, 对术前、术后门脉压力的改变采用配对t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

22例患者PTIPS均获得成功. 肝内分流道建立于门静脉右支与肝静脉之间18例, 门静脉左支与肝静脉之间4例, 术中共置入自膨式支架44枚(覆膜支架22枚, 裸支架22枚), 术后门静脉压力由术前43.25 cmH_2O±4.56 cmH_2O(1 cmH_2O = 0.098 kPa)降至23.78 cmH_2O±5.11 cmH_2O, 差异有统计学意义(t = 21.423, P<0.01). 胃冠状静脉栓塞后即刻门静脉造影可见食管胃底曲张静脉消失. 1 mo复查胃镜示静脉曲张缓解18例, 缓解率为81.8%, 静脉曲张消失者4例, 消失率为18.2%. 3例难治性腹水患者腹水症状消失. 随访6-24 mo, 术后6、12、24 mo的累积分流道通畅率分别为95.4%(21/22)、90.9%(20/22)、86.3%(19/22). 其中2例均为肝静脉端狭窄, 1例为门静脉端血栓形成. 1例患者再次置入直径8 mm, 长40 mm覆膜支架(BARD, 德国)1枚, 2例放弃再次治疗. 无“盖帽”情况发生.

3 讨论

TIPS在发展早期因采用单纯裸支架, 术后再狭窄率很高, 既往文献报道在50%以上[6]. 随着新型支架材料及覆膜技术的发展, 目前各TIPS相关指南均推荐使用覆膜支架[7]. 相关研究[8,9]也一致认为, 覆膜支架可有效的降低支架植入术后功能障碍的发生. 但国内现使用的Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 在临床应用过程中, 很多学者均发现存在一个较常见的问题: (1)Fluency支架径向支撑力好, 但柔顺性较差, 如果穿刺通道角度较大, 因为支架置入后容易“回直”, 导致支架与肝静脉端或门静脉端成角, 发生“盖帽”, 导致分流道闭塞[10]; (2)Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 如果过长的覆膜段进入门静脉也会影响肝脏门静脉血流灌注[11], 增加术后肝功能损害及肝性脑病的发生率. 虽然欧美国家使用的Viatorr支架能很好解决以上问题, 遗憾的是, 近期Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵, Viatorr支架采用经特殊降解处理的3层不同孔径的聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)覆膜, 可以完全阻断胆汁向支架内漏出, 也可起到阻止肝组织经支架网眼长入的作用, 同时有效的覆盖穿刺处的肝静脉也有助于防止其术后再狭窄的发生. Viatorr支架由二部分组成, 其主体为自膨式镍钛合金支架, 前段为2 cm裸支架用于门脉内放置, 后段则全程覆以PTFE膜,

应用要点
TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术, 特别适合一些分流道成角较大的患者以及急诊抢救无Viatorr支架时使用, 在将来TIPS治疗中有一定的应用前景.

覆膜部份与非覆膜部份透视下可见一环形金属环标志. 有临床观察[12]也发现Viatorr支架的不足之处, 一旦覆膜部分在肝静脉内形成“盖帽”, 再次纠正分流道较裸支架困难. 目前国内有部分单位应用双支架技术完成TIPS的近期疗效与Viatorr支架类似[13-15], 其技术主要分为两类, 第一种是在释放覆膜支架后, 再根据术中情况在覆膜支架的门静脉端或肝静脉端增加裸支架, 第二种是先释放裸支架, 再释放覆膜支架. 但我们在临床实践中发现, 因为Fluency支架硬度大于裸支架, 且裸支架位于覆膜支架内, 在部分穿刺通道角度较大患者中很难通过增加裸支架调整覆膜支架在门静脉端的角度. 而我们采用第二种方案, 先释放长裸支架, 然后再释放覆膜支架的办法, 较好的解决的上述问题, 与国内部分学者研究结果类似, 但我们的经验和体会是: (1)使用长裸支架, 支架要充分长, 使支架近端充分覆盖肝静脉, 距下腔静脉±1 cm左右, 门静脉端支架达门静脉主干中段水平, 可以最大程度的降低“盖帽”的发生, 本研究组随访至今无“盖帽”情况的发生; (2)裸支架释放后更有利于覆膜支架的定位及覆膜支架长度的选择, 因为裸支架释放后, 在肝静脉端及门静脉端可行成压迹, 使肝内分流通道的长度及位置在透视下变得可视, 更加精准; (3)长裸支架的使用, 减少了覆膜支架过多的进入下腔静脉或门静脉内, 降低了因为覆膜支架的阻塞而导致肝脏门静脉灌注减少以及下腔静脉阻塞的风险; (4)采用先释放裸支架再释放覆膜支架的办法, 可以使覆膜支架限制于裸支架内, 更有利于覆膜支架的“塑形”, 提高了分流道的分流效率; (5)就目前而言, 双支架技术支架的费用低于Viatorr支架, Viatorr支架的释放较复杂, 为两步释放法, 且支架长度的选择要求有精确的测量, 在急诊TIPS治疗时有一定的受限; (6)本技术能够降低再狭窄率, 但依然存在再狭窄, 其再狭窄的原因目前观察主要为裸支架端的血管内膜增生所致, 还需长期及大样本观察.

本组结果显示TIPS中, 应用覆膜支架联合长裸支架能明显提高分流道的通畅率, 降低“盖帽”的发生率、降低出血复发率, 为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了是一种安全、有效的治疗方法, 近期疗效比较满意, 由于本研究病例较少, 且随访时间较短, 有待于进一步扩大病例数进行深入研究, 远期疗效有待进一步随访观察.

■名词解释

Viatorr支架: 采用经特殊降解处理的3层不同孔径的聚四氟乙烯(PTFE)覆膜, 可以完全阻断胆汁向支架内漏出, 也可起到阻止肝组织经支架网眼长入的作用, 同时有效的覆盖穿刺处的肝静脉也有助于防止其术后再狭窄的发生.

4 参考文献

1 徐克, 腾皋军. Abrams介入放射学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 512-523
2 褚建国, 孙晓丽, 朴龙松, 黄鹤, 吕春燕, 徐家兴, 孙晓丽. 门静脉左支分流降低术后肝性脑病的临床研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 437
3 黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 张文华, 史小英, 王平, 汤敏, 谭斓, 谢永祥, 赵睿婷. TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3275-3280
4 邓小军, 张宏文, 彭秀达, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼. 经皮经肝穿刺肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞治疗食管胃底静脉曲张. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1858-1862
5 Mermuys K, Maleux G, Heye S, Lombaerts R, Nevens F. Use of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in children: initial clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 Suppl 2: S192-S196 [PMID: 18183459 DOI: 10.1007/s00270-007-9262-8]
6 Merli M, Salerno F, Riggio O, de Franchis R, Fiaccadori F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology* 1998; 27: 48-53 [PMID: 9425916 DOI: 10.1002/hep.510270109]
7 Merriman RB, Tran TT. AASLD practice guidelines: The past, the present, and the future. *Hepatology* 2016; 63: 31-34 [PMID: 26565582 DOI: 10.1002/hep.28345]
8 Wu X, Ding W, Cao J, Fan X, Li J. Clinical outcome using the fluency stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension. *Am Surg* 2013; 79: 305-312 [PMID: 23461959]
9 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-633
10 肖江强, 诸葛宇征. 经颈静脉肝内门体分流术研究进展及其在肝硬化门静脉高压治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 234-237
11 吴晶晶, 李迎春, 孙勇, 普福顺, 罗家滨. TIPS术后肝脏灌注指标的变化及临床意义. 中国临床医学影像杂志 2015; 26: 217-219
12 李常青, 李洪璐, 郭江, 魏建, 赵冬, 蔡亮, 段又佳, 罗燕. 双支架技术在TIPS治疗中的临床应用研究. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 50-54
13 Zhao JB, 李彦豪, Kolbeck KJ, Frederick SK, John AK, Robert EB, Bryan DP. 覆膜支架在经颈静脉门腔分流术中的应用. 中华放射学杂志 2008; 42: 830-834
14 赵剑波, 陈 勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流

同行评价

肝硬化门脉高压性消化系出血属临床难治性、急重症疾病, 作者在TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术有一定创新性, 而且有效, 值得报道.

道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-33

15 王昌明, 李选, 傅军, 栾景源, 李天润, 赵军, 董国祥. 肝实质段覆膜支架精确覆盖技术在经颈静脉肝内门体分流术中的应用. 北京大学学报(医学版) 2014; 46: 165-168

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i22.3433

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): 3433-3438
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

大肠息肉切除术后复发的相关高危因素

蒋元烨, 田继云, 曹 勤

蒋元烨, 田继云, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

蒋元烨, 主治医师, 主要从事消化内镜及脂肪肝方向的研究.

基金项目: 上海中医药大学附属普陀医院重点学科基金资助项目, No. 2013XK150I.

作者贡献分布: 蒋元烨与田继云对此文献贡献均等; 曹勤审校.

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科.
caoqin434@sina.com
电话: 021-22233632

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps

Yuan-Ye Jiang, Ji-Yun Tian, Qin Cao

Yuan-Ye Jiang, Ji-Yun Tian, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Key Discipline Fund of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2013XK150I.

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. caoqin434@sina.com

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the high risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps.

METHODS: A retrospective analysis was performed of patients who underwent endoscopic resection of colorectal polyps more than twice from January 2012 to December 2015 at Shanghai Putuo District Central Hospital to identify the high risk factors for recurrence.

RESULTS: A total of 54 patients was included. Univariate analysis showed that male gender, old age, low intestinal cleaning degree, adenomatous polyps, polyps < 1 cm, APC electric cauterization combined with high frequency electrocoagulation, and multiple polyps were risk factors for postoperative recurrence of colorectal polyps. Multivariate analysis showed that only age was an independent risk factor for postoperative recurrence of colorectal polyps.

CONCLUSION: Age, gender, polyp number, polyp pathology, and intestinal cleanliness are risk factors for postoperative recurrence of colorectal polyps. Insufficient bowel preparation and smaller polyps will increase the rate of missed diagnosis and increase the risk of postoperative recurrence.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Recurrence; High risk factors; Retrospective analysis

Jiang YY, Tian JY, Cao Q. High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps. Shijie

■背景资料
大肠息肉, 尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变. 随着内镜治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但大肠息肉术后复发的发病率也在不断增加, 且目前国内外对大肠息肉复发相关高危因素并没有统一认识, 了解其复发相关高危因素, 对于防治大肠息肉复发具有重要意义.

■同行评议者
陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

研发前沿
目前国内外对大肠息肉复发相关高危因素并没有统一认识, 也尚无统一的息肉术后随访策略, 如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化随访策略及方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务.

Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3433-3438 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3433.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3433

摘要

目的: 探讨大肠息肉切除术后复发的相关高危因素.

方法: 回顾性分析2012-01/2015-12于上海市普陀区中心医院行2次以上大肠息肉切除术的患者, 探讨大肠息肉内镜下治疗后复发的相关高危因素.

结果: 2012-01/2015-12上海市普陀区中心医院行2次以上内镜下大肠息肉切除术的患者总共54例. 在单因素分析中, 男性大肠息肉患者术后复发率高于女性; 随着年龄的增长, 大肠息肉的复发率也逐渐增高; 肠道清洁度越高, 越不易复发; 腺瘤性较非腺瘤性息肉更易复发; <1 cm的息肉最易复发, 1-2 cm的息肉最不易复发; 氩离子凝固术(argon plasma coagulabor, APC)电灼术后的大肠息肉最不易复发, APC电灼+高频电凝切除术后的大肠息肉最易复发; 多发息肉较单发息肉更易复发. 在多因素分析中仅有年龄是大肠息肉术后复发的独立危险因素.

结论: 年龄、性别、息肉个数、息肉病理类型、肠道清洁度均是大肠息肉切除术后复发的高危因素, 而肠道准备不充分、息肉较小则会增加漏诊率, 大肠息肉手术方式由于样本量较小则不能完全阐明其是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠息肉; 切除术后; 相关高危因素; 回顾性分析

核心提示: 大肠息肉目前最常见的治疗方式就是内镜下治疗, 但是其术后复发率较高. 本文回顾性分析2012-01/2015-12于上海市普陀区中心医院行2次以上大肠息肉切除术患者的临床资料, 探讨大肠息肉内镜下治疗后复发的相关高危因素, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作提供指导.

蒋元烨, 田继云, 曹勤. 大肠息肉切除术后复发的相关高危因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3433-3438 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3433.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3433

0 引言

大肠息肉是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, **是结肠发病率最高的良性肿瘤. 大肠息肉最普遍的治疗方式即内镜下息肉摘除术, 随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜**下治疗结肠息肉的方法也越来越多, **氩离子凝固术(argon plasma coagulabor, APC)、内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等技术的应用, 使得大肠息肉**及部分早期病变在内镜下可得到根除, **避免了**外科手术, **具有创伤小、安全可靠的特点. 但切**除后的息肉复发率较高, **且仍具有恶变的危险.** 目前国内外对大肠息肉复发的定义存在一定争议, **现在临床上所指的复发多系大肠息肉患**者行内镜下切除或治疗后并明确上一次息肉切除术时已经将所有息肉切除, **其后再次行肠**镜检查发现大肠息肉. **国外研究报道, 直肠腺瘤**摘除后**3-5年内的复发率在20%-50%**[1,2]. 国内有研究[3]报道, **1年内累计复发率为38.1%, 2年内**累计复发率为**78.2%. 结肠息肉术后1年、3年**具有恶变倾向的息肉发病率为**2.5%、31.0%**[4], Rosa等[5]研究发现首次内镜下腺瘤切除术后第**8年腺瘤复发率达到高峰, 而继续随访发现此后**复发率逐年降低. **国内关于腺瘤性息肉复发的**大规模研究较少, **国内一项多中心研究**[6]发现, 腺瘤切除后复发高峰主要集中在第**1年, 第1年**的随访特别重要, **这与国外的研究结果有差异.**

随着大肠息肉术后复发患者的发病率不断增加, **了解其复发的高危因素, 对于防治大**肠息肉复发具有重要意义. **以往研究发现大肠**息肉复发相关因素复杂, **且目前国内外对大肠**息肉复发相关高危因素并没有统一认识, **本研**究回顾性分析了上海中医药大学附属普陀医院**2012-01/2015-12 4年期间共计54例大肠息肉**内镜下切除术后复发患者的临床资料, **以进一**步了解大肠息肉术后复发相关高危因素, **现报**道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2015-12于上海中医药大学附属普陀医院住院部行**2次以上大肠息肉内**镜下切除术的所有患者共计**54例. 病例诊断**

标准: 大肠息肉患者行内镜下切除或治疗后并明确上一次息肉切除术时已经将所有息肉切除, 其后再次行肠镜检查发现大肠息肉者. 病例纳入标准: (1)术前肠镜明确诊断为大肠息肉并行内镜下切除或治疗, 术前患者肠道准备充分, 由经验丰富的副高以上职称的内镜医生仔细操作, 确保无遗漏; (2)每次肠镜检查均为全结肠检查且临床资料完整; (3)初次行大肠息肉切除或治疗后复查肠镜再次发现大肠息肉者. 病例剔除标准: (1)病史资料不全者; (2)合并血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病者; (3)年龄<18岁; (4)家族性息肉病; (5)炎症性肠病如溃疡性结肠炎(ulcerative colortis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD); (6)初次行大肠息肉切除或治疗后未再复查肠镜者. 本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意.

1.2 方法 结肠镜为OLMPUS CF-H260AI系列, 高频电切器为ERBE系列. 首次常规行全结肠镜检查时, 若发现息肉则需明确息肉所在部位、数目及基底部特征, 测量息肉最大直径, 钳取息肉组织行病理检查明确息肉性质, 待性质明确后需再次行肠镜完成高频电凝切除术. 切除的息肉组织需再次送病理确认诊断, 当2次病理结果有差别时, 以切除后的组织结果为准. 大部分有蒂腺瘤可一次完整切除, 亚蒂、无蒂或直径较大的腺瘤则需多次分块切除, 电切术后确保切除完全, 切缘无残留.

统计学处理 采用统计学软件SPSS19.0行统计分析, 对检测人群各项参数指标进行描述分析, 进行正态检验及方差齐性检验, 非正态分布变量取自然对数正态化后进行分析; 计量资料符合正态分布的用mean±SD表示, 正态数据组间比较采用独立样本*t*检验; 单因素和多因素分析采用COX比例分析复发模型; 统计结果以$P<0.05$表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 其中性别: 男性31例(57.41%), 女23例(42.59%), 患者平均年龄62.39岁(47-76岁); 平均间隔时间: 12.63 mo; 手术史: 有胆囊切除手术史4例, 结肠癌手术史2例; 合并症: 合并有高血压病24例、2型糖尿病8例、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染5例, 其他疾病32例; 肠道清洁度: Ⅰ级23例, Ⅱ级66例, Ⅲ级22例; 息肉形态: 亚蒂息肉9例, 长蒂息肉5例, 其他均为广基息肉; 息肉病理: 管状腺瘤33例, 管状绒毛状腺瘤32例, 低级别上皮内瘤变39例, 不典型增生轻度4例, 不典型增生中度4例, 炎性增生16例, 息肉样增生22例, 高级别内皮瘤变1例. 手术方式: 摘除6例, APC治疗16例, 电凝切除术7例, APC+电凝切除术13例, EMR+ESD2例; 息肉大小: <1 cm息肉140个, 1-2 cm息肉14个, >2 cm息肉2个; 住院次数: 2次入院患者42例, 3次入院患者9例, 4次入院患者2例, 5次入院患者1例. 单发息肉10例, 多发息肉44例.

2.2 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的COX模型分析 从表1我们可以得出结论, 在大肠息肉切除术后复发相关高危因素的多因素分析中, 只有年龄是独立危险因素$P<0.01$, 差异具有统计学意义.

2.3 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的单因素分析 从图1A我们可以得出结论, 男性大肠息肉患者术后复发率高于女性, 这与文献报道是符合的. 随着年龄的增长, 大肠息肉的复发率也逐渐增高, 这与文献报道也是符合的(图1B). 肠道清洁度越高, 越不易复发, 这可能与大肠息肉诊治疗过程中存在一定程度的漏诊率相关, 近几年大量的国外文献报道结肠镜检查时漏诊的息肉约为12%-47%[7,8]. 肠道准备越不充分, 所谓的再发则越有可能是上次手术时的漏诊(图1C). 腺瘤性较非腺瘤性息肉更易复发, 这与文献报道也是符合的(图1D). <1 cm的息肉最易复发, 1-2 cm的息肉最不易复发, 这可能也与大肠息肉诊过程中存在一定程度的漏诊率相关, van Rijn等[9]通过6项研究共465例患者的Meta分析发现息肉的总体漏诊率为22%, 对于直径≥10 mm的腺瘤性息肉, 漏诊率约为2.1%, 5-10 mm的腺瘤漏诊率可达到13%, 当腺瘤的直径≤5 mm时, 漏诊的息肉可达到26%(图1E). APC电灼术后的大肠息肉最不易复发, APC电灼+高频电凝切除术后的大肠息肉最易复发. 这可能与EMR或ESD样本量较少, 只有2例有关. 所以并不能完全阐明手术方式是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素(图1F). 单发息肉最不易复发, 同时有多

相关报道
大肠息肉的复发过程复杂, 受到多种因素的影响, 目前关于复发的原因及机制尚不十分明确, 据文献报道, 大肠息肉复发可能与地理位置、生活习惯、饮食因素、性别、年龄、吸烟、饮酒、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、遗传因素等有关.

应用要点

大肠息肉切除术后复发率较高，且仍具有恶变的危险. 本文对大肠息肉切除术后复发相关高危因素进行了回顾性分析，对临床工作具有一定的指导意义.

表 1 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的COX模型分析

属性	RR值	95%CI	P值
性别	1.341	0.597–3.013	0.477
年龄<55岁	0.162	0.046–0.568	0.005
年龄55–64岁	0.536	0.239–1.201	0.130
肠道清洁度Ⅰ级[1]	0.448	0.128–1.571	0.210
肠道清洁度Ⅱ级[1]	1.117	0.399–3.129	0.833
高频电凝切除[2]	0.885	0.138–5.674	0.898
APC电灼[2]	0.406	0.061–2.684	0.349
APC电灼+高频电凝切除[2]	1.178	0.167–8.321	0.870
息肉个数	0.986	0.833–1.167	0.868
息肉(<1 cm)[3]	1.391	0.302–6.405	0.672
息肉(1–2 cm)[3]	0.510	0.119–2.186	0.364
腺瘤[4]	1.218	0.410–3.148	0.684
非腺瘤[4]	0.545	0.162–1.831	0.326
单部位息肉[5]	0.554	0.146–2.108	0.386
两部位息肉[5]	1.424	0.392–5.182	0.591

[1]对照肠道清洁度III级; [2]对照EMR或ESD; [3]对照息肉≥2 cm; [4]对照两型都有; [5]对照多部位息肉.

个息肉者较易复发, 这与文献报道也是符合的(图1G).

3 讨论

大肠息肉尤其是大肠腺瘤性息肉是目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)公认的癌前病变. 其发展过程大致经过增生性腺瘤-管状腺瘤-绒毛状腺瘤-早期癌-浸润癌这一途径. 80%的大肠癌被认为由腺瘤样息肉衍变而来, 内镜检查及早发现腺瘤并给予相应处理可切断由腺瘤向癌发展的序贯过程, 可使大肠癌发生的风险降低76%-90%[10,11]. 本文回顾性分析了2012-01/2015-12 4年期间上海中医药大学附属普陀医院消化内科住院患者中共有54例大肠息肉切除术后再次复发的患者, 从以上数据中我们可以得出年龄、性别、息肉个数、息肉病理类型、肠道清洁度均是大肠息肉切除术后复发的高危因素, 这些都是与既往的文献报道相符合. 而肠道准备不充分、息肉较小则会增加漏诊率, 因此, 充分的肠道准备可通过降低漏诊率而降低息肉恶化风险. 由于样本量较少, 所以并不能完全阐明手术方式是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素. 另有Huang等[12]研究发现阿托伐他汀通过甲羟戊酸和异戊二烯化通路能诱导体外细胞凋亡. 阿托伐他汀虽然不能有效的防止小鼠模型息肉形成, 但能有效地减缓裸鼠模型肿瘤的生长, 降低的肿瘤的生长可以说明增加的细胞凋亡. 部分研究发现结直肠腺瘤患者的肠道黏膜处于持续性慢性炎症状态, 故非甾体类抗炎药的应用可能在预防患者术后复发中发挥一定的作用[13], 而本研究中患者资料中并未详细统计分析是否有服用阿司匹林、阿托伐他汀等特殊药物及其他保健品史, 因此无法做出相关分析. 既往有许多研究将胆囊疾病史尤其是有胆囊切除史作为大肠息肉发生的危险因素, 国外曾有学者对胆系疾病与大肠息肉进行荟萃分析报道[14], 42543例结肠腺瘤患者中, 28281例患者中有胆系疾病或曾行胆囊切除术, 而在本研究中, 有胆囊切除手术史者仅4例, 样本量太少, 故未进行单独分析. 目前也有研究认为*H. pylori*感染与大肠息肉的发生具有相关性, Selgrad等[15]研究发现, 大肠息肉患病率在*H. pylori*感染组占63.4%, 而且*H. pylori*感染多发生在增生性息肉和低级别上皮内瘤变腺瘤患者中, *H. pylori*是大肠肿瘤发展的危险因素[15,16], 而在本研究中, 合并*H. pylori*感染者仅5例, 样本量太少, 故也未进行单独分析. 因此, 多中心大样本量的临床资料的统计, 对于我们进一步明确国人大肠息肉切除术后复发的高危因素, 从而可以更好的开展针对性的治疗预防随访策略具有重要意义.

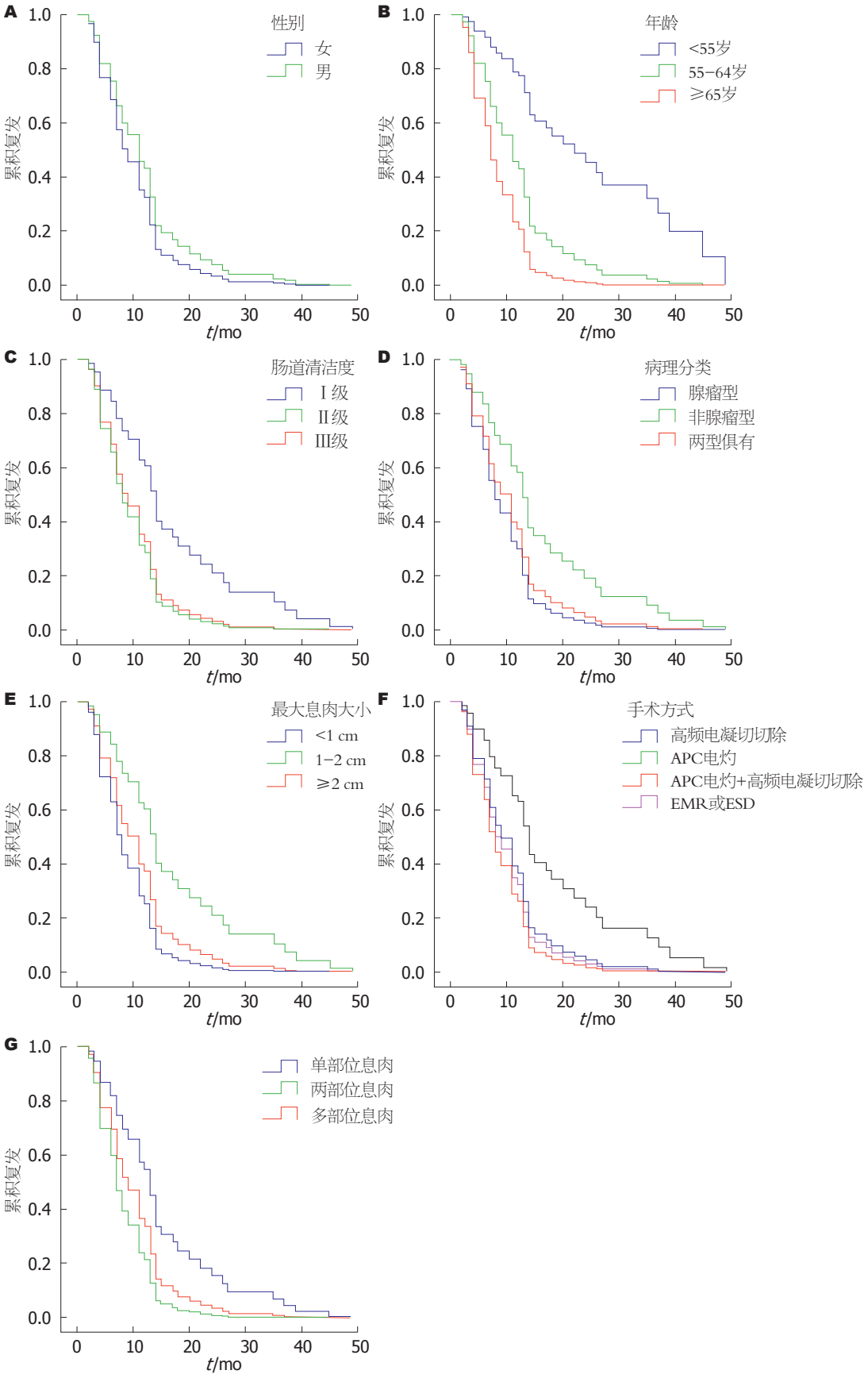


图 1　研究曲线图. A: 性别影响复发曲线; B: 年龄影响复发曲线; C: 肠道清洁度影响复发曲线; D: 病理分类影响复发曲线; E: 息肉大小影响复发曲线; F: 手术方式影响复发曲线; G: 发病部位影响复发曲线.

名词解释

复发性大肠息肉: 目前国内外对大肠息肉复发的定义存在一定争议, 现在临床上所指的复发多系大肠息肉患者行内镜下切除或治疗后并明确上一次息肉切除术时已经将所有息肉切除, 其后再次行肠镜检查发现大肠息肉.

同行评价

本文资料详实, 论述充分, 可读性较好, 有一定的临床使用价值.

4 参考文献

1 Massari LP, Kastelan M, Gruber F. Epidermal malignant tumors: pathogenesis, influence of UV light and apoptosis. *Coll Antropol* 2007; 31 Suppl 1: 83-85 [PMID: 17469758]

2 Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]

3 王俊, 刘希双, 王光兰, 戴素梅, 张黎明. 结肠息肉病理分析及电切后复发情况.中国内镜杂志 2013; 19: 645-648

4 Kim JB, Han DS, Lee HL, Kim JP, Jeon YC, Sohn JH, Hahm JS. [The recurrence rate of colon polyp after polypectomy and the interval of surveillance colonoscopy: predictors of early development of advanced polyp]. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 77-83 [PMID: 15329518]

5 Rosa I, Fidalgo P, Soares J, Vinga S, Oliveira C, Silva JP, Ferro SM, Chaves P, Oliveira AG, Leitão CN. Adenoma incidence decreases under the effect of polypectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1243-1248 [PMID: 22468088 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1243]

6 Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]

7 Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446 DOI: 10.1055/s-2007-995618]

8 Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008; 57: 1406-1412 [PMID: 18523025 DOI: 10.1136/gut.2007.137984]

9 van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350 [PMID: 16454841 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00390.x]

10 Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, Rozen P, Burt RW, Waye JD, Kronborg O, O'Brien MJ, Bishop DT, Kurtz RC. Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. WHO Collaborating Center for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 7-10 [PMID: 7704928]

11 Cappell MS. Reducing the incidence and mortality of colon cancer: mass screening and colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 129-160, vii-viii [PMID: 18313544 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.12.003]

12 Huang EH, Johnson LA, Eaton K, Hynes MJ, Carpentino JE, Higgins PD. Atorvastatin induces apoptosis in vitro and slows growth of tumor xenografts but not polyp formation in MIN mice. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3086-3094 [PMID: 20186482 DOI: 10.1007/s10620-010-1157-x]

13 许春伟, 王鲁平, 葛畅. MGMT基因甲基化状态在结直肠锯齿状病变中的表达及意义. 中国医药导报 2014; 11: 11-16, 封3

14 Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36: 2202-2209 [PMID: 22562454 DOI: 10.1007/s00268-012-1646-5]

15 Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701 DOI: 10.1002/ijc.28758]

16 Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、**作者**和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化**和品牌化方**向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月8日; 24(22): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

符兆英 教授
延安大学分子生物学和免疫学研究所

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院省肿瘤研究所

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

霍丽娟 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李增山 教授
中国人民解放军第四军医大学病理学教研室

李兆申 教授
上海长海医院消化科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

李子禹 教授
北京大学肿瘤医院肿瘤外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

刘旭东 副主任医师
广西中医学院附属瑞康医院肝病科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

彭利 教授
河北医科大学第四医院肝胆外科

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦雪 教授
广西医科大学第一附属医院检验科

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

曲春枫 教授
中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

田华 副研究员
上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所

涂相林 主任医师
中山大学附属第一医院

颜兵 主治医师
中国人民解放军总医院海南分院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 8 月 18 日　第 24 卷　第 23 期　(Volume 24 Number 23)



23/2016

ISSN 1009-3079
23>
9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年八月十八日 第二十四卷 第二十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
荚卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
.
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长淼教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学
陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年8月18日 第24卷 第23期 (总第535期)

述评

3439 乙型肝炎母婴阻断策略

孙维会, 赵尚飞, 赵波, 辛永宁

3445 胆管消失综合征的再认识

陈芳, 涂相林

3454 肠肝轴-肝病防治中的重要目标

张真玲, 段志军

3461 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状

王卫东, 林杰

3468 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药

雷招宝

基础研究

3476 miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制

庄伟

3482 獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用

卫双连, 汪杰, 李德民

3488 自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀

临床研究

3495 HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义

梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳

文献综述

3502 中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展

陈璇, 唐志鹏

研究快报

3508 按部选穴针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉

临床经验

3517 替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍

3523 非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化

颜展, 陈飞群

3529 新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响

宋健, 李静, 郑惠

3533 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3453 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3484 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3481 《世界华人消化杂志》栏目设置
3494 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3501 《世界华人消化杂志》正文要求
3528 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3516 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云南大道553号, 丰城市人民医院药剂科. 从事医院药学工作36年, 有药品管理、药品调剂、药物制剂、临床药学、药事管理等多学科的专业历练. 现主要从事药品不良反应监测与临床合理用药工作. 1986年至今共在《中国医院药学杂志》、《中国新药杂志》、《药物不良反应杂志》等国内知名药学期刊发表论文355篇, 主编药学专著2部, 主持和指导医院年轻医务人员开展科研课题十余项, 获得科技进步奖3项. 现主要研究领域“质子泵抑制剂的不良反应及其临床合理用药”. 目前是《药物不良反应杂志》和《世界华人消化杂志》编委. 为医院培养更多的年轻药学专业人才是其毕生追求.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-08-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 23 August 18, 2016

EDITORIAL

3439 Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B

Sun WH, Zhao SF, Zhao B, Xin YN

3445 Revaluation of vanishing bile duct syndrome

Chen F, Tu XL

3454 Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases

Zhang ZL, Duan ZJ

3461 Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status

Wang WD, Lin J

3468 Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors

Lei ZB

BASIC RESEARCH

3476 MiR-155-5p inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4

Zhuang W

3482 Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage

Wei SL, Wang J, Li DM

3488 Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice

Xu RR, Wu YY, Zhou L, Wang BM, Zheng RX

CLINICAL RESEARCH

3495 Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma

Liang XY, Li Y, Ma YQ, Zhang ZM, He YL

REVIEW

3502 Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia

Chen X, Tang ZP

RAPID COMMUNICATION

3508 Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesis

Chen XL, Liu L, Wen QQ, Li P, Wang Y, Wei XR, Yue ZH

CLINICAL PRACTICE

3517 Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

Shen ML, Xu HT, Ju HF, Xian JC, Yang XZ

3523 Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD

Yan Z, Chen FQ

3529 Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases

Song J, Li J, Zheng H

3533 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver

Zhang YF, Zhao ZF, Li ZH, Qi HB, Guo SQ, Zhu CY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 23 August 18, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3439

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3439-3444
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

乙型肝炎母婴阻断策略

孙维会, 赵尚飞, 赵 波, 辛永宁

孙维会, 赵波, 青岛市城阳人民医院感染性疾病科 山东省青岛市 266108

赵尚飞, 青岛大学医学院 山东省青岛市 266008

辛永宁, 青岛市市立医院消化科 山东省青岛市 266001

孙维会, 副教授, 副主任医师, 主要从事传染病临床与教学研究.

基金项目: 青岛市城阳区科技局计划基金资助项目, No. 2013016.

作者贡献分布: 本文由孙维会、赵尚飞及赵波完成; 辛永宁负责审校.

通讯作者: 孙维会, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 266108, 山东省青岛市城阳区长城路600号, 青岛市城阳人民医院感染性疾病科. sunty2009@126.com
电话: 0532-80657102

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-04-29
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-18

Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B

Wei-Hui Sun, Shang-Fei Zhao, Bo Zhao, Yong-Ning Xin

Wei-Hui Sun, Bo Zhao, Department of Infectious Diseases, Qingdao Chengyang District People's Hospital, Qingdao 266108, Shandong Province, China

Shang-Fei Zhao, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266008, Shandong Province, China

Yong-Ning Xin, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266001, Shandong Province, China

Supported by: Fund of Science and Technology Bureau of Chengyang District of Qingdao, No. 2013016.

Correspondence to: Wei-Hui Sun, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Qingdao Chengyang District People's Hospital, 600 Changcheng Road, Chengyang District, Qingdao 266108, Shandong Province, China. sunty2009@126.com

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-04-29
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-18

Abstract

Mother-to-child transmission is the main way of hepatitis B virus (HBV) infection. Thus, blocking mother-to-child transmission is an important means to control the epidemic of HBV. However, the management of pregnant women with HBV still has many problems, such as the lack of uniform guidelines on the treatment. Although passive-active immunoprophylaxis, including hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B virus vaccine, is widely used at birth to interrupt HBV transmission, mother-to-child transmission of HBV still occurs in some infants. In recent years nucleoside analog has been widely used in clinical practice. This paper summarizes and analyzes a variety of programs of blocking mother-to-child transmission, aiming to make strategies to prevent mother-to-child transmission of HBV more standardized and effective.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Mother-to-child transmission; Antiviral agents

Sun WH, Zhao SF, Zhao B, Xin YN. Strategies to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3439-3444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3439.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3439

背景资料
目前对新生儿采用乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)和乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)的主-被动免疫措施是预防乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)母婴传播的有效措施. 但即使采取了上述联合免疫策略, HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有部分感染HBV. 核苷类药物阻断HBV母婴传播也逐步应用于临床.

同行评议者
陈小勇, 主任医师, 兰州市第二人民医院肝病科; 程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科

研发前沿
对新生儿采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施已广泛应用于预防HBV母婴传播, 但是HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有部分感染HBV. 联合免疫与抗乙型肝炎病毒药物联合可更有效阻断乙型肝炎母婴传播.

摘要

母婴传播是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的主要传播方式, 阻断母婴传播是控制乙型肝炎流行的重要手段. 然而目前妊娠期乙型肝炎管理尚存在诸多问题, 如缺乏有关母婴乙型肝炎诊治的统一指南策略等. 尽管目前我国对新生儿采取注射乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗的主-被动联合免疫来阻断母婴传播, 但仍有新生儿感染HBV. 近年来随着抗HBV药物的使用, 人们积累了核苷类药物阻断乙型肝炎母婴传播的成功经验. 本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 旨在使母婴传播的阻断策略更加规范有效.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 母婴传播; 抗病毒药物

核心提示: 母婴传播是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的主要传播方式, 阻断母婴传播是控制乙型肝炎流行的重要手段. 本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 旨在使HBV母婴传播的阻断策略更加规范有效.

孙维会, 赵尚飞, 赵波, 辛永宁. 乙型肝炎母婴阻断策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3439-3444 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3439.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3439

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球最常见的传染病之一, 在全世界3.5亿感染HBV的患者中, 每年约有100万人因HBV导致的肝衰竭、肝硬化及肝癌而死亡[1,2]. 其中, 女性感染者约为1.5-1.7亿, 约5%的妊娠女性为慢性HBV感染者[3,4]. 在我国, 现有约9300万慢性HBV感染者, 其中约2000万为慢性乙型肝炎患者[5]. 母婴传播是HBV感染的主要途径, 由于婴幼儿时期HBV感染常易形成慢性感染, 因此做好妊娠期HBV感染的预防与管理对于阻断HBV母婴传播、降低慢性感染率至关重要[6-9]. 随着我国放开二胎政策, 将有许多HBV携带的育龄女性有生育需求, 这些育龄女性构成围产期传播的病毒库, 可能会增加HBV传播的风险. 然而目前妊娠期乙型肝炎管理尚存在诸多问题, 如缺乏有关母婴乙型肝炎诊治的统一指南策略, 缺乏大量的临床随机试验数据评估妊娠期抗病毒治疗的安全性与有效性等. 在采取联合免疫以前, HBeAg阳性母亲生产的婴儿高达80%-90%将成为慢性HBV感染[10,11]. 随着乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)的使用, 母婴传播的几率逐年降低. 目前, 对新生儿采用HepB和乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)的主-被动免疫措施已广泛应用于临床, 是预防HBV母婴传播最为安全有效的措施. 但是, 即使采取了上述联合免疫策略, HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有5%-15%感染HBV[12,13]. 近年来随着抗乙型肝炎病毒药物的临床使用, 人们逐渐积累了核苷类药物用于阻断HBV母婴传播的成功经验, 实现完全HBV母婴阻断的目标已近实现.

相关报道
目前国内外研究一般建议在妊娠中、晚期使用抗病毒药物进行抗病毒治疗, 但也有部分学者建议将抗病毒时间提前, 可于妊娠12 wk给予抗病毒治疗, 但是由于目前缺乏大样本量数据, 故有效及安全性有待进一步确定.

1 免疫阻断HBV母婴传播策略

1.1 HBV产前准备及筛查 健康宣教是育龄期HBsAg阳性妇女能否成功阻断母婴垂直感染的关键. 对于备孕或已怀孕女性进行乙型肝炎有关科普知识宣教, 内容需包括疾病分期、自然病史、血清学标志物含义、传播感染及病情加重风险等[14]. 此外, 医生还应向患者解释在早孕期和晚孕期使用抗病毒药物治疗的可能性、药物选择问题、预防措施及母乳喂养的利弊, 与孕妇协商合理的分娩方式, 并制定计划, 提高依从性. 在围产期阶段, 应确切落实母亲治疗随访时间表及婴儿疫苗接种计划. 产后阶段需解决产妇产后继续治疗与病情复发及婴儿感染情况监测的问题. 美国预防医学工作组(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)在2004年明确提出, 强烈推荐孕妇在首次产检时接受HBV产前筛查. 中华医学会妇产科学分会产科学组于2015年制定的《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》明确指出, 所有孕妇均需产前筛查乙型肝炎血清学标志物[15]. 慢性HBV感染妇女计划妊娠前, 首先应由专业医师评估其肝脏的功能: 若肝功能始终正常, 可正常妊娠; 若肝功能异常, 经治疗恢复正常, 且停药6 mo以上复查肝功仍正常者, 则可妊娠. 另外, 孕前及产前检查HBeAg和HBV DNA载量来判断母婴传播的风险. 出于HBV母婴传播风险的考虑, HBV感染的妇女孕期尽量避免行产科有创操作及检查[16].

1.2 新生儿联合免疫策略 若不采取任何干预措施, HBsAg阳性孕妇生产的新生儿约40%-90%感染HBV, 发展为慢性HBV感染的风险为90%[17,18]. 采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施可有效阻断HBV的母婴传播. 如果对HBsAg、HBeAg阳性孕妇的新生儿在出生后24 h内接种HepB和HBIG, 阻断HBV母婴传播的概率可达85%-95%; 对HBsAg阳性、HBeAg阴性孕妇的新生儿保护率为98%-100%[19-22]. 2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》针对HBV母婴传播的阻断策略, 建议对HBsAg阳性产妇的新生儿同时接种HepB和HBIG[4,5]. 我国目前已开展孕妇产前HBsAg筛查的地区或医院, 对HBsAg阳性孕妇的新生儿多按照该建议进行接种.

中华医学会妇产科学分会产科学组制定的《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》建议早产儿[15]: 若出生体质量≥2000 g, 可无需特别处理; 若体质量<2000 g, 应等体质量达2000 g后, 给予注射第1针乙型肝炎疫苗, 然后1-2 mo后再按0、1、6 mo 3针方案执行. 孕妇HBsAg阴性时, 若早产儿身体状况良好, 则按上述处理; 若健康状况不好, 应先治疗相关疾病后再给予疫苗注射. 孕妇HBsAg阳性时, 无论早产儿健康状况如何, 应在12 h内给予注射1针HBIG, 然后分别在出生后24 h内、3-4 wk、2-3 mo、6-7 mo给予注射乙型肝炎疫苗, 并密切随访. 当其他家庭成员HBsAg阳性时, 如果新生儿与其密切接触, 就必须注射HBIG, 如果不密切接触, 可不必注射.

2 抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略

2.1 抗病毒药物阻断HBV母婴传播的时机选择 根据感染HBV的孕妇情况制定不同的治疗策略. 区分孕妇是HBsAg、HBeAg和HBV DNA阳性的HBV感染者, 抑或是HBsAg阳性、HBeAg和HBV DNA阴性的孕妇; 还要区别孕妇是慢性乙型肝炎患者(肝炎发作), 抑或是慢性HBV感染和非活动性HBsAg携带者. 对于病毒携带的孕妇, 还要区别是高病毒载量, 亦或是低病毒载量的携带者.

2.1.1 慢性乙型肝炎孕妇: 2015年《慢性乙型肝炎防治指南》提出妊娠期间乙型肝炎发作的孕妇, 应该及时进行抗病毒治疗, 而不是需要观察或评价风险[5]. 及时的抗病毒治疗, 可以降低新生儿HBV感染的风险, 还可以避免由于肝炎发作出现肝功能衰竭从而对孕妇造成危险[23]. 抗病毒药物可选择替比夫定或替诺福韦, 治疗时间及停药同一般的慢性乙型肝炎患者[24]. 从药物的可及性及成本效益而言, 目前国内报道文献使用主要是替比夫定. 因为替诺福韦目前在我国刚刚上市, 在许多省份尚未进入或正在进入招标目录, 加之价格高, 目前在中国远未普及应用.

2.1.2 慢性HBV感染孕妇: 如果HBeAg阳性且为高病毒载量, 尽管孕妇没有肝炎发作, 但其所产新生儿联合免疫阻断失败率较高[25-27]. 因此, 在妊娠中、晚期应该进行抗病毒治疗, 目的主要是为了降低新生儿HBV的感染. 对于病毒载量的要求, 亚太肝病学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)的乙型肝炎指南建议HBV DNA>10^6 IU/mL[28,29]. 由于宫内感染等因素影响阻断效果, 有学者建议将抗病毒时间提前, 由于目前缺乏大样本量数据, 故有效性及安全性有待进一步确定[30-32].

2.2 阻断HBV母婴传播的抗病毒药物的选择 国内外研究均已证实HBV母婴传播率与母亲HBV DNA水平正相关, 降低母亲HBV DNA水平, 就意味着降低新生儿感染风险, 这也是核苷(酸)类药物用于阻断HBV母婴传播的理论基础[33]. 核苷(酸)类药物抗病毒治疗在妊娠期的安全性数据, 主要参考了全球艾滋病患者母婴阻断计划中的妊娠妇女接受替诺福韦和/或拉米夫定治疗所获得的人类安全性数据. 根据美国抗反转录酶药物妊娠登记处(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)发布的抗反转录酶药物在妊娠妇女中的使用情况和新生儿出生缺陷(neonate birth defects, NBD)的数据显示, 妊娠早期和中晚期暴露于上述药物的孕妇, 其NBD的发生率与同期美国疾病控制中心(Centers of Disease Control, CDC)报道的总体人群NBD之间的差异无统计学意义[34]. 另外目前国内大量替比夫定在乙型肝炎母婴阻断中的报告数据也未发现NBD与正常人群有统计学差异[35-38]. 根据药物对妊娠妇女的安全程度, 美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)将药物分为5类, 妊娠期间孕妇可使用B类以上药物. 目前抗乙型肝炎病毒药物只有替比夫定、替诺福韦为妊娠B类[39-41]. 干扰素、恩替卡韦、阿德福韦为妊娠C类, 对

创新盘点

本文系统总结分析了目前用于阻断HBV母婴传播的各种方案, 包括产前准备及筛查、新生儿联合免疫策略、抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略、HBV感染产妇产后应对策略、分娩方式对阻断HBV母婴传播的影响, 旨在使母婴传播的阻断策略更加规范有效.

应用要点
免疫阻断HBV母婴传播与抗病毒药物阻断HBV母婴传播策略联合实施, 将更有效的阻断乙型肝炎母婴传播, 为将来消灭乙型肝炎带来希望.

胎儿发育有不良影响或致畸作用, 不建议孕妇使用[42]. 拉米夫定属于C类药, 但妊娠早、中、晚期用于预防HIV母婴传播时, 不增加新生儿出生缺陷[15]. 2015年《慢性乙型肝炎防治指南》提出若干扰素使用期间意外怀孕应建议终止妊娠, 备孕女性在干扰素停用6 mo后可怀孕, 干扰素治疗期间应注意避孕[5]. 欧洲肝病研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)制定的乙型肝炎指南指出如果意外妊娠时孕妇正在服用C类的药物如阿德福韦酯或恩替卡韦, 这时均应停止原治疗方案, 转换为妊娠B类药物如替诺福韦、替比夫定等, 其中替诺福韦强效、高耐药屏障可作为首选[29,43,44]. 由于拉米夫定的高耐药风险, 替比夫定或替诺福韦可作为阻断HBV母婴传播的抗病毒药物首选[45-47].

3 HBV感染产妇产后应对策略

产后停药时机及哺乳等问题目前还没有完全达成共识, 许多争议尚需进一步研究. 例如, 由于担心产后立即停药会导致孕妇肝炎发作, 一般建议产后1-3 mo停药, 但这样又会影响产后哺乳[48]. 还有专家建议, 口服替诺福韦的孕妇可以哺乳, 而一些指南则推荐口服药物期间最好不哺乳. 由于替比夫定的有效蓄积半衰期为大约15 h , 终末消除半衰期为40-49 h, 以原形完全由尿排出大约100 h, 因此理论上可以在孕妇分娩前100 h停药后可哺乳[49].

4 分娩方式对阻断HBV母婴传播的影响

一旦发生HBV母婴垂直传播, 90%的感染新生儿将成为慢性感染者. 因此, 产科医生应充分评估孕妇分娩方式及其风险. 然而, 关于HBV感染孕妇实施剖宫产是否降低新生儿HBV感染率, 研究结果并不一致[50-53]. 2015年版《乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南》明确指出, 剖宫产分娩不能减少母婴传播, 不能以阻断HBV母婴传播为目的而选择剖宫产分娩[15].

5 结论

母婴传播是HBV感染的主要传播途径, 目前我国育龄期妇女的慢性HBV感染率达7.18%. 育龄期妇女如此高的HBV感染率带来的问题之一就是增加了HBV母婴垂直传播的机会. 感染HBV时的年龄是影响慢性化的最主要因素, 婴儿感染HBV常常导致慢性化. 目前, 对新生儿采用HepB和HBIG的主-被动免疫措施是预防HBV母婴传播的有效措施, 但是HBeAg阳性孕妇所生的婴儿仍有5%-15%感染HBV. 抗乙型肝炎病毒药物的选择, 首先要考虑孕产妇和胎儿的安全性, 也要考虑药物的有效性. 免疫阻断HBV母婴传播与抗病毒药物阻断HBV母婴传播的策略联合实施, 将更有效的阻断乙型肝炎母婴传播, 为将来消灭乙型肝炎带来希望.

6 参考文献

1 Leung N. Chronic hepatitis B in Asian women of childbearing age. *Hepatol Int* 2009; 3 Suppl 1: 24-31 [PMID: 19669243 DOI: 10.1007/s12072-009-9142-1]
2 Wen WH, Lai MW, Chang MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 317-330 [PMID: 26566769 DOI: 10.1586/17474124.2016.1120667]
3 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]
4 Zhang L, Xu A, Yan B, Song L, Li M, Xiao Z, Xu Q, Li L. A significant reduction in hepatitis B virus infection among the children of Shandong Province, China: the effect of 15 years of universal infant hepatitis B vaccination. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e483-e488 [PMID: 19939719 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.08.005]
5 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 1-18
6 Shao ZJ, Zhang L, Xu JQ, Xu DZ, Men K, Zhang JX, Cui HC, Yan YP. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a Chinese experience. *J Med Virol* 2011; 83: 791-795 [PMID: 21360547 DOI: 10.1002/jmv.22043]
7 Wang L, Kourtis AP, Ellington S, Legardy-Williams J, Bulterys M. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1773-1781 [PMID: 24046310 DOI: 10.1093/cid/cit601]
8 Lao TT, Leung TY, Chan HL, Wong VW. Effect of pregnancy on the activity and infectivity of hepatitis B virus in women with chronic hepatitis B infection. *Hong Kong Med J* 2015; 21 Suppl 7: S4-S7 [PMID: 26908264]
9 Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
10 Zhou YH, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience. *Chin Med J* (Engl) 2009; 122: 98-102 [PMID: 19187625]
11 Bacq Y, Gaudy-Graffin C, Marchand S. [Prophylaxis of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus]. *Arch Pediatr* 2015; 22: 427-434 [PMID:

25725975 DOI: 10.1016/j.arcped.2014.12.017]
12 Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, Huang FC, Wu SF, Chen SC, Wen WH, Chu CH, Ni YH, Hsu HY, Tsai PL, Chiang CL, Shyu MK, Lee PI, Chang FY, Chang MH. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; 142: 773-781.e2 [PMID: 22198276 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.035]
13 Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012; 19: e18-e25 [PMID: 22239517 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x]
14 张雪峰. 乙型肝炎病毒母婴传播阻断策略. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 1051-1054
15 中华医学会妇产科学分会产科学组. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南(第1版). 中华围产医学杂志 2015; 18: 321-325
16 Bzowej NH. Optimal Management of the Hepatitis B Patient Who Desires Pregnancy or Is Pregnant. *Curr Hepat Rep* 2012; 11: 82-89 [PMID: 22707918 DOI: 10.1007/s11901-012-0130-x]
17 Rajbhandari R, Barton K, Juncadella AC, Rubin AK, Ajayi T, Wu Y, Ananthakrishnan AN, Chung RT. Discontinuity of care for mothers with chronic hepatitis B diagnosed during pregnancy. *J Viral Hepat* 2016; 23: 561-568 [PMID: 26940754 DOI: 10.1111/jvh.12524]
18 Zhang Z, Chen C, Li Z, Wu YH, Xiao XM. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12056-12061 [PMID: 25232243 DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12056]
19 蒋小仙, 黄文豹, 吴旻, 潘韵峰, 厉慧琴, 金洁. 妊娠中期慢性乙型肝炎抗病毒治疗的疗效及安全性分析. 中华临床感染病杂志 2015; 8: 238-242
20 Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 355-372, viii [PMID: 21601784 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.005]
21 Cheung KW, Seto MT, Lee CP. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 400 [PMID: 23665183 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.019]
22 Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, Chen PJ, Chen DS, Chen HL. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 24-30 [PMID: 23485519 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.015]
23 窦晓光, 丁洋, 盛秋菊. 乙型肝炎病毒携带孕妇口服核苷(酸)类似物阻断其母婴传播共识与挑战. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 89-92
24 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 520-526 [PMID: 22343511 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.019]
25 Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016; 77: 32-39 [PMID: 26895227 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.003]
26 Chen J, Yan L, Zhu FC, Liu JX, Li RC, Wang FZ, Li J, Zhuang H. Amino acid polymorphism in the reverse transcriptase region of hepatitis B virus and the relationship with nucleos(t)ide analogues treatment for preventing mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 2014; 86: 1288-1295 [PMID: 24777553 DOI: 10.1002/jmv.23948]
27 Zhang L, Gui X, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Zhang L, Zhang H, Liu X. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1161-1168 [PMID: 24699981 DOI: 10.1007/s00431-014-2305-7]
28 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]
29 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
30 陈川英, 涂相林, 程全红, 陈芳, 戴颖, 龚芳华, 林学. 慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒的疗效及母婴阻断的临床观察. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 9-12
31 孙维会, 马磊, 郝岸华, 柳维林, 宋明全, 李明, 辛永宁. 替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果与安全性评价. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 180-183
32 周岳进, 郑金莉, 潘华将, 卢成鸿. 替比夫定治疗妊娠慢性乙型肝炎患者生育子女远期疗效与安全性. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 573-576
33 Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, Spyer M, Tumukunde D, Nathoo K, Munderi P, Kyomugisha H, Hakim J, Grosskurth H, Gilks CF, Walker AS, Musoke P. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012; 9: e1001217 [PMID: 22615543 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001217]
34 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 410-413 [PMID: 21471948]
35 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-1221 [PMID: 21703206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032]
36 韩国荣, 江红秀, 王根菊, 岳欣, 王翠敏, 阚乃颖, 吴岷岷. 替比夫定对乙型肝炎病毒高载量孕妇母婴传播的阻断效果及其安全性. 中华肝脏病杂志 2012; 20: 201-205
37 Liu M, Cai H, Yi W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire

名词解释

慢性HBV感染：是指HBsAg阳性持续6 mo以上. 如果肝功能正常，称为慢性HBV携带；如果肝功能异常，且排除其他原因，则诊断为慢性乙型肝炎；乙型肝炎母婴阻断：是指通过分娩前、分娩时和分娩后采取一系列措施对新生儿进行保护以减少感染HBV机会的方法.

同行评价

乙型肝炎的母婴垂直传播是HBV感染和流行的重要原因, 本文综述了母婴HBV垂直传播阻断的策略, 对于指导临床阻断HBV母婴传播有一定的意义.

pregnancy. *J Viral Hepat* 2013; 20 Suppl 1: 65-70 [PMID: 23458527 DOI: 10.1111/jvh.12066]

38 Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, Yang YF. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 754-762 [PMID: 25641421 DOI: 10.1111/jvh.12379]

39 Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40: 31-48 [PMID: 20156298 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00597.x]

40 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S25-S29 [PMID: 19465706 DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06]

41 Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, Tang X, Wu M. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2211-2218 [PMID: 22314409 DOI: 10.1007/s10096-012-1557-2]

42 Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 366-381 [PMID: 25755458 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.09.001]

43 Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, Holdaway S, Samarasinghe D, Jackson K, Locarnini SA, Levy MT. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014; 61: 502-507 [PMID: 24801414 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.038]

44 Su WJ, Chen HL, Chang MH. Breakthrough hepatitis B Virus (HBV) infection from mother-to-infant transmission is the key problem hindering HBV eradication. *J Infect Dis* 2013; 208: 1036-1037 [PMID: 23788725 DOI: 10.1093/infdis/jit279]

45 Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* 2014 Jan 27. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25227594 DOI: 10.1002/hep.27034]

46 韩国荣, 丁祎. 慢性乙型肝炎育龄妇女及孕妇的抗病毒治疗指征与时机的选择. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 806-809

47 Tsai PJ, Chang A, Yamada S, Tsai N, Bartholomew ML. Use of tenofovir disoproxil fumarate in highly viremic, hepatitis B mono-infected pregnant women. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2797-2803 [PMID: 24898100 DOI: 10.1007/s10620-014-3230-3]

48 彭劼, 侯金林. 妊娠与抗乙型肝炎病毒治疗的现状与管理. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 236-238

49 Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, Hu Y. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *PLoS One* 2013; 8: e55303 [PMID: 23383145 DOI: 10.1371/journal.pone.0055303]

50 Hu Y, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Xu B, Zhou YH. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 119 [PMID: 23706093 DOI: 10.1186/1471-2393-13-119]

51 Petrova M, Kamburov V. Breastfeeding and chronic HBV infection: clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5042-5046 [PMID: 20976840 DOI: 10.3748/wjg.v16.i40.5042]

52 王慧华, 王正平. 联合免疫婴的娩出方式对乙型肝炎病毒母婴传播影响的Meta分析. 中华预防医学杂志 2010; 44: 221-223

53 Hu Y, Dai X, Zhou YH, Yang H. A knowledge survey of obstetrics and gynecology staff on the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 391-397 [PMID: 23669428 DOI: 10.3855/jidc.2915]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3445

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3445-3453
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胆管消失综合征的再认识

陈 芳, 涂相林

陈芳, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院肝三科 江西省南昌市 330002

涂相林, 南昌大学附属感染病医院, 南昌市第九医院感染一科 江西省南昌市 330002

涂相林, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事病毒性肝炎慢性化、肝硬化、药物性肝损害的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由陈芳与涂相林共同完成.

通讯作者: 涂相林, 主任医师, 硕士生导师, 330002, 江西省南昌市洪都中大道167号, 南昌市第九医院感染一科.
tuxl_01@163.com
电话: 0791-88499600

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-11
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-18

Revaluation of vanishing bile duct syndrome

Fang Chen, Xiang-Lin Tu

Fang Chen, Third Department of Liver Diseases, the Affiliated Infectious Hospital of Nanchang University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang 330002, Jiangxi Province, China

Xiang-Lin Tu, First Department of Infectious Diseases, the Affiliated Infectious Hospital of Nanchang University and the Ninth Hospital of Nanchang, Nanchang 330002, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiang-Lin Tu, Chief Physician, First Department of Infectious Diseases, the Affiliated Infectious Hospital of Nanchang University and the Ninth Hospital of Nanchang, 167 Hongdu Middle Avenue, Nanchang 330002, Jiangxi Province, China. tuxl_01@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-11
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-18

Abstract

Vanishing bile duct syndrome (VBDS) can result from multiple etiologies, including congenital and genetic diseases, ischemic causes, neoplastic disorders, infections, immune disorders, drugs, idiopathic adulthood ductopenia (IAD) and so on. Recently, lymphoma, HIV/AIDS and drugs were identified to be major etiologies in the reported cases, some of which presented complex clinical course and were contributed by more than one etiological factor. Hepatic biopsy must be done for the diagnosis of VBDS and immunohistochemical staining for cytokeratin 7 (CK7) and CK19 has contributed to the establishment of diagnosis of VBDS. VBDS can be usually treated with symptomatic and supportive therapy, etiological therapy, liver transplantation, ursodeoxycholic acid and immunosuppressive agents. Glucocorticoids can be tried to switch to mycophemolate mofeil or tacrolimus when their effects are poor or side effects are severe. Severe cases ought to receive multimodality therapy besides plasmapheresis.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Vanishing bile duct syndrome; Etiology; Diagnosis; Therapy

Chen F, Tu XL. Revaluation of vanishing bile duct syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3445-3453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3445.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3445

摘要

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome,

背景资料
胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)最早见于婴幼儿肝内胆道闭锁以及相关的儿科肝脏疾病, 以后不断发现许多病因可以引起VBDS, 自从Sherlock系统提出VBDS概念以来, VBDS的病因不断得到补充完善, 对病因的了解有助于对VBDS的早期诊断和治疗有重要意义.

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科)

研发前沿
VBDS病因较多且复杂, 有的病例可能有两个以上的因素参与, 尤其是重症病例. 治疗目前仍然是难点, 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)无应答时免疫抑制剂的选择, 重症病例的综合治疗措施都有待于临床研究和经验总结.

VBDS)病因较多, 主要有先天性和遗传性疾病、缺血缺氧、肿瘤、感染、免疫紊乱、药物、特发性成人肝内胆管缺失症等因素. 近年报道比较多的病因是淋巴瘤、HIV感染/AIDS和药物, 有些VBDS病例较复杂, 可能不止一种因素参与. VBDS的诊断需要肝脏组织学检查, 肝组织角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和CK19免疫组织化学检查有助于提高VBDS诊断的可靠性. VBDS的治疗主要是对症支持治疗、病因治疗、肝移植、熊去氧胆酸和免疫抑制剂的应用, 糖皮质激素疗效不好或不良反应明显时可以试换用吗替麦考酚酯或他克莫司, 重症病例强调包括血浆置换的综合治疗.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆管消失综合征; 病因学; 诊断; 治疗

核心提示: 近年来不断有胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)病例报道, 病因主要是淋巴瘤、人类免疫缺陷病毒感染/艾滋病和药物, 肝组织角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和CK19免疫组织化学检测有助于提高VBDS诊断的可靠性. 熊去氧胆酸仍然是治疗VBDS相对有效的药物.

陈芳, 涂相林. 胆管消失综合征的再认识. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3445-3453 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3445.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3445

0 引言

肝内胆管缺乏和肝内胆管发育不良最早见于婴幼儿肝内胆道闭锁以及相关的儿科肝脏疾病的描述[1,2], 后来发现许多原因可以导致肝内胆管缺乏或消失, Sherlock[3]真正系统提出胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)概念, 其对VBDS的病因学进行了归纳分类. 由于VBDS病因较多, 临床表现缺乏特异性, 在我国肝穿刺组织活检术没有广泛开展, 因此, 有必要加强对VBDS的认识. 自从VBDS的概念被提出以来, 临床上不断有VBDS病例的报道. 本文就VBDS的相关进展进行综述, 旨在进一步提高对VBDS的认识, 为临床诊疗提供帮助.

1 病因学

由于VBDS缺乏临床特异性, 因此, 找出病因是诊断和治疗的关键. 下面就VBDS的可能病因进行叙述.

1.1 先天性和遗传性疾病 先天性和遗传性疾病出现胆管缺失原因复杂, Reau等[4]的分类方法有参考价值. 胆管发育过程障碍往往表现为新生儿胆汁淤积(neonatal cholestasis, NC). 但NC的原因多种多样, 其中胆道闭锁是NC的重要原因[5], 但是, 要鉴别NC中的胆道闭锁患者是一件比较困难的事情, 尽管有研究[6]显示没有一个敏感性和特异性比较好的临床特征供临床使用, 但在最近, 有应用以肝胆亚氨二醋酸(hepatobiliary iminodiacetic acid, HIDA)扫描为基础的诊断推导方法在排除胆道闭锁有帮助[7]. 在遗传性疾病中, Alagille Syndrome属于遗传性疾病中的综合征类型, 诊断仍然是临床的难点. 最近有研究[8]提示, 角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)和上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)有助于鉴别Alagille Syndrome的胆管缺失.

1.2 缺血缺氧 肝移植后出现VBDS的病例大多数见于早期报道. 尽管肝移植后VBDS的原因有很多, 但肝移植手术本身引起的肝动脉血流减少、移植物抗宿主排异反应导致的肝脏内动脉闭塞、肝动脉炎等导致胆管损伤乃至VBDS[9]. 肝移植后的门静脉腔变小、门静脉血流减少也与缺血性胆管损伤有关[10,11]. 胆道缺血缺氧还与供肝的冷缺血时间和/或热缺血时间过长、慢性排斥反应等有关. 一项单中心研究[12]也发现, 无论是冷缺血时间还是热缺血时间, 都是肝移植后胆管损伤的独立危险因素. 胆道系统的缺血缺氧可引起胆道上皮细胞缺血性坏死和胆管生成障碍, 最终导致VBDS.

1.3 肿瘤因素 自从Hubscher等[13]报道何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)伴有肝内胆汁淤积和VBDS现象以来, 以后陆续有较多的相关病例被报道[14]. VBDS一般在HL被诊断以后出现, 有的甚至是在尸检时发现, 肝内胆汁淤积和VBDS有时被当作HL的临床表现之一. 但是有的HL最先出现的却是VBDS的临床表现, 过后才诊断HL[15,16], 这容易对临床治疗造成影响. 有临床病例报道显示[17-20]: 伴有VBDS的HL患者, 在HL经过成功治疗以后, VBDS也得到改善和逆转, 因此, 对于HL相关的VBDS, 及时治疗原发病是关键.

较早就有报道非何杰金氏淋巴瘤(non Hodgkin's lymphoma, NHL)存在VBDS现象,

患者均存在多种基础疾病, 治疗效果都不理想[21,22]. 后来报道的1例NHL病例, 经过几个疗程化疗, 病情得到缓解[23], VBDS也得到了改善. 上述3例患者有2例存在EB病毒(epstein-barr virus, EBV)感染的依据, EBV是否参与了VBDS的发生尚不能确定. 新近也有报道间变性大细胞淋巴瘤[24]和弥漫性大B细胞淋巴瘤[25]合并VBDS的报道, 2例患者经过抗肿瘤化疗后, 病情都得到了明显改善. 从通过化疗缓解病例推测: NHL引起VBDS, 类似HL引起VBDS, 既有浸润癌细胞的作用, 也有肿瘤细胞释放的细胞因子产生癌旁效应所致[13], 根本仍是治疗原发病. 另外, 仅有朗罕氏组织细胞增生症和巨噬细胞活化综合征导致的VBDS的单个病例报道[26,27], 以后有待积累和总结.

1.4 感染因素 有许多感染性因素与VBDS有关, 尤其是新生儿期. 新生儿早期暴露于巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、3型呼肠孤病毒(reovirus 3)、梅毒、风疹病毒与VBDS有关[3,4].

CMV感染是我国儿童胆道闭锁的重要病原[28,29], 也是儿童VBDS的常见病因[30]. CMV引起VBDS较早报道最多的是肝移植患者, 但CMV引起VBDS的观点并不一致, 似乎CMV不起主要作用[31-35]. 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和HCV均可引起VBDS, 但以HCV多见[36-38].

HCV感染不仅在肝移植中导致VBDS, 在肾移植中的受体肝脏也出现VBDS[39-41], 可见HCV引起VBDS不仅多见, 而且复杂. 对于实体器官移植患者, 不仅要监测CMV感染, 监测HCV感染同样重要, 尤其是出现肝炎表现或胆汁淤积的情况下. 戊型肝炎临床表现多有黄疸和肝内胆汁淤积, 无论是戊型肝炎病毒感染还是重叠HBV感染, 我国有限的肝脏组织病理学上研究均未见小叶间胆管的破坏或消失[42-44], 仅有个案报道[45]戊型肝炎患者表现为炎症性胆管损伤.

在免疫抑制状态下容易出现EBV感染, 但EBV导致VBDS的报道比较少见, 已有的EBV引起VBDS报道病例[46]显示: 患者在使用大剂量免疫抑制剂后出现EBV感染, 随后出现VBDS. 这种情况与CMV有点相似.

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染进展至艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)阶段, 往往存在明显的免疫功能低下. 较早报道[47]的进展期AIDS患者存在VBDS同时有HCV和CMV感染的依据, 但没有接受过高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART), 后续报道的AIDS患者治疗经过复杂, 有的存在使用多种抗生素和布洛芬的历史, 几乎都在接受HAART后出现VBDS[48-52], 这种情况可能免疫反应参与了这一过程. 由于AIDS患者的机会性感染、复杂的治疗经过和本身的HAART, 有的可能已经有药物性因素等多种因素参与了VBDS的过程, 所以现在将AIDS患者胆管受损统称为AIDS相关胆管病变, AIDS患者感染的隐孢子虫属、CMV、微孢子虫属是引起AIDS相关胆管病变的主要病原体[53,54].

1.5 免疫因素 VBDS被认为是免疫介导的胆管相关性疾病[55], 免疫损伤胆管系统是引起VBDS的重要机制. 原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、免疫性胆管炎、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)结节病、移植免疫都与免疫有关, 可以引起VBDS[4]. 多形红斑是由免疫介导的皮肤和/或黏膜损害[56], 有儿童多型红斑后出现VBDS的报道[57], 但该患者在VBDS出现前有使用阿莫西林和乙酰氨基酚的历史, 故该患者的VBDS可能有多因素参与. 中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)是多形红斑的严重类型, VBDS合并TEN的病例也见报道[58,59], 被认为是对药物的超敏反应[58]. 国内的研究[60]显示: PBC患者约有62.6%存在小胆管减少或消失. 甲状腺功能减退也是与免疫相关的疾病, 也见甲状腺功能减退症合关VBDS的报道[61]. 大多数感染性因素导致的VBDS存在免疫介导损伤的证据, 严重的药物性肝损害(drug-induced liver injury, DILI)也与免疫有关[58]. 可见, 寻找免疫状态异常信息对明确VBDS有帮助.

1.6 药物 临床上引起VBDS最多见的病因是药物, 也是报道病例中最多的. 但是, 药物引起的VBDS又是最复杂的一种, 可能最先表现为DILI, 后来发展为VBDS, 且有些病例表现为不可逆. 因此, 了解哪些药物可以导致VBDS很重要, 孙玥等[62]对药物相关性VBDS进行过综述, 对临床有指导作用. 引起VBDS的药物比较多, 如抗生素类的阿莫西林或/和克拉维酸钾、阿奇霉素、莫西沙星、美罗培南、抗HIV的奈韦

相关报道
Sherlock于1987年在《Lancet》上提出VBDS概念是里程碑式的, 到2008年, Reau在《Clinicsin Liver Disease》上系统地完善了VBDS的概念、病理、病因、临床表现和治疗, 对临床VBDS的诊疗起到了指导作用. 2014年贾继东教授等在《肝脏》杂志上发表了VBDS病因学诊断及预后进展和药物相关VBDS诊断及治疗进展的综述, 对我国临床医生认识理解VBDS大有帮助.

创新盘点

本文重点总结了近年报道的VBDS病例, 对感染性因素作了全面的总结, 对其中一些报道的病例进行了病因学分析, 进一步总结了VBDS的病例特点, 提出了VBDS的诊断思考.

拉平等, 非甾体类抗炎药布洛芬、洛索洛芬等, 抗精神类药、抗肿瘤类药等, 并且报道药物相关VBDS的病例还会增多.

近年报道的抗生素类有环丙沙星、磺胺类的复方新诺明(SMZ-TMP)、左氧氟沙星. 环丙沙星可导致VBDS合并Stevens-Johnson综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)[63], 病情较重, 这种合并症以前也见报道[64,65]. 临床上SMZ-TMP引起过敏反应比较常见, 但引起VBDS也偶见报道, 且成人和儿童均可出现[66,67]. 左氧氟沙星像其他喹诺酮类药物一样, 可以引起DILI, 但左氧引起的DILI更重[68,69]. 左氧引起VBDS仅见1例报道, 但这位患者合并有甲减[70], 不排除有甲减的因素参与了VBDS的过程.

非甾体类抗炎药中的对乙酰氨基酚被认为是发达国家肝损害中最常见的病因[71], 但其引起VBDS的病例近年也仅见1例报道[72], 且是VBDS合并SJS, 症状重, 最终进行肝移植治疗. 抗精神病药氯丙嗪、唑尼沙胺、丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪导致VBDS已为大家熟知[62], 许多抗精神病药、抗抑郁药与肝损害甚至肝衰竭有关[73], 近年有奥卡西平和舍曲林引起VBDS的病例报道. 奥卡西平是用于局限性及全身性癫痫发作的抗精神病药, Tekin等[74]报道的奥卡西平相关VBDS患者, 既往有干燥综合征病史, 且最后出现噬血细胞综合征, 不能排除免疫因素参与. 舍曲林是用于治疗抑郁症的相关症状的抗精神病药, Conrad等[75]报道的舍曲林相关VBDS患者, 在使用舍曲林5 mo后出现VBDS, 但在停药后肝功能逐渐恢复正常, 说明舍曲林相关VBDS愈后不严重且可逆.

替莫唑胺是一种抗肿瘤的烷化剂, 主要用于神经胶质母细胞瘤的治疗. 最近有2例替莫唑胺相关VBDS报道. Mason等[76]报道的患者在替莫唑胺化疗后出现VBDS, 但停药后肝功能恢复. Balakrishnan等[77]报道的患者在使用替莫唑胺后先表现为DILI的病理表现, 后进展为VBDS, 但这位患者同时服用了SMZ-TMP, 并不能完全排除SMZ-TMP的因素对VBDS的作用.

总之, 药物相关的VBDS非常复杂, 有些病例可能是多种因素参与, 但是这些病例报道出来可以引起大家的重视, 通过大家的关注, 不断积累经验, 做到早发现、早治疗, 改善患者预后.

1.7 特发性成人肝内胆管缺失症

特发性成人肝内胆管缺失症(idiopathic adulthood ductopenia, IAD)的发病率较低, Ludwig等[78]提出的IAD诊断标准, 目前仍然被大家所引用[62,79]. 由于引起慢性胆管炎或肝内胆管缺失的病因多样和复杂, IAD的病因具有明显的异质性和不确定性, 临床过程和愈后差别都很大, 因此IAD的诊断仍然是排他性的[80].

2 诊断

VBDS主要是胆汁淤积的临床表现, 但是有的VBDS没有胆汁淤积的表现, 因此, VBDS主要依靠肝脏组织学检查来确诊, 必须进行肝穿刺活检. 目前, 就VBDS的诊断还没有一个专家共识. 至于肝内胆管缺失多少就考虑VBDS, 在肝移植后并发的VBDS和IAD的诊断标准中, 都是选择汇管区小叶间胆管至少缺失50%, 为求准确, 肝组织活检标本中应至少包括11个以上的汇管区, 理想的状态是不少于20个汇管区[78,81]. 目前国内也是选择这个标准用于各种病因引起的VBDS[82-84]的诊断. 肝组织CK7、CK19免疫组织化学可以显示肝内小胆管的数量与分布[85], 有助于提高VBDS诊断的准确性, 也被用于一些VBDS病例的辅助诊断[86-88]. 由于VBDS的形成是一个小胆管炎症逐渐进展的结果, 因此, 在病程的哪个阶段取标本很关键, 尤其是药物诱导的VBDS, 早期可能是DILI的表现. 所以可疑VBDS的患者多次肝活检更合理, 结果才更可靠.

3 治疗

VBDS的病因较多, 治疗应是根据不同的病因和临床表现采用不同的治疗方法, 总体策略包括对症支持治疗、停用可能引起VBDS的药物、潜在感染的治疗、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和免疫抑制剂的应用[4,77]. 另外, 原发病的治疗也很重要, 如上述中有一部分淋巴瘤合并VBDS患者经化疗后, VBDS随淋巴瘤病情缓解而改善. 由于毛细胆管再生能力差, 许多VBDS患者最终行肝移植治疗. 肝移植本身也是VBDS的一个病因, 移植后抗排斥药对肝移植后VBDS也有治疗作用.

根据VBDS的病理特点, 大多数患者首选了UDCA和糖皮质激素治疗, 疗效不好或不良反应明显时可将糖皮质激素换用吗替麦考酚酯[89], 也有将糖皮质激素换用他克莫司(Tacrolimus)治愈的报道[63]. VBDS有合并症或

存在并发症时应给予综合治疗, 出现肝衰竭可以应用包括血浆置换的人工肝支持系统治疗, 以便等待肝移植, 也有经UDCA治疗无应答的VBDS患者最后行血浆置换治疗达到缓解[90]. 以上病例多为个案, 有待以后探索和总结.

4 诊治体会

南昌市第九医院近7年通过肝活检病理学诊断VBDS病例共21例, 其中临床拟诊DILI的42例, 病理诊断VBDS 2例, 临床拟诊PBC、黄疸待查、肝功能异常查因、不明原因肝硬化共32例, 病理诊断VBDS 19例, 其中3例第一次肝活检考虑DILI, 因治疗效果欠佳于半年后第二次肝活检诊断VBDS. 对于PBC和不明原因肝硬化的VBDS患者, UDCA或糖皮质激素大多疗效不佳. 对于药物相关的VBDS, UDCA 20 mg/(kg•d)[67]有一定的疗效, 有些患者在服药1-2年后, 维持5 mg/(kg•d)可以使患者生化指标在大致正常范围, 但有1例患者在维持上述剂量后3 mo生化指标反弹, 目前仍然20 mg/(kg•d)维持, 仍在随访中. 重症患者因为肝组织来源困难, 没有诊断和治疗经验. 药物相关VBDS发病过程相对长些, 一次肝活检可能不能满足诊断需要. UDCA仍然是治疗药物相关VBDS的有效药物, 但没有停药经验.

5 结论

随着VBDS逐渐被大家所认识, 诊断的病例会越来越大多. 由于VBDS的病因较多, 在相关病因的诊治过程中, VBDS作为一种合并症会被更多的人所关注, 有一些VBDS会更早地被发现, 大大地改善了患者的病情进展和预后. 基于VBDS发病机理, 已有实验研究为治疗VBDS探索新途径, 如应用αvβ6整合素抑制剂、索拉非尼(Sorafenib)等抑制小胆管纤维化[91], 胰高血糖素样肽1受体激动剂: Exendin-4阻止胆管细胞凋亡[92]. 最近, 有应用逆转录酶抑制剂治疗UDCA无应答的PBC患者和应用逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂治疗合并HIV感染的PBC患者的临床试验, 达到了生化指标的改善[93], 值得扩大样本进一步研究.

总之, 近年报道比较多的VBDS病因是淋巴瘤、HIV感染/AIDS和药物, 有些VBDS病例较复杂, 可能不止一种因素参与. 肝组织CK7和CK19免疫组织化学检查有助于提高VBDS诊断的可靠性. UDCA和免疫抑制剂的应用、病因治疗仍然是VBDS的主要治疗手段.

应用要点

本文所总结的VBDS病因、诊断治疗分析, 对临床中出现胆汁淤积、不明原因肝损害、不明原因黄疸、不明原因肝硬化等一些疑难病的诊断有指导作用, 并且可以使得VBDS的诊断更可靠, 对一些复杂和重症患者治疗有借鉴作用.

6 参考文献

1 Sharp HL, Carey JB, White JG, Krivit W. Cholestyramine therapy in patients with a paucity of intrahepatic bile ducts. *J Pediatr* 1967; 71: 723-736 [PMID: 6054760 DOI: 10.1016/S0022-3476(67)80212-9]

2 Pérez-Soler A. The inflammatory and atresia-inducing disease of the liver and bile ducts. *Monogr Paediatr* 1976; 8: 1-245 [PMID: 1004513]

3 Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2: 493-496 [PMID: 2887786 DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91802-2]

4 Reau NS, Jensen DM. Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 203-17, x [PMID: 18242505 DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.007]

5 Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009; 374: 1704-1713 [PMID: 19914515 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6]

6 Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 648-654 [PMID: 20838708]

7 Jancelewicz T, Barmherzig R, Chung CT, Ling SC, Kamath BM, Ng VL, Amaral J, O'Connor C, Fecteau A, Langer JC. A screening algorithm for the efficient exclusion of biliary atresia in infants with cholestatic jaundice. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 363-370 [PMID: 25746690 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.08.014]

8 Herman HK, Abramowsky CR, Caltharp S, Metry D, Cundiff CA, Romero R, Gillespie SE, Shehata BM. Identification of Bile Duct Paucity in Alagille Syndrome: Using CK7 and EMA Immunohistochemistry as a Reliable Panel for Accurate Diagnosis. *Pediatr Dev Pathol* 2016; 19: 47-50 [PMID: 26366614 DOI: 10.2350/15-05-1628-OA.1]

9 Abou-Rebyeh H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, Steinmüller T, Wiedenmann B, Hintze RE. Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions. *Endoscopy* 2003; 35: 616-620 [PMID: 12822100 DOI: 10.1055/s-2003-40242]

10 Farid WR, de Jonge J, Slieker JC, Zondervan PE, Thomeer MG, Metselaar HJ, de Bruin RW, Kazemier G. The importance of portal venous blood flow in ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 857-862 [PMID: 21401862 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03438.x]

11 Farid WR, de Jonge J, Zondervan PE, Demirkiran A, Metselaar HJ, Tilanus HW, de Bruin RW, van der Laan LJ, Kazemier G. Relationship between the histological appearance of the portal vein and development of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 1088-1098 [PMID: 23843296 DOI: 10.1002/lt.23701]

12 Jiang T, Li C, Duan B, Liu Y, Wang L, Lu S. Risk factors for and management of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation: A single center experience. *Ann Hepatol* 2016; 15: 41-46 [PMID: 26626639 DOI:

名词解释

汇管区: 又称门管区, 是由相邻几个肝小叶角缘处的结缔组织构成, 内有小叶间静脉、小叶间动脉和小叶间胆管.

10.5604/16652681.1184204]

13 Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1993; 17: 70-77 [PMID: 7678577 DOI: 10.1002/hep.1840170114]

14 Wong KM, Chang CS, Wu CC, Yin HL. Hodgkin's lymphoma-related vanishing bile duct syndrome: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2013; 29: 636-641 [PMID: 24183359 DOI: 10.1016/j.kjms.2013.05.002]

15 Pass AK, McLin VA, Rushton JR, Kearney DL, Hastings CA, Margolin JF. Vanishing bile duct syndrome and Hodgkin disease: a case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 976-980 [PMID: 19131796 DOI: 10.1097/MPH.0b013e31818b37c4]

16 Yeh P, Lokan J, Anantharajah A, Grigg A. Vanishing bile duct syndrome and immunodeficiency preceding the diagnosis of Hodgkin lymphoma. *Intern Med J* 2014; 44: 1240-1244 [PMID: 25442758 DOI: 10.1111/imj.12609]

17 Rota Scalabrini D, Caravelli D, Carnevale Schianca F, D'Ambrosio L, Tolomeo F, Boccone P, Manca A, De Rosa G, Nuzzo A, Aglietta M, Grignani G. Complete remission of paraneoplastic vanishing bile duct syndrome after the successful treatment of Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014; 7: 529 [PMID: 25125318 DOI: 10.1186/1756-0500-7-529]

18 Hallén K, Sangfelt P, Nilsson T, Nordgren H, Wanders A, Molin D. Vanishing bile duct-like syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma - pathological development and restitution. *Acta Oncol* 2014; 53: 1271-1275 [PMID: 24697745 DOI: 10.3109/0284186X.2014.897001]

19 Crosbie OM, Crown JP, Nolan NP, Murray R, Hegarty JE. Resolution of paraneoplastic bile duct paucity following successful treatment of Hodgkin's disease. *Hepatology* 1997; 26: 5-8 [PMID: 9214445 DOI: 10.1002/hep.510260101]

20 Leeuwenburgh I, Lugtenburg EP, van Buuren HR, Zondervan PE, de Man RA. Severe jaundice, due to vanishing bile duct syndrome, as presenting symptom of Hodgkin's lymphoma, fully reversible after chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 145-147 [PMID: 18188038 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282b9e6c2]

21 Foramiti S, Biondini E, Bigolin T, Pasca S, Rossi P. Vanishing bile duct syndrome in non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Minerva Med* 2011; 102: 345-349 [PMID: 21959708]

22 Gill RM, Ferrell LD. Vanishing bile duct syndrome associated with peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified, arising in a posttransplant setting. *Hepatology* 2010; 51: 1856-1857 [PMID: 20432263 DOI: 10.1002/hep.23614]

23 Gagnon MF, Nguyen BN, Olney HJ, Lemieux B. Vanishing bile duct syndrome arising in a patient with T-cell-rich large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: e357-e359 [PMID: 23733773 DOI: 10.1200/JCO.2012.46.7787]

24 Sreepati G, Lin J, Liangpunsakul S. Anaplastic Large Cell Lymphoma and Vanishing Bile Duct Syndrome. *ACG Case Rep J* 2016; 3: 84-85 [PMID: 26958553 DOI: 10.14309/crj.2016.7]

25 Dachy G, Connerotte T. Vanishing bile duct syndrome associated with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 173: 505 [PMID: 26988022 DOI: 10.1111/bjh.14004]

26 König CW, Pfannenberg C, Trübenbach J, Remy C, Böhmer GM, Ruck P, Claussen CD. MR cholangiography in the diagnosis of sclerosing cholangitis in Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2001; 11: 2516-2520 [PMID: 11734951 DOI: 10.1007/s003300100835]

27 Bihl F, Emmenegger U, Reichen J, Neftel KA, Zimmermann A, Cerny A. Macrophage activating syndrome is associated with lobular hepatitis and severe bile duct injury with cholestasis. *J Hepatol* 2006; 44: 1208-1212 [PMID: 16618513 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.003]

28 Xu Y, Yu J, Zhang R, Yin Y, Ye J, Tan L, Xia H. The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr* (Phila) 2012; 51: 109-113 [PMID: 22144720 DOI: 10.1177/0009922811406264]

29 王宝香, 朱润庆. 婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1745-1747

30 刘树红, 赵景民, 周光德, 赵雨来, 李文淑, 郭晓东, 梁丽, 熊璐, 韦立新. 儿童胆管消失综合征24例临床病理分析. 解放军医学杂志 2011; 36: 80-82

31 O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, Donaldson PT, Harvey F, Portmann B, Calne RY, Williams R. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. *Lancet* 1988; 2: 302-305 [PMID: 2899720 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)92356-2]

32 Arnold JC, Portmann BC, O'Grady JG, Naoumov NV, Alexander GJ, Williams R. Cytomegalovirus infection persists in the liver graft in the vanishing bile duct syndrome. *Hepatology* 1992; 16: 285-292 [PMID: 1322347 DOI: 10.1002/hep.1840160202]

33 Paya CV, Wiesner RH, Hermans PE, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Krom RA, Moore SB, Ludwig J, Smith TF. Lack of association between cytomegalovirus infection, HLA matching and the vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 66-70 [PMID: 1319956 DOI: 10.1002/hep.1840160113]

34 Wright TL. Cytomegalovirus infection and vanishing bile duct syndrome: culprit or innocent bystander? *Hepatology* 1992; 16: 494-496 [PMID: 1322352 DOI: 10.1002/hep.1840160231]

35 van den Berg AP, Klompmaker IJ, Hepkema BG, Gouw AS, Haagsma EB, Lems SP, The TH, Slooff MJ. Cytomegalovirus infection does not increase the risk of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1: S171-S173 [PMID: 8959818 DOI: 10.1111/j.1432-2277.1996.tb01599.x]

36 Hoffmann RM, Günther C, Diepolder HM, Zachoval R, Eissner HJ, Forst H, Anthuber M, Paumgartner G, Pape GR. Hepatitis C virus infection as a possible risk factor for ductopenic rejection (vanishing bile duct syndrome) after liver transplantation. *Transpl Int* 1995; 8: 353-359 [PMID: 7576016 DOI: 10.1111/j.1432-2277.1995.tb01535.x]

37 Umit H, Unsal G, Tezel A, Soylu AR, Pamuk GE, Turgut B, Demir M, Tucer D, Ermantas N, Cevikbas U. Vanishing bile duct syndrome in a patient with Hodgkin's lymphoma and asymptomatic hepatitis B virus infection. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 277-278 [PMID: 19637792]

38 Lefkowitch JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC, Balart LA, Ortego TJ, Payne J, Dienstag JL. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603 [PMID: 8425703]

39 Boletis JN, Delladetsima JK, Makris F, Theodoropoulou H, Vgenopoulou S, Kostakis A, Hatzakis A. Cholestatic syndromes in renal transplant recipients with HCV infection. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1: S375-S379 [PMID: 11112036 DOI: 10.1007/s001470050365]

40 Delladetsima JK, Makris F, Psichogiou M, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN. Cholestatic syndrome with bile duct damage and loss in renal transplant recipients with HCV infection. *Liver* 2001; 21: 81-88 [PMID: 11318976 DOI: 10.1034/j.1600-0676.2001.021002081.x]

41 Delladetsima I, Psichogiou M, Sypsa V, Psimenou E, Kostakis A, Hatzakis A, Boletis JN. The course of hepatitis C virus infection in pretransplantation anti-hepatitis C virus-negative renal transplant recipients: a retrospective follow-up study. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 309-316 [PMID: 16431260 DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.11.008]

42 赵景民, 王松山, 张泰和, 刘平, 周光德, 孙燕铃, 尹铁勇. 散发性戊型肝炎肝组织病理学及病毒学研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2001; 15: 205-207

43 商庆华, 于建国, 肖德明, 徐传镇, 陈崇兴, 张光曙. 慢性乙型肝炎患者重叠戊型肝炎病毒感染的临床与病理学研究. 中华内科杂志 2002; 41: 656-659

44 王淑颖, 阮冰, 任国平, 马亦林. 散发性戊型肝炎病理特征的初步观察. 肝脏 2001; 6: 231-232

45 Wendum D, Nachury M, Yver M, Lemann M, Fléjou JF, Janin A, Bertheau P. Acute hepatitis E: a cause of lymphocytic destructive cholangitis. *Hum Pathol* 2005; 36: 436-438 [PMID: 15892007 DOI: 10.1016/j.humpath.2005.01.006]

46 Kikuchi K, Miyakawa H, Abe K, Fujikawa H, Horiuchi T, Nagai K, Kako M. Vanishing bile duct syndrome associated with chronic EBV infection. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 160-165 [PMID: 10695629 DOI: 10.1023/A:1005434015863]

47 Hindupur S, Yeung M, Shroff P, Fritz J, Kirmani N. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007; 8: 70-72 [PMID: 17305935 DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00415.x]

48 Aldeen T, Davies S. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. HIV Med 2007; 8: 70-72. *HIV Med* 2007; 8: 573-574 [PMID: 17944694 DOI: 10.1111/j.1468-1293.2007.00511.x]

49 Kochar R, Nevah MI, Lukens FJ, Fallon MB, Machicao VI. Vanishing bile duct syndrome in human immunodeficiency virus: nevirapine hepatotoxicity revisited. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3335-3338 [PMID: 20614492]

50 Stein DF, Stein B, Halton P, Tirelli R, Meyers J, Berger J, Hwang R, Kim Y, Momeni M, Culliford A. Nevirapine (NVR) Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: A Case Report. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 310-S311 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00001_4.x]

51 Gnanaraj J, Fiedler P, Virata M. Vanishing bile duct syndrome in a HIV patient on HAART therapy. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii bcr0620114369 [PMID: 22679317 DOI: 10.1136/bcr.06.2011.4369]

52 Oppenheimer AP, Koh C, McLaughlin M, Williamson JC, Norton TD, Laudadio J, Heller T, Kleiner DE, High KP, Morse CG. Vanishing bile duct syndrome in human immunodeficiency virus infected adults: a report of two cases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 115-121 [PMID: 23326172 DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.115]

53 Forbes A, Blanshard C, Gazzard B. Natural history of AIDS related sclerosing cholangitis: a study of 20 cases. *Gut* 1993; 34: 116-121 [PMID: 8381757]

54 Tyagi I, Puri AS, Sakhuja P, Majumdar K, Lunia M, Gondal R. Co-occurrence of cytomegalovirus-induced vanishing bile duct syndrome with papillary stenosis in HIV infection. *Hepatol Res* 2013; 43: 311-314 [PMID: 23437911 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01058.x]

55 Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 303-315 [PMID: 11521175]

56 Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012; 51: 889-902 [PMID: 22788803 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x]

57 Takeyama J, Saito T, Itagaki T, Abukawa D. Vanishing bile duct syndrome with a history of erythema multiforme. *Pediatr Int* 2006; 48: 651-653 [PMID: 17168994]

58 Karnsakul W, Arkachaisri T, Atisook K, Wisuthsarewong W, Sattawatthamrong Y, Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: an interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. *Ann Hepatol* 2006; 5: 116-119 [PMID: 16807519]

59 Kim HY, Yang HK, Kim SH, Park JH. Ibuprofen associated acute vanishing bile duct syndrome and toxic epidermal necrolysis in an infant. *Yonsei Med J* 2014; 55: 834-837 [PMID: 24719156 DOI: 10.3349/ymj.2014.55.3.834]

60 尧颖, 徐智媛, 申丽娟, 高建鹏, 尤丽英, 杨晋辉. 自身免疫性肝病109例的临床与病理特征分析. 中华消化杂志 2009; 29: 217-221

61 金清龙, 徐大海, 闫旭, 商振宁, 梁婷婷, 高沿航. 甲状腺功能减退症并胆管消失综合征一例. 中华内科杂志 2012; 51: 564-565

62 孙玥, 赵新颜, 贾继东. 药物相关性胆管消失综合征诊断及治疗进展. 肝脏 2014; 19: 360-361

63 Okan G, Yaylaci S, Peker O, Kaymakoglu S, Saruc M. Vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin treated with tacrolimus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4697-4700 [PMID: 18698687 DOI: 10.3748/wjg.14.4697]

64 Srivastava M, Perez-Atayde A, Jonas MM. Drug-associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes in a child.

同行评价

本文对胆管消失综合征这一临床罕见疾病的研究进展做了较为详细的归纳与总结, 为广大临床医师加深对此病的认识和理解提供了一个有效的平台, 具有较好的临床意义.

Gastroenterology 1998; 115: 743-746 [PMID: 9721172 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70154-4]
65 Garcia M, Mhanna MJ, Chung-Park MJ, Davis PH, Srivastava MD. Efficacy of early immunosuppressive therapy in a child with carbamazepine-associated vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 177-182 [PMID: 11837721 DOI: 10.1023/A:1013296310944]
66 Yao F, Behling CA, Saab S, Li S, Hart M, Lyche KD. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vanishing bile duct syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 167-169 [PMID: 8995964]
67 Cho HJ, Jwa HJ, Kim KS, Gang DY, Kim JY. Urosodeoxycholic Acid Therapy in a Child with Trimethoprim-Sulfamethoxazole-induced Vanishing Bile Duct Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 273-278 [PMID: 24511525 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.4.273]
68 Coban S, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan I. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1737-1740 [PMID: 16105873 DOI: 10.1345/aph.1G111]
69 Gulen M, Ay MO, Avci A, Acikalin A, Icme F. Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death. *Am J Ther* 2015; 22: e93-e96 [PMID: 24067876 DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182a44055]
70 Levine C, Trivedi A, Thung SN, Perumalswami PV. Severe ductopenia and cholestasis from levofloxacin drug-induced liver injury: a case report and review. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 246-251 [PMID: 24879988 DOI: 10.1055/s-0034-1375964]
71 Katselis C, Apostolou K, Feretis T, Papanikolaou I, Zografos GC, Toutouzas K, Papalois A. Role of Stem Cells Transplantation in Tissue Regeneration After Acute or Chronic Acetaminophen Induced Liver Injury. *J Invest Surg* 2016; 29: 112-120 [PMID: 26650889 DOI: 10.3109/08941939.2015.1086040]
72 Harimoto N, Wang H, Ikegami T, Takeishi K, Itoh S, Yamashita YI, Yoshizumi T, Aishima S, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y. Education and imaging. Hepatology: Rare Stevens-Johnson syndrome and vanishing bile duct syndrome induced by acetaminophen, requiring liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 656 [PMID: 25776963 DOI: 10.1111/jgh.12849]
73 Howland RH. Psychotropic medication use: what will it do to my liver? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2014; 52: 23-26 [PMID: 25106054 DOI: 10.3928/02793695-20140722-01]
74 Tekin F, Celik F, Nart D, Akarca U. The first report of oxcarbazepine-induced vanishing bile duct syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014; 23: 222-223 [PMID: 24949618]
75 Conrad MA, Cui J, Lin HC. Sertraline-Associated Cholestasis and Ductopenia Consistent with Vanishing Bile Duct Syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313-315.e1 [PMID: 26597434 DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.065]
76 Mason M, Adeyi O, Fung S, Millar BA. Vanishing bile duct syndrome in the context of concurrent temozolomide for glioblastoma. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: pii bcr2014208117 [PMID: 25432915 DOI: 10.1136/bcr-2014-208117]
77 Balakrishnan A, Ledford R, Jaglal M. Temozolomide-induced biliary ductopenia: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 33 [PMID: 26846183 DOI: 10.1186/s13256-016-0804-z]
78 Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7: 193-199 [PMID: 3057064 DOI: 10.1016/S0168-8278(88)80482-3]
79 张文胜, 王宝恩, 贾继东. 特发性成人肝内胆管缺失症. 肝脏 2004; 9: 264-266
80 Kaung A, Sundaram V, Dhall D, Tran TT. A Case of mild idiopathic adulthood ductopenia and brief review of literature. *Gastroenterol Rep* (Oxf) 2015; 3: 167-169 [PMID: 25030019 DOI: 10.1093/gastro/gou048]
81 Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987; 7: 476-483 [PMID: 3552923 DOI: 10.1002/hep.1840070311]
82 李玲, 张光全, 廖忠, 吴先麟, 谢亮, 姚波, 李静, 蒲成容. 34例胆管消失综合征的单中心诊疗经验. 胃肠病学与肝病学杂志 2014; 23: 1104-1110
83 刘树红, 赵景民, 周光德, 赵雨来, 李文淑, 郭晓东, 梁丽, 熊璐, 韦立新. 儿童胆管消失综合征24例临床病理分析. 解放军医学杂志 2011; 36: 80-82
84 韩莹, 廖慧钰, 刘燕敏, 黄云丽, 黄春洋, 张小丹, 赵鹏, 陈哲. 原发性胆汁性肝硬化患者胆管消失综合征的临床病理分析. 中华风湿病学杂志 2014; 18: 236-239
85 Bateman AC, Hübscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology* 2010; 56: 415-425 [PMID: 20459548 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03391.x]
86 Vuppalanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1619-1623 [PMID: 17122520]
87 White JC, Appleman S. Infliximab/Plasmapheresis in vanishing bile duct syndrome secondary to toxic epidermal necrolysis. *Pediatrics* 2014; 134: e1194-e1198 [PMID: 25246624 DOI: 10.1542/peds.2013-2239]
88 Bhayana H, Appasani S, Thapa BR, Das A, Singh K. Lamotrigine-induced vanishing bile duct syndrome in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: e147-e148 [PMID: 22008955 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823c2500]
89 Jakab SS, West AB, Meighan DM, Brown RS, Hale WB. Mycophenolate mofetil for drug-induced vanishing bile duct syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6087-6089 [PMID: 18023105]
90 Kawasaki Y, Matsubara K, Hashimoto K, Tanigawa K, Kage M, Iwata A, Nigami H, Fukaya T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced vanishing bile duct syndrome treated with plasmapheresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: e30-e31 [PMID: 23969539 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a95951]
91 Park SM. The crucial role of cholangiocytes in cholangiopathies. *Gut Liver* 2012; 6: 295-304 [PMID: 22844556 DOI: 10.5009/gnl.2012.6.3.295]
92 Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, Fava G, Francis H, Trozzi L, Benedetti A. Exendin-4, a glucagon-like peptide

1 receptor agonist, protects cholangiocytes from apoptosis. *Gut* 2009; 58: 990-997 [PMID: 18829977 DOI: 10.1136/gut.2008.150870]
93 Lytvyak E, Montano-Loza AJ, Mason AL. Combination antiretroviral studies for patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 349-360 [PMID: 26755881 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.349]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3454

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3454-3460
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠肝轴–肝病防治中的重要目标

张真玲, 段志军

背景资料
近年来, 针对肠-肝轴的研究成为热点, 调节肠道菌群、合理应用抗生素以及促进肠黏膜修复等在延缓慢性肝病进展中具有重要的意义. 肠道在肝病发生发展过程中起着不可忽视的作用, 可能成为肝病及其并发症防治中的新靶点.

张真玲, 段志军, 大连医科大学附属第一医院消化二科 辽宁省大连市 116011

段志军, 教授, 主任医师, 主要从事慢性肝病及胃肠动力疾病的基础与临床方面的研究.

作者贡献分布: 本文由张真玲完成; 段志军修改审校.

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院.
cathydoctor@sina.com
电话: 0411-83635963-3165

收稿日期: 2016-04-04
修回日期: 2016-05-01
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-18

Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases

Zhen-Ling Zhang, Zhi-Jun Duan

Zhen-Ling Zhang, Zhi-Jun Duan, Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathydoctor@sina.com

Received: 2016-04-04
Revised: 2016-05-01
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-18

Abstract

The human intestine harbors a complex and diverse community of microbes that promote metabolism and digestion in their symbiotic relationship with the host. Liver diseases have long been associated with qualitative (dysbiotic) and quantitative (overgrowth) changes in the intestinal microbiota. Extrinsic factors, such as diet and alcohol, contribute to intestinal microbiota dysbiosis. Dysbiosis results in intestinal inflammation, intestinal barrier breakdown, and translocation of microbial products in animal models, further aggravating hepatic injury and inflammation. Microbial metabolites produced in a dysbiotic intestinal environment and host factors are equally important in the pathogenesis of liver diseases. In the current review, we discuss the progress in understanding the role of gut-liver axis dysfunction in the progression of non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and cirrhosis, and the potential application value of the restoration of intestinal homeostasis in the prevention and treatment of liver diseases.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiome; Gut-liver axis; Chronic liver disease; Prevention and treatment

Zhang ZL, Duan ZJ. Gut-liver axis: An important target for prevention and treatment of liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3454-3460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3454

摘要

人体肠道内寄居着一个复杂、多样化的微生物群落, 促进与其共生关系的宿主的新陈代谢和消化. 肝病与肠道菌群的定性(失调)

同行评议者
王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科; 王甦, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科

和定量(过度生长)改变密切相关. 外在因素如饮食、酒精等, 可促进肠道菌群失调. 在动物模型中, 菌群失调可引起肠道炎症、肠屏障破坏以及细菌性产物移位, 进而加剧肝损伤和炎症. 在失调的肠道环境中产生的细菌性产物和宿主因素在肝病发病机制中同样重要. 本文就肠-肝轴失调在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病以及肝硬化进展中的作用的研究进展和恢复肠道稳态在肝病防治中的潜在应用价值进行简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道菌群; 肠-肝轴; 慢性肝病; 预防和治疗

核心提示: 肝病进展过程中, 肠道菌群失调、肠黏膜通透性增加, 细菌及其代谢产物内毒素如脂多糖经门静脉造成肝脏的“二次打击”, 形成肠-肝轴的恶性循环, 加重肝脏和肠道损伤. 故阻断肠-肝轴对于肝病治疗至关重要.

张真玲, 段志军. 肠肝轴-肝病防治中的重要目标. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3454-3460 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3454.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3454

0 引言

肠道与肝脏具有共同的胚胎学起源即前肠, 二者在结构和功能上有着天然的广泛联系. 肝脏约70%的血供来源于门静脉, 肠源性营养物质和其他信号经门静脉循环传送至肝脏[1], 肝脏作为最大的免疫器官具有招募并激活免疫细胞以响应肠源性代谢物质或病源性信号的显著能力[2]. 1998年Marshall[3]提出了“肠-肝轴”概念: 肠道遭受打击后, 肠屏障功能受损, 肠道内细菌和内毒素经门静脉系统大量进入肝脏, 激活肝脏内Kupffer细胞和肝细胞等, 释放一系列炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等], 进一步造成肠道黏膜及远隔器官损伤; 另一方面, 肝脏受损后, Kupffer细胞吞噬能力下降、免疫蛋白合成减少以及肝硬化期出现血流动力学改变等, 也会造成肠道功能受损. 肠-肝轴之间通过各种细胞因子和炎症介质相互作用和相互影响, 从而构成了一个复杂的网络结构. 对于肠-肝轴概念的理解和深入的研究有助于我们重新认识疾病的治疗理念, 在临床工作中将肠道和肝脏这两大器官作为整体施治, 将有利于肠道及肝脏疾病治疗水平的提高. 本文就肠-肝轴在各种慢性肝病发病机制及防治中的重要作用展开述评与展望.

研发前沿
肠黏膜屏障功能损伤是多因素联合交互作用的结果, 其发生机制极其复杂, 目前临床上尚缺乏直接针对肝病肠屏障修复的措施, 需要开展更加全面合理的基础及临床实验.

1 肠-肝轴与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是遗传-环境-代谢应激相关性肝病, 与肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及血脂异常密切相关[4], 其疾病谱包括非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)及由其进展而来的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌[5]. 目前, NAFLD是欧美等西方发达国家肝功能酶学异常和慢性肝病最常见的原因. 在我国, 由于生活习惯和饮食结构的改变, 发病率亦逐年增加. NAFLD的发病机制尚不完全清楚, 目前几乎都处于假说阶段, 占主导地位的是1998年Day等[6]提出的“二次打击”学说. 该假说认为: IR引起肝脏中脂质堆积, 形成NAFLD的第一次打击; 在此基础上, 线粒体功能障碍、氧化应激和脂质过氧化损伤则可能是NAFLD进一步发生发展的重要“二次打击”因素.

最近, 越来越多的证据表明肠道菌群在IR、肥胖和相关代谢紊乱中的作用, 针对肠道菌群与NAFLD发病机制关系的研究成为热点[7]. 肠道菌群参与NAFLD发病的机制是复杂的、多因素的, 主要包括: 调节能量平衡; 增加碳水化合物发酵成短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs); 刺激肝脏合成甘油三酯; 调节内源性大麻素系统和胆碱代谢, 后者是极低密度脂蛋白合成和肝脏脂质转运所必需的; 调节胆汁酸平衡; 产生内源性乙醇; 产生细菌源性毒素, 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 激活肝脏巨噬细胞释放促炎性细胞因子, 引起肝细胞的炎症反应[4,8]. 肠道菌群失调导致小肠中SCFAs产生增加, SCFAs是肝脏脂肪合成和糖异生的底物, 与G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPRs)相互作用释放肽YY(peptide YY, PYY), 调节肠道蠕动和营养吸收. SCFAs刺激肝脏碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein,

创新盘点

本文较清楚地阐述了肠-肝轴概念, 系统地分析了肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、肝硬化及其并发症如肝性脑病中的重要作用.

chREBP), 增加脂肪合成[9]. 采用无菌动物模型的研究[10]发现, 缺乏肠道菌群的小鼠可抵抗高脂饮食诱导的肥胖、脂肪肝和IR. Bäckhed等[11]研究证实无菌小鼠定植正常小鼠盲肠菌群后, 体脂含量增加60%, IR发生并且肝脏甘油三酯含量增加2倍. 将瘦素缺陷型ob/ob肥胖小鼠的盲肠菌群移植到无菌野生型小鼠, 引起这些小鼠脂肪增加和从食物中获取热量增多[12]. 从ob/ob肥胖小鼠的菌群移植可降低肝脏磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及其下游参与脂肪酸合成的靶点, 选择性抑制循环脂蛋白脂酶抑制剂饥饿诱导性脂肪细胞因子(fasting-induced adipocyte factor, FIAF), 促进肝脏脂肪合成及脂肪细胞内和肝脏甘油三酯沉积[9].

肠道菌群可能促进NAFLD的进展. 喂养蛋氨酸-胆碱缺乏饮食的小鼠发生NASH与肠道菌群组成的变化有关, 尤其是炎症小体缺乏引起的紫单胞菌科数目增加[13]. 炎症小体是外源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的传感器, 调节前体细胞裂解为炎性细胞因子如前IL-1β和前IL-18[14]. 与炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体蛋白3和9(nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing protein 3/9, NLRP 3/9)缺失有关的菌群失调导致增加的LPS和细菌性DNA通过门静脉循环入肝, 分别激活Toll样受体4和9(toll-like receptor 4/9, TLR-4/9), 增加TNF-α表达, 诱导肝脏的炎症反应, 从而促进NASH进展为NAFLD. 将野生型小鼠和炎症小体缺失小鼠共饲养可加剧脂肪肝和肥胖[13], 为证实肠道菌群可能是这些疾病发生的关键机制提供了直接证据.

肥胖和NAFLD的治疗是具有挑战性的. 靶向肠-肝轴的益生菌、益生元和合生元有效治疗NAFLD的确切机制尚未完全阐明, 可能是通过调节肠道菌群的组成和抗菌因子的产生, 改善肠上皮通透性和功能, 调节局部和全身的免疫系统, 以及调节脂质代谢和能量平衡[15-17]. 饮食习惯通过增加产内毒素革兰阴性菌的比例, 可能加速肝纤维化进程, 这种菌群失调作为一种辅助因子促进NAFLD慢性肝损伤[18]. 故通过调整饮食调节肠道微生态系统可作为肥胖及NAFLD治疗进一步研究的问题.

2 肠-肝轴与酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所致的慢性肝病. 初期通常表现为脂肪肝, 进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化. ALD在欧美国家多见, 近年我国的发病率也有上升, 据一些地区流行病学调查发现, 我国成人的ALD患病率约为4%-6%, 故ALD在我国已成为一个不可忽视的问题. 多种致病因素参与ALD的发生发展, 酒精及其代谢产物通过线粒体损伤和内质网应激诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)和肝细胞损伤[19,20]; 早期活化的趋化因子, 尤其是单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和IL-18, 分别促进肝脏巨噬细胞聚集和招募肝脏中性粒细胞[21]. 研究[22]表明, 与健康对照组相比较, 无肝病证据酗酒者及酒精性肝炎或酒精相关肝硬化患者血浆内毒素(如LPS)水平较高, LPS通过TLR-4激活肝脏Kupffer细胞和聚集的巨噬细胞, Kupffer细胞的激活是ALD发病机制中的一个核心要素, 这表明肠源性毒素在ALD中的重要作用.

肠黏膜的完整性取决于肠上皮细胞肠腔面防御素保护层、肠上皮细胞间紧密连接(tight junctions, TJs)蛋白及肠壁上的肠道免疫细胞的功能. 酒精对肠道内这些功能具有直接作用或通过酒精及其代谢产物乙醛的血流分布发挥间接作用. 高浓度酒精急性摄入可引起肠上皮细胞的损伤和死亡, 血中酒精含量增加与TJ蛋白occludin、ZO-1 mRNA表达水平降低有关[22]. 在Caco-2肠上皮细胞, 酒精通过上调ROS诱导的细胞色素P4502E1增加昼夜节律蛋白、昼夜节律运动输出周期故障(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)和周期生物钟2(period circadian clock 2, PER2)的表达, 从而引起肠道通透性增加[23]. 在体内, 肠黏蛋白-2缺陷改善了小鼠ALD, 这与共生菌杀伤和细菌过度生长预防的增加相关[24]. 此外, ALD本身可通过增加血循环中TNF-α、IL-1β水平破坏TJs, 促进肠黏膜炎症反应, 降低肠屏障功能.

肠道细菌过度生长和菌群失调是ALD患者“肠漏”发生机制中的重要因素[25,26]. 体外研究[27]表明, 酒精直接并选择性作用于细菌的

生长, 肠道细菌过度生长产生乙醇反过来会影响肠道通透性. 酒精诱导肠道菌群改变的宏基因组分析表明, 酒精喂养小鼠可使其肠道细菌多样性减少, 并且随着时间推移出现菌门转化, 正常喂养小鼠肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门占大多数, 酒精喂养可明显增加放线菌门的数目, 且厚壁菌门增加的比例高于拟杆菌门[28]. ALD小鼠模型的另一项研究[29]表明, 细菌移位出现在菌群改变之前, 并与小肠中杀菌的C型凝集素Reg3b和Reg3g的表达降低有关. 慢性酒精喂养也会改变胃肠道内容物的代谢成分, 从而改变胃肠道微生物的营养来源[30]. 例如, 酒精喂养导致肠道中所有氨基酸和支链氨基酸的减少[30], 这表明慢性酒精喂养可以直接和间接地改变肠道微生物的组成.

大多数研究已经表明, 探索能够防止酒精诱导的“肠漏”和/或肠源性炎症信号进入肝脏的干预措施对于阻止或延缓ALD的发展具有重要作用. 在酒精灌胃大鼠ALD模型中, 鼠李糖乳杆菌GG(lactobacillus rhamnosus GG, LGG)显著减轻酒精性脂肪性肝炎、酒精诱导的肠道高通透性以及酒精诱导的肠、肝和全身的氧化应激[28]. 在乙醇暴露期间给予合生元可通过恢复肠道通透性和粪便菌群结构抑制血浆内毒素水平增高, 从而改善酒精性肝损伤[31]. 粪菌移植作为一种治疗方法的作用在艰难梭菌感染中体现出来[32]. 基于观察的研究表明, ALD中肠道菌群组成改变, 推测粪菌移植可改善ALD的预后或严重程度.

3 肠-肝轴与肝纤维化、肝硬化

肝纤维化是慢性肝脏炎症, 包括NAFLD、ALD、病毒性肝炎、胆汁淤积性肝病和自身免疫性肝病等引起的创伤愈合反应, 可导致终末期肝病或肝硬化, 最终破坏肝脏的代谢功能. 肝纤维化患者常无症状, 但是否进展为肝硬化是其发病率和死亡率的主要决定因素[33]. 肝硬化主要临床并发症是食管静脉曲张破裂出血和肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、自发性腹膜炎、肝肾综合征等. 出现并发症的肝硬化患者预后较差, 往往提示是否需肝移植[34]. 一些研究[35-39]评估了肝硬化患者肠道菌群的种类组成, 发现肝硬化患者肠道菌群的一个共同特点是潜在的致病菌数目增加, 同时伴随着有益菌比例的减少. 不同病因所致肝硬化患者中粪便微生物群落是相似的. 因此, 终末期肝病的特征如胆汁流量减少可以决定肠道菌群的构成. 但基于16S rRNA基因的菌群测序, 与乙型肝炎肝硬化或健康人相比较, 酒精性肝硬化患者的粪便微生物群落以普雷沃氏菌科显著增加为主[35]. 病因特别是与酒精相关的, 似乎有助于终末期肝病患者肠道菌群构成的改变. 空肠穿刺细菌定量培养分析表明, 大多数肝硬化患者小肠细菌过度生长[40,41]. 与无肝硬化的人相比较, 肝硬化患者不仅微生物群落具有分类学上的差异, 肠道细菌负荷也增加. 导致肝硬化患者小肠细菌过度生长的因素包括: 小肠蠕动受损[42]、胆汁流量减少[43]以及免疫球蛋白A[43]和抗菌分子的分泌异常[44]. 在肝硬化伴有腹水和活菌移位至肠系膜淋巴结的大鼠, 潘氏细胞产生较低水平的防御素和Reg3分子, 对肠杆菌科的抗菌活性降低[44]. 潘氏细胞的功能在肝硬化进展过程中是如何损害的鲜为人知. 肠道的宿主防御受损可能因此促进终末期肝病肠道菌群的定性(失调)和定量(细菌过度生长)改变.

近年来, Bajaj等[36,37,45]发表了3项关于HE中致病性肠道菌群与不良认知和炎症关系的研究, 结果表明黏膜表面的重要过程如细菌移位、免疫功能障碍参与了HE的发病机制. 肝硬化患者粪便菌群随着Child-Turcotte-Pugh评分和终末期肝病模型评分的增加以及隐性或显性HE的发生而改变. 尽管粪便菌群没有差异, 但伴和不伴HE的肝硬化患者乙状结肠黏膜菌群显著不同[36]. 以原籍菌/有益菌与非原籍菌/致病菌比值作为肝硬化菌群失调率, 正常对照组和代偿期肝硬化患者的肝硬化菌群失调率显著高于失代偿期肝硬化患者[45].

非吸收性抗生素利福昔明净化肠道可减轻内毒素血症和肝病的严重性[46], 抑制肝纤维化小鼠TLR-4依赖性纤维连接蛋白和血管内皮细胞之间的交叉对话[47], 从而阻止肝纤维化的进展和门静脉高压的发生. 利福昔明治疗后, 轻微性HE患者的认知功能明显改善, 细菌种类与代谢产物如血氨、芳香族氨基酸, 以及氧化应激呈负相关, 但没有观察到明显的菌群改变[48], 表明利福昔明治疗引起细菌代谢功能而不是数量的变化, 其作用机制可能与改善认知相关菌群的代谢功能有关. 一项随机对照试验[49]表明, 益生菌VSL#3降低肝硬化患者因HE住院

应用要点

对于肠-肝轴概念的理解和深入的研究有助于大家重新认识疾病的治疗理念, 在临床工作中将肠道和肝脏这两大器官作为整体施治, 将有利于肠道及肝脏疾病治疗水平的提高.

名词解释
菌群: 在一个特定环境中寄居的微生物群落, 如皮肤或肠道的菌群; 失调: 体表或体内的微生物失衡, 常局限于肠道; 益生菌: 一种活的微生物, 被人类或动物摄入后对其健康有利.

的风险, 以及Child-Turcotte-Pugh评分和终末期肝病模型评分. 益生菌LGG可降低内毒素和TNF-α水平, 调节肠道菌群(肠杆菌科减少, 梭菌科和毛螺菌科相对丰度增加), 以及代谢产物/微生物相关的氨基酸、维生素和次级胆汁酸代谢改变[50]. 在四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠模型中, 合生元调节肠道通透性和菌群结构变化, 改善肝脏炎症和纤维化[51]. 表明肠道菌群可作为肝损伤治疗的一个关键点.

4 结论

肠道菌群促进NAFLD和ALD的发生发展, 并介导了终末期肝病并发症的发生. 肠道菌群和肝病患者之间似乎存在关联, 但肠道菌群改变引起肝脏疾病主要在动物模型中体现出来, 很少与NAFLD和ALD患者的代谢和免疫特征相关联. 故进一步的研究应集中于肝病患者, 评估其微生物基因表达、蛋白和代谢产物, 提高对肠道及其微生物之间微妙平衡的理解可增加对肝病发病机制和治疗策略的新见解. 已有足够的证据证实调节肠道菌群治疗肝病的合理性和有效性, 最终的目标是修复肠屏障功能、恢复肠道内稳态, 进而延缓甚至阻止肝病进展.

5 参考文献

1 Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: S29-S36 [PMID: 26041954 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.12.003]
2 Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-S62 [PMID: 16447271 DOI: 10.1002/hep.21060]
3 Marshall JC. The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 479-484 [PMID: 9839072 DOI: 10.1139/cjpp-76-5-479]
4 Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2015; 48: 923-930 [PMID: 26151226 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023]
5 Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
6 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
7 Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2015; 5: 8096 [PMID: 25644696 DOI: 10.1038/srep08096]
8 Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]
9 Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16452-16463 [PMID: 25469013 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16452]
10 Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, Raymond F, Mansourian R, Chou CJ. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010; 24: 4948-4959 [PMID: 20724524 DOI: 10.1096/fj.10-164921]
11 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
12 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
13 Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482: 179-185 [PMID: 22297845 DOI: 10.1038/nature10809]
14 Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524 [PMID: 24440671 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020]
15 Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, Moraru E, Nobili V. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 543-551 [PMID: 23280158 DOI: 10.1016/j.dld.2012.11.010]
16 Paolella G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
17 Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7381-7391 [PMID: 24966608 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381]
18 De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, Saccomanno S, Candelaresi C, Trozzi L, Mingarelli E, Facinelli B, Magi G, Palmieri C, Marzioni M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1738-1749 [PMID: 23959503 DOI: 10.1002/hep.26695]
19 Leung TM, Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 395-398 [PMID: 22940046 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.018]
20 Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2136-2142 [PMID: 24605012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2136]
21 Mandrekar P, Ambade A, Lim A, Szabo G,

Catalano D. An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice. *Hepatology* 2011; 54: 2185-2197 [PMID: 21826694 DOI: 10.1002/hep.24599]
22 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
23 Forsyth CB, Voigt RM, Shaikh M, Tang Y, Cederbaum AI, Turek FW, Keshavarzian A. Role for intestinal CYP2E1 in alcohol-induced circadian gene-mediated intestinal hyperpermeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G185-G195 [PMID: 23660503 DOI: 10.1152/ajpgi.00354.2012]
24 Hartmann P, Chen P, Wang HJ, Wang L, McCole DF, Brandl K, Stärkel P, Belzer C, Hellerbrand C, Tsukamoto H, Ho SB, Schnabl B. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. *Hepatology* 2013; 58: 108-119 [PMID: 23408358 DOI: 10.1002/hep.26321]
25 Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 166S-171S [PMID: 16344604 DOI: 10.1097/01.alc.0000189280.19073.28]
26 Yan AW, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 110-118 [PMID: 22567183 DOI: 10.4254/wjh.v4.i4.110]
27 Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, Bertino G, Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16639-16648 [PMID: 25469033 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16639]
28 Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, Gobejishvili L, Joshi-Barve S, Ayvaz T, Petrosino J, Kong M, Barker D, McClain C, Barve S. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53028 [PMID: 23326376 DOI: 10.1371/journal.pone.0053028]
29 Yan AW, Fouts DE, Brandl J, Stärkel P, Torralba M, Schott E, Tsukamoto H, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 96-105 [PMID: 21254165 DOI: 10.1002/hep.24018]
30 Xie G, Zhong W, Zheng X, Li Q, Qiu Y, Li H, Chen H, Zhou Z, Jia W. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res* 2013; 12: 3297-3306 [PMID: 23763674 DOI: 10.1021/pr400362z]
31 Chiu WC, Huang YL, Chen YL, Peng HC, Liao WH, Chuang HL, Chen JR, Yang SC. Synbiotics reduce ethanol-induced hepatic steatosis and inflammation by improving intestinal permeability and microbiota in rats. *Food Funct* 2015; 6: 1692-1700 [PMID: 25910227 DOI: 10.1039/c5fo00104h]
32 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
33 Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 211-228 [PMID: 10890317 DOI: 10.1053/bega.1999.0071]
34 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]
35 Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54: 562-572 [PMID: 21574172 DOI: 10.1002/hep.24423]
36 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
37 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, Sikaroodi M, Gillevet PM. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-G175 [PMID: 21940902 DOI: 10.1152/ajpgi.00190.2011]
38 Ling Z, Liu X, Cheng Y, Jiang X, Jiang H, Wang Y, Li L. Decreased Diversity of the Oral Microbiota of Patients with Hepatitis B Virus-Induced Chronic Liver Disease: A Pilot Project. *Sci Rep* 2015; 5: 17098 [PMID: 26606973 DOI: 10.1038/srep17098]
39 Xu M, Wang B, Fu Y, Chen Y, Yang F, Lu H, Chen Y, Xu J, Li L. Changes of fecal Bifidobacterium species in adult patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Microb Ecol* 2012; 63: 304-313 [PMID: 21814872 DOI: 10.1007/s00248-011-9925-5]
40 Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, Pelz K, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967 [PMID: 11693333 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04668.x]
41 Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364-2370 [PMID: 12358257]
42 Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190 [PMID: 9794900 DOI: 10.1002/hep.510280504]
43 Lu H, Wu Z, Xu W, Yang J, Chen Y, Li L. Intestinal

同行评价

本文就肠-肝轴失调在非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病及肝硬化中的作用研究和恢复肠道稳态在肝病防治中的潜在应用价值进行系统综述. 阐述严密, 论证充分, 结论合理. 对当前肝病的研究具有指导意义.

microbiota was assessed in cirrhotic patients with hepatitis B virus infection. Intestinal microbiota of HBV cirrhotic patients. *Microb Ecol* 2011; 61: 693-703 [PMID: 21286703 DOI: 10.1007/s00248-010-9801-8]

44 Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology* 2012; 55: 1154-1163 [PMID: 22095436 DOI: 10.1002/hep.24789]

45 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60: 940-947 [PMID: 24374295 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.019]

46 Kalambokis GN, Tsianos EV. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55: 655-656 [PMID: 22030839 DOI: 10.1002/hep.24751]

47 Zhu Q, Zou L, Jagavelu K, Simonetto DA, Huebert RC, Jiang ZD, DuPont HL, Shah VH. Intestinal decontamination inhibits TLR4 dependent fibronectin-mediated cross-talk between stellate cells and endothelial cells in liver fibrosis in mice. *J Hepatol* 2012; 56: 893-899 [PMID: 22173161 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.013]

48 Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]

49 Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, Garg A, Chopra M, Thumburu KK, Khattri A, Malhotra S, Duseja A, Chawla YK. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 1327-37.e3 [PMID: 25450083 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031]

50 Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, Puri P, Sterling RK, Luketic V, Stravitz RT, Siddiqui MS, Fuchs M, Thacker LR, Wade JB, Daita K, Sistrun S, White MB, Noble NA, Thorpe C, Kakiyama G, Pandak WM, Sikaroodi M, Gillevet PM. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1113-1125 [PMID: 24628464 DOI: 10.1111/apt.12695]

51 D'Argenio G, Cariello R, Tuccillo C, Mazzone G, Federico A, Funaro A, De Magistris L, Grossi E, Callegari ML, Chirico M, Caporaso N, Romano M, Morelli L, Loguercio C. Symbiotic formulation in experimentally induced liver fibrosis in rats: intestinal microbiota as a key point to treat liver damage? *Liver Int* 2013; 33: 687-697 [PMID: 23448378 DOI: 10.1111/liv.12117]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3461

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3461-3467
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状

王卫东, 林 杰

王卫东, 林杰, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区 广东省佛山市 528300

王卫东, 主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科疾病微创治疗方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王卫东与林杰共同完成.

通讯作者: 王卫东, 主任医师, 528300, 广东省佛山市顺德区大良蓬莱路1号, 佛山市顺德区第一人民医院普外二区.
wangweidong1968@126.com
电话: 0757-22318705

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-18

Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status

Wei-Dong Wang, Jie Lin

Wei-Dong Wang, Jie Lin, the First People's Hospital of Shunde, Foshan 528300, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Wang, Chief Physician, the Second Department of General Surgery, the First People's Hospital of Shunde, 1 Daliang Penglai Road, Shunde District, Foshan 528300, Guangdong Province, China. wangweidong1968@126.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-18

Abstract

Devascularization and splenectomy have been widely used in the management of portal hypertension in China. In recent years, laparoscopic surgery provides a minimally invasive method and has opened up new avenues for classical surgical procedures. Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy (LSPD) as a new technique for portal hypertension resulting from liver cirrhosis has been adopted in China. In the current review, we discuss the progress in LSPD over the past 20 years in China.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Periesophagogastric devascularization; Laparoscopic treatment; Splenectomy; Portal hypertension; Liver cirrhosis

Wang WD, Lin J. Laparoscopic periesophagogastric devascularization combined with splenectomy for management of portal hypertension in China: Current status. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3461-3467 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3461

摘要

在中国, 贲门周围血管离断联合脾切除术是治疗门脉高压症最主要外科术式. 近年来, 腹腔镜的广泛应用, 为经典的外科术式开辟了新的途径. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术作为一种新技术逐渐被外科医

背景资料
迄今为止尚没有任何一种有效防治门脉高压症上消化道出血的理想术式. 贲门周围血管离断联合脾切除术一直是我国治疗门脉高压症的主流外科术式. 但传统开腹手术创伤大, 破坏腹壁的侧支循环, 并且操作空间位置较深、视野不佳. 腹腔镜技术的发展, 为门脉高压症外科治疗提供了新途径.

同行评议者
魏国, 副主任医师, 成都市公共卫生临床医疗中心普通外科暨肿瘤外科

研发前沿

近几年来, 腹腔镜选择性贲门周围血管离断流术加脾切除术逐渐被提出, 是治疗门脉高压症的外科发展趋势, 也是目前研究的热点和重点. 保留脾脏的腹腔镜贲门周围血管离断流术也逐渐被重视. 如何进一步改进治疗门脉高压症的外科术式以及长期预防消化道再发出血, 是目前亟待研究的问题.

生接受, 文献报道逐渐增多. 本文将就20年来国内人们对腹腔镜下贲门周围血管离断术联合脾切除术治疗肝硬化门脉高压症的研究进展进行简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贲门周围血管离断术; 腹腔镜治疗; 门脉高压症; 脾切除术; 肝硬化

核心提示: 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术作为一种新技术逐渐被外科医生接受, 并且技术已经发展成熟, 在一些较大的医院已基本代替传统的开腹手术成为了治疗门脉高压症的标准术式.

王卫东, 林杰. 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在中国的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3461-3467 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3461.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3461

0 引言

中国是一个慢性乙型肝炎大国, 约25%-30%肝炎患者逐渐发展为肝炎后肝硬化[1]. 肝硬化失代偿期并发门脉高压症, 其中食管胃底曲张静脉破裂出血以及脾功能亢进是其中两个主要并发症. 上消化道出血是肝硬化门脉高压症患者致死的主要原因之一. 90%以上的肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张, 其中30%的患者会发生食管胃底曲张静脉破裂出血, 而首次出血后大约2/3的患者会发生再出血[2]. 约5%-50%的患者死于急性食管胃底曲张静脉破裂大出血[3]. 虽然内镜、药物和经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)提供了可靠的一线止血效果, 有效降低出血致死率, 但出血相关死亡率仍高达15%-20%[4,5], 内镜术后出血再发率高达50%[6]. 外科手术治疗食管胃底曲张静脉破裂出血近期止血确切, 长期出血再发率低; 另一方面, 脾大并重度脾功能亢进需手术治疗; 故外科手术在门脉高压症治疗中仍占有相当重要的地位.

门脉高压症外科手术治疗主要包括各种断流术以及分流术. 我国患者以肝炎后肝硬化较多, 肝硬化程度较重, 断流术更适合我国门静脉高压症患者[7]. 在中国, 裘法祖等[8]从80年代开始提出贲门周围血管离断联合脾切除术, 至今一直是治疗门脉高压症的主流外科术式. 其原理为通过阻断门奇静脉间的反常血流, 以降低食管胃底曲张静脉的压力, 达到止血目的, 而因其近期止血效果确切, 能维持门静脉血的向肝灌注, 肝功损害轻, 肝性脑病发生率低, 并简单易行, 容易在基层医院开展而备受国内外科医生的青睐[9].

近10年来随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜下贲门血管离断术联合脾切除术(laparoscopic pericardial devascularization and splenectomy, LSPD)逐渐开展并成熟, 文献报道逐渐增多. 本文就近年来国内该领域所取得的主要研究进展进行简要综述, 旨在促进该技术的进一步发展以及推广.

1 LSPD的发展史

自从1991年Delaitre等[10]首次报道腹腔镜脾切除(laparoscopic splenectomy, LS)以来, LS逐渐为特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)等血液病脾切除的“金标准”[11]. 1994年许红兵等[12]在我国完成首例腹腔镜脾切除, 并1997年首次报道了手辅助腹腔镜断流加脾切除术[13]. 但随后的十年内, 受到腹腔镜技术的限制, LSPD文献报道寥寥无几, 均为个例数报道. 直到2006年全国完成LSPD共22例, 中转开腹4例[14]. 在这个时期, 手助式腹腔镜脾切除加贲门周围血管离断术被认为是有前途的一种术式[15,16]. 有研究[15,17,18]表明手助腹腔镜对机体免疫及细胞因子水平影响较小, 对肠道和肝功能影响较小, 术后并发症少, 被认为比开腹手术有优越性. 肝硬化门脉高压症患者常合并有巨脾. 直到2008年, 巨脾仍被欧洲内镜外科学会相关指南将其作为腹腔镜脾切除术的禁忌证, 建议用手辅助的方法进行腹腔镜巨脾切除[19]. 但手助腹腔镜毕竟是一种过渡技术, 而巨脾切除的难度并不阻碍全腹腔镜断流手术的进一步发展. 近10年来, 随着腹腔镜技术的提高以及器械不断更新, 腹腔镜下巨脾切除也能安全开展[20], 腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术不断发展并成熟, 报道例数逐渐增多[21-24], 有些中心已有超于200多例的大宗例数报道[25]. 回顾性对照研究[26-28]表明腹腔镜贲门周围血管离断术治疗门脉高压症是安全、可行, 具有创伤小、

术后疼痛轻、恢复快、住院时间短、生理功能干扰小、伤口美观等微创优点.

2 LSPD适应证

大部分学者认为腹腔镜断流手术的适应证和禁忌证与传统开腹手术基本相同[14,29], 手术适应证包括有: (1)肝硬化门静脉高压症患者, 既往有上消化道出血史, 脾脏增大伴脾功能亢进者; (2)食管胃底静脉中度以上曲张,有呕血史或有曲张静脉破裂出血倾向者; (3)肝功能A级或B级,无难以纠正的凝血功能障碍. 相对禁忌证包括有: (1)有上腹部手术史; (2)有食管、胃底硬化治疗史; (3)曾行脾栓塞, 脾周围轻中、度黏连. 禁忌证包括有: (1)肝功能Child C级; (2)长度超过30 cm或质量>2 kg的巨脾; (3)严重的脾周围炎及脾周围黏连; (4)顽固性腹水; (5)合并中晚期肝癌. 随着腹腔镜经验的积累和手术器械的进步, 过去部分的腹腔镜贲门周围血管离断术相对禁忌证和禁忌证逐步变为现在的相对适应证和相对禁忌证, 手术适应范围正逐步扩大, 手术适应证也不断地放宽. 原则上手术时机尽量不选择急诊手术, 肝功能Child C级尽量改善肝功能至Child B级以上. 我们认为对于急性食管胃底静脉曲张破裂出血, 出血量较大, 如其他方法不能止血, 患者的肝功能较好时, 可在积极准备的情况下行急诊手术. 另外, 肝功能C级也不是绝对禁忌证[22], 但如肝功能C级尽量先行非手术治疗改善肝功能后, 限期手术治疗. 预防手术不推荐, 但如有食管胃底静脉重度曲张合并红色症阳性, 有出血风险趋向, 可行预防性手术治疗.

3 LSPD的可行性和安全性

门脉高压症患者脾脏常巨大, 脾脏与周围脏器黏连较重, 脾周有丰富的增粗的侧支循环血管, 分离脾周韧带和脾蒂时容易出血; 胃底、贲门及食管周围分布着迂曲扩张的静脉血管, 在离断冠状静脉的穿支静脉时也容易造成意外出血; 加上术前多伴有凝血功能障碍和血小板减少, 增加术中、术后出血的风险, 使LSPD操作难度和手术风险大大增加. 据目前文献报道, 腹腔镜门奇断流术平均术中出血量为281 mL(70-550 mL), 手术时间平均为212 min (135-310 min), 中转开腹率为0%-40%, 术后并发症发生率为0%-58.3%(术后并发症主要是腹水、术后脾热、门静脉血栓等), 术后住院时间平均为10 d(6.5-12 d)[30].

LS技术的成熟是推动了LSPD的发展重要因素之一. LSPD安全开展主要有以下几个方面因素: (1)腹腔镜操作器械的进步, 如超声刀系统、Ligaure以及内镜下线型切割缝合器: 超声刀系统能进行精细的解剖操作, 对直径为3-5 mm的血管能够安全、可靠地离断[31], 确保了清晰的腹腔镜视野; Ligasure系统对7 mm以下的血管均能永久性封闭和完全离断, 对胃短血管等较粗的血管止血效果确切, 明显减少手术出血量以及缩短手术时间[32,33]. 我们的经验是: 应用超声刀或Ligaure的止血效果相对安全的, 但不能完全依赖器械, 应强调精准的分离出血管后用血管夹结扎后再超声刀或Ligaure离断, 以确保安全; 内镜下线型切割缝合器(Endo-GIA)有效处理脾蒂并明显降低分离脾蒂时引起意外大出血的风险, 有效缩短手术时间; (2)切脾的技巧明显提高: 陈小伍等[34]和许景洪等[35]各根据自己临床手术经验, 总结脾血管解剖特点, 认为脾蒂血管可分为“集中型”、“分散型”及“迷走型”, 明确为安全处理脾蒂提供了可靠外科的解剖基础; 脾动脉主干预结扎可以减少脾脏充血, 使脾脏体积缩小、变软, 增加腹腔镜下操作空间, 降低意外出血机会[36]; 处理脾蒂技巧规范化: 目前, 常用的脾蒂处理主要有“一级脾蒂离断法”和“二级脾蒂离断法”两种方法. “一级脾蒂离断法”[37]即是采用分离脾脏周围韧带后用内镜下线型切割缝合器(Endo-GIA)一次性进行脾蒂离断的, 该方法方便、安全、手术时间短, 适用于集中型为主不同类型的脾蒂, 但是价格昂贵, 也有一次性切割不完全导致大出血以及胰尾损伤的可能; “二级脾蒂离断法”[34,38]即逐条解剖、分离、结扎及离断二级脾蒂分支血管, 以减少多次搬动脾脏的撕裂脾脏引起不可控制的出血, 适用二级脾蒂较长的分散型脾蒂处理, 但比较耗时, 也有损伤脾蒂血管导致不可控制大出血风险. 目前我们使用较多的是在同一个患者术中联合应用一级和二级脾蒂离断法, 发挥各自处理脾蒂时的优点, 同时减少意外情况的发生; (3)掌握了处理血管的手术技巧: 曹庭加等[39]和何威等[40]认为正确处理的血管可降低术中出血的风险; (4)手术入路的优化: 武步强等[41]强调胃后入路优先的方法,

创新盘点

本文系统地阐述了腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症在国内的现状, 并对腹腔镜下选择性贲门周围血管离断流术、保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断流术等术式的进行述评.

应用要点
腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术有望成为了治疗门脉高压症的标准术式.

研究结果表明该入路可明显缩短手术时间, 减少术中出血量. 该方法即是先充分离断胃大弯侧和胃底血管, 再从胃后方离断胃胰皱襞, 继续离断胃小弯后层腹膜以及食管后方的穿支血管; 我们课题组[42]则提出经胃前、后双入路途径, 认为该入路更加符合人体解剖特点, 手术成功率高. 该方法依据是冠状静脉及胃左动脉向小弯侧胃壁的血管是沿小弯侧胃前、后壁分层分布的解剖特点, 而门静脉高压症患者胃小弯、贲门周围组织常常由于反复出血和硬化、套扎止血等原因显著增厚. 同时, 冠状静脉、食管旁静脉及各条穿支血管迂曲、扩张, 与胃小弯、贲门周围解剖层次不清. 首先采用胃前入路切开小弯侧网膜表面的浆膜层, 离断分布于胃前壁的穿支血管; 再将胃上抬从胃后入路在胃胰皱裳近小弯侧胃壁直接分离、离断胃后壁分布的各血管分支. 在腹腔镜下操作更为合理, 可以减少冠状静脉主干、食管旁静脉及各条穿支血管的意外损伤, 增加选择性贲门周围血管离断术成功的几率.

4 LSPD的疗效评价

理想的术式应是有效控制上消化道出血, 长期预防再发出血、改善肝功能以及不引起肝性脑病. 传统开腹断流手术术后5年和10年再发出血率为6.2%和13.3%, LSPD与开腹手术总体疗效相仿[43]. 术后再发出血主要有以下几个原因: (1)断流不彻底, 遗留高位食管支[44]. 操作过程中要求完全分离出食管下段至少6-8 cm和上半胃, 或者食管更高位, 结扎切断胃短静脉、胃冠状静脉的胃支、食管支、左膈下静脉、胃网膜左静脉、胃后静脉、胃冠状静脉的高位食管支及异位高位食管支[45]. 理论上, LSPD在腹腔镜下放大作用视野比开放手术更好, 离断胃底以及食管下段更彻底, 术后出血风险应较低, 但尚没有相关文献报道LSPD比传统开腹手术在这方面更具有优势; (2)新的侧支循环形成. 断流术后门静脉压力仍高[46], 高压的门静脉系统势必向低压部形成食管胃底新的侧支循环以及静脉曲张的再建立, 从而使术后出血的再发生率明显增高; (3)门脉高压性胃病以及应激性溃疡也是断流术后再出血的重要因素[47,48]. 据文献报道[49], 门脉高压性胃病引起门脉高压上消化道出血的比例甚至达到50%-70%. 断流术后患者处于应激状态, 导致胃黏膜的缺血、缺氧, 胃黏膜防御屏障破坏, 加重门静脉高压性胃病, 发生术后消化道出血. 腹腔镜断流手术也不能有效改善门脉高压性胃病如何减轻术后门脉高压性胃病的发生, 预防门脉高压性胃病引起消化道出血是将来一个的热点课题; (4)门静脉系统血栓形成是断流术后再出血的独立危险因素之一[50]. 脾切除术后门静脉系统血栓形成发生高达24%-90%[51,52], 门静脉系统压力进一步升高, 更易形成新的侧支循环, 促进食管胃底静脉曲张的早期复发. 另外, 胃肠道回流障碍, 加重胃肠道的淤血, 增加门脉高压性胃肠病引起消化道出血的机会.

5 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断流术

在门脉高压患者中, 腹腔常常有代偿性扩张的交通支, 是机体自我适应性代偿保护调节的一种表现[53]. 其中门奇静脉交通支离门静脉主干最近, 离腔静脉主干也较近, 压力差最大, 其分流作用也最显著. 食管旁静脉曲张是门奇静脉间自发形成的主要分流, 其分流量是合理的、适量的和符合生理的, 不同于人为的脾-肾静脉分流术或门-腔静脉分流术[54]. 为了保留存在合理性的生理性分流, 2004年杨镇[55]率先提出了选择性贲门周围血管离断术, 即是在传统贲门周围血管离断术基础上保留胃冠状静脉近端以及食管旁静脉的完整, 而逐一离断胃冠状静脉进入胃底以及食管旁静脉进入食管下段的穿支静脉. 这样既离断了造成出血的穿支血管, 阻断胃底和食管下段出血区的反常血流, 又保留了人体代偿性的合理的自然性分流, 适当降低门静脉血流量, 保证合理肝血流灌注, 缓解胃壁的充血状态和预防门奇静脉间的侧支循环的重建, 从而降低复发出血率. 2007年李索林等[56]率先在国内报道腹腔镜下选择性贲门周围血管离断流术(laparoscopic selective pericardial devascularization and splenectomy, LSSPD). 近年来, 一些研究[57-59]表明该术式一种安全、可行的微创方法, 近期疗效理想, 具有断流和分流双重作用, 但目前文献报道例数较少, 手术操作的具体步骤描述不清晰, 缺乏术中完整保留食管旁静脉证据. 我们课题组[60]提出了经胃前、后双入路的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术, 认为LSSPD技术上是可行的[59]: (1)腹腔镜下视野清晰、角度可调、具有放大作用等优点, 能准确辨认、保留冠状静脉

主干和食管旁静脉的完整; (2)发现食管旁静脉常增粗、迂曲, 与食管并不固定于0.5 cm距离, 有时还与食管黏连紧密, 而进入食管壁的穿支静脉也并非垂直进入, 而是从食管旁静脉发出后常与食管伴行一段后才进入食管, 术中通过对食管的牵拉和食管旁组织的反向按压, 可较好地显露食管旁静脉及穿支静脉. 另外, 通过术后CT影像重建可显示出冠状静脉和食管旁静脉完整、通畅, 术前CT显示的各条穿支血管、胃壁静脉血管团的消失为该手术的成功提供了重要影像学证据. 目前尚缺少前瞻性随机对照研究来证实LSSPD的优点.

6 保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断流术

门静脉高压条件下对保脾治疗一直是有争议的话题[61,62]. 脾脏在门静脉高压症形成中起重要作用, 切除脾脏可减少门静脉系统血流, 降低门静脉压力, 缓解脾功能亢进. 国内学者在行腹腔镜贲门周围血管离断术时, 均需同时行脾脏切除. 孙勇伟等[63]认为肝硬化门静脉高压时淤血肿大的脾脏对细胞及体液免疫功能有抑制作用, 脾切除后获得改善. 汪谦等[64]对120例门静脉高压症患者行脾切除后长期随访发现受损的肝功能得以改善, 无明显的严重感染发生, 建议不要盲目保脾. 但是, 随着人们对脾脏功能的深入研究, 认为脾脏是人体最大的免疫器官, 具有许多重要功能, 而且切脾术后并发症如门静脉系统血栓形成、术后出血增多, 免疫功能下降等[65], 保脾仍有提倡. 武步强等[66]报道了3例保留脾脏的腹腔镜下贲门周围血管离断流术(spleen-preserving laparoscopic pericardial devascularization, SPLPD), 认为保留脾脏简化了手术步骤、缩短了手术时间和保留脾周已经建立的侧支血管, 避免了与切脾相关的许多术后并发症. 有学者[67]对术前已明显开放的脾肾分流支实施保脾手术. 我们课题组目前已完成了5例SPLPD, 术中出血少, 无术后并发症, 近期疗效理想. 我们认为如无脾大以及中度以下脾功能亢进, 行腹腔镜断流手术时可保留脾脏.

7 结论

迄今为止尚没有任何一种有效防治门脉高压症上消化道出血的理想术式. 对“理想术式”的追求和探索, 是当代门静脉高压症治疗研究的热点. 腹腔镜贲门周围血管离断术在中国已经开展20多年, 技术已经发展成熟. 在国内一些较大的医学中心, 全腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除术已基本代替传统的开腹手术成为了治疗门脉高压症的标准术式, 但其技术要求高限制了在基层医院的推广. 腹腔镜选择性贲门周围血管离断术有望成为更加理想术式. 但目前相关文献报道仍以临床病例报道和回顾性研究为主, 随访时间较短, 尚需进一步前瞻性的随机对照研究以及较长的随访时间证实该术式的临床应用价值.

名词解释

腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除: 即使采用腹腔镜技术, 在腹腔镜下离断食管下段和胃底贲门区的反常血流, 切除脾脏, 以降低食管胃底曲张静脉的压力, 达到治疗食管胃底曲张静脉破裂出血以及脾功能亢进的目的.

8 参考文献

1 庄辉. 我国乙型肝炎防治现状及目标. 中华内科杂志 2008; 47: 793-795
2 Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 992-1005 [PMID: 16137597 DOI: 10.1016/j.gassur.2004.09.028]
3 Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. New methods for the management of esophageal varices. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1641-1645 [PMID: 17461464 DOI: 10.3748/wjg.v13.i11.1641]
4 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
5 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659 [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339]
6 Lo GH. Management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Kaohsiung J Med Sci* 2010; 26: 55-67 [PMID: 20123593 DOI: 10.1016/S1607-551X(10)70009-7]
7 蒋安, 李宗芳, 王志东, 周蕊, 黎一鸣, 杨正安, 普彦淞, 郭彦锋. 肝硬化门静脉高压症分流术和断流术疗效比较的Meta分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2010; 4: 61-64
8 裘法祖, 戴植本, 刘飞龙, 龚本琼, 宣正荣. 贲门周围血管断流术的评价. 中华外科杂志 1983; 21: 275-277
9 杨振, 裘法祖. 门静脉高压症外科临床现状与展望. 中国实用外科杂志 1997; 17: 451-452
10 Delaitre B, Maignien B. [Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case]. *Presse Med* 1991; 20: 2263 [PMID: 1838167]
11 Kucuk C, Sozuer E, Ok E, Altuntas F, Yilmaz Z. Laparoscopic versus open splenectomy in the management of benign and malign hematologic diseases: a ten-year single-center experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15: 135-139 [PMID: 15898903 DOI: 10.1089/lap.2005.15.135]
12 许红兵, 萧荫祺, 李为民. 电视腹腔镜脾切除1例报告. 内镜外科杂志 1994; 1: 293
13 许红兵, 萧荫祺, 李虎城, 郑方, 涂向群. 电视腹腔镜脾切除术及断流术. 中国普通外科杂志 1997; 6: 354-357
14 张建平, 汪宝林, 赵庆洪, 徐凛峰. 腹腔镜脾切除加

同行评价

本文全面回顾了我国腹腔镜贲门周围血管离断术联合脾切除治疗门脉高压症的现状, 并引用作者的原创性研究成果, 特别是前后双入路的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的手术改良对其他术者有着借鉴意义.

贲门周围血管离断术(附59例报道). 中国内镜杂志 2007; 13: 455-457

15 冯泽荣, 贺孝文, 廖轲. 手助腹腔镜与开腹脾切除加门奇断流术对机体免疫功能和创伤反应影响临床研究. 中国内镜杂志 2003; 9: 39-41

16 甄作均, 陈焕伟, 蔡云峰, 李梅生. 手助腹腔镜脾切除联合门奇静脉断流术. 中国微创外科杂志 2006; 6: 436-437

17 陈声飞, 李学明, 陈海鸣. 手助腹腔镜脾切除门奇静脉断流术与开腹手术的临床对比研究. 南昌大学学报(医学版) 2011; 51: 40-42

18 刘昶, 许军, 纪艳超, 孙备. 手助腹腔镜与开腹脾切除、贲门周围血管离断术的临床分析. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 285-288

19 Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot JF, Leandros E, Lechner K, Rhodes M, Silecchia G, Szold A, Targarona E, Torelli P, Neugebauer E. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22: 821-848 [PMID: 18293036 DOI: 10.1007/s00464-007-9735-5]

20 洪德飞, 郑雪咏, 彭淑牖, 高敏, 吴加国, 曹倩. 完全腹腔镜巨脾联合贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症. 中华医学杂志 2007; 87: 820-822

21 段鑫, 何涛, 郑直, 郑英键, 李明杰. 完全腹腔镜下脾切除联合贲门周围血管离断术的临床应用. 中华普通外科杂志 2010; 25: 702-705

22 王卫东, 陈小伍, 梁智强, 冯家立, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平. 全腹腔镜贲门周围血管离断术治疗门脉高压症. 中国微创外科杂志 2011; 11: 524 -527

23 董瑞, 杜锡林, 王青, 阴继凯, 赵磊, 李江斌, 樊东, 陈安, 张章, 鲁建国. 腹腔镜脾切除联合断流术治疗门静脉高压症. 中华普通外科杂志 2014; 29: 105-107

24 Zheng X, Liu Q, Yao Y. Laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization is a safe, effective, minimally invasive alternative for the treatment of portal hypertension with refractory variceal bleeding. *Surg Innov* 2013; 20: 32-39 [PMID: 22461108 DOI: 10.1177/1553350612441863]

25 Cheng Z, Li JW, Chen J, Fan YD, Guo P, Zheng SG. Therapeutic effects of laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization on liver cirrhosis and portal hypertension in 204 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 612-616 [PMID: 24960036 DOI: 10.1089/lap.2014.0036]

26 Jiang XZ, Zhao SY, Luo H, Huang B, Wang CS, Chen L, Tao YJ. Laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3421-3425 [PMID: 19610145 DOI: 10.3748/wjg.15.3421]

27 Xin Z, Qingguang L, Yingmin Y. Total laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization in the management of portal hypertension: a comparative study. *Dig Surg* 2009; 26: 499-505 [PMID: 20090339 DOI: 10.1159/000236033]

28 王文静, 唐勇, 张宇, 陈庆, 万赤丹. 腹腔镜脾切除及贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症的疗效评价. 腹部外科 2014; 27: 373-376

29 王卫东. 腹腔镜贲门周围血管离断术的临床应用. 岭南现代临床外科 2011; 11: 87-90

30 姚英民, 郑鑫. 腹腔镜治疗门静脉高压症现状. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 4-9

31 Landman J, Kerbl K, Rehman J, Andreoni C, Humphrey PA, Collyer W, Olweny E, Sundaram C, Clayman RV. Evaluation of a vessel sealing system, bipolar electrosurgery, harmonic scalpel, titanium clips, endoscopic gastrointestinal anastomosis vascular staples and sutures for arterial and venous ligation in a porcine model. *J Urol* 2003; 169: 697-700 [PMID: 12544345 DOI: 10.1016/S0022-5347(05)63995-X]

32 刘清波, 王卫东, 吴志强, 陈小伍, 冯剑平, 何威. Ligasure血管闭合系统在腹腔镜脾功能亢进脾切除中的应用(附28例报告). 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 286-288

33 Hong D, Cheng J, Wang Z, Shen G, Xie Z, Wu W, Zhang Y, Zhang Y, Liu X. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism. *Surg Endosc* 2015; 29: 3819-3826 [PMID: 25783835 DOI: 10.1007/s00464-015-4147-4]

34 陈小伍, 王卫东, 冯剑平, 刘清波. 腹腔镜二级脾蒂离断法脾切除. 中国微创外科杂志 2008; 8: 24-25

35 许景洪, 卢榜裕, 蔡小勇, 陆文奇, 黄裕斌, 黄飞. 腹腔镜下脾切除脾血管的解剖基础及临床应用. 中国微创外科杂志 2008; 8: 26-28

36 何威, 王卫东, 刘清波, 吴志强, 冯剑平, 陈小伍. 脾动脉主干结扎法腹腔镜巨脾切除术. 肝胆外科杂志 2010; 18: 372-374

37 洪德飞, 郑雪咏, 严力锋, 王钊, 沈波, 彭淑牖. 免切割闭合器完全腹腔镜巨脾切除联合贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2008; 8: 21-23

38 洪德飞, 郑雪咏, 彭淑牖. 二级脾蒂离断法在腹腔镜巨脾切除联合贲门周围血管离断术中的应用. 中华普通外科杂志 2006; 21: 706-708

39 曹庭加, 胡逸林, 李汉军, 汪波, 张扬, 卢绮萍. 腹腔镜门静脉高压症贲门周围血管离断术的风险评估和手术技巧. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 439-442

40 何威, 王卫东, 吴志强, 冯剑平, 刘清波, 陈坚平, 林杰. 全腹腔镜贲门周围血管离断术中血管处理技巧. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 234-235

41 武步强, 陈广斌, 李韶霞, 降凌燕, 常妞平, 秦君, 栗彦琪, 杨洁泉, 何招才. 腹腔镜脾切除联合选择性贲门周围血管离断术的技术改进. 中华普通外科杂志 2013; 28: 804-805

42 王卫东. 腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的方法和技巧. 岭南现代临床外科 2013; 13: 84-86

43 周光文, 杨连粤. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2015). 中国实用外科杂志 2015; 35: 1086-1090

44 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术彻底断流的探讨. 中国实用外科杂志 2001; 21: 550-552

45 姚英民, 郑鑫. 腹腔镜治疗门静脉高压症现状. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 4-9

46 冷希圣. 门静脉高压症断流手术的争论. 现代实用医学 2008; 20: 497-499

47 任辉, 李志伟, 肖朝辉, 刘振文, 王港, 孙涛, 李磊. 门静脉高压症离断术后上消化道再出血诊治体会. 中国普通基础与临床杂志 2008; 15: 448-449

48 冯贤松, 韩群, 李承龙. 门静脉高压症术后应激性溃疡大出血的处理. 中华普通外科杂志 2006; 21: 370-371

49 陈立波, 杨镇, 刘飞龙, 戴植本. 贲门周围血管离断术的远期疗效及评价. 腹部外科 1999; 12: 50-52

50 吕毅, 李慕行, 刘学民, 马锋, 王万里, 向俊西, 王博, 刘昌. 门静脉高压症脾切除联合贲门周围血管离断

术后消化道再出血的危险因素分析. 中华消化外科杂志 2013; 12: 827-831
51 孙勇伟, 吴志勇. 门静脉高压症外科手术后门静脉系统血栓形成. 腹部外科 2007; 20: 203-204
52 杨冬艳, 王辉, 高东梅, 孙志霞. 门奇断流术后门静脉系统血栓的超声诊断. 中华超声影像学杂志 2005; 14: 634
53 谢敏, 黄晶, 潘一民, 许碧云. 断流术中保留门体交通支的临床意义. 中华普通外科杂志 2006; 21: 689-691
54 蒋春晖, 徐庆, 罗蒙. 选择性贲门周围血管离断术的临床应用前景. 外科理论与实践 2009; 14: 101-102
55 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术. 临床外科杂志 2004; 12: 393-394
56 李索林, 左长增, 于增文, 李英超, 徐伟立. 内结扎法腹腔镜巨脾切除联合选择性贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2007; 7: 20-22
57 潘孟, 蔡小勇. 腹腔镜下选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症. 中华普通外科杂志 2012; 27: 357-359
58 武步强, 秦君, 栗彦琪, 杨洁泉, 何招才, 晏文, 李韶霞, 陈广斌. 腹腔镜下脾切除联合选择性贲门周围血管离断术. 中国微创外科杂志 2012; 12: 1075-1078
59 王卫东, 林杰, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平.全腹腔镜选择性贲门周围血管离断术的可行性.中华腔镜外科杂志(电子版) 2013; 6: 284-287
60 王卫东, 陈小伍, 吴志强, 梁智强, 冯剑平, 刘清波, 何威, 陈坚平, 林杰. 腹腔镜经胃前、后双入路选择性贲门周围血管离断术. 中华普通外科杂志 2013; 28: 889-890
61 冷希圣. 门静脉高压症治疗的现状与展望. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 1-3
62 李志伟, 张培瑞, 张绍庚. 门静脉高压症断流术的争议. 中华消化外科杂志 2013; 12: 823-826
63 孙勇伟, 吴志勇, 陈治平, 焦哲, 倪醒之, 凌伟, 罗蒙, 徐琳. 肝硬化门静脉高压脾切除后免疫功能状况. 中华肝胆外科杂志 2000; 6: 344-345
64 汪谦, 彭慧, 黄洁夫. 门静脉高压病理脾切除疗效分析与远期随防. 中华肝胆外科杂志 2000; 6: 341-343
65 朱继业, 倪彦彬. 保脾断流术治疗门静脉高压症. 中华消化外科杂志 2013; 12: 820-822
66 武步强, 陈广斌. 保留脾脏的腹腔镜选择性贲门周围血管离断术治疗门静脉高压症性大出血. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1198-1200
67 张程鹏, 侯东生, 叶劲松, 李青峰, 刘衍民. 腹腔镜贲门周围血管离断术术中已开放脾肾分流支的处理.腹腔镜外科杂志 2008; 13: 207-209

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3468

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3468-3475
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药

雷招宝

背景资料
质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病的常用药物. PPI长期使用可引发一系列安全性的问题, 并且目前世界范围内超说明书用药或滥用情况非常普遍. 因此, PPI的临床合理用药问题值得重视.

雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

雷招宝, 主任药师, 从事药事管理、药品不良反应监测与临床合理用药方面的工作.

作者贡献分布: 本文由雷招宝独立完成.

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云南大道553号, 丰城市人民医院药剂科. fcslzb@163.com
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2016-03-25
修回日期: 2016-04-29
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-18

Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors

Zhao-Bao Lei

Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun South Avenue, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. fcslzb@163.com

Received: 2016-03-25
Revised: 2016-04-29
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-18

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a class of important drugs for treating acid related diseases, such as gastroesophageal reflux diseases (GERD), peptic ulcer, Zollinger-Ellison syndrome, and upper gastrointestinal bleeding. When combined with other drugs, PPIs can be used for the eradication of *Helicobacter pylori*. Short-term use of PPIs can cause allergic reactions, adverse reactions of the hematologic system, the digestive system and the nervous system and so on. Long-term use of PPIs can cause a series of new safety issues, such as increased risk of infection, vitamin B_{12} deficiency caused by the lack of nutrients, fractures, hypomagnesemia, occurrence or development of atrophic gastritis, interstitial nephritis, microscopic colitis, increased risk of serious skin allergy and so on. However, inappropriate use and off-label use of PPIs, and even abuse of PPIs are very common worldwide. Therefore, clinical rational use of PPIs should be emphasized among the relevant national administration departments, clinicians and pharmacists.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Adverse reactions; Rational use

Lei ZB. Adverse reactions and rational use of proton pump inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3468-3475 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3468.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3468

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是临床治疗酸相关性疾病, 如胃食管反流、消化性溃疡、卓-艾综合征、上消化道出血以及与其他药物联用根除幽门螺杆菌的重要的常用药物. 这类药物短期使用可引起过敏反应、血液系统、消化系统和神经系统等

同行评议者
杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

不良反应, 长期使用可引发一系列新的安全性问题, 如增加感染风险, 使营养成分缺乏而引起维生素B_{12}缺乏、骨折、低镁血症, 促进萎缩性胃炎的发生或发展, 引起间质性肾炎, 致显微镜结肠炎, 增加严重的皮肤过敏反应的风险等. 然而, 世界范围内PPI的超适应证用药或滥用情况非常普遍. 因此, 国家有关管理部门、临床医生、药师都应关注PPI的临床合理用药问题.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 不良反应; 临床合理用药

核心提示: 质子泵抑制剂(proton pump Inhibitor, PPI)在治疗酸相关性疾病的同时, 可引起多种不良反应和潜在用药风险. 由于临床医生对这些不良反应和潜在用药风险缺乏足够的认识, 故导致了PPI的不适当使用或滥用. 本文在综述PPI潜在用药风险的基础上, 提出了规范使用PPI的管理措施.

雷招宝. 关注质子泵抑制剂的不良反应与合理用药. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3468-3475 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3468.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3468

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是酸相关疾病治疗领域里具有划时代意义的里程碑. 自1989年第一个PPI奥美拉唑(Omeprazole)问世及临床使用以来, 在不到12年的时间里一共上市了奥美拉唑、兰索拉唑(Lansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、雷贝拉唑(Rabeprazole)和埃索美拉唑(Esomeprazole)等5个PPI[1], 并且都已在国内临床得到广泛应用. 到目前为止, 被中国药品监督管理部门批准的PPI的临床适应证包括: 消化性溃疡、胃食管反流性疾病、卓-艾综合征等, 与抗菌药物联合治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 静脉注射治疗上消化道出血等. PPI短期使用耐受性良好, 但长期使用尤其是大剂量长期使用则存在诸多安全性问题. 正是临床医生对PPI长期使用的安全性认识不足, 导致了PPI不适当使用甚至是滥用. 因此, PPI长期使用的安全性与临床合理用药问题必须引起政府有关部门、临床医务人员的广泛关注.

1 PPI常见的不良反应

PPI短期使用的不良反应(adverse drug reactions, ADRs)不多见, 总发生率约1%-3%, 撤药率1%-2%, 且PPI之间无明显差别. 据对2812例患者的研究, 奥美拉唑致头痛、腹泻、恶心和皮疹的发生率分别为2.4%、1.9%、0.9%和1.1%, 与西咪替丁和雷尼替丁相似; 在5669例患者中进行的前瞻性随访研究发现使用兰索拉唑报告最多的ADRs为腹泻4.1%、头痛2.9%、恶心2.6%, 与泮托拉唑相似(腹泻1.5%、头痛1.3%、头晕0.7%、瘙痒0.5%、皮疹0.4%、恶心0.015%); 3556例服用雷贝拉唑1年, 最常见的ADRs为头痛2.4%, 与安慰剂的3.1%相似[2]. 可见, PPI是一类安全性比较高的药物.

2 PPI不常见的不良反应

2.1 酸反跳 有关PPI与酸反跳的问题陈维娜等[3]在本刊已有比较详细的论述. 酸反跳是指在停止PPI治疗之后, 胃酸的分泌超过了治疗前的水平[4]. 在临床治疗中, 除了高血压、糖尿病等需要终生服药以外, 大多数疾病的治疗是不需要终生用药的, 酸相关性疾病的治疗也不例外. 由于世界范围内西咪替丁、雷尼替丁等组胺H_2-受体阻滞剂临床用量的不断下降(减少约70%), PPI用量则不断上升(增加1318%, 均为澳大利亚资料)[5], 因此PPI相关的酸反跳现象将会越来越多地得到临床医生的关注.

PPI治疗者约40%会出现酸反跳现象[5]. 高胃泌素血症和壁细胞对组胺的敏感性增加是酸反跳现象的两个重要致病机制[3,5]. PPI治疗期间胃泌素水平和嗜铬蛋白A水平的增加可预测停药后酸反跳现象是否发生. 研究[4]发现仅在PPIs治疗的第8周和第10周才可见胃泌素水平与胃肠症状评分存在明显的相关性. PPI的酸反跳现象可能与剂量无关, 而与疗程可能有关, 因为一旦理想的治疗剂量确定以后再增加剂量并不使疗效同步提高, 血浆药物浓度也不与质子泵抑制作用相平行[1]. PPI疗程越长则酸反跳现象持续时间越长[4]. 治疗酸相关疾病的药物与疗程不同, 则酸反跳现象发生与持续的时间也不同, 如含镁、铝、钙等的抗酸剂停药1 d出现酸反跳现象, H_2-受体阻滞剂治疗4 wk停药后2 d出现酸反跳并持续10 d, PPI治疗4 wk或8 wk后1 wk或2 wk出现酸反跳并持续2 wk或4 wk[5].

研发前沿

我国已上市的PPI有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑和艾普拉唑等, 相信仍不断有新的PPI问世. 由于PPI的长期使用存在潜在安全性风险, 因此, 如何使其临床利益最大化、潜在用药风险最小化, 本文提出了政府有关管理部门、医药行业协会以及临床医生和药师今后如何规范使用PPI的重要研究课题.

创新盘点

国内外有关PPI长期使用的不良反应及潜在用药风险以及医疗机构的临床医生和药师有关PPI不合理用药调查及院级管理措施的报道均逐年增多. 本文在综述PPI潜在用药风险的同时, 提出了建立更高层级的规范使用PPI的建议.

既然PPI的酸反跳现象难以避免(无适应证的人群避免使用PPIs则可避免[3]), 那么有没有减轻其程度和缩短其持续时间的好办法呢? 间歇服药或按需服药, 尽量缩短PPI疗程, 停用PPI后使用含镁、铝或钙的抗酸剂或H_2-受体阻滞剂进行短时间的降阶治疗, 或PPI联合胃泌素受体拮抗剂治疗等都是不错的选择[3-6], 通过测定PPI逐渐停药过程中碱潮的方法也许可预防酸反跳现象[7], 期待此类临床研究报道的出现.

2.2 低镁血症 正常血清Mg^{2+}浓度为0.75-1.25 mmol/L, 低于0.75 mmol/L即属低镁血症. PPI引起的低镁血症是一种类反应, 即目前临床应用的PPI均可引起低镁血症[8]. 最近美国FDA不良事件报告系统数据显示, 低镁血症只占PPI总AEs的1%, 并指出服用泮托拉唑的老年妇女危险性最高[8]. PPI致低镁血症具有如下特点[8-13]: (1)短期应用PPI对镁的吸收无影响, 只有长期(≥1年)PPI治疗才可发生低镁血症; (2)严重的低镁血症(血Mg^{2+}低于0.5 mmol/L时)可产生致命的临床后果, 如恶性心律失常(Q-T间期延长)、手足抽搐、癫痫发作、意识不清等; (3)口服或胃肠外给予镁短时间缓解症状有效, 但难以纠正血Mg^{2+}水平, 只有停用PPI后血Mg^{2+}才会迅速恢复正常; (4)PPI致低镁血症是可逆的, 停药后血Mg^{2+}迅速恢复正常, 但再次使用该PPI或其他PPI可导致低镁血症迅速再现; (5)PPI致低镁血症的机制仍不清楚, 可能的机制包括PPI通过有效TRPM6/7通道功能而减少小肠镁的吸收. PPI引起的低次氯酸血症(hypochloridria)也是可能的机制之一, 但不是主要的机制; (6)低镁血症常常伴发低钾血症, 低钙血症也常常发生(通过损害甲状旁腺激素的分泌); (7)PPI联合使用利尿剂或肾毒性药物可能增加低镁血症发生概率; (8)如果使用PPI发生了低镁血症, 但又需要长期使用抑酸剂治疗的话, H_2-受体阻滞剂是比较好的替代药物. 今后临床研究的重点应弄清PPI致低镁血症的确切发病率、危险因素及其致病机制.

2.3 骨折风险 2010年美国FDA就已警讯PPI的使用可增加骨质疏松/骨折的风险[14]. 虽然近年有过一些结果不同的报告, 但多数文献的结果是一致的, 即PPI的使用可增加骨折的风险[15-20], 比较一致的观点是: (1)在不同的年龄和性别亚组, PPI致骨折的情况可能不一样, 有的患者就不一定发生骨折. 亚洲人群可能易于发生骨折[19]; (2)用药时间越长致骨折风险越高[14]; (3)剂量越大致骨折风险越大[14]; (4)致骨折的部位没有选择性, 臀部、脊椎及其他任何部位都可产生骨折[15-20], 但以臀部骨折报道最多; (5)骨折属于轻中度, 并不严重[16,20]. 因此, 在使用PPI前对患者进行骨折风险的评估, 只有获益大于骨折风险时才可决定用药, 即使患者无传统骨折危险因素存在时也不可大意; 尽量使用最低有效剂量; 尽量执行最短疗程, 如治疗烧心时, 用药达到14 d仍无缓解就应停药, 并咨询医生; 建议1年内用药时间最好不超过3个疗程; 定期对患者进行是否需要继续使用PPI的利益-风险再评估, 尽量做到PPI治疗风险最小化, 利益最大化.

2.4 肺炎风险 由于PPI抑制胃酸分泌, 导致上消化道细菌定植增加, 从而在生理性反流期间肠道菌丛被吸入呼吸系统而致肺炎的发生. 3个大型的病例对照研究纳入36万参与者历时7年的随访证实PPI使用者肺炎风险增加16%-50%[21-23]. 系统性综述和Meta分析均显示PPI的使用可增加肺炎的风险. PPI致肺炎风险性增高有几个明显的特点[24-27]: (1)无论是门诊还是住院患者, 这种风险均增加, 尤其是重症监护病房的患者; (2)在PPI开始治疗后的30 d内风险最高, 随后的风险则慢慢降低; (3)PPI的给药剂量与肺炎风险呈正相关, 剂量在1.5 DDDs(限定日剂量)以内肺炎风险并不增加, 但超过1.5 DDDs则肺炎风险显著增加; (4)≤60岁的患者使用PPI治疗发生肺炎的风险显著高于60岁以上的患者.

2.5 胃肠疾病的风险

2.5.1 显微镜结肠炎: 文剑波等[28]在国内首先提出药源性显微镜结肠炎的概念, 指出PPI是可能引起显微镜结肠炎的药物. 显微镜结肠炎具有慢性(持续性或间断性)非血性水样腹泻、内镜检查正常或大致正常、结肠黏膜特殊的组织病理学表现等3个典型临床特征, 肠镜及钡灌肠检查正常或无特异性改变, 只有结肠黏膜活检在显微镜下可见特异性改变. 显微镜结肠炎包括胶原性结肠炎和淋巴细胞性结肠炎两个亚型. 近年来有关PPI致显微镜结肠炎的个例报告逐渐增多, 其中报告最多的是兰索拉唑[29]. PPI的使用增加显微镜结肠炎风险已得到进一步的证实[30,31]. 但PPI之间并不存在交叉的致显微镜结肠炎关系, PPI剂量与显微镜

结肠炎之间的关系也没有确定, 合并用药尤其是与非甾体抗炎药合用无疑增加显微镜结肠炎风险[28,29]. 到目前为止, 国内还没有关于PPI引起显微镜结肠炎的病例报告, 其原因可能是国内临床医生有关PPI致显微镜结肠炎的意识不强, 也可能将PPI引起的显微镜结肠炎误诊为感染性腹泻或腹泻型肠易激综合征[32], 从而造成误诊误治.

2.5.2 艰难梭菌性腹泻的风险: 2012年美国DCI就发布警讯指出PPI使用由于升高胃内pH值而增加细菌定值, 因而可能使艰难梭菌相关性腹泻(clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)的风险2倍升高[33]. 随后的一些研究[34-36]得出类似的结论, 使用PPI的住院患者、老年患者(尤其是70岁以上者)、同时使用广谱抗生素的患者发生CDAD风险显著增加, 可导致住院时间延长, 甚至增加死亡率. 需要指出的是, 如果患者服用PPI时出现水样便未缓解、腹痛和发热就应立即就医, 如果停用PPI腹泻仍无改善就应当考虑CDAD的诊断. 尽管CDAD风险与PPI剂量和疗程之间相关性的数据有限, 但在上述高危患者中仍应根据患者的病情使用最小剂量和最短疗程进行治疗.

2.5.3 胃肠肿瘤的风险: Poulsen等[37]在36268例患者参加的为期1年的大型队列研究中比较了PPI和H_2-受体阻滞剂的使用与胃癌发生的关系. 结果表明, 使用PPI的患者(18790例)中发生胃癌者109例, 使用H_2-受体阻滞剂的患者(17478例)中发生胃癌者52例, 与未使用这两类药物的患者比较, 其发病OR = 1.2(95%CI: 0.8-2.0)和1.2(95%CI: 0.8-1.8); 如果不考虑研究执行的延迟时间间隔问题, 则总的胃癌发病OR = 9.0(95%CI: 6.9-11.7)和2.8(95%CI: 2.0-3.7), 表明PPI使用与胃癌发生存在一定关联性. 最近1篇文献综述[38]也将PPI的使用与胃神经内分泌肿瘤、胃腺癌和Barrett's食管进展性胃癌联系在一起, 并认为PPI引起的高胃泌素血症增加嗜铬细胞发育不良和胃神经内分泌肿瘤发展的风险, 增加*H. pylori*感染者胃炎的严重程度, 使某些Barrett's食管的患者有向胃腺癌方向发展的趋势. PPI的应用和*H. pylori*感染都可使胃泌素水平升高导致高胃泌素血症(>100-150 pg/mL), 长期的*H. pylori*感染引起的高胃泌素血症极可能与胃腺癌的发生有关, 而*H. pylori*阴性时的高胃泌素血症则很可能与胃神经内分泌瘤有关[39]. 既然PPI和*H. pylori*均可致高胃泌素血症, 那么监测血胃泌素水平有无必要呢? 由于测定胃泌素水平的费用比较昂贵且临床意义有限, 只有在胃食管反流病对PPI治疗难以奏效以及顽固性或复发性消化性溃疡在未使用非甾体抗炎药和无*H. pylori*感染的情况下才有必要进行胃泌素水平的监测. 另外, 在一个巢式病例对照研究中发现, 长期使用PPI可增加壶腹周围癌风险[40].

2.6 肾病风险

2.6.1 急性间质性肾炎风险: PPI致急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN)是一种罕见而严重的ADEs. 奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑都可致AIN, 其中以奥美拉唑报道最多[40]. 因此, 可将急性间质性肾炎看做是PPI的类反应. PPI致AIN的诊断仍比较困难, 因为患者的临床症状不典型, 肾活检仍是诊断的金标准. 潜伏期一般为13 wk(范围为1-52 wk, 66%的患者<12 wk), 停药后再次使用PPI可致潜伏期明显缩短. 临床症状有恶心和呕吐30%, 厌食、多尿和出汗25%, 不适17%, 发热15%, 体质量减轻15%, 昏睡15%, 疲劳12%. 大多数患者出现不同程度的发热、皮疹、腰部不适或腰痛、夜尿增多、食欲下降等. 尿常规分析可见脓尿61%, 蛋白尿30%, 嗜酸细胞尿21%, 血尿17%、红细胞血色素正常性贫血37%等. 肾活检可见肾间质内淋巴细胞浸润100%, 嗜酸性细胞浸润80%, 伴巨噬细胞和浆细胞, 这些都与肾间质水肿或肾小管炎有关联. 另外还可见C-反应蛋白升高(80%)和血沉加快等.

分析文献发现, PPI致急性间质性肾炎有以下特点[40-42]: (1)近期用药者比曾经用药者发生AIN的风险明显升高; (2)年龄越大发生AIN的风险越大, ≥60岁的老年患者发生的比率(3%)明显高于≤59岁者(1.9%); (3)女性的发生比率明显高于男性(60% *vs* 40%); (4)联合用药发生者比率较高, 尤其是PPI与潜在肾毒性药物(如利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张转换酶抑制剂、非甾体抗炎药)合用发生AIN的风险明显升高.

2.6.2 慢性肾病: Lazarus等[43]在10482例平均年龄63.0岁±5.6岁[肾小球率过滤<60 mL/(min•1.73 m^2)]的中老年患者中的研究发现, 与非PPI使用者比较, PPI长期使用者可明显增加慢性

应用要点

本文从PPI长期用药所存在的用药风险引出临床合理用药问题, 为国家层面的有关PPI临床合理使用、规避其用药风险的指南或技术规范的出台提供参考.

名词解释

超说明书用药: 是指药品说明书之外的用法, 即国家药品监管部门在药品说明书中没有批准的适应证、给药途径、给药剂量、给药频率及使用疗程等情况. 超说明书用药有其合理性的一面, 也有不合理的方面. 本文特指其不合理用药的一面.

肾病的风险. 而且在进行血液透析的肾病患者中, 尤其是同时使用华法林时, 长期使用PPI治疗可致肾血管硬化[44].

2.7 皮肤过敏反应的风险

2.7.1 亚急性皮肤型红斑狼疮: PPI所致亚急性红斑狼疮(subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)似乎是一种类反应, 因为在PPI之间可能有交叉反应. 近年的临床病例报告有增多趋势. 最近Sandholdt等[45]报告的24例中男性3例, 女性21例, 平均年龄61岁, 其中兰索拉唑、奥美拉唑、埃索美拉唑和泮托拉唑分别为12、6、4和2例; 4例多次发作, 3例对多种PPI有反应; 潜伏期平均8 mo(1 wk-3.5年); 缓解期平均为3 mo(4 wk-8 mo); 61%抗核抗体阳性, 73%抗Ro/SSA抗体阳性, 33%抗La/SSB抗体阳性, 皮疹常呈广泛性的大疱性损害和局部皮肤坏死的趋势. PPI所致的SCLE正被越来越多的医务人员所重视[46]. 国内未见报告, 可能与患者和医生无此意识或误诊有关, 杨生成[47]报告的雷贝拉唑致皮肤过敏性疱疹的病例与此类似.

2.7.2 中毒性表皮坏死: 2004年日本报告了首例PPI(兰索拉唑)引起的中毒性表皮坏死(toxic epidermal necrolysis, TEN)[48], 至2013年已有至少5例报告[49,50], 且几乎集中在兰索拉唑这一个品种. 虽然病例报告不多, 但这种ADR极为严重, 可威胁患者生命, 故应引起临床医生的高度重视.

2.8 维生素B_{12}缺乏 PPI与维生素B_{12}缺乏的关联性仍有争议, 有的报告认为在住院老年患者中损害维生素B_{12}吸收是因胃酸分泌减少的缘故, 与PPI长期使用无关[51]. Heidelbaugh[14]认为PPI可以增加维生素B_{12}、维生素C、钙、铁和镁缺乏的风险, 且这种风险在一般人群中相对较低, 但在老年、营养不良、长期血液透析及联合PPI治疗的患者较高. Lam等[52]在美国一个有25956例维生素B_{12}缺乏和184199例非维生素B_{12}缺乏的社区人群中评价了PPI和H_2-阻滞剂与维生素B_{12}缺乏的关联性. 结果发现, 25956例维生素B_{12}缺乏的患者中服用PPI时间≥2年者3120例(12.0%), 服用H_2-阻滞剂≥2年者1087例(4.2%), 21749例(83.8%)未使用PPI或H_2-阻滞剂; 在非维生素B_{12}缺乏患者中, 13210例(7.2%)使用PPI≥2年, 5897例(3.2%)使用H_2-阻滞剂≥2年, 其余165092例(89.6%)未使用PPI或H_2-阻滞剂; 使用PPI≥2年(OR = 1.65, 95%CI: 1.58-1.73)和H_2-阻滞剂≥2年(OR = 1.25, 95%CI: 1.17-1.34)可增加维生素B_{12}缺乏的风险, 每天服用1.5丸的PPI更显著增加维生素B_{12}缺乏的风险(OR = 1.95, 95%CI: 1.77-2.15), 而每天服用0.75丸的PPI的风险更低(OR = 1.63, 95%CI: 1.48-1.78, P = 0.007). 据此认为, 曾经和现在使用酸抑制剂均明显增加维生素B_{12}缺乏症的风险, 使用酸抑制剂时应权衡这种风险与利益.

3 PPI的不合理用药问题

PPI的超说明书用药问题国内外普遍存在, 其中包括无适应证用药、超剂量与超疗程用药等多种情况. 据报道[53-57], 无任何适应证而使用PPI的患者比例可高达45.0%-68.5%. 超说明书用药的弊端显而易见, 在增加发生ADEs和不良药物相互作用风险的同时, 增加患者不必要的医药费用负担[58]. 更容易被临床医生忽视的问题是, 原本不需要PPI治疗的患者在使用PPI后由于出现酸反跳现象反而需要接受PPI间歇或长期治疗, 或使仅有轻度反流症状的患者症状加重, 从而需要PPI长期治疗[3]. 近年来PPI超说明书用药问题已经得到国内外学者的关注.

3.1 关注PPI不合理用药的紧迫性 既然不规范使用PPI可致诸多潜在的ADRs和用药风险, 且国内外PPI超说明书用药甚至滥用的现象又非常的严重. 滥用PPI一方面增加患者的治疗与预防用药的风险, 并增加患者的医药费用负担; 另一方面又会浪费宝贵的医药资源, 从节约、绿色、环保(生产PPI也存在环境污染的问题)的角度考虑也应减少PPI的使用. 因此, PPI的临床合理应用问题已经到了该治理整顿的时候了. 政府有关部门和医药行业协会等应将PPI的临床合理应用问题提高到管理抗菌药物合理应用的高度, 将制定PPI相关的临床应用指导原则及临床应用指南纳入工作目标, 使PPI的临床合理应用有章可循.

3.2 规范PPI临床合理用药的可行性 关注PPI的临床合理用药问题至少应成为医学界的共识. 政府有关部门(卫生、药品监管、医疗保险以及相关的行业协会等)、临床医师、药师应成为关注PPI临床合理用药的责任主体. 关注PPI的临床合理用药是可行的, 具有如下一些共识或基础: (1)PPI可导致酸反跳、低镁血症、

高胃泌素血症等显而易见的ADRs, 以及致骨折、呼吸道感染、肠道感染、肾炎、维生素B_{12}缺乏、致胃肠肿瘤等诸多潜在的用药风险; (2)有关PPI致患者用药风险的医药文献(论文)每年数以千百计地增加, 说明专家学者们已逐渐形成了长期使用PPI存在潜在风险的共识; (3)PPI超说明书用药, 甚至滥用PPI的问题日益突出. 国内外有关无适应证使用PPI的调查报告不断增加, 客观上不断强化了临床医师合理使用PPI的风险意识; (4)国内外的专家学者就有关PPI不适当使用[54-58]以及如何规范使用所进行的一些有益探索[59-62], 为政府有关管理部门、医药行业协会等制定PPI的临床应用指导原则(指南)和行政管理措施提供了可供借鉴的基础数据.

4 几点建议

要做到合理、规范使用PPI, 建议可从以下几方面入手: (1)修订PPI的使用说明书: 突出PPI所致ADRs的描述, 将PPI的ADRs按常见、少见、罕见和十分罕见等几个层次悉数收入说明书中, 使临床医务人员和患者了解使用PPI(尤其是不规范使用时)可能要承担的用药风险; (2)在药品使用说明书适应证和用法用量项下列出推荐的用药剂量与疗程, 用以指导安全用药; (3)在酸相关疾病诊疗指南中明确PPI的治疗地位, 是首选或是次选, 再次明确其适应证、用法用量与疗程; (4)中华医学会或中国药学会制定相关共识, 明确PPI超说明书用药的适应证、用法用量与疗程; (5)建议医药行业协会(如中华医学会、中国医师协会等)制定PPI临床合理应用指导原则(指南), 为PPI的临床合理用药提供技术规范; (6)鼓励医疗机构制定院级行政管理措施, 对出现超常处方、不合理使用甚至滥用PPI的医生, 提出警告、约谈、经济处罚直至停止处方权的惩罚措施; (7)对PPI超常使用的供应商, 通过约谈、降价、限制月使用量, 直至停用或更换供应商和品牌; (8)建立医师、药师、医药行业协会和政府有关管理部门多方联动的机制, 相互配合, 加强检查与监督并常态化.

5 结论

PPI的发现与发展是人类治疗酸相关性疾病领域重要的里程碑, 但由于长期使用、超说明书用药, 甚至是滥用而暴露出了一系列棘手的问题. 如何处理这些问题, 对政府有关部门、医师、药师来说无疑具有较大的挑战性. 只有政府及其有关管理部门(卫生、药品监管、医疗保险以及相关的行业协会等)制定相关的技术与行政干预措施, 临床医生与药师积极支持与配合, 才可能使PPI不合理使用甚至滥用的问题得到一定程度的解决.

同行评价

药品的滥用始终是临床用药最棘手的问题. PPI长期使用尤其是大剂量的长期使用存在诸多安全性问题. 本文呼吁关注PPI的不良反应与临床合理用药, 选题有很好的社会意义和临床意义.

6 参考文献

1 Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]

2 Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2323-2330 [PMID: 20480516 DOI: 10.3748/wjg.v16.i19.2323]

3 陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2951-2955

4 Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 515-522 [PMID: 23311977 DOI: 10.3109/00365521.2012.746395]

5 Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy* 2011; 100: 148-156 [PMID: 21784332 DOI: 10.1016/j.homp.2011.05.003]

6 Barrett TD, Lagaud G, Wagaman P, Freedman JM, Yan W, Andries L, Rizzolio MC, Morton MF, Shankley NP. The cholecystokinin CCK2 receptor antagonist, JNJ-26070109, inhibits gastric acid secretion and prevents omeprazole-induced acid rebound in the rat. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1684-1693 [PMID: 22300007 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01878.x]

7 Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* 2011; 77: 451-452 [PMID: 21723045 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.06.007]

8 Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 709-716 [PMID: 23808631 DOI: 10.1517/14740338.2013.809062]

9 Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, O'Corragain OA, Korpaisarn S, Erickson SB. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015; 37: 1237-1241 [PMID: 26108134 DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057800]

10 Tamura T, Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Omeprazole- and esomeprazole-associated hypomagnesaemia: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci* 2012; 9: 322-326 [PMID: 22745572

DOI: 10.7150/ijms.4397]
11 Krupa LZ, Fellows IW. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: [PMID: 24414180 DOI: 10.1136/bcr-2012-006342]
12 Choi SR, Byun JH, Kwon AR. Proton-Pump Inhibitor-Induced Hypocalcemia and Hypomagnesemia. *An Pediatric Endocrinol Metabolism* 2012; 17: 249-252 [DOI: 10.6065/apem.2012.17.4.249]
13 Mouchantaf R. Proton pump inhibitors: hypomagnesemia accompanied by hypocalcemia and hypokalemia. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2011; 21: 1-2
14 Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 125-133 [PMID: 25083257 DOI: 10.1177/2042098613482484]
15 Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, Zhang X, He J. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 794-800 [PMID: 21701389 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328348a56a]
16 Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519-526 [PMID: 21605729 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007]
17 Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 414-423 [PMID: 25209137 DOI: 10.1007/s11938-014-0030-y]
18 Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, Yang YX. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2501-2507 [PMID: 25986385 DOI: 10.1007/s00198-015-3168-0]
19 Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, Ding WY. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4899-4910 [PMID: 26131063]
20 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494]
21 Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960 [PMID: 15507580 DOI: 10.1001/jama.292.16.1955]
22 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-955 [PMID: 17502537 DOI: 10.1001/archinte.167.9.950]
23 Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust* 2009; 190: 114-116 [PMID: 19203305]
24 Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-344 [PMID: 22697595 DOI: 10.1586/ecp.12.20]
25 Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0128004 [PMID: 26042842 DOI: 10.1371/journal.pone.0128004]
26 赵倩瑜, 卓超, 黎毅敏. 质子泵抑制剂对危重监护病房医院获得性肺炎发展及预后的影响. 第三军医大学学报 2013; 35: 2521-2524
27 Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-398 [PMID: 18794558 DOI: 0003-4819-149-6-200809160-00005]
28 文剑波, 雷招宝. 药源性显微镜结肠炎及其防治. 药物不良反应杂志 2012; 14: 290-293
29 甘国保, 雷招宝. 兰索拉唑所致显微镜结肠炎62例分析. 药物不良反应杂志 2015; 17: 15-18
30 Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 749-759 [PMID: 25916221 DOI: 10.1038/ajg.2015.119]
31 Bonderup OK, Fenger-Grøn M, Wigh T, Pedersen L, Nielsen GL. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1702-1707 [PMID: 25153503 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000143]
32 Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C, Diculescu M. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica* (Buchar) 2012; 7: 3-9 [PMID: 23118812]
33 Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P, Sferra TJ, Hernandez AV. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-233 [PMID: 22019794 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.030]
34 Biswal S. Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. *Biomed J* 2014; 37: 178-183 [PMID: 25116712 DOI: 10.4103/2319-4170.128002]
35 Lupse M, Flonta M, Cioara A, Filipescu I, Todor N. Predictors of first recurrence in Clostridium difficile-associated disease. A study of 306 patients hospitalized in a Romanian tertiary referral center. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 397-403 [PMID: 24369321]
36 Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Dückers H, Luedde T, Trautwein C, Tacke F, Koch A. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care* 2014; 29: 696.e11-696.e15 [PMID: 24674763 DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002]
37 Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1503-1507 [PMID: 19352380 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605024]
38 Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug*

Saf 2016; 15: 53-63 [PMID: 26560097 DOI: 10.1517/14740338.2016.1118050]
39 Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep* (Oxf) 2015; 3: 201-208 [PMID: 25698559 DOI: 10.1093/gastro/gov004]
40 Chien LN, Huang YJ, Shao YH, Chang CJ, Chuang MT, Chiou HY, Yen Y. Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers--A nested case-control study. *Int J Cancer* 2016; 138: 1401-1409 [PMID: 26488896 DOI: 10.1002/ijc.29896]
41 Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Reese PP, Herlim M, Bilker WB, Hennessy S, Strom BL. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1155-1172 [PMID: 22887960 DOI: 10.1002/pds.3329]
42 Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014; 86: 837-844 [PMID: 24646856 DOI: 10.1038/ki.2014.74]
43 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246 [PMID: 26752337 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193]
44 Fusaro M, Noale M, Tripepi G, Giannini S, D'Angelo A, Pica A, Calò LA, Miozzo D, Gallieni M. Long-term proton pump inhibitor use is associated with vascular calcification in chronic kidney disease: a cross-sectional study using propensity score analysis. *Drug Saf* 2013; 36: 635-642 [PMID: 23670724 DOI: 10.1007/s40264-013-0062-6]
45 Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2014; 170: 342-351 [PMID: 24547721 DOI: 10.1111/bjd.12699]
46 Cookson H, Walsh S. Proton pump inhibitors and subacute cutaneous lupus erythematosus: an under-recognized phenomenon? *Br J Dermatol* 2014; 170: 235 [PMID: 24547716 DOI: 10.1111/bjd.12832]
47 杨生成. 雷贝拉唑致皮肤过敏性疱疹的报告. 中国社区医师 • 医学专业 2012; 14: 13
48 Matsukawa Y, Hara H, Aoki M, Inada K, Kaneko M, Mitamura K, Sawada U, Sawada S, Horie T, Ochiai T. Toxic epidermal necrolysis induced by a triple-drug regimen for helicobacter pylori eradication. *Clin Drug Investig* 2004; 24: 301-303 [PMID: 17503892 DOI: 10.2165/00044011-200424050-00007]
49 Fracaroli TS, Miranda LQ, Sodré JL, Chaves M, Gripp A. Toxic epidermal necrolysis induced by lansoprazole. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 117-120 [PMID: 23539016 DOI: 10.1590/S0365-05962013000100018]
50 Gomes CM. Toxic epidermal necrolysis induced by Lansoprazole: pharmacologic considerations. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 485 [PMID: 23793218 DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132636]
51 Cotter PE, O'Keeffe ST. Use of proton pump inhibitors is not associated with Vitamin B12 deficiency and in older hospital patients. *Eur Geriatric Med* 2011; 2: 253-255 [DOI: 10.1016/j.eurger.2011.02.007]
52 Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435-2442 [PMID: 24327038 DOI: 10.1001/jama.2013.280490]
53 Perwaiz MK, Posner G, Hammoudeh F, Schmidt F, Neupane N, Enriquez D, Gulati N. Inappropriate Use of Intravenous PPI for Stress Ulcer Prophylaxis in an Inner City Community Hospital. *J Clin Med Res* 2010; 2: 215-219 [PMID: 21629543 DOI: 10.4021/jocmr447w]
54 Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, Dobbs V, Homa T. Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 429-432 [PMID: 23583000 DOI: 10.1016/j.jamda.2013.01.021]
55 Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep* 2013; 4: 2042533313497183 [PMID: 24040498 DOI: 10.1177/2042533313497183]
56 阮振寰, 张春玲, 蒋凯. 质子泵抑制药预防骨科手术患者应激性溃疡用药调查. 药物流行病学杂志 2015; 24: 544-546
57 吕小娟, 艾伟鹏, 马林. 我院外科病房质子泵抑制药使用调查. 药物流行病学杂志 2016; 25: 43-46
58 Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol* 2012; 5: 65-76 [PMID: 24833936 DOI: 10.4137/CGast.S9588]
59 葛红星, 陈子安, 熊云珍, 雷招宝. 质子泵抑制药不合理使用干预效果评价. 药物流行病学杂志 2014; 23: 612-615
60 曾泗宇, 严秋江, 陈燕, 杨水源, 卢慧勤. 循环管理法降低质子泵抑制药用药风险. 药物流行病学杂志 2015; 24: 717-719
61 Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 29-38 [PMID: 25385826 DOI: 10.1177/1060028014558290]
62 McDonald EG, Jones J, Green L, Jayaraman D, Lee TC. Reduction of inappropriate exit prescriptions for proton pump inhibitors: A before-after study using education paired with a web-based quality-improvement tool. *J Hosp Med* 2015; 10: 281-286 [PMID: 25708942 DOI: 10.1002/jhm.2330]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3476

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3476-3481
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制

庄 伟

背景资料
胃癌是最致命的消化系恶性肿瘤, 尽管在外科手术和化疗方面有了新进展, 胃癌的预后仍然不乐观.

庄伟, 武警浙江省总队嘉兴医院消化科 浙江省嘉兴市 314000

庄伟, 副主任医师, 主要从事消化内科及消化内镜方面的研究.

作者贡献分布: 庄伟负责整篇文章的思路、研究、撰写及修改.

通讯作者: 庄伟, 副主任医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖路16号, 武警浙江省总队嘉兴医院消化科.
3127037021@qq.com

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-08
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

MiR-155-5p inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4

Wei Zhuang

Wei Zhuang, Department of Digestive Medicine, Provincial Armed Police Corps of Zhejiang, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhuang, Associate Chief Physician, Department of Digestive Medicine, Provincial Armed Police Corps of Zhejiang, 16 Nanhu Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 3127037021@qq.com

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-08
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of miR-155-5p to inhibit the proliferation and invasion of gastric cancer (GC) cells.

METHODS: The expression of miR-155-5p in GC cells was detected by quantitative real-time PCR. The miR-155-5p mimics and inhibitor were designed and transfected into BGC-823 cells. Then, the role of miR-155-5p in GC cell proliferation and invasion *in vitro* was explored. Luciferase reporter assay and Western blot were performed to confirm the target gene of miR-155-5p.

RESULTS: MiR-155-5p expression was significantly down-regulated in GC cells ($P < 0.05$). Overexpression of miR-155-5p inhibited GC cell proliferation and invasion *in vitro*, while down-regulated expression of miR-155-5p promoted GC cell proliferation and invasion. SOX4 was identified as a target of miR-155-5p in GC cells, and SOX4 expression levels were inversely correlated with miR-155-5p. Knockdown of Sox4 inhibited the proliferation and invasion of GC cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION: MiR-155-5p could inhibit GC cell proliferation and invasion partially by down-regulating SOX4. MiR-155-5p might be a potential therapeutic target for GC treatment in the future.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; miR-155-5p; SOX4; Proliferation; Invasion

Zhuang W. MiR-155-5p inhibits proliferation and

同行评议者
刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

invasion of gastric cancer cells by downregulation of SOX4. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3476-3481 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3476.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3476

摘要

目的: 探究miR-155-5p抑制胃癌细胞增殖和侵袭的机制.

方法: 采用实时定量PCR检测胃癌中miR-155-5p的表达. 采用mimics-miR-155-5p转染胃癌细胞, 然后利用荧光素酶检测和Western blot检测miR-155-5p在胃癌细胞的增殖和侵袭.

结果: miR-155-5p在胃癌细胞中比正常组细胞显著下调(P<0.05). 体外过表达miR-155-5p, 可抑制胃癌细胞的增殖和侵袭, 反之, 下调miR-155-5p促进胃癌细胞增殖和侵袭. SOX4与miR-155-5p表达负相关, 下调SOX4较未处理组胃癌细胞增殖侵袭受到抑制(P<0.05).

结论: miR-155-5p可能通过下调SOX4抑制胃癌细胞的增殖和侵袭. miR-155-5p可能在将来作为GC治疗的潜在治疗靶点.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: **胃癌**; miR-155-5p; **性别决定区高迁移率族蛋白4**; **增殖**; **侵袭**

核心提示: 采用实时定量PCR检测胃癌中miR-155-5p的表达. 采用mimics-miR-155-5p转染胃癌细胞, 然后利用荧光素酶检测和Western blot检测miR-155-5p在胃癌细胞的增殖和侵袭. miR-155-5p通过下调SOX4抑制肿瘤, miR-155-5p可能是胃癌的潜在治疗靶点.

庄伟. miR-155-5p通过下调SOX4抑制胃癌细胞增殖和侵袭机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3476-3481 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3476.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3476

0 引言

胃癌是消化道恶性肿瘤最致命的类型, 在全球恶性肿瘤死亡率中高居第3位[1-3]. 据统计全球每年有将近百万的人诊断为胃癌[4,5]. 尽管在外科手术和化疗方面有了新进展, 胃癌的预后仍然不乐观[6,7]. 因此, 更进一步的理解胃癌进展的发病机制和分子机制为开发新的靶向治疗是有必要的.

miRNAs是小的非编码RNA分子绑定在靶mRNAs的3'非翻译区域, 导致翻译抑制和mRNA退化, 在各种各样的生物学事件比如增殖、进展、分化及细胞凋亡中扮演着重要角色[8-10]. 先前关于胃癌组织中miR-155的报道指出, 在一项91例甲醛固定的胃癌组织标本检测发现, miR-155上调表达, 并与腹膜和淋巴结侵袭转移有关, 但在另一项研究中发现, 相对于GES-1细胞, miR-155在胃癌细胞中明显低表达, 过表达miR-155则显著降低SMAD2的蛋白表达.

miR-155-5p在结肠癌, 口腔癌和头颈部鳞状细胞癌中表达上调[11,12], miRNA-155-5p的高表达与这些肿瘤患者的不良预后息息相关[13,14]. 最近几年, 许多miRNA研究表明, miR-155-5p的表达水平在很多类型的人类癌症中都是不正常的. 以前的研究[15-17]已经表明, 在不同类型的癌症包括胃癌中这些小的重要的分子的异常调节常常与癌症进展息息相关. 我们的研究可能为胃癌治疗的进一步研究提供一个新的靶点. 此外, 我们通过确定可能的靶向基因来探索miR-155-5p在胃癌发展中的机制. 在本研究中, 我们目的是确定miR-155-5p在胃癌中的表达和功能. 无论如何, 到目前为止, miR-155-5p在胃癌中扮演的角色和机制还没有报道过. 另一方面, miR-155-5p在上皮性卵巢癌, 肝细胞癌和乳腺癌中表达下调, 扮演着肿瘤抑制物的角色. 本研究中, 我们需要确定miR-155-5p在胃癌中的表达和功能, 并探讨mir-155-5p参与胃癌的发展机制.

相关报道
miR-155-5p在胃癌中扮演的角色和机制还没有报道, 在上皮性卵巢癌, 肝细胞癌和乳腺癌中表达下调, 扮演着肿瘤抑制物的角色.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞系BGC-823、MKN-45和正常胃上皮细胞系GES-1购自中国医学科学院细胞中心. 细胞培养于10%的牛胎儿血清, 含链霉素和盘尼西林的RPMI 1640介质中, 环境潮湿, 温度37 ℃、CO_2浓度50 mL/L. miR-155-5p类似物, 抑制剂和非特异性miRNA负调控分子是从锐博生物公司购买的. SOX4的小干扰RNA由上海吉玛制药技术有限公司设计的.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: 细胞转染是根据厂家的说明书

名词解释
miRNAs: 是小的非编码RNA分子绑定在靶mRNAs的3'非翻译区域, 导致翻译抑制和mRNA退化, 在各种各样的生物学事件比如增殖, 进展, 分化和细胞凋亡中扮演着重要角色.

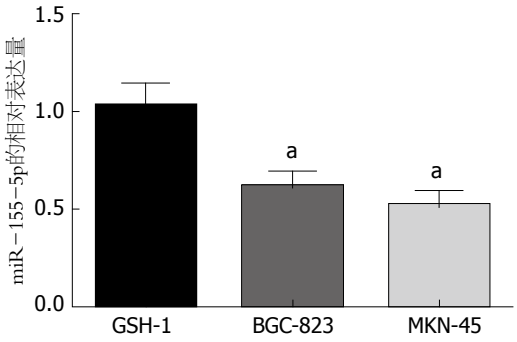


图 1 miR-155-5p在胃癌组织和细胞系中表达下调. $^{a}P<0.05$ *vs* GSH-1组.

用脂质体2000直到50 nmol/L的最终浓度. 转染后培养48 h, 收集细胞做实时荧光定量PCR分析. 所有检测均独立进行3次.

1.2.2 细胞增殖试验: 细胞计数试剂盒(CCK-8, IBL)测定细胞增殖分析, 严格按照说明指示. 细胞接种于96孔培养板中, 在37 ℃恒温条件, 50 mL/L CO_2培养箱中分别培养24、48、72及96 h. 在450 nm处的吸光度是采用微板阅读器测量. 所有检测均独立进行3次.

1.2.3 细胞侵袭试验: 细胞的侵袭能力的测定采用Transwell侵袭小室, 严格根据说明指示. 培养48 h后, 细胞被转移到上腔无血清RPMI 1640培养基. 下室中加入含10%胎牛血清的RPMI 1640培养. 在37 ℃恒温下, 细胞在50 mL/L CO_2培养箱中孵育24 h. 然后, 在下表面上的浸润细胞进行染色, 结晶紫染色和计数的光镜. 所有检测均独立进行3次.

1.2.4 实时荧光定量PCR: 总RNA是用提取试剂从组织或者细胞提取出来的, 然后将miRNA和mRNA逆转录为cDNA. 逆转录是使用逆转录试剂盒进行的. 实时荧光定量PCR使用SYBR Green PCR试剂盒在ABI7500快速实时PCR系统进行的, 操作过程按照厂家说明书. miR-155-5p的表达均一化到U6, SOX4 mRNA均一化到GAPDH. 所有的试验都重复3次. 相关基因的表达用$2^{-\triangle\triangle Ct}$的方法计算的.

1.2.5 荧光素酶试验检测试验: SOX4的3'非翻译区域序列预测与miR-155-5p有关, 或者是预测靶点的一个变异序列整合和插入在pGL3的催化剂载体pGL3-SOX4-wt和pGL3-SOX4-mut. 细胞是在一个24孔培养皿中培育的, 然后分别用miR-155-5p类似物或者miRNA控制物, 含有萤火虫荧光素酶的野生型或者突变型pGL3-SOX4质粒, 含有海肾荧光素酶的pGL3-SOX4载体转染. 用脂质体2000试剂进行转染. 转染48 h后收集细胞并且用双荧光素酶报告分析. 所有检测均独立进行3次.

统计学处理 应用SPSS20.0软件分析, 数据以mean±SD表示, 对所有的样本进行正态检验, 采用方差分析法进行组间比较. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-155-5p在胃癌组织和细胞系中表达下调 miR-155-5p在20组胃癌组织和非肿瘤组织中的表达是用实时荧光定量PCR方法检测的. 我们发现miR-155-5p在胃癌组织中比在非肿瘤组织中明显下调. 此外miR-155-5p在胃癌细胞系中的表达与在正常胃上皮细胞系GES-1中的表达相比也明显降低(图1).

2.2 miR-155-5p抑制细胞增殖和侵袭 为了研究miR-155-5p在胃癌发病机制中所扮演的角色, miR-155-5p类似物, 抑制剂和相关阴性控制变量组分别整合和转染进BGC-823细胞. 结果表明, 用miR-155-5p类似物转染的实验组BGC-823细胞中miR-155-5p的表达水平比空白对照组升高了, 而用miR-155-5p抑制剂的实验组miR-155-5p的表达水平比空白对照组降低了. 接下来我们研究miR-155-5p对BGC-823细胞增殖的影响. miR-155-5p类似物转染的实验组的细胞增殖率比空白对照组明显降低了. 相反, miR-155-5p抑制剂明显提高了BGC-823细胞的增殖率(图2).

为了检测miR-155-5p是否影响胃癌细胞的活动, 进行侵袭试验. 结果显示与空白对照相比, miR-155-5p类似物显著降低BGC-823细胞的侵袭力, 然而miR-155-5p抑制物提高细胞的侵袭能力(图2).

2.3 SOX4是miR-155-5p的一个直接靶点 我们发现SOX4 mRNA的3'非翻译区域含有一个miR-155-5p的靶点. 为了确定SOX4是miR-155-5p的一个直接靶点, 进行了荧光素酶检测试验. 结果表明miR-155-5p明显抑制野生型而不是变异型SOX4的3'-UTR的荧光素酶活性. 此外, 实时定量PCR分析显示miR-155-5p的过表达显著降低BGC-823细胞SOX4的表达(图3).

2.4 SOX4对细胞增殖和侵袭的影响 为了确定SOX4在胃癌细胞的增殖和侵袭中作用, 在

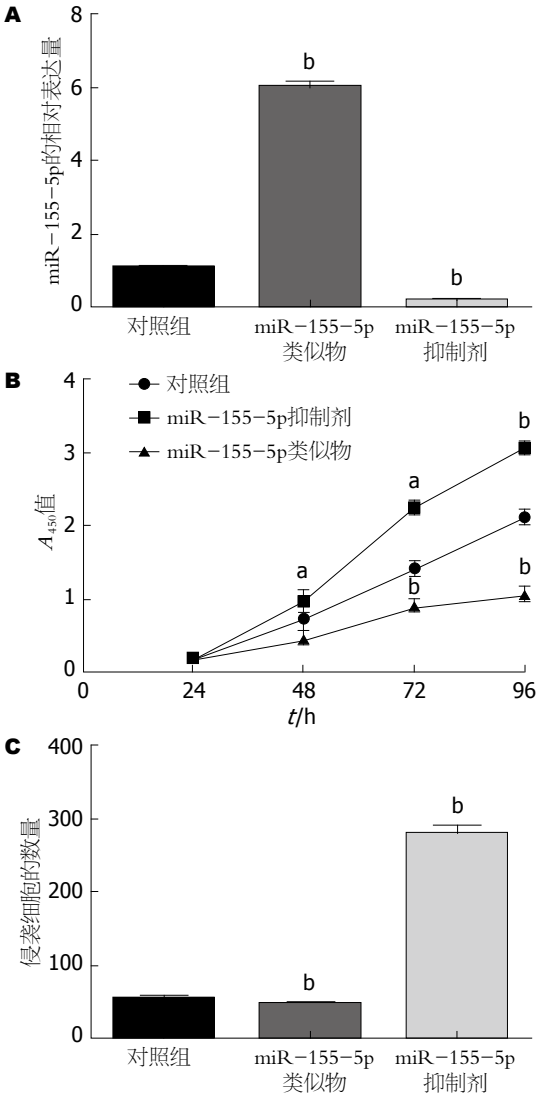


图 2 miR-155-5p抑制胃癌细胞的增殖和侵袭. A: 在miR-155-5p类似物和抑制剂中miR-155-5p的表达量; B: miR-155-5p抑制胃癌细胞的增殖; C: miR-155-5p抑制胃癌细胞的侵袭. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

BGC-823细胞中用小干扰RNA敲除了SOX4. 用si-SOX4转染的SOX4的表达水平与空白对照组相比明显降低了. 敲除SOX4与空白组转染了si-NC的细胞对照抑制了BGC-823细胞的增殖和侵袭. 这些结果显示, 敲除SOX4和miR-155-5p过表达作用相似, SOX4是miR-155-5p重要的功能靶点(图4).

3 讨论

本研究探究miR-155-5p在胃癌患者的肿瘤增殖和侵袭中作用. 结果发现miR-155-5p的表达在胃癌患者中下调. miR-155-5p过表达明显抑制胃癌细胞的增殖和侵袭, 相反, miR-155-5p的表达下调促进胃癌细胞的增殖和侵袭. 结果

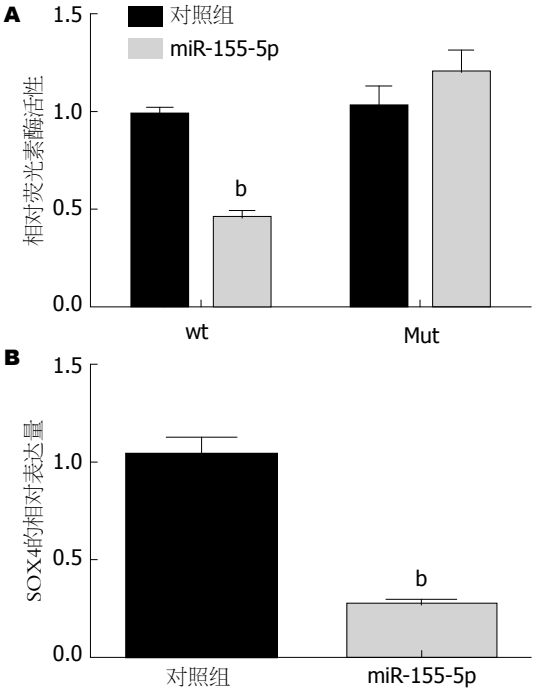


图 3 SOX4是miR-155-5p的直接作用靶点. A: 荧光素酶活性检测; B: SOX4的相对表达量. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

表明miR-155-5p可能在胃癌的增殖和侵袭中抑制肿瘤. 进一步研究了miR-155-5p抑制胃癌细胞增殖和侵袭的分子机制.

我们用生物信息学和实验确定了在胃癌细胞中SOX4[18]是miR-155-5p的一个直接靶点. 发现SOX4的mRNA的3'非翻译区域包含着一个miR-155-5p的补充序列. miR-155-5p的过表达显著降低胃癌细胞SOX4的表达. SOX4基因是转录因子的SOX4家族的一个成员, 在胚胎发育, 细胞分化和增殖中扮演重要角色[19,20]. 最近的研究[21-23]表明SOX4可能导致肿瘤演进. SOX4的表达水平在人类多种肿瘤中都上调, 包括非小细胞肺癌, 前列腺癌, 结肠癌和肝细胞癌. 而且, SOX4的过表达提高前列腺癌细胞的增殖, 用siRNA敲除SOX4显著降低细胞迁移和侵袭, 表明SOX4在癌症转移中的重要作用[24,25]. Song等[26]发现了SOX4过表达是乳腺癌患者的一个不良预后因素. 此外, 大量的研究显示miRNAs在SOX4的调节中扮演着重要角色[27,28]. 也有研究通过以SOX4为靶点报道了miRNA-138抑制卵巢癌细胞侵袭和转移[29,30].

然而SOX4在胃癌细胞中的表达机制仍然不清楚的. 在我们的研究中SOX4在胃癌组织中表达上调; SOX4在胃癌细胞系中的表达水平比正常胃上皮细胞系GES-1明显升高. 此外,

同行评价

本研究确定miR-155-5p在胃癌中的表达和功能, 并探讨miR-155-5p参与胃癌的发展机制, 研究对丰富胃癌发生发展的机制和调控有一定价值.

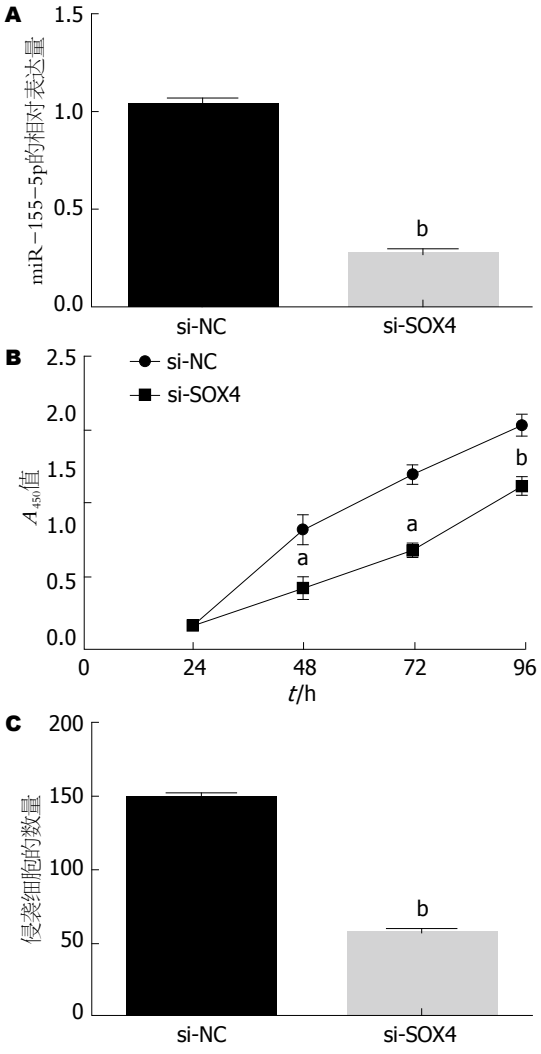


图 4　SOX4对细胞增殖和侵袭的影响情况. A: si-NC和si-SOX4中miR-155-5p的相对表达量; B: SOX4对细胞增殖的影响情况; C: SOX4对细胞侵袭的影响情况. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* si-NC组.

敲除SOX4抑制胃癌细胞的增殖和侵袭. 研究表明SOX4在胃癌是miR-155-5p的一个功能性靶基因, 并且miR-155-5p的过表达与SOX4的低表达相关, 抑制胃癌细胞的增殖和侵袭. 总之, miR-155-5p通过下调SOX4抑制肿瘤, miR-155-5p可能是胃癌的潜在治疗靶点.

4　参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90: 114-133; discussion 133 [PMID: 15895459 DOI: 10.1002/jso.20214]

3 Kalyani R, Das S, Kumar ML. Spectrum of gastrointestinal cancers--a ten-year study. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 659-662 [PMID: 21510549]

4 Cananzi FC, Belgaumkar A, Lorenzi B, Mudan S. Liver surgery in the multidisciplinary management of gastrointestinal stromal tumour. *ANZ J Surg* 2014; 84: 937-942 [PMID: 25444423 DOI: 10.1111/ans.12199]

5 Huang PY, Lin MZ, Wen JP, Li XJ, Shi XL, Zhang HJ, Chen N, Li XY, Yang SY, Chen G. Correlation of early postoperative blood glucose levels with postoperative complications, hospital costs, and length of hospital stay in patients with gastrointestinal malignancies. *Endocrine* 2015; 48: 187-194 [PMID: 24853883 DOI: 10.1007/s12020-014-0291-1]

6 Shi J, Zhang G, Yao D, Liu W, Wang N, Ji M, He N, Shi B, Hou P. Prognostic significance of aberrant gene methylation in gastric cancer. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 116-129 [PMID: 22206050]

7 Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S, Fukagawa T, Gotoda T. Trends in characteristics of surgically treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2010; 13: 74-77 [PMID: 20602192 DOI: 10.1007/s10120-009-0536-5]

8 Zhou X, Li L, Su J, Zhang G. Decreased miR-204 in H. pylori-associated gastric cancer promotes cancer cell proliferation and invasion by targeting SOX4. *PLoS One* 2014; 9: e101457 [PMID: 24984017 DOI: 10.1371/journal.pone.0101457]

9 Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]

10 Lionetti M, Agnelli L, Lombardi L, Tassone P, Neri A. MicroRNAs in the pathobiology of multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12: 823-837 [PMID: 22671930]

11 Cai K, Shen F, Cui JH, Yu Y, Pan HQ. Expression of miR-221 in colon cancer correlates with prognosis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 2794-2798 [PMID: 25932237]

12 Chu TH, Yang CC, Liu CJ, Lui MT, Lin SC, Chang KW. miR-211 promotes the progression of head and neck carcinomas by targeting TGFβRII. *Cancer Lett* 2013; 337: 115-124 [PMID: 23726841 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.032]

13 Qu YL, Wang HF, Sun ZQ, Tang Y, Han XN, Yu XB, Liu K. Up-regulated miR-155-5p promotes cell proliferation, invasion and metastasis in colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6988-6994 [PMID: 26261588]

14 Baba O, Hasegawa S, Nagai H, Uchida F, Yamatoji M, Kanno NI, Yamagata K, Sakai S, Yanagawa T, Bukawa H. MicroRNA-155-5p is associated with oral squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *J Oral Pathol Med* 2016; 45: 248-255 [PMID: 26307116 DOI: 10.1111/jop.12351]

15 Xia B, Yang S, Liu T, Lou G. miR-211 suppresses epithelial ovarian cancer proliferation and cell-cycle progression by targeting Cyclin D1 and CDK6. *Mol Cancer* 2015; 14: 57 [PMID: 25889927 DOI: 10.1186/s12943-015-0322-4]

16 Jiang G, Cui Y, Yu X, Wu Z, Ding G, Cao L. miR-211 suppresses hepatocellular carcinoma by downregulating SATB2. *Oncotarget* 2015; 6: 9457-9466 [PMID: 25888635 DOI: 10.18632/oncotarget.3265]

17 Shen R, Pan S, Qi S, Lin X, Cheng S. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 1047-1052 [PMID: 20331975 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.03.121]
18 Wang D, Hao T, Pan Y, Qian X, Zhou D. Increased expression of SOX4 is a biomarker for malignant status and poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Mol Cell Biochem* 2015; 402: 75-82 [PMID: 25567207 DOI: 10.1007/s11010-014-2315-9]
19 Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol* 2000; 227: 239-255 [PMID: 11071752 DOI: 10.1006/dbio.2000.9883]
20 Foronda M, Morgado-Palacin L, Gómez-López G, Domínguez O, Pisano DG, Blasco MA. Profiling of Sox4-dependent transcriptome in skin links tumour suppression and adult stem cell activation. *Genom Data* 2015; 6: 21-24 [PMID: 26697322 DOI: 10.1016/j.gdata.2015.07.030]
21 Lin CM, Fang CL, Hseu YC, Chen CL, Wang JW, Hsu SL, Tu MD, Hung ST, Tai C, Uen YH, Lin KY. Clinical and Prognostic Implications of Transcription Factor SOX4 in Patients with Colon Cancer. *PLoS One* 2013; 8: e67128 [PMID: 23826209 DOI: 10.1371/journal.pone.0067128]
22 Wang L, Li Y, Yang X, Yuan H, Li X, Qi M, Chang YW, Wang C, Fu W, Yang M, Zhang J, Han B. ERG-SOX4 interaction promotes epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells. *Prostate* 2014; 74: 647-658 [PMID: 24435928 DOI: 10.1002/pros.22783]
23 Chen X, Zhang L, Zhang T, Hao M, Zhang X, Zhang J, Xie Q, Wang Y, Guo M, Zhuang H, Lu F. Methylation-mediated repression of microRNA 129-2 enhances oncogenic SOX4 expression in HCC. *Liver Int* 2013; 33: 476-486 [PMID: 23402613 DOI: 10.1111/liv.12097]
24 Wang L, Zhang J, Yang X, Chang YW, Qi M, Zhou Z, Zhang J, Han B. SOX4 is associated with poor prognosis in prostate cancer and promotes epithelial-mesenchymal transition in vitro. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 301-307 [PMID: 23917306 DOI: 10.1038/pcan.2013.25]
25 Zhang J, Liang Q, Lei Y, Yao M, Li L, Gao X, Feng J, Zhang Y, Gao H, Liu DX, Lu J, Huang B. SOX4 induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to breast cancer progression. *Cancer Res* 2012; 72: 4597-4608 [PMID: 22787120 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1045]
26 Song GD, Sun Y, Shen H, Li W. SOX4 overexpression is a novel biomarker of malignant status and poor prognosis in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2015; 36: 4167-4173 [PMID: 25592378 DOI: 10.1007/s13277-015-3051-9]
27 Zhang H, Alberich-Jorda M, Amabile G, Yang H, Staber PB, Di Ruscio A, Welner RS, Ebralidze A, Zhang J, Levantini E, Lefebvre V, Valk PJ, Delwel R, Hoogenkamp M, Nerlov C, Cammenga J, Saez B, Scadden DT, Bonifer C, Ye M, Tenen DG. Sox4 is a key oncogenic target in C/EBPα mutant acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2013; 24: 575-588 [PMID: 24183681 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.018]
28 Parvani JG, Schiemann WP. Sox4, EMT programs, and the metastatic progression of breast cancers: mastering the masters of EMT. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R72 [PMID: 23981787 DOI: 10.1186/bcr3466]
29 Liu Y, Li Y, Liu J, Wu Y, Zhu Q. MicroRNA-132 inhibits cell growth and metastasis in osteosarcoma cell lines possibly by targeting Sox4. *Int J Oncol* 2015; 47: 1672-1684 [PMID: 26352673 DOI: 10.3892/ijo.2015.3147]
30 Li Y, Zu L, Wang Y, Wang M, Chen P, Zhou Q. miR-132 inhibits lung cancer cell migration and invasion by targeting SOX4. *J Thorac Dis* 2015; 7: 1563-1569 [PMID: 26543603 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.06]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3482

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3482-3487
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用

卫双连, 汪 杰, 李德民

背景资料
藏茵陈是藏药中最具特色的药物之一, 已被各族人民广泛用于治疗急慢性肝炎等疾病, 但其作用机制不明.

卫双连, 汪杰, 黄石市爱康医院消化内科 湖北省黄石市 435000

李德民, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

卫双连, 主治医师, 主要从事肝炎及肝硬化发病机制及诊疗方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计由李德民完成; 研究过程、数据分析及论文写作由卫双连与汪杰完成.

通讯作者: 李德民, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. deminli@126.com

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-24
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-18

Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage

Shuang-Lian Wei, Jie Wang, De-Min Li

Shuang-Lian Wei, Jie Wang, Department of Gastroenterology, Huangshi Aikang Hospital, Huangshi 435000, Hubei Province, China

De-Min Li, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: De-Min Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. deminli@126.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-24
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-18

同行评议者
张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院

Abstract

AIM: To investigate the effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage.

METHODS: Thirty young male SD rats were randomly divided into three groups: a normal control group (n = 10), a model group (n = 10) and a Swertiamarin treatment group (n = 10). α-naphthylisothiocyanate was used to induce cholestatic liver damage and fibrosis. During the process of model development, rats in the treatment group were given Swertiamarin. After treatment, serum indexes for liver function and liver fibrosis, fibrosis of liver tissue and pathological tests were used to determine the therapeutic efficacy of Swertiamarin. Western blot was performed to determine the expression changes of hepatocyte membrane transporters Mrp3 and Mrp4 in rat liver tissue.

RESULTS: Compared with the model group, serum indexes for liver function (ALT, AST, TBIL, DBIL, ALP and GGT) and liver fibrosis (HA, LN, IV-C and PCIII), fibrosis of liver tissue (hydroxyproline content), and pathological tests (inflammation activity and fibrosis degree) were significantly improved in rats treated with Swertiamarin. Western blot results indicated that the expression of Mrp3 and Mrp4 was significantly increased in rats receiving Swertiamarin treatment.

CONCLUSION: Swertiamarin can inhibit the fibrosis in rats with cholestatic liver damage.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Swertiamarin; Cholestasis; Liver damage; Hepatic fibrosis; Rat

Wei SL, Wang J, Li DM. Inhibitory effect of Swertiamarin on fibrosis in rats with cholestatic liver damage in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3482-3487 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3482.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3482

摘要

目的: 探讨獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响.

方法: 30只♂幼年SD大鼠随机分为正常对照组(n = 10)、空白治疗模型组(n = 10)及獐牙菜苦苷治疗组(n = 10), 利用改良ANIT法构建大鼠胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化模型, 造模期间给予獐牙菜苦苷治疗. 实验终点以大鼠肝功能指标、肝纤维化血清学指标、肝组织纤维化指标、肝纤维化病理学指标等以判定獐牙菜苦苷的治疗效果, 并利用Western blot法检测大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达水平变化.

结果: 与空白治疗模型组相比, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠肝功能指标包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶及谷氨酰转肽酶, 肝纤维指标包括血清透明质酸、层黏连蛋白、Ⅳ胶原及Ⅲ型前胶原, 肝组织纤维化指标肝组织羟脯氨酸含量, 病理学指标包括炎症活动度及纤维化程度SSS计分等均有显著改善. Western blot检测结果提示獐牙菜苦苷可显著提高模型大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达水平.

结论: 獐牙菜苦苷可抑制大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 獐牙菜苦苷; 胆汁淤积; 肝损伤; 肝纤维化; 大鼠

核心提示: 獐牙菜苦苷是藏茵陈的主要活性成分之一. 在本研究中, 我们利用大鼠模型证实獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程有一定的抑制作用, 其为藏茵陈及相关提取物的进一步临床开发提供实验依据.

卫双连, 汪杰, 李德民. 獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化的抑制作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3482-3487 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3482.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3482

0 引言

藏茵陈主要来源于龙胆科獐牙菜属植物, 为青藏高原所特有. 祖国传统医学认为其具有清热解毒、清肝利胆的功效. 现代药理研究也证实, 藏茵陈及其提取物具有保肝、抗菌、消炎等多种作用, 因此在临床上其已被广泛用于治疗急慢性肝炎、胆囊炎等疾病[1,2]. 獐牙菜苦苷, 又称獐牙菜苦素, 属于裂环烯醚萜氧糖苷类化合物, 是藏茵陈的主要活性成分之一[3]. 已有多个研究[4,5]显示獐牙菜苦苷对急慢性肝炎有显著的治疗作用. 国内陈文生教授课题组等的研究显示, 獐牙菜苦苷可通过上调膜转运蛋白3(multidrug resistance-associated protein 3, Mrp3)、Mrp4等的表达进而促进肝细胞胆酸排泌过程, 由此抑制大鼠胆汁淤积性肝脏损伤[6-9]. 在本研究中, 我们利用胆汁淤积性肝损伤大鼠模型, 探讨獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响及其机制.

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂幼年SD大鼠30只, 体质量150 g±20 g, 由武汉大学动物实验中心提供. 随机分为3组: 正常对照组、空白治疗模型组、獐牙菜苦苷治疗组, 每组10只. 采用欧巧群等的方法构建改良淤胆型肝病大鼠模型[10,11], 空白治疗模型组及獐牙菜苦苷治疗组均给予1.6% α-萘异硫氰酸酯(alpha-naphthylisothi, ANIT)花生油溶液灌胃诱导肝损伤, 剂量为大鼠体质量5 mL/kg于实验当天、第7天、第14天、第21天灌胃; 正常对照组大鼠给予花生油5 mL/kg于同样时间节点灌胃.

1.2 方法

1.2.1药物治疗: 于实验第2天始给予獐牙菜苦苷治疗组大鼠獐牙菜苦苷溶液100 mg/kg灌胃, 共持续21 d; 于同样时间点给予空白治疗模型组大鼠生理盐水100 mL/kg灌胃, 共持续21 d; 正常对照组大鼠实验期间自由进食进水. 实验

研发前沿

标准化是中医药现代化和全球化的必经之路. 只有切实建立一套行之有效的标准化程序, 并依据程序对中医药进行开发, 才是对祖国传统医学的真正继承和创新.

相关报道
陈文生教授课题组长期以来致力于藏茵陈及相关提取物在肝纤维化中应用及作用机制研究, 其结果已得到国内外同行的高度认可和赞誉.

表 1 各组大鼠肝功能指标比较

指标	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	F值
ALT(U/L)	28.3±10.15	139.3±64.29	90.4±30.11[a]	18.05
AST(U/L)	99.0±28.95	281.8±86.03	133.7±36.73[b]	29.49
TBIL(μmol/L)	16.5±6.55	283.3±75.67	97.0±41.68[b]	74.85
DBIL(μmol/L)	2.19±1.58	210.2±65.85	52.1±24.15[b]	71.87
ALP(U/L)	130.5±43.32	458.7±122.78	245.8±108.73[b]	28.90
GGT(IU/L)	1.05±0.47	5.21±1.94	2.77±1.50[b]	20.95

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 空白治疗模型组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

结束前夜禁食, 第23天于麻醉状态下处死大鼠, 常规制作血清标本及肝脏标本, 保存于-80 ℃冰箱.

1.2.2 血清肝功能指标检测: 以日立SBA-300型全自动生化分析仪测量血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等水平.

1.2.3 肝纤维化血清学指标的测定: 采用放射免疫法测定血清透明质酸(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅳ胶原(Ⅳ-C)和Ⅲ型前胶原(PCⅢ)[12,13], 操作按照试剂盒说明书进行.

1.2.4 肝组织羟脯氨酸含量的测定: 采用碱水解法羟脯氨酸试剂盒检测大鼠肝组织羟脯氨酸含量[14,15], 操作按照试剂盒说明书进行.

1.2.5 病理学诊断: 肝组织切片后以天狼星红-苦味酸染色, 光镜下观察大鼠肝组织胶原沉积情况, 并以半定量计分系统(semi-quantitative scaling system, SSS)判断肝组织炎症活动度及纤维增生水平[16,17].

1.2.6 Western blot检测: 提取大鼠肝脏组织蛋白后应用Western blot检测Mrp3和Mrp4蛋白表达水平变化, 以β-actin表达水平为内参.

统计学处理 实验结果用统计学SPSS19.0软件进行处理分析, 实验数据以mean±SD表示, 行student-t检验或ANOVA方差分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 獐牙菜苦苷治疗对大鼠肝功能指标的影响 与正常对照组相比, 空白治疗模型组大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP及GGT均显著增高(P<0.01); 而造模大鼠在给予獐牙菜苦苷治疗后, 其6项血清学指标与空白治疗模型组相比均显著下降(P<0.05.), 但与正常对照组相比, 各项指标仍较高(P<0.05)(表1).

2.2 獐牙菜苦苷治疗后大鼠肝纤维化血清学指标的变化 与正常对照组相比, 空白治疗模型组大鼠肝纤维化血清学指标HA、LN、Ⅳ-C及PCⅢ均有显著增高(P<0.01); 但在给予獐牙菜苦苷治疗的大鼠中, 肝纤维化血清学4项指标与空白治疗模型组相比均有显著改善(P<0.05)(表2).

2.3 獐牙菜苦苷治疗后大鼠肝组织羟脯氨酸含量的变化 与空白治疗模型组相比, 经獐牙菜苦苷治疗后, 大鼠肝组织羟脯氨酸含量显著下降(652.4±116.53 *vs* 984.3±178.62, P<0.01); 但较正常对照组, 其肝组织羟脯氨酸含量仍较高, 有显著统计学差异(652.4±116.53 *vs* 126.5±36.51, P<0.01)(图1).

2.4 肝纤维化病理学指标的变化 与正常对照组大鼠相比, 模型组大鼠正常肝小叶结构破坏, 存在大量纤维结缔组织增生; 与空白治疗模型组相比, 獐牙菜苦苷治疗组肝组织纤维增生程度显著减轻(图2). 根据SSS计分, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠炎症活动度及纤维化程度在统计学上也显著低于空白治疗模型组(P<0.01), 但较正常大鼠对照组, 其炎症活动度及纤维化程度SSS计分仍较高(P<0.01)(表3).

2.5 獐牙菜苦苷对大鼠肝细胞膜转运蛋白Mrp3、Mrp4表达的影响 与正常对照组大鼠相比, 空白治疗模型组大鼠Mrp3、Mrp4表达水平适应性增加(Mrp3增加约2.7倍, Mrp4增

表 2　各组大鼠肝纤维化血清学指标的比较

项目	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	*F*值
HA(ng/mL)	94.2 ± 17.32	255.5 ± 60.60	143.6 ± 44.60[b]	34.38
LN(μg/mL)	31.8 ± 6.57	66.2 ± 12.43	45.5 ± 11.53[b]	27.21
Ⅳ-C(ng/mL)	13.0 ± 3.62	26.2 ± 5.57	19.0 ± 6.85[a]	14.39
PCⅢ(ng/mL)	21.9 ± 4.31	49.6 ± 12.19	33.9 ± 9.64[b]	22.24

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 空白治疗模型组. HA: 血清透明质酸; LN: 层黏连蛋白; Ⅳ-C: Ⅳ胶原; PCⅢ: Ⅲ型前胶原.

表 3　各组大鼠肝脏组织炎症活动度及纤维化程度SSS计分的比较

项目	正常对照组	空白治疗模型组	獐牙菜苦苷治疗组	*F*值
炎症活动度	0.25 ± 0.11	10.9 ± 2.63	6.2 ± 1.08	105.47
纤维化程度	0	11.6 ± 1.95	8.2 ± 1.88	145.03

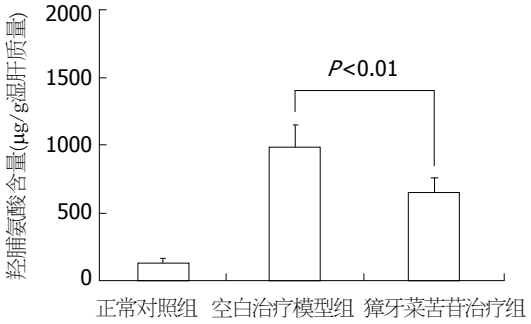


图 1　肝组织羟脯氨酸含量检测结果.

加约2.1倍), 差异具有统计学意义(*P*<0.01); 而较空白治疗模型组, 獐牙菜苦苷治疗组大鼠其Mrp3、Mrp4表达水平进一步提高(Mrp3增加约7.4倍, Mrp4增加约7.1倍), 差异具有统计学意义(*P*<0.01)(图3).

3 讨论

藏茵陈是中华民族药中的瑰宝, 是藏药中最具特色的药物之一, 已被各族人民广泛用于治疗急慢性肝炎等疾病. 国内已有多个课题组致力于藏茵陈及其提取物的现代药理学研究. 冯伟力等[4]的研究显示, 藏茵陈可通过降低肝P450酶活性而对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小鼠急性肝损伤起到显著的治疗作用. 王芳等[5]则观察了藏茵陈对大鼠肝缺血-再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)的保护作用, 结果表明藏茵陈可通过提高体内NO水平, 可通过提高体内NO水平, 改善肝组织血供、改变肝细胞形态学而减轻HIRI. 而近年, 陈文生教授课题组更进一步探讨了藏茵陈原植物川西獐牙菜及其提取物的药理学作用,

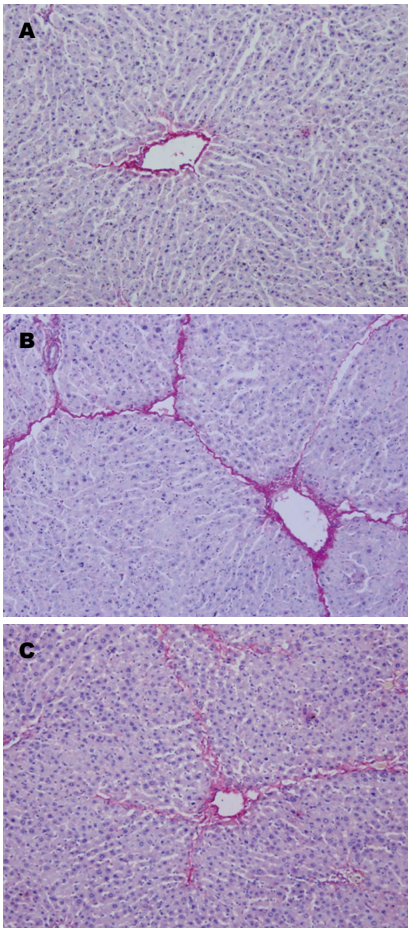


图 2　天狼星红-苦味酸染色结果. A: 正常对照组; B: 空白治疗模型组; C: 獐牙菜苦苷治疗组.

创新盘点

本研究利用改良ANIT法诱导大鼠胆汁淤积性肝炎及肝纤维化模型, 其可更好的模拟胆汁淤积性肝病的病理生理过程.

应用要点

藏茵陈及相关提取物是中草药临床开发领域的热点. 本研究结果进一步证实藏茵陈提取物獐牙菜苦苷是抑制胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的有效作用成分.

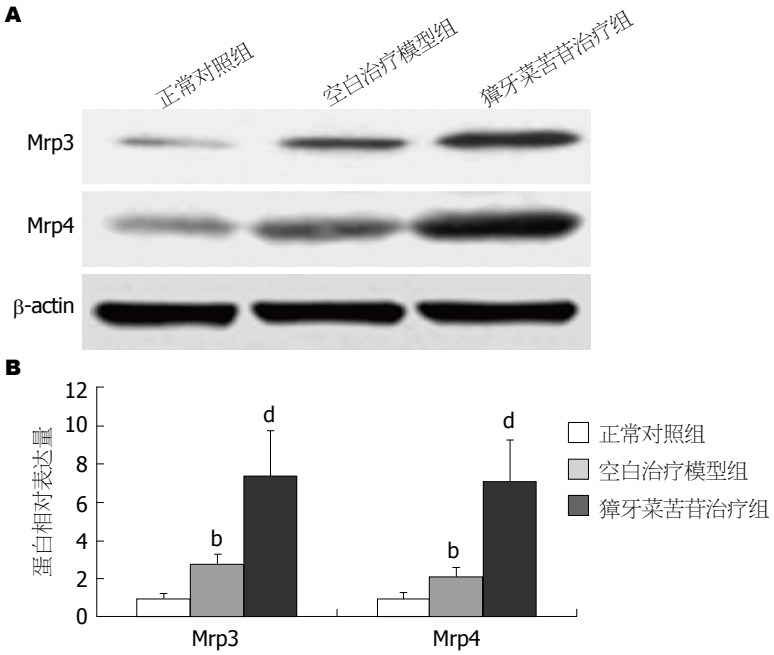


图 3　大鼠肝脏组织Mrp3、Mrp4表达Western blot检测结果. $^{b}P<0.01$ *vs* 正常对照组; $^{d}P<0.01$ *vs* 空白治疗模型组.

其研究发现, 川西獐牙菜醇提物能促进胆汁向胆管排泄并明显减轻LPS所致大鼠胆汁淤积性肝损伤, 其机制可能与上调肝细胞胆酸转运蛋白BSEP有关[6-9]; 獐牙菜苦苷作为一个来源于川西獐牙菜的单体成分, 也可明显降低LPS诱导的大鼠胆汁淤积肝脏损伤, 进一步的机制研究显示獐牙菜苦苷可通过核受体Pxr、Car等上调肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达, 进而增强大鼠肝脏胆汁向胆管的排泄能力[8,9].

肝组织羟脯氨酸含量是反映肝纤维化程度的一项客观指标[18,19]. 在本研究中, 我们以实验终点所取部分大鼠肝脏组织行羟脯氨酸含量检测, 为了进一步在病理学上明确獐牙菜苦苷治疗对内毒素诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进展的抑制作用, 我们对实验终点所取肝脏组织行天狼星红-苦味酸染色并观察大鼠肝组织病理形态学变化[20].

熊去氧胆酸是目前临床上用于治疗胆汁淤积最主要的药物之一, 其能够通过核受体Fxr及Pxr诱导肝脏膜转运蛋白Mrp2、Mrp3等的高表达, 促进胆汁分泌从而减轻胆汁酸在肝细胞内的淤积[21-23]. 临床实践已经证实, 长期应用熊去氧胆酸可显著减缓原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等胆汁淤积性疾病的肝纤维化进程[24-26]. ANIT是一种能造成胆汁淤积性肝炎的肝毒剂, 其诱发肝损伤的物化学及病理学改变与人类胆汁淤积性肝炎相似, 因此被广泛地用于诱导胆汁淤积性肝炎模型, 其较胆总管结扎诱发大鼠肝外胆汁淤积性肝损伤模型有明显的优势. 陈文生教授课题组所采用的内毒素诱导胆汁淤积性模型为急性肝损伤模型, 由于大鼠肝脏的自我修复能力极强, 其模拟肝损伤的病理生理过程较短, 1-2 wk内肝脏形态和功能即可恢复到正常, 而临床上治疗胆汁淤积的药物通常更长时间才可起效, 因此也不适于本课题研究[27,28]. 在本研究中, 我们利用改良ANIT法构建大鼠胆汁淤积性肝损伤模型, 探讨獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝纤维化进程的影响, 结果显示该方法可显著诱导大鼠肝脏纤维化, 而给予獐牙菜苦苷治疗后, 模型大鼠在肝功能指标、肝纤维化血清学指标、肝纤维化组织学指标、肝纤维化病理学指标等多个层次得到改善, 这一结果提示獐牙菜苦苷可以应用于胆汁淤积性肝炎的治疗. 进一步, 我们应用Western blot检测证实, 在ANIT诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化模型中, 獐牙菜苦苷亦可以提高模型大鼠肝脏膜转运蛋白Mrp3、Mrp4的表达. 獐牙菜苦苷作用机制虽与熊去氧胆酸类似, 但其涉及信号通路并不完全重合, 因此, 将两者联合应用, 可能会起到更大的治疗效果.

国内对藏茵陈及其提取物的研究已较为深入, 但目前多处于动物实验阶段[29]. 獐牙菜

苦苷作为由藏茵陈的主要活性成分之一, 也已越来越受到重视. 我们期望可以利用现代医学研究手段包括多中心、双盲、随机对照临床研究等去证实獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤及肝纤维化的治疗作用, 使其有可能成为下一个“传统中医药送给世界人民的礼物”[30].

4 参考文献

1 唐丽, 金振南, 门美佳, 姜思佳, 郑亚男, 张婉. 藏药藏茵陈的研究进展及开发利用. 中央民族大学学报(自然科学版) 2007; 16: 176-178
2 刘莹, 田成旺, 张铁军. 藏茵陈的药理与临床研究进展. 现代药物与临床 2010; 25: 345-349
3 黄飞燕, 李干鹏, 吴健君, 唐荣平, 张应红. 獐牙菜苦苷的衍生化研究. 文山学院学报 2013; 26: 7-8
4 冯伟力, 彭宝珠. 藏茵陈等几种中藏药对小鼠免疫性肝炎的疗效观察. 青海医学院学报 1996; 17: 85-87
5 王芳, 韩丽莎, 李风华. 藏茵陈对大鼠肝缺血—再灌注损伤NO含量及肝组织细胞学的影响. 中国民族民间医药杂志 2002; 2: 109-111
6 高宇, 柴进, 李绍雪, 刘畅, 程英, 刘潇聪, 连伟, 陈文生. 川西獐牙菜醇提物对内毒素所致大鼠胆汁淤积性肝损伤的保护作用. 第三军医大学学报 2014: 36: 769-773
7 杜晓煌, 柴进, 封欣婵, 张樑君, 程英, 陈文生, 方勇飞. 川西獐牙菜醇提物对大鼠胆汁酸转运蛋白Mrp4、转录因子Nrf2表达的影响. 第三军医大学学报 2015: 37: 957-961
8 Feng XC, Du X, Chen S, Yue D, Cheng Y, Zhang L, Gao Y, Li S, Chen L, Peng Z, Yang Y, Luo W, Wang R, Chen W, Chai J. Swertianlarin, isolated from Swertia mussotii Franch, increases detoxification enzymes and efflux transporters expression in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 184-195 [PMID: 25755705]
9 Zhang L, Cheng Y, Du X, Chen S, Feng X, Gao Y, Li S, Liu L, Yang M, Chen L, Peng Z, Yang Y, Luo W, Wang R, Chen W, Chai J. Swertianlarin, an Herbal Agent Derived from Swertia mussotii Franch, Attenuates Liver Injury, Inflammation, and Cholestasis in Common Bile Duct-Ligated Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 948376 [PMID: 26273316 DOI: 10.1155/2015/948376]
10 欧巧群, 钱新华, 黄笑群, 王辉阳. ANIT诱导大鼠亚急性肝内胆汁淤积的生化和病理变化. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 463-465
11 Chen Z, Zhu Y, Zhao Y, Ma X, Niu M, Wang J, Su H, Wang R, Li J, Liu L, Wei Z, Zhao Q, Chen H, Xiao X. Serum Metabolomic Profiling in a Rat Model Reveals Protective Function of Paeoniflorin Against ANIT Induced Cholestasis. *Phytother Res* 2016; 30: 654-662 [PMID: 26806614 DOI: 10.1002/ptr.5575]
12 冯继红, 刘文芝, 刘玲, 綦盛麟, 马骏. 血清透明质酸、Ⅲ型前胶原、层黏连蛋白、Ⅳ型胶原对肝纤维化的诊断意义. 中国误诊学杂志 2001; 1: 166-167
13 潘爱萍, 林英辉, 潘元平, 以敏. 肝纤维化血清学标志物与肝脏病理相关性研究. 南方医科大学学报 2007; 27: 1935-1937
14 兰玲, 陈源文, 孙超, 刘博伟, 孙巧玲. IL-10基因修饰骨髓源性肝干细胞移植对肝纤维化大鼠细胞外基质积聚的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2231-2236
15 彭龙希, 高思楠, 王媛, 闫静, 李艳芸, 方步武. 青蒿琥酯在大鼠体内外抗肝纤维化的作用. 中国药理学通报 2016; 32: 658-663
16 曾民德, 王泰龄, 王宝恩. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 肝脏 2002; 7: s3-s4
17 王泰龄, 刘霞, 高琳, 赵静波, 王宝恩. 对慢性肝炎分类、分级分期的探讨. 肝脏病杂志 1995; 3: 130-133
18 徐铮, 白云, 修贺明. 胃酶酸解法测定肝组织羟脯氨酸含量. 华北国防医药 2010; 22: 235-236
19 Bolarin DM, Azinge EC. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17: 42-52 [PMID: 17688172]
20 黄波, 肖影群, 钟青梅, 王武, 杨仙荷, 章萍, 姚迪. 苦味酸–天狼猩红偏振光法在肝纤维化研究中的应用. 现代诊断与治疗 2015; 20: 4569-4572
21 陈建清, 胡良凯, 张建民. 熊去氧胆酸在胆汁淤积性肝病中的应用. 国际消化病杂志 2008; 28: 474-479
22 Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S25-S37 [PMID: 25920087 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023]
23 Kakizaki S, Takizawa D, Tojima H, Horiguchi N, Yamazaki Y, Mori M. Nuclear receptors CAR and PXR; therapeutic targets for cholestatic liver disease. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2011; 16: 2988-3005 [PMID: 21622216]
24 Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S3-12 [PMID: 23141891 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3]
25 Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62: 635-643 [PMID: 25678132 DOI: 10.1002/hep.27744]
26 Czul F, Levy C. Novel Therapies on Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 113-130 [PMID: 26593294 DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.006]
27 申弘, 聂红明, 叶青艳, 陈建杰. 免疫性肝损伤动物模型研究进展. 肝脏 2014; 19: 790-793
28 刘亮明, 邓欢, 张吉翔, 罗杰. 内毒素性急性肝损伤实验动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2006; 14: 12-18
29 郭永强, 夏从龙. 藏药藏茵陈的药理作用及临床应用研究进展. 亚太传统医药 2016; 12: 21-24
30 王思北, 吴晶. 《新华网》屠呦呦: 青蒿素是传统中医药送给世界人民的礼物. 天津中医药 2016; 33: 17

同行评价

本研究系统探讨了獐牙菜苦苷对大鼠胆汁淤积性肝损伤肝纤维化进程的影响及其相关机制, 实验设计合理, 文章组织严谨, 数据充分, 其结果为藏茵陈及相关提取物的临床应用提供了进一步的实验基础.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3488

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3488-3494
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常

许瑞蕊, 伍银银, 周 璐, 王邦茂, 郑荣秀

背景资料
自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高γ-球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎. 近年来随着我国AIH发病率逐年升高, 对于其发病机制的研究已经成为医学界探索的热点问题.

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300056

许瑞蕊, 医师, 主要从事消化科疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81200282, 81470834; 天津市卫生局科技攻关基金资助项目, No. 12KG133.

作者贡献分布: 此课题由许瑞蕊、伍银银、周璐及王邦茂设计; 研究过程由许瑞蕊、伍银银及周璐操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王邦茂、周璐及郑荣秀提供; 数据分析由许瑞蕊与伍银银完成; 本论文写作由许瑞蕊完成.

通讯作者: 王邦茂, 教授, 主任医师, 300056, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. gi.tmuh@sohu.com
电话: 022-60363800
传真: 022-60363800

收稿日期: 2016-06-14
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice

Rui-Rui Xu, Yin-Yin Wu, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Rong-Xiu Zheng

Rui-Rui Xu, Yin-Yin Wu, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Rong-Xiu Zheng, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300056, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81200282 and 81470834; and Scientific Research Foundation of Tianjin Public Health Bureau, No. 12KG13.

Correspondence to: Bang-Mao Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300056, China. gi.tmuh@sohu.com

Received: 2016-06-14
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To evaluate the phagocytic function and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis (AIH) mice.

METHODS: Eighty C57BL/680 mice were divided into an AIH group and a control group. AIH was induced by intraperitoneal injection of liver-specific antigen S-100 and Freund's complete adjuvant. Intraperitoneal macrophages were obtained through peritoneal washing. Macrophages were co-cultured with fluorescein isothiocyanate (FITC) labeled *Escherichia coli* (*E. coli*) and lysotracker red. The phagocytic rate/index and lysotracker fluorescence intensities were analyzed by fluorescence microscopy or flow cytometry.

RESULTS: Both the phagocytic rate (24.07% ± 10.21% *vs* 47.27% ± 15.57%, t = -7.899, P < 0.05) and index (0.36 ± 0.19 *vs* 0.89 ± 0.34, t = -6.793, P < 0.05) of macrophages from AIH mice were lower than those from control mice. Most of FITC-labeled *E. coli* bacteria were transported into lysosomes after phagocytosis, which enhanced the activities of lysosomes. No matter before or after co-culture with FITC-labeled *E. coli*, the activities of lysosome in the AIH group were less than those of control mice

同行评议者
姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

(before co-culture: 5.85 ± 0.35 *vs* 15.39 ± 0.72, t = -5.296, P < 0.05; after co-culture: 9.45 ± 0.84 *vs* 30.00 ± 1.36, t = -7.889, P < 0.05).

CONCLUSION: The phagocytic and lysosome functions of macrophages in AIH mice are reduced, which may be pathogenic factors in AIH.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Autoimmune hepatitis; Macrophages; Phagocytosis; Lysosome

Xu RR, Wu YY, Zhou L, Wang BM, Zheng RX. Dysfunction of phagocytosis and lysosome activities of intraperitoneal macrophages in autoimmune hepatitis mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3488-3494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3488.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3488

摘要

目的: 研究自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能及其与AIH发病的关系.

方法: 80只C57BL/6小鼠平均分为AIH模型组及对照组, 应用腹腔注射小鼠肝特异性抗原S-100与氟式佐剂乳化物建立AIH小鼠模型, 提取AIH模型组和对照组小鼠腹腔巨噬细胞, 应用荧光显微镜和流式细胞仪检测巨噬细胞对荧光标记大肠杆菌的吞噬率和吞噬指数, 比较各组细胞Lysotracker荧光强度分析溶酶体含量.

结果: AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率(24.07%±10.21% *vs* 47.27%±15.57%, t = -7.899, P<0.05)及吞噬指数(0.36±0.19 *vs* 0.89±0.34, t = -6.793, P<0.05)较对照组明显下降. AIH模型组巨噬细胞的溶酶体含量低于对照组(5.85±0.35 *vs* 15.39±0.72, t = -5.296, P<0.05); FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体并刺激巨噬细胞中的溶酶体增多, 刺激后AIH模型小鼠巨噬细胞的溶酶体含量仍显著低于对照组(9.45±0.84 *vs* 30.00±1.36, t = -7.889, P<0.05).

结论: AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能较对照组明显下降, 这可能是AIH发病机制中的重要一环.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎小鼠; 巨噬细胞; 吞噬; 溶酶体

核心提示: 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 病因至今未明. 有研究显示AIH的发病机制与单核-巨噬细胞系统功能异常有关. 本文旨在研究AIH模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬及溶酶体功能及其与AIH发病的关系.

许瑞蕊, 伍银银, 周璐, 王邦茂, 郑荣秀. 自身免疫性肝炎小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬及溶酶体功能异常. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3488-3494 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3488.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3488

研发前沿

有研究显示AIH的发病机制主要表现为肝脏免疫功能及免疫耐受的破坏, 其中固有免疫系统功能的紊乱, 尤单核-巨噬细胞系统功能异常可造成持续性肝细胞损伤, 在AIH发病过程中发挥重要作用. 由此, 研究AIH模型小鼠腹腔巨噬细胞功能, 探索单核-巨噬细胞在AIH发病中的作用和机制, 将为AIH的治疗开辟一条新道路.

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高γ-球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎[1-4], 该病病因至今未明[5-7]. 近年来随着我国AIH发病率逐年升高, 对于其发病机制的研究已经成为医学界探索的热点问题[8,9]. 有研究[10-13]显示AIH的发病机制主要表现为肝脏免疫功能及免疫耐受的破坏, 其中固有免疫系统功能的紊乱, 尤单核-巨噬细胞系统功能异常可造成持续性肝细胞损伤, 在AIH发病过程中发挥重要作用. 由此, 研究AIH模型小鼠腹腔巨噬细胞功能, 探索单核-巨噬细胞在AIH发病中的作用和机制, 将为AIH的治疗开辟一条新道路.

1 材料与方法

1.1 材料 由天津医科大学实验动物中心购进并饲养♂C57BL/6小鼠80只, 4-6周龄, 体质量17-20 g之间, 清洁级, 正常饮食水. 氟式佐剂(CFA, 购自美国Sigma公司), RPMI 1640培养基(购自北京中杉金桥试剂公司), 小牛血清(购自美国Gibco公司), Lysotracker Red DND-99(购自美国Abcam公司), DAPI试剂(购自北京中杉金桥试剂公司), FITC粉剂(购自美国Sigma公司), LB培养基(购自北京中杉金桥试剂公司).

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 80只C57BL/6小鼠按

相关报道
近期有文献报道在CoA急性免疫性肝损伤小鼠模型中, 小鼠外周单核细胞吞噬功能下降, 凋亡细胞清除障碍, 加重了肝脏的炎症反应.

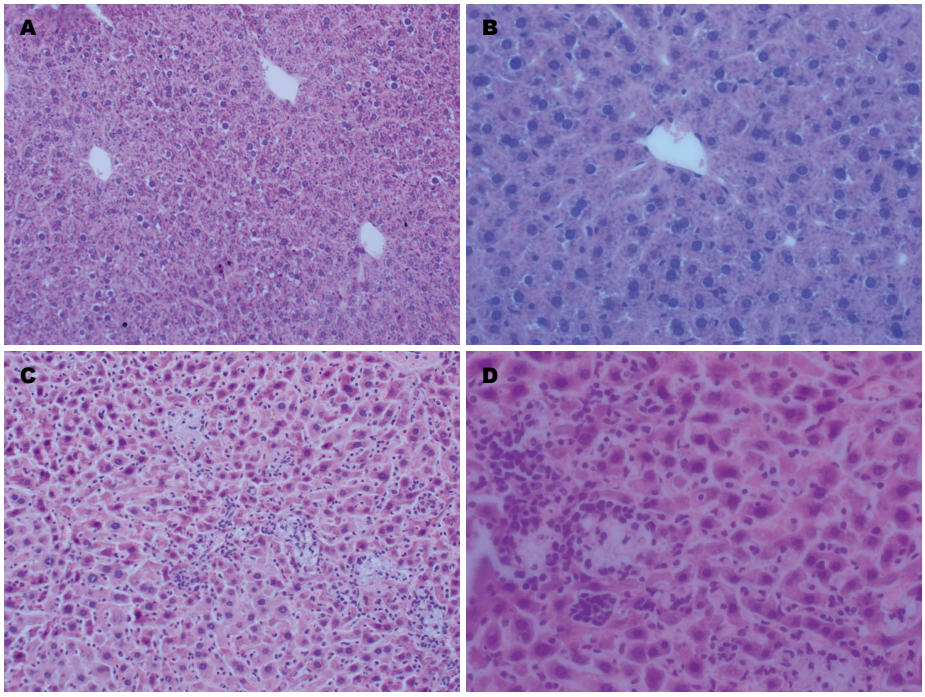


图 1 小鼠肝脏组织学形态HE染色. A, B: 正常对照组; C, D: 实验组. A, C: ×200; B, D: ×400.

体质量配对平均分为两组, 提取同种系小鼠肝脏匀浆即S-100[14,15], 两组小鼠分别腹腔注射试剂1(S-100抗原+CFA)或试剂2(生理盐水+CFA)l mL/只, 注射试剂1组称为AIH模型组, 注射试剂2组称为对照组. 第一次免疫后第7天给予同等剂量注射, 4 wk后开始试验. 随机抽取每组各10只小鼠, 统计分析两组小鼠的血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平以及肝脏病结果, 验证模型的建立成功与否.

1.2.2 AIH小鼠腹腔巨噬胞吞噬及溶酶体功能研究: 取出剩余的每组各30只小鼠, 脱颈处死, 提取腹腔冲洗液的巨噬细胞[16,17], 培养备用. 随机抽取每组各10份标本放入经FITC标记的大肠杆菌(*Escherichia coli*, *E. coli*), 胞菌比为1∶5, 避光共培养1 h, 加入新鲜制备的含Lysotracker的培养液, 继续温箱培育1 h, 冲洗固定后, 用DAPI(蓝色荧光细胞核染色)荧光染色并制成细胞涂片, 于荧光显微镜下观察, S形计数每个不重复视野中的细胞数(DAPI细胞核染色确定细胞总数)、吞噬*E. coli*的巨噬细胞数(FITC阳性细胞)和吞噬大肠杆菌总数(细胞内FITC-*E. coli*总数), 共计数100个巨噬细胞, 计算其吞噬率(phagocytic rate)及吞噬指数(phagocytic index)[18,19], 并利用IPP6.0软件分析FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位度. 另取每组各10份标本, 使用上述方法予溶酶体标记及FITC-*E. coli*共孵育处理, 剩余每组各10份标本只标记溶酶体而不经过与大肠杆菌孵育过程, 冲洗后放入无菌放免管中, 经流式细胞仪检测验证吞噬功能结果并分析其Lysotracker荧光强度. 相应公式为: 吞噬率 = 巨噬细胞中吞噬大肠杆菌的细胞数/巨噬细胞总数×100%; 吞噬指数 = 巨噬细胞吞噬的大肠杆菌总数/巨噬细胞总数(个).

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件, 计量资料以mean±SD表示, 各组数据分布特征为正态分布, 采用单样本*t*检验、配对*t*检验进行比较, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AIH小鼠模型的建立 和对照小鼠相比, AIH模型组小鼠皮毛晦暗, 精神状态不佳. 肝酶血清生化检测示: AIH模型组小鼠ALT、AST水平分别较对照组升高(156.80 U/L±52.86 U/L *vs* 29.90 U/L±8.43 U/L, $t = 7.039$, $P<0.05$; 317.80 U/L±125.80U/L *vs* 146.40 U/L±30.61 U/L, $t = 3.820$, $P<0.05$); 肝病理分析结果示: AIH模型组小鼠肝脏中重度损害, 细胞形态结构紊乱, 局灶性肝细胞坏死伴肝小叶内大量炎细胞浸润; 而对照组小鼠肝脏细胞形态正常, 肝小叶结构规则, 呈正常肝组织形态(图1).

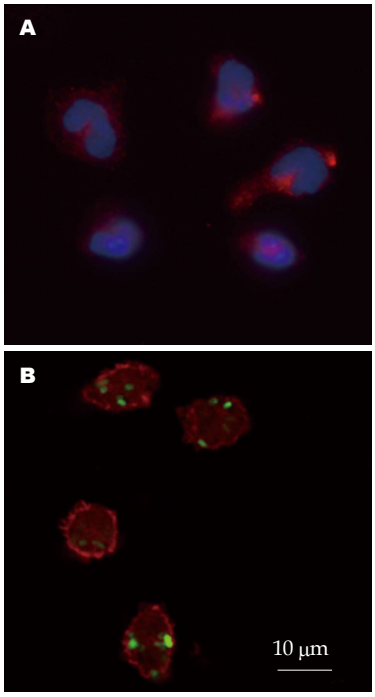


图 2　荧光显微镜下巨噬细胞吞噬FITC–*E. coli*(×1000). A: 巨噬细胞核DAPT染色(蓝色)和CD68−PE染色(红色); B: 巨噬细胞吞噬FITC荧光标记的大肠杆菌(绿色), TRITC−phalloidin染色显示细胞骨架(红色). *E. coli*: 大肠杆菌.

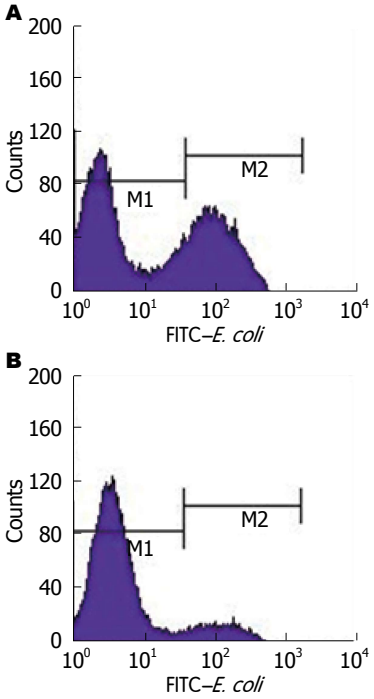


图 3　流式细胞仪检测巨噬细胞吞噬功能. A: 对照组的流式吞噬结果; B: AIH模型组的流式吞噬结果. 图中M2标识下的曲线面积代表吞噬了大肠杆菌的细胞数. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

创新盘点

本研究提示, 在AIH起病过程中, 可能存在巨噬细胞吞噬功能下降及溶酶体减少, 从而导致应清除的细菌、非致病性外来抗原以及自身凋亡小体等内源性抗原堆积, 打破了免疫耐受与应答之间的平衡状态, 启动了自身免疫反应, 从而造成肝脏损害, 这可能是导致AIH发病的因素之一.

2.2 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能较对照组下降 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率较对照组明显下降(24.07%±10.21% *vs* 47.27%±15.57%, t = -7.899, P<0.05); 相对应的, AIH模型组吞噬指数也显著低于对照组(0.36个± 0.19个 *vs* 0.89个±0.34个, t = -6.793, P<0.05), 说明AIH模型小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬功能有显著下降. 流式细胞仪验证结果也提示AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率较对照组明显下降(13.69%±3.62% *vs* 35.72%±7.93%, t = -5.947, P<0.05)(图2, 3).

2.3 AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬的*E. coli*与溶酶体共定位度较对照组无明显差异 荧光显微镜下观察可见: 溶酶体分布于胞浆中, FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体. 利用IPP 6.0软件分析溶酶体(红色荧光)与*E. coli*(绿色荧光)重叠的程度(图4), 即为FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位度, 结果显示两组比较无统计学差异(96.92%±3.19% *vs* 97.28%±1.77%, t = -0.252, P>0.05).

2.4 AIH小鼠巨噬细胞溶酶体活性 Lysotracker的平均荧光强度代表细胞内溶酶体的活性, 结果显示AIH模型组巨噬细胞的溶酶体活性低于对照组(5.85±0.35 *vs* 15.39±0.72, t = -5.296, P<0.05); FITC-*E. coli*被细胞吞噬后, 绝大部分进入溶酶体并刺激巨噬细胞中的溶酶体增多, 刺激后AIH模型小鼠巨噬细胞的溶酶体活性仍显著低于对照组(9.45±0.84 *vs* 30.00±1.36, t = -7.889, P<0.05)(表1, 图5).

3 讨论

AIH是一种慢性肝脏疾病, 其多基因遗传特征决定了单项免疫调节基因缺失的动物模型无法模拟其复杂的遗传背景, 而多数报道的肝炎模型仅仅是短暂性或急性的免疫性肝损伤, 如刀豆蛋白(CoA)模型[20], 因此目前还没有一种动物模型可完全体现人类AIH由于自身免疫所造成的肝细胞损伤的所有特性, 迄今尚无标准的AIH动物模型[21-23]. 本文采用的AIH模型是以同种系小鼠的肝组织提供的半抗原与氟式佐剂联合形成的自身抗原, 通过两次腹腔注射建立的. 我们观察到造模后小鼠肝脏组织中可见大量炎症细胞特别是淋巴细胞的浸润, 其分布主要以汇管区为主, 肝细胞出现明显肿胀、坏死,伴有血清转氨酶升高, 造模周期为4周, 自身免疫性炎症的发展呈慢性过程, 与人类AIH的发病过程相似, 是在AIH研究中应用较多的模型之一.

应用要点

巨噬-溶酶体途径可能在AIH发病中发挥着重要作用, 基于肝Kupffer细胞的后续研究对阐释AIH发病机制和探索新的治疗手段将有重要意义.

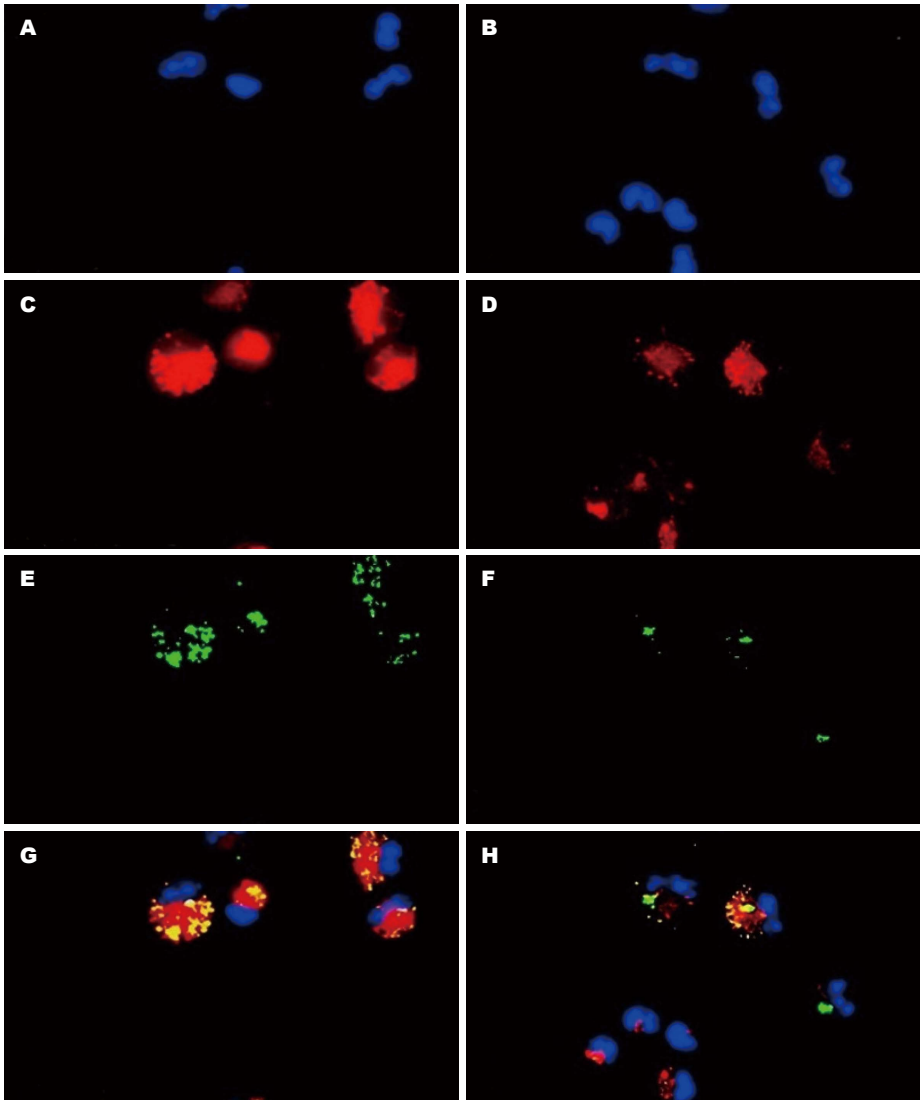


图 4 FITC-*E. coli*与溶酶体的共定位(×1000). A: 对照组DAPI染色; B: AIH模型组DAPI染色; C: 对照组Lysotracker Red DND-99染色; D: AIH模型组Lysotracker Red DND-99染色; E: 对照组FITC染色; F: AIH模型组FITC染色; G: 对照组荧光染色融合; H: AIH模型组荧光染色融合. DAPI染色(蓝色荧光): 代表巨噬细胞核; Lysotracker Red DND-99染色(红色荧光): 代表溶酶体; FITC染色(绿色荧光): 代表*E. coli*. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

本研究提取小鼠腹腔巨噬细胞, 与FITC荧光标记的大肠杆菌共孵育后, 计算吞噬率及吞噬指数, 并分析细胞的溶酶体活性. 结果显示AIH模型组小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬率及吞噬指数均显著低于对照组($P<0.05$), 证明AIH组巨噬细胞吞噬功能有明显的下降, 同时AIH模型组小鼠腹腔巨噬细胞的溶酶体活性较对照组减低. 单核-巨噬细胞的吞噬清除作用是机体固有免疫的第一道防线[24,25]. 细菌和病毒被吞噬后, 在溶酶体消化降解[13,26]. 在肝脏, Kupffer细胞(肝脏的巨噬细胞)持续接受来富含肠道细菌抗原的刺激, 通过吞噬、清除和抗原递呈功能维持肝脏的免疫耐受耐受[27,28]. 近期有文献报道[13]在CoA急性免疫性肝损伤小鼠模型中, 小鼠外周单核细胞吞噬功能下降, 凋亡细胞清除障碍, 加重了肝脏的炎症反应. 本研究进一步提示, 在AIH起病过程中, 可能存

表 1 Lysotracker的平均荧光强度 (n = 10, mean ± SD)

分组	FITC-*E. coli*	荧光强度
AIH模型组	加入前	5.85 ± 0.35
	加入后	9.45 ± 0.84[a]
对照组	加入前	15.39 ± 0.72[c]
	加入后	30.00 ± 1.36[ae]

[a]$P<0.05$ *vs* 同组FITC-*E. coli*加入前; [c]$P<0.05$ *vs* AIH模型组FITC-*E. coli*加入前; [e]$P<0.05$ *vs* AIH模型组FITC-*E. coli*加入后. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

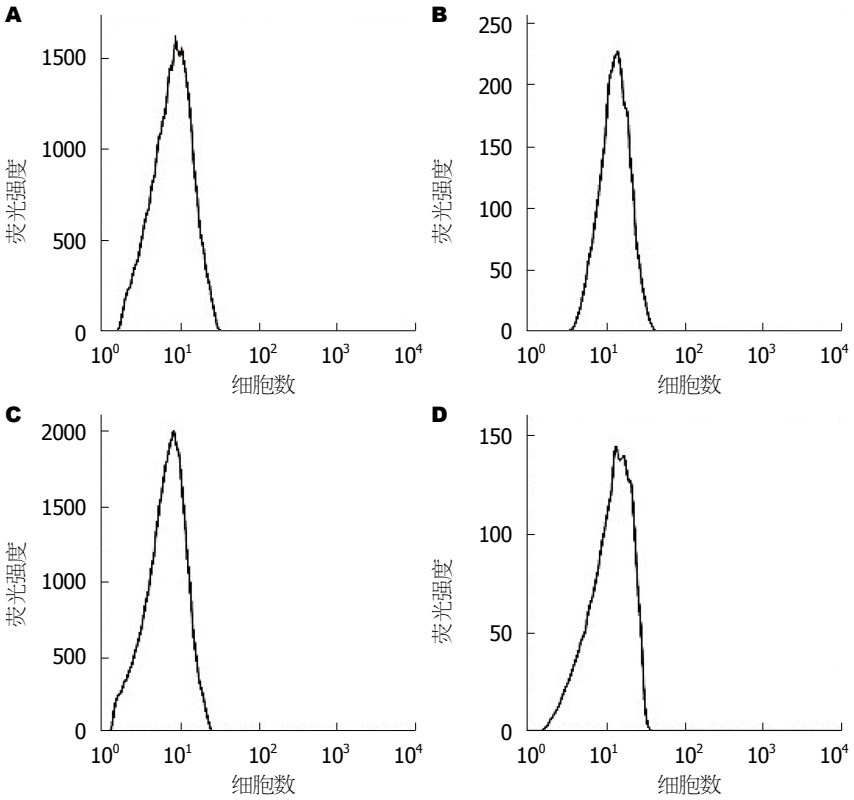


图 5　腹腔巨噬细胞溶酶体的表达. A: 对照组加入FITC−*E. coli*; B: 对照组未加入FITC−*E. coli*; C: AIH模型组加入FITC−*E. coli*; D: AIH模型组未加入FITC−*E. coli*. *E. coli*: 大肠杆菌; AIH: 自身免疫性肝炎.

在巨噬细胞吞噬功能下降及溶酶体减少, 从而导致应清除的细菌、非致病性外来抗原以及自身凋亡小体等内源性抗原堆积, 打破了免疫耐受与应答之间的平衡状态, 启动了自身免疫反应, 从而造成肝脏损害, 这可能是导致AIH发病的因素之一.

总之, 巨噬-溶酶体途径可能在AIH发病中发挥着重要作用, 基于肝Kupffer细胞的后续研究对阐释AIH发病机制和探索新的治疗手段将有重要意义.

4　参考文献

1 邱德凯. 自身免疫性肝炎的诊断、分型和治疗. 中华消化杂志 1999; 19: 256-258
2 Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011; 60: 1611-1629 [PMID: 21757447 DOI: 10.1136/gut.2010.235259]
3 赵景民, 王松山, 孙艳玲, 周光德, 刘平, 孟二红, 辛绍杰, 张泰和, 王福生, 毛远丽, 李莉, 李迎新, 张鸿飞, 张玲霞, 陈菊梅. 自身免疫性肝炎临床病理特征及发病机理的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2002; 16: 27-30
4 Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 214-226 [PMID: 17520519 DOI: 10.1055/s-2007-979472]
5 Béland K, Lapierre P, Alvarez F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1025-1034 [PMID: 19266593 DOI: 10.3748/wjg.15.1025]
6 Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp* 2016 May 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27161382 DOI: 10.1016/j.rce.2016.04.003]
7 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2010; 34: 7-14 [PMID: 19766456 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.08.010]
8 贾继东, 段维佳. 自身免疫性肝病的诊治进展. 中国继续医学教育 2010; 2: 244-246
9 林菊生, 余金玲. 自身免疫性肝病重叠综合征的临床诊治进展. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 332-334
10 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Adaptive immunity in autoimmune hepatitis. *Dig Dis* 2010; 28: 63-69 [PMID: 20460892 DOI: 10.1159/000282066]
11 Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590: 447-458 [PMID: 22124143 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219691]
12 Lleo A, Bowlus CL, Yang GX, Invernizzi P, Podda M, Van de Water J, Ansari AA, Coppel RL, Worman HJ, Gores GJ, Gershwin ME. Biliary apotopes and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 987-998 [PMID: 20568301 DOI: 10.1002/hep.23783]
13 Martynova TV, Aleksieieva IM. [Functional activity of peritonal macrophages in liver immune damage of cellular and antibody genesis in mice].

同行评价

本文通过动物模型研究验证了巨噬细胞吞噬及溶酶体在自身免疫性肝炎发病中可能的机制, 提出自身免疫性肝炎巨噬细胞吞噬及溶酶体功能下降, 导致清除细菌、外来抗原及自身凋亡小体能力下降, 诱发免疫反应, 观点新颖, 实验设计科学, 结果可靠, 证据可信, 统计合理, 结论分析科学, 具有较高学术价值.

Fiziol Zh 2009; 55: 36-42 [PMID: 19441713]
14 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎的动物模型研究. 中国肝脏杂志 2000; 5: 70-71
15 Peters MG. Animal models of autoimmune liver disease. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 113-116 [PMID: 11869369 DOI: 10.1046/j.0818-9641.2001.01059]
16 李海涛, 肖丹, 屈学民. 小鼠腹腔巨噬细胞的分离与培养. 现代生物医学进展 2008; 8: 638-639
17 张华, 曲震寰, 王莹, 阮洪生, 葛文中, 秦学功. 小鼠腹腔巨噬细胞的分离培养与吞噬功能测定. 黑龙江医药科学 2007; 30: 9-10
18 陈恩, 肖建华, 何军, 郭滔. X射线全身照射对小鼠免疫功能的影响. 放射免疫学杂志 2012; 25: 1-3
19 Zhou L, Braat H, Faber KN, Dijkstra G, Peppelenbosch MP. Monocytes and their pathophysiological role in Crohn's disease. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 192-202 [PMID: 18791847 DOI: 10.1007/s00018-008-8308-7]
20 李红, 于慧杰, 盛国光. 刀豆蛋白A诱导的C57BL/6J小鼠急性免疫性肝损伤模型的研究. 中西医结合肝病杂志 2016; 26: 93-95
21 杨占凤, 任秀宝, 王江滨等. 小鼠自身免疫性肝炎模型的建立. 华人消化杂志 1998; 6: 389-391
22 伍银银, 许瑞蕊, 张洁, 周璐, 王邦茂. ConA与S-100分别诱导的自身免疫性肝炎动物模型的建立. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4113-4118
23 罗洋, 郝飞, 王宇明, 钟白玉. 自身免疫性肝炎小鼠动物实验模型的建立. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 358-360
24 Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 953-964 [PMID: 16322748 DOI: 10.1038/nri1733]
25 张帆, 张金彦, 彭志海. 补体系统与肝脏疾病的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 357-360
26 Gotthardt D, Warnatz HJ, Henschel O, Brückert F, Schleicher M, Soldati T. High-resolution dissection of phagosome maturation reveals distinct membrane trafficking phases. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3508-3520 [PMID: 12388753 DOI: 10.1091/mbc.E02-04-0206]
27 孙宏伟, 李成林, 王平, 崔彦. 肝脏枯否细胞研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 351-353
28 田志刚. 介导肝脏损伤与再生的天然免疫识别机制. 科学通报 2009; 54: 1023-1027

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3495

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3495-3501
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义

梁旭阳, 李 祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳

梁旭阳, 张志梅, 江苏省连云港市第一人民医院消化内镜中心 江苏省连云港市 222002

李祎, 马艳芹, 江苏省连云港市第一人民医院消化内科 江苏省连云港市 222002

贺艳琳, 江苏省连云港市第一人民医院病理科 江苏省连云港市 222002

梁旭阳, 主治医师, 主要从事消化系统疾病临床、内镜及基础研究.

基金项目: 连云港市第一人民医院青年英才豪森基金资助项目, No. QN130203.

作者贡献分布: 梁旭阳与李祎设计了此课题; 梁旭阳、马艳芹及张志梅完成了研究过程; 梁旭阳、刘毅、贺艳琳及齐冬雪提供了研究所用新试剂及分析工具; 梁旭阳进行了数据分析; 梁旭阳撰写了此文.

通讯作者: 李祎, 主任医师, 222002, 江苏省连云港市新浦区通灌北路182号, 江苏省连云港市第一人民医院消化内科.
362008621@qq.com
电话: 0518-85885015

收稿日期: 2016-05-22
修回日期: 2016-07-03
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma

Xu-Yang Liang, Yi Li, Yan-Qin Ma, Zhi-Mei Zhang, Yan-Lin He

Xu-Yang Liang, Zhi-Mei Zhang, Digestive Endoscopy Center, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Yi Li, Yan-Qin Ma, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Yan-Lin He, Department of Pathology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China

Supported by: Youth Talent Haosen Fund of the First People's Hospital of Lianyungang, No. QN130203.

Correspondence to: Yi Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Lianyungang, 182 Tongguan North Road, Lianyungang 222002, Jiangsu Province, China. 362008621@qq.com

Received: 2016-05-22
Revised: 2016-07-03
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To detect the expression of high mobility group protein B1 (HMGB1) and Toll-like receptor 4 (TLR4) in human esophageal squamous cell carcinoma and analyze their clinical significance.

METHODS: The expression of HMGB1 and TLR4 was detected by EnVision immunohistochemical staining method in 72 esophageal squamous carcinoma specimens and 15 matched normal tissue specimens. Statistical methods were used to analyze the relationship between the expression of HMGB1 and TLR4 and clinical and pathological parameters.

RESULTS: The expression of HMGB1 and TLR4 in esophageal squamous carcinoma tissues was significantly higher than that in matched normal tissues ($P < 0.05$). HMGB1 and TLR4 expression was positively associated with lymphatic metastasis and TNM stage ($P <$

背景资料
食管癌恶性程度高, 早期诊断率低, 易发生转移, 治疗效果差, 预后较差. 加强其发病机制的研究有助于早期诊断与及时治疗. 高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)参与调控多种肿瘤发生、发展的多项生物学功能, 但具体机制尚不完全清楚.

同行评议者
常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

研发前沿
HMGB1是一种与染色体结合的非组蛋白, 研究表明其在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. HMGB1能与多种TLR相互作用, 其中TLR4能显著提高包括结直肠癌、胃癌等的发生率. 目前联合检测二者在食管鳞癌中表达的相关报道甚少.

0.05), but negatively correlated with tumor size and degree of differentiation. The expression of HMGB1 and TLR4 had a significant positive correlation (r = 0.377, P < 0.01).

CONCLUSION: The expression of HMGB1 and TLR4 in esophageal squamous carcinoma tissues is associated with lymphatic metastasis and TNM stage, and the joint detection of HMGB1 and TLR4 expression may help evaluate the degree of malignancy of esophageal squamous carcinoma. HMGB1/TLR may be used as important biological indicators reflecting the prognosis of esophageal cancer and important targets for therapy of esophageal cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: High mobility group protein B1; Toll-like receptor 4; Esophageal squamous cell carcinomas

Liang XY, Li Y, Ma YQ, Zhang ZM, He YL. Clinical significance of expression of high mobility group protein B1 and Toll-like receptor 4 in esophageal squamous cell carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3495-3501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3495.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3495

摘要

目的: 探讨高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在人食管鳞状细胞癌(食管鳞癌)组织中的表达及其临床意义.

方法: 选择72例食管鳞癌标本, 15例癌旁正常组织标本, 采用EnVision免疫组织化学染色法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达, 并应用统计学方法对其表达与临床病理因素进行分析.

结果: 食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于正常组织(P<0.05), 且与淋巴结转移及TNM分期相关(P<0.05), 与肿瘤大小、分化程度等无相关性. 食管鳞癌组织HMGB1和TLR4的表达呈显著正相关(r = 0.377, P<0.01).

结论: 食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于癌旁正常组织, 且其表达与淋巴结转移及TNM分期相关, 联合检测二者可能有助于评估食管鳞癌的恶性程度. 因此, HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 高迁移率族蛋白B1; Toll样受体4; 食管鳞癌

核心提示: 高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用. 通过对食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4表达的检测及其与病理因素关系的分析, 推测HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点.

梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳. HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3495-3501 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3495.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3495

0 引言

食管癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 其中食管鳞状细胞癌是食管癌最常见的病理类型, 其恶性程度高, 易发生转移, 预后较差, 在所有肿瘤中发病率居第5位, 死亡率居第4位[1]. 食管癌早期诊断率低, 临床确诊时大都为中晚期, 部分甚至已发生转移, 治疗效果差. 高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG)是一类与染色体结合的非组蛋白, 广泛参与调节DNA复制、转录、重组和修复等多种重要核内生物学功能. 近来研究发现其与多种肿瘤的生长、浸润、转移有关, 然而其在肿瘤发生发展中的具体机制尚不清楚. HMGB1能与多种Toll-样受体(Toll-like receptor, TLR)相互作用, 主要有TLR2、TLR4和TLR9. HMGB1与TLR结合后, 主要通过髓样分化因子(myeloid differentiation factors 88, MyD88)依赖信号通路转导, 激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性, 引起肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等促炎细胞因子的基因表达上调并大量释放[2,3]. 有研究[4-6]证实TLR表达的上调与胃癌、肺癌、卵巢癌等发生、发展有密切关系, 且TLR4是目前发现与肿瘤发病关系最密

切的TLR家族成员之一. 本研究通过免疫组织化学法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达情况, 探讨二者在食管鳞癌发展过程中的关联性及其与临床病理参数的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集连云港市第一人民医院病理科2011-01/2014-09具有完整临床资料食管鳞癌存档石蜡标本72例(A组). 癌旁正常黏膜组织(癌缘外6 cm, 并经病理证实无肿瘤细胞)15例(B组)进行对照. 所有病例均经病理确诊为单一鳞状细胞癌, 患者术前未经放疗、化疗. 患者男62例, 女10例, 年龄43-74岁, 平均62岁; 其中高分化鳞癌14例, 高中及中分化鳞癌共48例, 中低及低分化鳞癌共10例; 侵犯深度为黏膜及黏膜下层12例, 肌层14例, 外膜及邻近结构46例, 伴有淋巴结转移26例, 无淋巴结转移46例. 根据美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, IUCC)2009年制订的第7版食管癌TNM分期和分段标准, 临床分期Ⅰ期8例、Ⅱa期21例、Ⅱb期24例、Ⅲa期11例、Ⅲb期3例、Ⅲc期4例、Ⅳ期1例. 羊抗人HMGB1单克隆抗体、羊抗人TLR4单克隆抗体均购自美国Abcam公司; EnVision免疫组织化学试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学EnVision二步法检测HMGB1、TLR4的表达: 制作4 μm厚连续石蜡切片, 70 ℃烤箱3 min, 常规脱蜡与水化, 高温高压法抗原热修复(修复液柠檬酸缓冲0.01 mol/L、pH 6.0), 自然冷却至室温; 3%H_2O_2孵育10 min, 滴加一抗(HMGB1稀释比1∶300、TLR4稀释比1∶200), 4 ℃冰箱过夜, 滴加二抗室温孵育15 min, DAB显色, 苏木素复染, 分化脱水, 透明, 中性树胶封片. 用已知阳性切片做阳性对照, PBS代替一抗作阴性对照.

1.2.2 结果判定: 所有免疫组织化学染色结果均有两位病理科医生在双盲条件下完成, 并根据食管鳞癌细胞(HMGB1定位于细胞质或细胞核, TLR4定位于细胞膜和细胞质)出现淡黄色至棕褐色颗粒, 定位明确, 染色明显, 高倍镜下随机选择5个视野(每个视野观察细胞不少于200个), 根据阳性细胞百分比及染色强度进行判定. 阳性细胞≤10.0%为0分, 10.0%-25.0%为1分, 26.0%-50.0%为2分, 51.0%-75.0%为3分, ≥76.0%为4分. 无色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 取上述两项评分的乘积作为总积分, 总积分≥5为阳性表达.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计学分析, 计数资料用百分比表示, 采用χ^2检验; 计量资料采用单因素方差分析, 相关性采用Spearman等级相关分析. 以$\alpha = 0.05$作为检验水准. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HMGB1、TLR4蛋白在食管鳞癌组织中的表达情况 HMGB1主要表达于食管鳞癌细胞和部分间质细胞核和细胞质中, 阳性染色呈淡黄色至棕黄色. 食管鳞癌癌旁正常组织中很少见阳性染色, 说明HMGB1在食管鳞癌组织中有过度表达(图1A, B). HMGB1蛋白在食管鳞癌和癌旁正常组织中的阳性表达率为68.1% *vs* 20.0%, 差异有统计学意义($P<0.01$).

TLR4主要表达于食管鳞癌细胞浆和/或细胞膜, 阳性染色呈棕黄色至棕褐色, 食管鳞癌癌旁正常组织中很少见阳性染色, 说明TLR4在食管鳞癌组织中有过度表达(图1C, D). 本实验结果显示TLR4蛋白在食管鳞癌和癌旁正常组织中的阳性表达率为66.7% *vs* 26.7%, 有统计学差异($P<0.05$).

2.2 食管鳞癌HMGB1、TLR4蛋白表达和临床病理参数的关系 在72例食管鳞癌组织中, HMGB1的表达与年龄、性别、肿瘤大小以及肿瘤分化程度无关, 随着淋巴结转移及TNM分期的增加而逐渐升高, 差异有统计学意义. 同样可见TLR4的表达与患者年龄、性别以及肿瘤大小、分化程度亦无关, 与淋巴结转移和TNM分期呈正相关, 且差异明显(表1).

2.3 食管鳞癌组织中HMGB1和TLR4阳性表达的相关性 在食管鳞癌组织中HMGB1和TLR4蛋白表达的阳性率分别为68.1%(49/72)和66.7%(48/72), 两者同阳性率为52.8%, 同阴性率为18.1%, 两者异常表达率为29.2%. 通过关联性分析发现, HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织表达呈正相关, 其相关性有统计学意义($r = 0.377$, $P<0.01$).

相关报道

Bauer等报道了TLR4的持续激活被认为是慢性炎症持续存在进而发展为恶性肿瘤的重要因素. Santini等的研究表明TLR4信号能够上调肿瘤细胞miR-155、miR-146的表达, 促进炎性的肿瘤微环境的形成与肿瘤的发展.

创新盘点

本研究选择人食管鳞癌标本，采用EnVision免疫组织化学染色法检测HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织及癌旁正常组织中的表达，并探讨其表达与临床病理因素之间的关系.

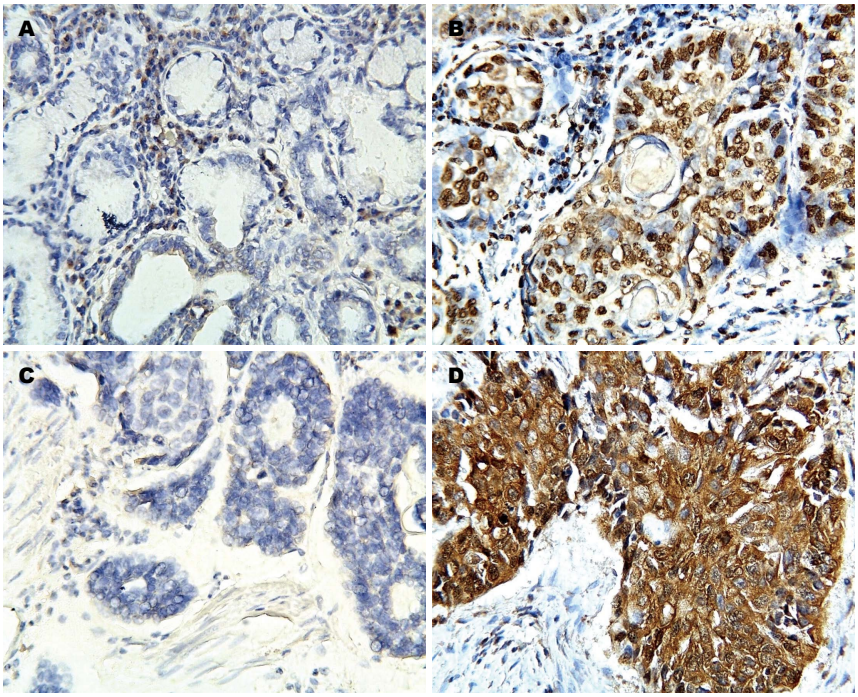


图 1　HMGB1与TLR4在食管鳞癌及癌旁正常组织中的表达(IHC × 400). A: HMGB1在食管鳞癌癌旁正常组织中的表达; B: HMGB1在食管鳞癌组织中的表达; C: TLR4在食管鳞癌癌旁正常组织中的表达; D: TLR4在食管鳞癌组织中的表达. HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; TLR4: Toll样受体4.

3 讨论

炎症通常是宿主抵御微生物病原体入侵、组织破坏和抗肿瘤的一种防护措施. 然而近年来研究显示慢性炎症会增加肿瘤进展的风险[7], 慢性反流性食管炎则是食管癌发展的高危因素[8].

诸多研究表明, 发生恶性肿瘤时, 由于肿瘤细胞基因表达和肿瘤组织微环境(如缺氧、营养缺乏等)的改变, 肿瘤细胞、炎性细胞等HMGB1通常表达增强和释放增多, 另外肿瘤坏死细胞也释放部分HMGB1[9], 对肿瘤部位局部炎症反应和肿瘤生长速率可能起调节作用. 研究表明HMGB1在多种肿瘤的发生、发展过程中起重要作用, 如肝细胞癌[10-14]、胰腺癌[15-17]、肾透明细胞癌[18]、前列腺癌[19]、结直肠癌[20-22]、胃癌[23-25]等. 本研究结果显示, HMGB1在食管鳞癌组织中阳性表达率为68.06%(49例), 显著高于癌旁正常组织中阳性表达率20.00%(3例), 差异有统计学意义, 提示HMGB1的表达与食管鳞癌的发生具有相关性. 在食管鳞癌组织中, HMGB1的表达与年龄、性别以及肿瘤大小、分化程度无关, 而与淋巴结有否转移及TNM分期有关, 表明HMGB1与食管鳞癌的侵袭和转移能力密切相关.

TLR是最近发现的一种模式识别受体, 其中TLR2、TLR4、TLR9等已被研究证实. TLR的生物学功能中最突出的就是促进细胞因子的合成和释放, 引发炎症反应[26]. 近年来研究[27,28]表明由自身免疫疾病或者病原微生物感染引起的许多慢性炎症是相应恶性肿瘤的癌前病变, 这些病原微生物包括幽门螺杆菌、人乳头瘤病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、EB病毒等, 他们感染机体促进消化系统肿瘤、宫颈癌、肝癌、造血系统肿瘤的发生发展. 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是一类重要的内源性的TLR配体, 肿瘤细胞释放的HSP60、HSP70、HSP90能够激活肿瘤相关的巨噬细胞的TLR4, 诱导促炎性细胞因子的分泌, 从而促进肿瘤的生长[29]. TLR2和TLR4的持续激活被认为是慢性炎症持续存在进而发展为恶性肿瘤的重要因素[30]. 亦有研究[31]表明TLR2、TLR3、TLR4和TLR9信号能够上调miR-155的表达, TLR2、TLR4和TLR5信号能够上调肿瘤细胞miR-146的表达, 促进炎性的肿瘤微环境的形成与肿瘤的发展. 肿瘤表面的TLR激活后还可以损伤免疫细胞的抗肿瘤作用, 从而改变炎症反应原本的防御性作用, 促进肿瘤的增殖和侵袭[32]. TLR存在不同基因的多态性, 已经发现的TLR多态性有几百种,

表 1 HMGB1、TLR4表达与食管鳞癌临床病理参数的关系

临床病理特征	HMGB1		P值	TLR4		P值
	阴性	阳性		阴性	阳性	
年龄(岁)			0.079			1.000
≤62	9	30		13	26	
>62	14	19		11	22	
性别			0.092			0.904
男	17	45		20	42	
女	6	4		4	6	
分化程度			0.612			0.185
高/高中/中	21	41		23	39	
中低/低	2	8		1	9	
浸润深度			0.156			0.083
T1–2	11	15		12	14	
T3–4	12	34		12	34	
淋巴结转移			0.011			0.010
N0	20	26		22	24	
N1–4	3	23		2	24	
远处转移			0.831			0.800
M0	23	47		24	46	
M1	0	2		0	2	
TNM分期			0.009			0.030
Ⅰ/Ⅱ	22	31		22	31	
Ⅲ/Ⅳ	1	18		2	17	

HMGB1: 高迁移率族蛋白B1; TLR4: Toll样受体4.

应用要点

本研究为评估食管鳞癌的恶性程度及预后寻找了新的指标, 并可能为食管癌治疗提供新靶点.

但其中绝大部分功能未知. 近期研究[33]表明, TLR4的遗传多态性Asp299Gly和Thr399Ile是多种癌症高发的显著性标志. TLR4的多态性显著提高了包括结肠直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌的发生率[34]. 本研究显示, 食管鳞癌组织中TLR4表达显著高于癌旁正常对照组, 差异有统计学意义(P<0.05). 与HMGB1在食管鳞癌组织中表达相似, 随着肿瘤淋巴结发生转移及TNM分期增加, TLR4表达有增高趋势, 提示TLR4高表达者, 食管鳞状细胞癌的侵袭性和转移性增高.

HMGB1主要受体是晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)和TLR. HMGB1能与多种TLR相互作用, 主要有TLR2、TLR4和TLR9. HMGB1与TLR结合后, 主要通过MyD88依赖信号通路转导, 激活NF-κB活性, 引起TNF-α、IL-1、IL-6、IL-8等促炎细胞因子的基因表达上调并大量释放[2,3]. 本研究中HMGB1表达与TLR4表达具有相关性, 从一定程度上说明HMGB1-TLR4信号通路在食管癌的转移与侵袭过程中发挥重要作用, 其具体机制有待进一步深入研究.

总之, HMGB1与TLR4在食管癌发生发展中起重要作用, 与食管癌转移侵袭相关. 因此联合检测二者在食管癌组织中的表达, 可能有助于阐明食管癌发生发展机制, 作为判断预后的指标之一, 为食管癌的治疗寻找新的靶点.

志谢: 感谢连云港市第一人民医院病理科刘毅与齐冬雪给予本实验的大力支持.

4 参考文献

1 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记年报. 第2012版. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 12
2 Kang JW, Koh EJ, Lee SM. Melatonin protects liver against ischemia and reperfusion injury through inhibition of toll-like receptor signaling pathway. *J Pineal Res* 2011; 50: 403-411 [PMID: 21355876 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00858.x]
3 Wang S, Schmaderer C, Kiss E, Schmidt C, Bonrouhi M, Porubsky S, Gretz N, Schaefer L, Kirschning CJ, Popovic ZV, Gröne HJ. Recipient Toll-like receptors contribute to chronic graft dysfunction by both MyD88- and TRIF-dependent signaling. *Dis Model Mech* 2010; 3: 92-103 [PMID: 20038715 DOI: 10.1242/dmm.003533]

同行评价

本研究发现食管鳞癌组织中HMGB1、TLR4的表达显著高于癌旁正常组织，且其表达与淋巴结转移及TNM分期相关，推测HMGB1/TLR信号通路有可能作为反映食管癌预后的重要生物学指标及抗食管癌的重要靶点. 该研究有较高学术价值和意义.

4 Schmausser B, Andrulis M, Endrich S, Müller-Hermelink HK, Eck M. Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with Helicobacter pylori. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 179-185 [PMID: 16044857 DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.02.009]

5 Droemann D, Albrecht D, Gerdes J, Ulmer AJ, Branscheid D, Vollmer E, Dalhoff K, Zabel P, Goldmann T. Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir Res* 2005; 6: 1 [PMID: 15631627 DOI: 10.1186/1465-9921-6-1]

6 Kelly MG, Alvero AB, Chen R, Silasi DA, Abrahams VM, Chan S, Visintin I, Rutherford T, Mor G. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3859-3868 [PMID: 16585214 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3948]

7 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]

8 van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastro-intestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9: 123-130 [PMID: 15004509 DOI: 10.1023/B: APPT.0000018794.26438.22]

9 Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT. High-mobility group box 1 and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 131-140 [PMID: 20123075 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2009.11.014]

10 Cheng P, Dai W, Wang F, Lu J, Shen M, Chen K, Li J, Zhang Y, Wang C, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Guo CY, Xu L. Ethyl pyruvate inhibits proliferation and induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via regulation of the HMGB1-RAGE and AKT pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 1162-1168 [PMID: 24361892 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.064]

11 Dong YD, Cui L, Peng CH, Cheng DF, Han BS, Huang F. Expression and clinical significance of HMGB1 in human liver cancer: Knockdown inhibits tumor growth and metastasis in vitro and in vivo. *Oncol Rep* 2013; 29: 87-94 [PMID: 23042506 DOI: 10.3892/or.2012.2070]

12 Yan W, Chang Y, Liang X, Cardinal JS, Huang H, Thorne SH, Monga SP, Geller DA, Lotze MT, Tsung A. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases. *Hepatology* 2012; 55: 1863-1875 [PMID: 22234969 DOI: 10.1002/hep.25572]

13 Liu F, Zhang Y, Peng Z, Gao H, Xu L, Chen M. High expression of high mobility group box 1 (hmgb1) predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *J Transl Med* 2012; 10: 135 [PMID: 22747650 DOI: 10.1186/1479-5876-10-135]

14 Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Lu XF, Zhong N, Zhang ZL, Fan W, Li YQ. Serum high mobility group box chromosomal protein 1 is associated with clinicopathologic features in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 446-452 [PMID: 18294942 DOI: 10.1016/j.dld.2007.11.024]

15 Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, Haas M, Stieber P, Nagel D, Holdenrieder S. Circulating nucleosomes and immunogenic cell death markers HMGB1, sRAGE and DNAse in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Int J Cancer* 2013; 133: 2619-2630 [PMID: 23729200 DOI: 10.1002/ijc.28294]

16 Kang R, Tang D. Autophagy in pancreatic cancer pathogenesis and treatment. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 383-396 [PMID: 22860230]

17 Chung HW, Lim JB, Jang S, Lee KJ, Park KH, Song SY. Serum high mobility group box-1 is a powerful diagnostic and prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2012; 103: 1714-1721 [PMID: 22703527 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02358.x]

18 Takeuchi T, Sakazume K, Tonooka A, Zaitsu M, Takeshima Y, Mikami K, Uekusa T. Cytosolic HMGB1 expression in human renal clear cell cancer indicates higher pathological T classifications and tumor grades. *Urol J* 2013; 10: 960-965 [PMID: 24078503]

19 Gnanasekar M, Kalyanasundaram R, Zheng G, Chen A, Bosland MC, Kajdacsy-Balla A. HMGB1: A Promising Therapeutic Target for Prostate Cancer. *Prostate Cancer* 2013; 2013: 157103 [PMID: 23766911 DOI: 10.1155/2013/157103]

20 Yao X, Zhao G, Yang H, Hong X, Bie L, Liu G. Overexpression of high-mobility group box 1 correlates with tumor progression and poor prognosis in human colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 677-684 [PMID: 19898867 DOI: 10.1007/s00432-009-0706-1]

21 Lee H, Park M, Shin N, Kim G, Kim YG, Shin JS, Kim H. High mobility group box-1 is phosphorylated by protein kinase C zeta and secreted in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 321-326 [PMID: 22750245 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.116]

22 Lee H, Song M, Shin N, Shin CH, Min BS, Kim HS, Yoo JS, Kim H. Diagnostic significance of serum HMGB1 in colorectal carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e34318 [PMID: 22496788 DOI: 10.1371/journal.pone.0034318]

23 Akaike H, Kono K, Sugai H, Takahashi A, Mimura K, Kawaguchi Y, Fujii H. Expression of high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in gastric cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 449-457 [PMID: 17352266]

24 Bao G, Qiao Q, Zhao H, He X. Prognostic value of HMGB1 overexpression in resectable gastric adenocarcinomas. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 52 [PMID: 20579387 DOI: 10.1186/1477-7819-8-52]

25 Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D, Lim JB. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med* 2009; 7: 38 [PMID: 19476625 DOI: 10.1186/1479-5876-7-38]

26 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801 [PMID: 16497588 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.015]

27 Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 57-63 [PMID: 19052556 DOI: 10.1038/nrc2541]

28 Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J*

Intern Med 2000; 248: 171-183 [PMID: 10971784]
29 Lee CH, Wu CL, Shiau AL. Toll-like receptor 4 signaling promotes tumor growth. *J Immunother* 2010; 33: 73-82 [PMID: 19952954 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181b7a0a4]
30 Bauer AK, Dixon D, DeGraff LM, Cho HY, Walker CR, Malkinson AM, Kleeberger SR. Toll-like receptor 4 in butylated hydroxytoluene-induced mouse pulmonary inflammation and tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1778-1781 [PMID: 16333033 DOI: 10.1093/jnci/dji403]
31 Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 388-403 [PMID: 21822296 DOI: 10.1038/cmi.2011.26]
32 Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 139-147 [PMID: 17218951 DOI: 10.1038/nrc2067]
33 Santini D, Angeletti S, Ruzzo A, Dicuonzo G, Galluzzo S, Vincenzi B, Calvieri A, Pizzagalli F, Graziano N, Ferraro E, Lorino G, Altomare A, Magnani M, Graziano F, Tonini G. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin Exp Immunol* 2008; 154: 360-364 [PMID: 18826495 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03776.x]
34 Pimentel-Nunes P, Teixeira AL, Pereira C, Gomes M, Brandão C, Rodrigues C, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Roncon-Albuquerque R, Moreira-Dias L, Leite-Moreira AF, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Functional polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 alter the risk for colorectal carcinoma in Europeans. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 63-69 [PMID: 22999059 DOI: 10.1016/j.dld.2012.08.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3502

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3502-3507
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展

陈 璇, 唐志鹏

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变主要侵及大肠黏膜与黏膜下层的以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为主症的慢性非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 贫血是UC最常见的系统性并发症之一, 与UC其他肠外并发症相比较, 大多认为贫血不可避免, 故贫血问题很少引起重视. 因此, UC患者应尽早发现贫血并积极治疗, 让患者的生活及工作得到稳定保障.

陈璇, 唐志鹏, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032

陈璇, 在读硕士, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究.

作者贡献分布: 本文由唐志鹏指导完成; 文献查阅、分析及综述写作由陈璇完成.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81573892, 81403355.

通讯作者: 唐志鹏, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科, 上海中医药大学脾胃病研究所. zhipengtang@sohu.com
电话: 021-33324000

收稿日期: 2016-06-24
修回日期: 2016-07-15
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-18

Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia

Xuan Chen, Zhi-Peng Tang

Xuan Chen, Zhi-Peng Tang, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81573892, 81403355.

Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com

Received: 2016-06-24
Revised: 2016-07-15
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-18

Abstract
In recent decades, the prevalence of ulcerative colitis (UC) presents a gradually upward trend. A considerable part of UC patients with anemia have dizziness, fatigue, chest tightness, heart palpitations and other symptoms. Anemia is one of the common complications of UC. Studies indicate that the severity of anemia is related to the degree of activity of UC. Compared with other extra-intestinal complications, most experts believe that anemia is inevitable in UC. Since anemia can affect the quality of life, cognitive ability, work ability and therapeutic effect, early diagnosis and active treatment of anemia in patients with UC can improve the outcomes of patients. Here we review the recent progress in the diagnosis and treatment of UC with anemia by traditional Chinese medicine combined with Western medicine.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Anemia; Diagnosis; Treatment; Traditional Chinese medicine combined with Western medicine

Chen X, Tang ZP. Traditional Chinese medicine combined with Western medicine for diagnosis and treatment of ulcerative colitis with anemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3502-3507 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3502

同行评议者
吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

摘要

近年来, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的患病率明显升高, 相当一部分患者合并贫血, 出现头晕、乏力、胸闷、心悸等症状. 贫血是UC常见并发症之一, 研究表明贫血严重程度与UC的活动度有关. 与肠外其他并发症相比, 大多认为贫血在UC中不可避免, 然而, 贫血能够影响患者的生活质量、认知能力、工作能力以及治疗效果. 因此, 尽早发现贫血, 积极治疗贫血, 对患者UC本身有一定的促进作用. 现根据相关文献报道对UC合并贫血的相关内容作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 贫血; 诊断; 治疗; 中西医结合

核心提示: 贫血是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)最常见的系统性并发症之一, 尽早发现贫血, 积极治疗贫血, 对UC具有重要的意义.

陈璇, 唐志鹏. 中西医结合诊治溃疡性结肠炎合并贫血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3502-3507 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3502.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3502

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病变主要侵及大肠黏膜与黏膜下层的以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为主症的慢性非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD). 目前研究[1]表明其致病因素可能由环境、遗传、感染和免疫因素等导致肠道黏膜免疫系统异常反应. 本病病情轻重不等, 多呈反复发作的慢性病程, 严重影响患者的生活质量.

UC病变主要累及消化道系统之外, 常有其他肠外表现, 如关节、皮肤、眼及全身表现等[2]. 研究[3]发现, 贫血是最常见的系统性并发症之一, 多以轻中度贫血为主, 其中缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)最常见[4], 可出现头晕、乏力、胸闷、心悸等症状, 影响患者的生活质量、认知能力、工作能力以及治疗效果[5]. 贫血的严重程度与UC的活动度有关. 与UC其他肠外并发症相比较, 大多认为贫血不可避免, 故贫血问题很少引起重视[6]. 因此, UC患者应尽早发现贫血, 并积极治疗让患者的生活及工作得到稳定保障.

1 病因、发病机制

1.1 UC合并贫血的病因与发病机制 贫血在UC中的发病机制尚不明确, 目前认为以下因素可能参与贫血的发生[7]: 胃肠道失血、血清铁平衡失调、VB12和叶酸缺乏、慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)、药物影响、溶血等. 其中IDA和ACD最为常见[8,9].

研究[10]表明慢性失血、慢性炎症、营养不良、溶血和骨髓抑制药物都可造成IDA. 几乎所有UC贫血患者均有不同程度的铁缺乏. UC的炎症和溃疡会导致慢性肠道出血和铁丢失, 而血清铁吸收位于十二指肠、空肠上段, 故目前认为肠道黏膜溃疡出血是缺铁的主要因素, 且血清铁吸收不良[11]. 因此, 当UC患者失血几周后, 体内铁摄入率低于丢失率, 铁代谢处于负平衡, 易发生IDA. 但是, 目前暂无明确研究表明血清铁的吸收与UC的严重程度及活动性之间的关系.

ACD特点为血清铁、总铁结合力降低, 储存铁指标如血清铁蛋白、单核巨噬细胞系统等增高[12]. 其主要发病机制为铁代谢紊乱导致血清铁水平降低、骨髓红系应答减低及红细胞寿命缩短[13]. 研究[14]认为IBD患者肠道内产生的炎性递质不仅能加重肠道炎症, 也可通过抑制红系祖细胞集落生成、减少细胞内铁蛋白浓度、抑制EPO的产生等机制来影响骨髓造血干细胞的功能. 近年来, 研究发现铁稳态调节激素(hepcidin), 推测其具有调节铁吸收的功能[15], 当机体出现贫血、缺氧时Hepc表达功能降低, 铁吸收增加, 维持体内血清铁的平衡[16]. 感染、炎症刺激、损伤等因素均可影响*Hepc*基因的表达, 造成铁吸收减少, 最终导致血红蛋白合成障碍而产生贫血[17,18].

1.2 UC合并贫血中医病因病机 UC属于中医“泄泻”、“痢疾”, 多因素体脾胃虚弱, 感受外邪、饮食不节或情志失调等导致脾胃功能失常, 湿热内生, 气机不利, 肠络受损而发病, 久而气滞血瘀, 寒热错杂. 多数医家认为与脾关系最为密切, 与肝、肾也有相关[19]. 本病病程长、缠绵难愈, 多属本虚标实, 以脾胃虚弱为本, 以湿热蕴结、瘀血阻滞、痰湿停滞为标.

中医认为血的生成与脾的关系最为密切.

研发前沿

UC合并贫血以缺铁性贫血最为常见, 慢性病贫血次之, 其西医诊断及治疗较为明确. 在UC诊断的基础上, 结合患者病史、体格检查、贫血形态学改变及相关阳性指标进行诊断, 根据贫血产生的原因及贫血的程度对症对因治疗. 然中医辨证选方统一标准仍缺乏, 目前尚无相关文献报道, 亟待进一步研究.

相关报道 Oustamanolakis等研究表明UC的炎症和溃疡会导致慢性肠道出血和铁丢失, 这与UC患者易发生缺铁性贫血具有一定的相关性.

“血者水谷精微化生于脾”、“脾为气血生化之源”. 脾胃受纳腐熟水谷, 产生精微物质, 为血的生成提供物质来源. “中焦受气取汁变化而赤是谓血”. 脾气虚弱, 统摄失职, 血滋脉外, 出血过多亦可引起贫血. 因此脾虚是UC合并贫血发生的关键病机. 治疗上应以益气健脾、补益气血为主要原则.

1.3 UC合并贫血的病变范围 目前没有明确研究表明UC具体病变范围与贫血之间的关系. 苗新普等[20]研究76例UC合并贫血的临床病例资料表明, 全结肠病变患者发生贫血的比例高于左半结肠和直肠病变患者. 然霍艳宁等[21]研究37例UC合并贫血的临床病例资料表明, 全结肠病变患者发生贫血的比例低于左半结肠和直肠病变患者. 考虑到病例数量小, 不够具有广泛性及代表性, 两者结论虽相背而驰, 但仍提示病变范围可能与患者贫血有关.

2 诊断

2.1 UC合并贫血的诊断 UC合并贫血患者应在UC诊断标准的基础上, 结合患者病史、临床症状、体格检查及相关实验室阳性指标进行诊断. UC诊断缺乏金标准, 在排除感染性和非感染性结肠炎的基础上, 主要结合临床、内镜和组织病理学表现等进行综合分析作出诊断[22].

若UC合并IDA, 则首先需确定贫血是否由缺铁所引起的, 其次排除其他病因引起的贫血, 如服用免疫抑制剂硫唑嘌呤或其他药物引起的贫血[23], 以及其他类型的贫血, 如ACD、地中海贫血、溶血性贫血和再生障碍性贫血等[24]. 检测血红蛋白浓度、血清铁蛋白水平、转铁蛋白饱和度、可溶性转铁蛋白受体等指标能对UC合并IDA进行诊断.

若UC合并ACD, 则首先需要排除由失血、肾功能衰竭、药物导致的骨髓抑制等慢性病引起的贫血, 再结合相关病史与实验室指标来综合考虑其诊断. 诊断依据主要有以下几方面[25]: (1)基础性疾病; (2)正细胞正色素性或小细胞低色素性贫血; (3)血清铁、总铁结合力低于正常, 转铁蛋白饱和度正常或稍低, 血清铁蛋白增高; (4)骨髓铁染色显示铁粒幼细胞减少, 幼红细胞内铁颗粒减少, 巨噬细胞内铁颗粒增多; (5)血清铁调素含量升高, 其变化程度与患者贫血程度相关[26].

UC活动期, 所有铁检测指标均有影响. 一般认为, 在慢性炎症情况下, 血清铁蛋白<30 μg/L强烈提示铁缺乏, >100 μg/L提示铁缺乏的可能性较小, 30-100 μg/L提示可能为IDA合并ACD[27]. 可溶性转铁蛋白受体(sTfRs)是反映IDA生成的最佳指标, 其浓度>26.5 nmol/L(2.25 μg/L)可诊断缺铁. 血清铁蛋白、sTfRs对于鉴别IDA及ACD具有重要意义, 一般sTfRs升高、血清铁蛋白降低诊断为IDA; sTfRs正常、血清铁蛋白正常或升高诊断为ACD; sTfRs正常或升高、血清铁蛋白降低或正常诊断为IDA合并ACD[24], 但目前尚未广泛应用sTfRs.

2.2 中医辨证 迄今为止, UC的中医证型、分型方法、分型依据、辨证标准尚无完全统一[28]. 李明灯等[29]将UC以脏腑辨证分为大肠湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿蕴证, 病性辨证分为气滞血瘀证、寒热错杂证、阴血亏虚证, 以及分期辨证及结合镜像检查辨证等四种辨证方法. 李毅等[30]统计分析近35年来国内公开报道的UC辨证分型文献69篇, 结论得出UC常见中医证型依次为大肠湿热证、脾胃虚弱证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、寒热错杂证、血瘀肠络证及阴虚肠燥证.

目前, 大多选用2010年中华中医药学会脾胃病分会发表的《UC中医诊疗共识意见》[31], 其将临床辩证分型分为大肠湿热证、脾气虚弱证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证、寒热错杂证、热毒炽盛证六型.

3 治疗

3.1 西医治疗 UC合并贫血治疗根本目的为积极控制病变活动. 目前治疗UC的西医治疗方法有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等. 贫血则根据不同的发病机制采取不同的治疗方法[32].

IDA治疗目标为相关指标如血红蛋白、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等恢复正常值, 减轻贫血症状, 提高患者生活质量[33]. 根据患者血红蛋白情况, 予以不用给药方式. 口服铁剂常发生胃肠道不良反应, 包括恶心呕吐、腹胀腹泻、胃脘疼痛和肠道铁质沉着症等[34], 且研究表明口服铁剂也可加重肠道炎症[35]. 若患者无法耐受口服铁剂或严重贫血且UC处于活动期, 可选择静脉补铁[36,37]. 纪程程等[38]研究表明, 静脉注射右旋糖酐铁注射液治疗IBD合并IDA相比较口服补铁给药而言, 对贫血及铁缺

乏的改善作用更好, 胃肠道影响更小, 安全性更高.

ACD治疗措施主要包括以下几个方面: (1)输血治疗. 赵晋英[26]认为贫血不严重不需输血, 当血红蛋白≤70-80 g/L, 可考虑给予少量输血治疗, 65岁以上老年人, 或有其他危险因素者如冠心病、肾病、慢阻肺等也需考虑输血治疗. 陈信义等[25]认为ACD患者对贫血缺血缺氧耐受力高, 建议患者无明显贫血症状或血红蛋白≥60 g/L, 可动态观察病情变化或减少输血量; (2)补充铁剂. 研究表明, 使用铁剂与否在改善ACD疗效上并无统计学意义[39]; (3)补充促红细胞生成素. 患者红细胞压积<0.03且其他治疗仍无法纠正贫血的可考虑使用EPO治疗[40]; (4)Hepc靶向治疗. 研究[10]表明Hepc激动剂对降低β地中海贫血等疾病的铁过载非常有用, 同时, Hepc拮抗剂在治疗Hepc过多的铁限制性贫血等疾病中也非常有用. 然而, Hepc靶向治疗的稳定性、安全性有待进一步考察.

3.2 中医治疗

3.2.1 *治疗贫血常用中药*: 中医常用当归、地黄、白芍、阿胶、鸡血藤等补血药治疗贫血. 当归性甘、辛、温, 质润, 归肝心脾经, 具有活血补血双重功效. 李曦等[41]研究表明当归中的水溶性有效分子当归多糖通过动员外周血和骨髓中的单个核细胞来刺激与造血相关细胞、分子, 以此发挥对造血系统的作用. 生地黄性寒, 具有清热凉血、养阴生津的功效; 熟地黄性微温, 具有补血滋阴、益精填髓之功效. 药理研究[42]表明熟地黄有一定程度的补血作用. 崔瑛等[43]研究表明生地黄主要通过刺激粒系造血祖细胞升高外周血白细胞数而达到补血作用; 熟地黄主要通过刺激红系造血祖细胞升高外周血红细胞而达到补血作用. 白芍性微寒, 味苦、酸, 入肝脾经, 具有平肝止痛、养血调经、敛阴止汗的功效. 何晓燕等[44]研究表明白芍水煎液对小鼠的髓外造血有一定的促进作用, 可提高免疫功能而起到扶正固本的作用. 阿胶为“补血圣药”, 现代研究[45]表明阿胶可以影响造血干细胞、祖细胞的增殖分化等多种环节, 可以明显增强造血功能. 鸡血藤为“血分之圣药”, 古代医书记载其具有“去瘀血, 生新血”之效. 现代研究[46]表明鸡血藤中具有促进造血细胞增殖的作用, 能够缓解其造血祖细胞内源性增殖缺陷.

3.2.2 *治疗贫血常用方剂*: 于慧[47]认为贫血发生的基本病机为脾胃虚弱、运化失常、气血生化乏源. 治疗原则以健脾益气、生血柔肝、滋肾填精为主. 健脾温肾利湿法选用五皮五苓饮合金匮肾气汤; 补益心脾安神法选用归脾汤; 健脾益气养血法选用八珍汤合补中益气汤; 健脾滋肾填精法治当养血益气, 滋阴清热.

王成武[48]认为贫血的病机与心、脾、肝、肾的功能失调, 脏腑虚损密切相关. 治疗原则也应以健脾、养心、滋肝、补肾、益气生血、补益填精为主. 分为5型: 脾虚型选用香砂六君子汤和当归补血汤加减; 心脾两虚型选用归脾汤或八珍汤加减; 脾肾阳虚型选用实脾饮合四神丸加减; 肝肾阴虚型选用左归丸或六味地黄丸加减; 虫积型选用化虫丸或榧子杀虫丸加减.

王珺等[49]认为ACD发生发展的关键环节和发病机制为虚、毒、瘀, 治疗原则以健脾生血、补肾填精、补血养血、活血化瘀为主. 滋补肾阴可选用大补阴丸, 温补肾阳选用左归丸, 补血养血选用桃红四物汤, 活血化瘀选用膈下逐瘀汤等.

骆参就等[50]认为治疗血证时应适当配伍补气药、健脾和胃药及温阳补肾药等. 补血药配伍补气药可选用当归补血汤, 配伍健脾和胃药可选用归脾汤, 配伍温阳补肾药可选用龟鹿二仙胶. 其认为贫血的防治最为根本的气血同补, 补脾益肾.

创新盘点

目前UC合并贫血的病因、发病机制、中西医诊断及治疗特点尚无系统完整的文献报道, 且国内对UC合并贫血的相关中医辨证选方的文献更是微乎其微, 本文将对大家今后UC合并贫血的诊治提供参考依据.

4 结论

贫血是UC常见并发症之一, 多以轻中度贫血为主, IDA最为常见. 现研究表明UC病变范围可能与患者贫血有关, 但由于病例数量小, 不够具有权威性, 但在大样本的前提下可进一步进行检测. UC合并贫血应结合患者病史、体格检查、贫血形态学改变及相关阳性指标进行诊断. 其西医治疗方法较为明确, 根本目的为积极控制病变活动. 根据贫血产生的原因及贫血的程度对症对因治疗. 治疗目标为相关指标如血红蛋白、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度等恢复正常值, 减轻贫血症状, 提高患者生活质量. 中医认为脾虚是UC合并贫血发生的关键病机, 治疗上以益气健脾、补益气血为主要原则. 中医常用当归、地黄、白芍、阿胶、鸡血藤等补血药治疗贫血, 各学者的用药选方

应用要点

本文通过对UC合并贫血的病因、发病机制、中西医诊断及治疗特点进行综述, 总结了常用补血中药及方剂, 对今后UC合并贫血的中医辨证选方提供一定的参考依据.

也大多大同小异. 然由于UC合并贫血中医诊疗的相关文献较少, 缺乏辨证选方的统一标准, 今后可采用严格的大样本多中心的临床流行病学调查, 进一步阐明UC合并贫血的中医辨证分型标准.

5 参考文献

1 Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 301-309 [PMID: 22573190 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328353e61e]

2 de la Morena F, Gisbert JP. [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 285-293 [PMID: 18662081]

3 Vanis N, Mehmedović A, Mesihović R, Saray A. Anaemia and inflammatory bowel disease. *Pril* (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki) 2013; 34: 35-42 [PMID: 24285351]

4 Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4659-4665 [PMID: 19787829]

5 Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health* 2005; 8: 629-638 [PMID: 16283863 DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x]

6 Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-150; discussion 151 [PMID: 10833075]

7 Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3542-3551 [PMID: 24707137 DOI: 10. 3748/wjg.v20.i13.3542]

8 Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, Dahlerup JF. High burden of iron deficiency and different types of anemia in inflammatory bowel disease outpatients in Scandinavia: a longitudinal 2-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1286-1293 [PMID: 24073709 DOI: 10.3109/00365521.2013.838605]

9 Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 728925 [PMID: 25705682 DOI: 10.1155/2015/728925]

10 Portela F, Lago P, Cotter J, Gonçalves R, Vasconcelos H, Ministro P, Lopes S, Eusébio M, Morna H, Cravo M, Peixe P, Cremmers I, Sousa H, Deus J, Duarte M, Magro F. Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion* 2016; 93: 214-220 [PMID: 27022722 DOI: 10.1159/000443927]

11 Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 381-391 [PMID: 21939910 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.03.010]

12 张之南, 沈悌. 血液病诊疗标准. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 17-19

13 卢月, 方美云. 慢性病贫血的研究进展. 临床血液学杂志 2012; 25: 691-693

14 Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197 [PMID: 15247190 DOI: 10.1136/gut.2003.035758]

15 Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010; 95: 175-178 [PMID: 20139387 DOI: 10.3324/haematol.2009.017046]

16 金慧燕, 邵振鸿, 张越. 慢性病贫血的发病机制诊断及治疗. 内蒙古医学杂志 2012; 44: 11-13

17 苏婷婷, 何云琦. 慢性病贫血的诊治新进展. 泸州医学院学报 2012; 35: 543-546

18 赵晋英, 周沛, 刘翠, 曾漂, 岳云, 谢奔, 胡晓娇, 黄泽智, 李艳伟. 血清铁调素含量在鉴别缺铁性贫血和慢性病贫血中的意义. 广东医学 2010; 31: 3091-3093

19 黄煜, 王垂杰. 王垂杰教授治疗溃疡性结肠炎经验总结. 中国中医药杂志 2007; 5: 40-41

20 苗新普, 韦红黄, 咏东. 溃疡性结肠炎合并贫血76例临床分析. 临床内科杂志 2011; 28: 184-186

21 霍艳宁, 杨爱雄. 炎症性肠病合并贫血71例临床分析. 陕西医学杂志 2014; 43: 1064-1065

22 Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, Gibson PR, Fock KM, Ahuja V, Ling KL, Lim WC, Thia KT, Wei SC, Leung WK, Koh PK, Gearry RB, Goh KL, Ouyang Q, Sollano J, Manatsathit S, de Silva HJ, Rerknimitr R, Pisespongsa P, Abu Hassan MR, Sung J, Hibi T, Boey CC, Moran N, Leong RW. Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology: (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus--Part 1). *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 45-55 [PMID: 25819140 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06241.x]

23 Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 599-610 [PMID: 20924367 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151]

24 Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-1553 [PMID: 17985376 DOI: 10.1002/ibd.20285]

25 陈信义, 王珺, 马薇. 慢性病贫血诊断与综合治疗. 中华中医药学会第二届岐黄论坛–血液病中医药防治分论坛论文集, 2014

26 赵晋英. 血清铁调素含量在鉴别缺铁性贫血和慢性病贫血中的意义. 广东医学 2010; 31: 3091-3093

27 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222 [PMID: 25518052 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009]

28 李毅. 消化性溃疡中医辨证分型的文献分析. 江西中医药 2009; 40: 7-9

29 李明灯, 邵玉婷, 邓湘君. 辨证分型治疗溃疡性结肠炎研究进展. 广西中医药大学学报 2013; 16: 65-66

30 李毅, 刘艳, 刘力. 溃疡性结肠炎的中医辨证分型统计分析. 中医药导 2016; 22: 94-95

31 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志(原中国医药学报)

2010; 25: 891-894
32 方贞花. 137例老年贫血患者的临床分析. 亚太传统医药 2010; 6: 90-91
33 Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 259-263 [PMID: 25395998 DOI: 10.5114/pg.2014.46159]
34 Kaye P, Abdulla K, Wood J, James P, Foley S, Ragunath K, Atherton J. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. *Histopathology* 2008; 53: 311-317 [PMID: 18631194 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03081.x]
35 Aghdassi E, Carrier J, Cullen J, Tischler M, Allard JP. Effect of iron supplementation on oxidative stress and intestinal inflammation in rats with acute colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1088-1094 [PMID: 11341654]
36 Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A: 44S-49S [PMID: 15050885 DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.011]
37 Gasche C, Evstatiev R, Haas T, Kaser A, Knoflach P, Petritsch W, Weiss G, Reinisch W. [Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 627-632 [PMID: 21526463 DOI: 10.1055/s-0031-1273324]
38 纪程程, 高翔. 不同给药方式对炎症性肠病合并缺铁性贫血的改善作用比较. 成都医学院学报 2013; 8: 293-296
39 Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, Winters A, Juan T, Li H, Begley CG, Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115: 3616-3624 [PMID: 20053755 DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977]
40 李蓉生. 慢性病贫血的诊断及治疗. 中国实用内科杂志 2006; 26: 501-503
41 李曦, 张丽宏, 王晓晓. 当归化学成分及药理作用研究进展. 中药材 2013; 36: 1023-1028
42 李鹏飞, 苗明三. 熟地黄的现代研究及应用现状分析. 中医学报 2014; 29: 252-254
43 崔瑛, 房晓娜, 王会霞, 李军. 地黄不同炮制品补血作用研究. 时珍国医国药 2009; 20: 20-22
44 何晓燕, 李真贞. 白芍对血虚小鼠补血作用的研究. 时珍国医国药 2009; 20: 999-1000
45 汝文文, 和娴娴, 张建岭. 阿胶补血机理的现代研究概况. 中国药物评价 2013; 30: 368-370
46 符影, 程悦, 陈建萍, 王冬梅. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展. 中草药 2011; 42: 1229-1234
47 于慧. 缺铁性贫血的中医治法刍议. 中国民族民间医药 2013; 22: 31-32
48 王成武. 中医辨证治疗缺铁性贫血. 中国社区医师 2004; 20: 19
49 王珺, 陈信义. 慢性病贫血中西医结合治疗研究进展. 山西中医学院学报 2015; 16: 71-73
50 骆参就, 黄思琪, 黄琪喜. 中医药治疗贫血的研究进展. 中国医药指南 2013; 11: 453-455

同行评价

本文对UC合并贫血的诊疗进行综述，提出贫血是一种在UC中不可避免且很大程度影响患者身体的并发症，从其病因、发病机制的角度阐述疾病病变本质，总结中西医治疗特点及其进展.

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3508

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3508-3516
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

按部选穴针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响

陈小丽, 刘 丽, 文琪琦, 李 萍, 王 艳, 魏歆然, 岳增辉

背景资料
近年来针灸对糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)胃窦平滑肌影响的研究日益增多, 且不同的腧穴配伍具有疗效差异, 寻求最佳的腧穴配伍方式成为目前的一个研究重点. 本课题组通过采用不同的腧穴配伍治疗DGP大鼠发现, 针刺能调节DGP大鼠胃窦平滑肌的RhoA/ROCK信号表达, 且配伍局部穴疗效明显优于配伍远端穴及非经非穴.

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉, 湖南中医药大学针灸推拿学院 湖南省长沙市 410007

陈小丽, 在读硕士, 主要从事针灸治病作用机制与临床研究.

基金项目: 国家重点基础研究计划基金资助项目, No. 2014CB543102.

作者贡献分布: 此课题由岳增辉、文琪琦、李萍及王艳设计; 研究过程由陈小丽、文琪琦、刘丽及魏歆然操作完成; 研究所用工具由刘丽与魏歆然提供; 数据分析由陈小丽与文琪琦完成; 本论文写作由陈小丽与岳增辉完成.

通讯作者: 岳增辉, 教授, 410007, 湖南省长沙市雨花区韶山路113号, 湖南中医药大学针灸推拿学院.
624755064@qq.com
电话: 0731-85381298

收稿日期: 2016-02-23
修回日期: 2016-03-16
接受日期: 2016-03-23
在线出版日期: 2016-08-18

Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesiws

Xiao-Li Chen, Li Liu, Qi-Qi Wen, Ping Li, Yan Wang, Xin-Ran Wei, Zeng-Hui Yue

Xiao-Li Chen, Li Liu, Qi-Qi Wen, Ping Li, Yan Wang, Xin-Ran Wei, Zeng-Hui Yue, College of Acupuncture and Moxibustion, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Supported by: the National Key Basic Research Development Program, No. 2014CB543102.

Correspondence to: Zeng-Hui Yue, Professor, College of Acupuncture and Moxibusion, Hu'nan University of Chinese Medicine, 113 Shaoshan Road, Changsha 410007, Hu'nan Province, China. 624755064@qq.com

Received: 2016-02-23
Revised: 2016-03-16
Accepted: 2016-03-23
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To observe the effect of acupuncture at different acupoints on the RhoA/ROCK signaling pathway in the gastric antrum of diabetic gastroparesis (DGP) rats.

METHODS: Sixty SD rats were randomly divided into a normal group, a model group, a Zusanli + Zhongwan group, a Zusanli + Neiguan, and a Zusanli + non-acupoint group, with 12 rats in each group. DGP was indueced by intraperitoneal injection of streptozotocin, followed by feeding for 8 wk. After 4 wk of treatment, the gastrointestinal transit rate was measured with black ink. The expression of RhoA protein and ROCK protein was detected by immunohistochemistry and Western blot.

RESULTS: Compared with the normal group, the model group showed a significant reduction in gastrointestinal transit rate and expression of RhoA, ROCK, MYPT1, and p-MYPT1 in gastric antral smooth muscle tissue and a significant increase in RhoA expression ($P < 0.01$), suggesting that DGP was successfully induced. Compared with the model group, the gastrointestinal transit rate and expression of RhoA, ROCK, MYPT1 and

同行评议者
杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

p-MYPT1 in gastric antrum tissue significantly increased in the Zusanli + Zhongwan, Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups ($P < 0.05$). RhoA, ROCK, MYPT1 and p-MYPT1 expression was significantly higher in the Zusanli + Zhongwan group than in the Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups ($P < 0.05$). RhoA expression in gastric antral smooth muscle tissue was significantly higher in the Zusanli + Neiguan and Zusanli + non-acupoint groups than in the Zusanli + Zhongwan group ($P < 0.05$). The dietary intake was significantly reduced in the Zusanli + Zhongwan group compared with the model group during the treatment period ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Acupoint selection is an important factor to influence the effect of acupoint compatibility. Combination of local acupoints is obviously superior to the compatibility of distal acupoints and non-acupoint.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupoint compatibility; Acupoint; Diabetic gastroparesis; Acupuncture; RhoA/ROCK signaling pathway

Chen XL, Liu L, Wen QQ, Li P, Wang Y, Wei XR, Yue ZH. Effect of acupuncture at different acupoints on RhoA/ROCK signaling pathway in gastric antral smooth muscle tissue of rats with diabetic gastroparesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3508-3516 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3508.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3508

摘要

目的: 通过固定循经取穴配伍以不同部位选穴进行对比研究, 以糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)大鼠为观察对象, 研究不同按部选穴针刺治疗对DGP大鼠RhoA/ROCK信号的表达差异, 探讨按部选穴是影响腧穴配伍效应的主要影响因素.

方法: 将60只♂SPF级SD大鼠, 适应性喂养1 wk后, 随机分为空白对照组、模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 每组12只. 除空白对照组12只外, 其余48只大鼠运用链脲佐菌素腹腔注射造糖尿病模型, 普通喂养8 wk后建立DGP大鼠模型, 针刺治疗4 wk, 于13 wk末墨汁灌胃后处死, 取胃窦组织. 运用Western blot检测胃窦平滑肌组织Ras同源物基因组成员A(Ras homolog gene family, member A, RhoA)、Rho蛋白相关卷曲螺旋激酶(Rho-associatedc, oiled-coil containing protein kinase, ROCK)、肌球蛋白磷酸酶靶亚单位1(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)、p-MYPT1蛋白的表达量; 应用免疫组织化学检测胃窦平滑肌组织RhoA蛋白平均灰度值改变.

结果: 与空白对照组相比, 模型组的小肠推进率、胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量明显降低($P<0.01$), 胃窦平滑肌组织RhoA灰度值表达升高($P<0.05$). 与模型组相比, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组的小肠推进率和胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量明显升高($P<0.05$), 胃窦平滑肌组织RhoA灰度值表达均具有降低的趋势($P<0.05$). 与足三里+中脘组相比, 足三里+内关、足三里+非经非穴组胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白的表达量降低($P<0.05$), 胃窦平滑肌组织RhoA 灰度值表达升高($P<0.05$). 在治疗期间, 与模型组相比, 足三里+中脘组的饮食量明显降低($P<0.05$).

结论: 针刺能通过上调RhoA/ROCK信号的表达来促进胃平滑肌收缩, 改善DGP的症状; 证实按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴明显优于配伍远端穴及非经非穴.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腧穴配伍; 按部选穴; 糖尿病胃轻瘫; 针刺治疗; RhoA/ROCK信号通路

核心提示: RhoA/ROCK信号通路是一种Ca^{2+}非依赖性的平滑肌收缩调节机制, 针刺能通过促进胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK等蛋白表达, 增强磷酸化肌球蛋白轻链的水平, 改善糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis)的症状. 各配伍组间疗效差异证实不同的按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴疗效最佳.

陈小丽, 刘丽, 文琪琦, 李萍, 王艳, 魏歆然, 岳增辉. 按部选穴

研发前沿

腧穴配伍是在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍以提高临床疗效, 不同的腧穴配伍具有疗效差异, 如何进行腧穴配伍, 提高临床疗效是本实验的研究目的.

相关报道
糖尿病胃肠动力障碍的机制目前尚不明确, 越来越多的研究认为胃肠平滑肌肌源性因素在该病的发生中起重要作用. 胃窦平滑肌组织中RhoA水平及蛋白表达的改变使得其下游的ROCK对肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性的抑制作用发生改变, 从而导致胃窦平滑肌收缩功能异常, 近年RhoA/ROCK信号表达在糖尿病并发症中的作用成为研究热点.

针刺对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3508-3516 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3508.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3508

0 引言

糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)于1958年最先由Kassander提出并描述其症状, 是糖尿病的常见慢性并发症之一, 临床多表现为腹胀、腹部不适、早饱、发作性呕吐等[1,2]. DGP的主要特点是胃窦无张力导致的胃扩张、平滑肌收缩力减低引起的胃蠕动减慢和排空延迟[3]. 但迄今为止, DGP发病机制不十分清楚, 可能与胃肠平滑肌变化、神经病变、高血糖、胃肠激素变化及Cajal间质细胞病变以及幽门螺杆菌感染等因素有关[4]. 实验研究[5,6]发现RhoA/ROCK信号通路是调节平滑肌收缩, 导致胃肠平滑肌收缩异常、影响胃动力的重要信号通路, DGP大鼠胃窦平滑肌组织中RhoA水平及蛋白表达明显下调, 使得其下游的ROCK对肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性的抑制作用减弱, 导致DGP大鼠胃窦平滑肌的收缩能力减弱, 出现胃排空延迟等胃动力异常.

针灸治疗DGP取得较为满意临床疗效, 不仅能明显改善临床症状, 且治疗后空腹血糖亦得到改善, 不良反应小[7,8], 相关实验也证实针刺对胃肠运动具有良性的双相调节作用[9]. 但当前针灸治疗DGP的腧穴配伍方法并未统一且缺乏相关的机制研究[10]. 因此, 我们建立DGP模型, 固定循经选穴, 观察不同的按部选穴, 治疗本病的疗效差异, 探讨按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的调节机制, 证实按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级成年♂SD大鼠60只, 体质量200-220 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 合格证号: SYXK2013(湘)-0005. 均经血糖仪检测, 血糖正常者入选. 饲养于湖南中医药大学实验动物中心SPF级实验动物房, 饲养温度22 ℃-25 ℃, 湿度40%-60%, 自然采光. 适应性喂养1 wk后, 采用随机法将大鼠分为空白对照组、模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组, 每组12只. 实验过程中对动物的处置和操作均遵守科技部颁发《关于善待实验动物的指导性意见》中有关规定. 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(美国Sigma公司, 批号015H 1492); TRIzol试剂盒(美国Invitrogen); 血糖仪及血糖试纸(美国强生公司稳易倍健型); 针灸针(苏州产华佗牌无菌针灸针, 0.30 mm×25 mm); SP试剂盒(北京中杉金桥生物公司, SP-9000); DAB显色试剂盒(北京中杉金桥生物公司, ZLI-9031); 抗Rho A一抗(工作浓度1∶1000, Abcam公司)、抗ROCK一抗(工作浓度1∶1000, SAB公司)、抗肌球蛋白磷酸酯酶靶点亚单位1(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)一抗(工作浓度1∶1000, Cell Signaling Technology, Inc)、抗磷酸化p-MYPT1一抗(工作浓度1∶1000, Cell Signaling Technology, Inc); OLYMPUS自动显微镜照相系统(日本)等.

1.2 方法

1.2.1 造模及评定: 将模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠禁食12 h, 将STZ溶入0.1 mmol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2, 4 ℃), 配制成2%浓度, 按55 mmol/kg于左下腹腔内一次性注射, 72 h后检测随机血糖, <16.7 mmol/L者予以相同方法再次注射后检测随机血糖; 空白对照组大鼠一次性注射等容量的0.1 mmol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液. 所有大鼠均予以普通饲料, 每日上午10:00定时喂养. 实验13 wk期间, 检测随机血糖<16.7 mmol/L者剔除实验. DGP模型成功标准[11]: 血糖≥16.7 mmol/L者; 观察大鼠一般情况(摄食量、饮水量、体质等)及大便性状与空白对照组有显著差异; 大鼠胃排空率及小肠推进率与空白组相比有显著差异.

1.2.2 各组干预: 穴位定位: 根据李忠仁主编《实验针灸学》“动物针灸穴位图谱”[12]及拟人对照法进行大鼠穴位定位: 中脘: 位于腹白线上, 约脐上20 mm. 足三里: 在膝关节下侧, 腓骨小头下缘5 mm处, 左右两侧各一. 内关: 前肢内侧, 离鼠腕关节约3 mm 左右的尺桡骨缝间. 非经非穴点: 肘内侧, 肘尖与腋窝连线中点.

空白对照组、模型组: 束缚于鼠板上, 每次30 min, 每日1次, 连续4 wk. 足三里+中脘

组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组: 取两侧相应穴位, 予每日针刺干预, 连续4 wk. 针刺深度为0.3-0.5 cm; 采用常规进针法后留针30 min, 每10 min行针一次, 进行提插、捻转, 行平补平泻手法, 提插的幅度为0.3-0.5 cm, 频率为60-90次/min之间, 提插捻转幅度和频率均采用均等的手法. 第30分钟在行针结束后出针. 在治疗期间, 均采用纱布将大鼠四肢固定于鼠板上, 松紧适中, 不定期于捆绑处用络合碘消毒, 治疗期间大鼠四肢并未因长时间束缚而出现缺血坏死情况, 四肢功能正常.

1.2.3 大鼠一般情况观察及检测: 造模成功后, 每周以尾静脉采血, 用血糖仪和血糖试纸测定血糖值; 每周测体质量; 观察大鼠24 h饮水量、饮食量, 观察大鼠皮毛、精神状况、粪便性质等. 食量测定: 每天上午10:00予每笼大鼠300 g普通饲料, 次日喂食前称质量即剩余饲料质量, 300 g减去剩余饲料质量即为每笼大鼠每日进食量. 血糖测定: 每周以尾静脉采血, 用血糖仪和血糖试纸测定血糖值. 墨汁灌胃法测小肠推进率: 末次治疗后, 禁食24 h, 各组大鼠均经口按1 mL/100 g体质量用量予黑色墨水灌胃, 20 min水合氯醛麻醉后予心尖采血, 处死后打开腹腔, 用镊子轻轻提取上端至幽门、下端至回盲部的肠管, 并置于托盘上, 轻轻将小肠拉成直线, 用量尺测量胃肠推进指标, 胃肠推进指标通过以下公式计算得出: 小肠推进率 = 墨水前端至幽门扩约肌距离(cm)/幽门括约肌至小肠末端距离(cm)×100%.

1.2.4 免疫组织化学法测定RhoA蛋白表达: 取大鼠胃窦组织1 cm×1 cm用PBS冲洗、40 g/L多聚甲醛固定, 常规脱水、包埋、切片, 经过脱蜡、抗原修复、过氧化氢灭活、血清封闭. 滴加RhoA一抗(1∶50)后4 ℃过夜, 次日复温漂洗后加入二抗, 37 ℃孵育30 min. 漂洗后DAB显色2-4 min, 苏木复染, 常规脱水透明, 封片, 显微镜观察. 胞膜上或胞质内出现棕黄色片状或颗粒状物为阳性反应. 高倍镜下(400×)每张切片随机取3个视野, 用OLYMPUS医学图文分析系统分析取其平均值作为该切片指标表达的平均灰度值.

1.2.5 Western blot测定RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白表达: 提取胃窦平滑肌组织蛋白, 采用BCA法定量蛋白浓度, 80 μg蛋白/泳道行SDS-PAGE凝胶电泳分离总蛋白, 随后100 V恒压将蛋白转至硝酸纤维素膜, 室温下5%脱脂牛奶封闭2 h, 分别加入抗RhoA一抗、抗ROCK一抗、抗MYPT1一抗、抗p-MYPT1一抗4 ℃孵育过夜, 加入二抗, ECL化学发光法显影. 进行凝胶图像分析, 将胶片进行扫描存档, 采用Quantity One4.4.0软件分析, 以RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1的灰度比值表示RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的相对表达量.

统计学处理 所以数据采用SPSS17.0统计软件进行统计分析, 正态分布资料用mean±SD表示. 经检验满足正态性及方差齐性, 采用单因素方差分析进行多组间比较, 用LSD法进行多重比较; 不满足方差齐性, 用Tamhane T^2检验. 偏态分布资料用中位数(M)和四分位数间距(QR)表示, 组间比较用秩和检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠一般情况 实验期间, 空白对照组大鼠精神状态可, 目光有神, 活动正常, 反应灵敏, 饮食正常, 皮毛有光泽, 大小便无特殊改变. 模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组大鼠在造模3 d后出现多饮、多食、多尿, 在第4周开始出现精神不佳、活动反应迟缓, 造模第6周是出现皮毛泛黄疏松无光泽, 形体消瘦, 大便性状改变, 气味难闻, 腹部膨隆. 死亡情况: 空白对照组1只、模型组3只、足三里+中脘组2只、足三里+内关组2只、足三里+非经非穴组3只.

2.2 治疗期间各组大鼠饮食量 与空白组比较, 模型组食量明显增多(P<0.05); 与模型组比较, 足三里+中脘组饮食量减低(P<0.05); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组、足三里+非经非穴组饮食量增多(P<0.05)(图1).

2.3 墨汁灌胃法检测DGP大鼠胃肠推进率 与空白对照组比较, 模型组大鼠胃肠推进率明显减低(P<0.05), 结合大鼠的一般情况改变说明造模成功; 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组与模型组比较胃肠推进率明显升高(P<0.05), 三组间无明显差异(图2).

2.4 免疫组织化学法检测DGP大鼠胃窦平滑肌组织RhoA蛋白表达 与空白对照组比较, 模

创新盘点

本文以DGP大鼠为研究对象, 固定循经选穴, 观察不同的按部选穴, 治疗本病的疗效差异, 探讨按部选穴对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK通路调节机制, 为按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素提供科学依据.

应用要点

探讨腧穴配伍效应的影响因素; 探讨按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达的调节机制; 探讨DGP与RhoA/ROCK信号表达的关系, 进一步阐明其发病机制.

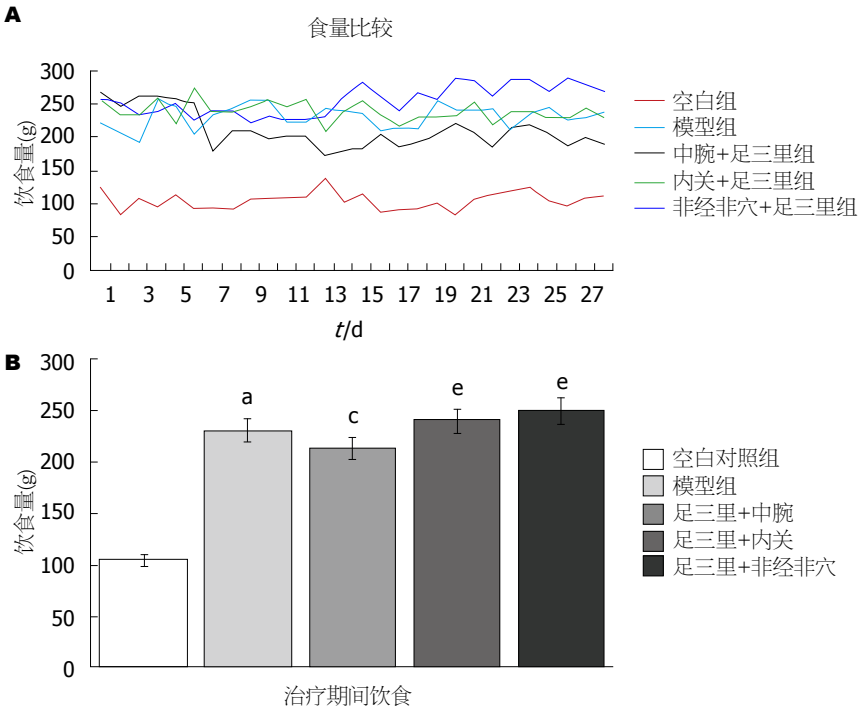


图 1 治疗期间各组大鼠饮食变化比较. A: 治疗期间各组大鼠饮食变化曲线图; B: 各组大鼠治疗期间饮食量变化比较. $^{a}P<0.05$ *vs* 空白组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组; $^{e}P<0.05$ *vs* 足三里+中脘组.

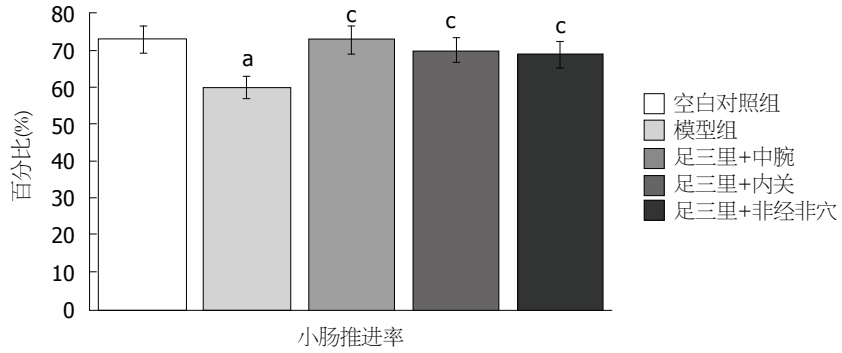


图 2 各组大鼠治疗结束后胃肠推进率的比较. $^{a}P<0.05$ *vs* 空白组; $^{c}P<0.05$ *vs* 模型组.

型组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值明显升高($P<0.01$); 与模型组比较, 足三里+中脘组、足三里+内关组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值均降低($P<0.01$); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组和足三里+非经非穴组大鼠胃窦平滑肌 RhoA蛋白表达灰度值表达均上升($P<0.05$). 与足三里+内关组比较, 足三里+非经非穴组大鼠胃窦平滑肌RhoA蛋白表达灰度值升高趋势, 两组之间无差异($P>0.05$)(图3).

2.5 Western blot法检测DGP大鼠胃窦平滑肌组织RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的相对表达量比较 与空白对照组比较, 模型组胃窦平滑肌RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1的蛋白的表达量均降低($P<0.01$); 与模型组比较, 足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组胃窦平滑肌RhoA、ROCK和p-MYPT1的蛋白的表达量均升高($P<0.05$); 与足三里+中脘组比较, 足三里+内关组和足三里+非经非穴组胃窦平滑肌RhoA、ROCK、MYPT1和p-MYPT1蛋白的表达量降低, 其中足三里+中脘和足三里+内关组的MYPT1蛋白表达无差异($P>0.05$); 与足三里+内关组比较, 足三里+非经非穴组RhoA、ROCK和MYPT1蛋白的表达量均较低($P<0.05$), 足三里+内关组与足三里+非经非穴组的p-MYPT1蛋白的表达量无差异

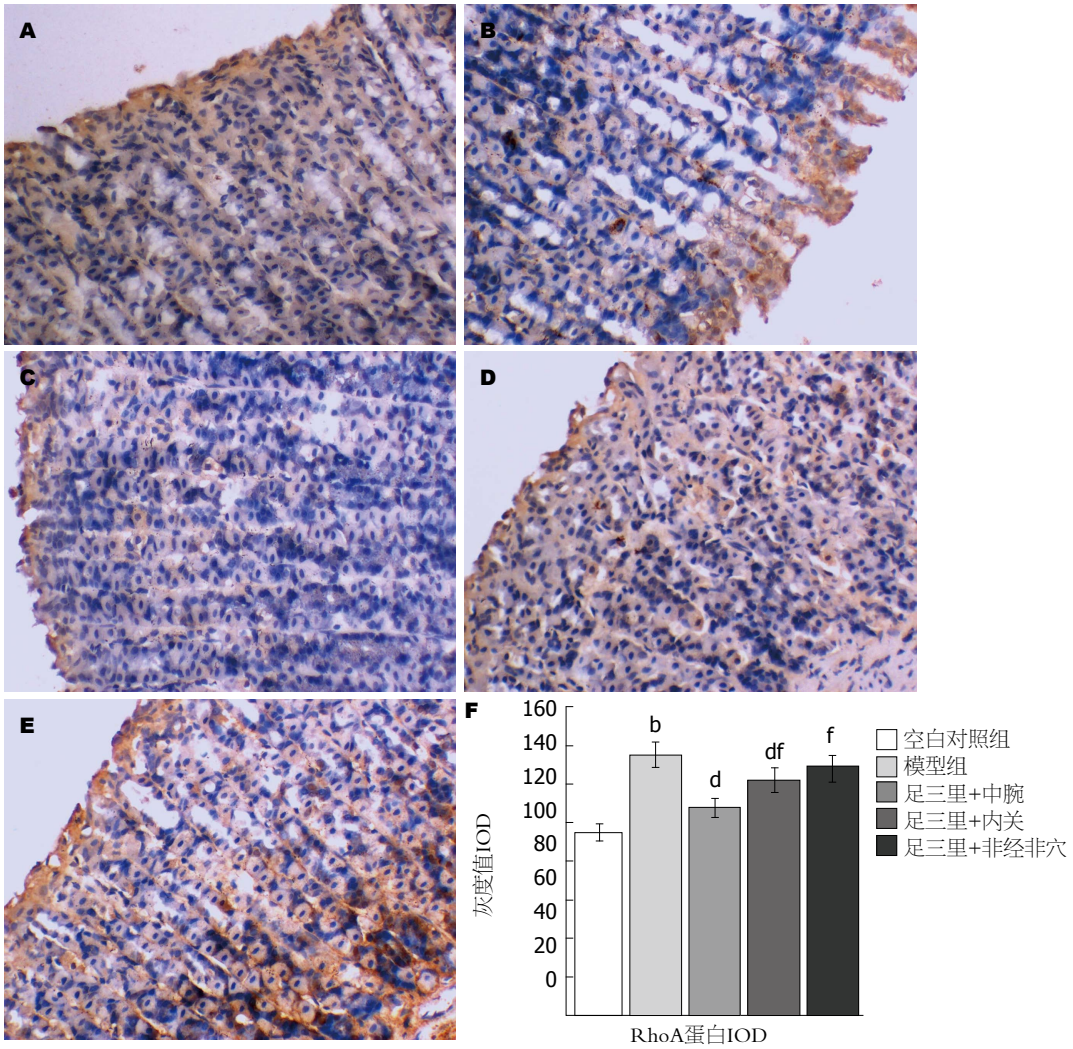


图 3　RhoA蛋白表达在胃窦组织中的免疫组织化学情况. A: 空白对照组(×400); B: 模型组(×400); C: 足三里+中脘组(×400); D: 足三里+内关组(×400); E: 足三里+非经非穴组(×400); F: 各组大鼠胃窦组织RhoA蛋白表达平均灰度值. $^{b}P<0.01$ *vs* 空白对照组; $^{d}P<0.01$ *vs* 模型组; $^{f}P<0.01$ *vs* 足三里+中脘组.

(*P*>0.05)(图4).

3 讨论

腧穴配伍[13]是基于中医理论, 在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍, 发挥腧穴的协同增效作用, 以达到特定治疗效果, 提高临床疗效的一种方法. 根据文献研究[14,15], 腧穴配伍效应的影响因素主要为配伍方法、配伍效应、刺激手段及程度、时间因素、机体状态几个方面. 明·高武《针灸聚英·百症赋》曰: “百症俞穴, 再三用心”, 《席弘赋也云》: “凡欲行针须审穴”; 选穴是影响腧穴配伍的关键因素, 其基本方式为按部选穴和循经选穴.

按部选穴可分为局部选穴与远端选穴. 根据腹部四区分法, 胃位于上腹部, 则脐水平线以上腹部腧穴为局部选穴, 四肢腧穴为远端选穴. 因此, 本研究固定循经选穴(足三里), 分别配以局部取穴(中脘), 远端取穴(内关), 并予以成都中医药大学所制定非经非穴点对照, 观察不同取穴治疗DGP疗效差异. 冀来喜等[16]研究发现内关、中脘、足三里穴对急性胃黏膜损伤有很好的逆转作用, 并命名为腧穴胃病方. 本课题组[17]通过分析近5年针灸治疗DGP的临床文献发现, 使用频率较高的经脉为足阳明胃经(所属腧穴总频数占29.45%), 使用频次最高的穴位分别是足三里、中脘、内关. 足三里为胃经之合穴, 胃之下合穴, 临床上常用于治疗治疗胃肠道疾病, 故循经选穴为足三里; DGP在中医病症中属“痞满”、“恶心”、“呕吐”、“反胃”、“积滞”等范畴, 其病位在

名词解释

腧穴配伍: 基于中医理论, 在针灸选穴原则的指导下, 结合临床和腧穴主治特性, 选取两个以上作用相同的腧穴进行配伍, 发挥腧穴的协同增效作用, 以达到特定治疗效果, 提高临床疗效的一种方法;

按部选穴: 受病的脏腑, 五官、肢体部位选取腧穴, 旨在就近调整受病部位的气血阴阳, 是“腧穴所在, 主治所及”的具体体现.

同行评价

本文以DGP大鼠为研究对象, 观察不同的按部选穴针刺对DGP大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号表达改变的差异, 探讨不同的腧穴配伍治疗本病的疗效差异, 证实按部选穴是腧穴配伍效应的影响因素, 具有一定研究价值.

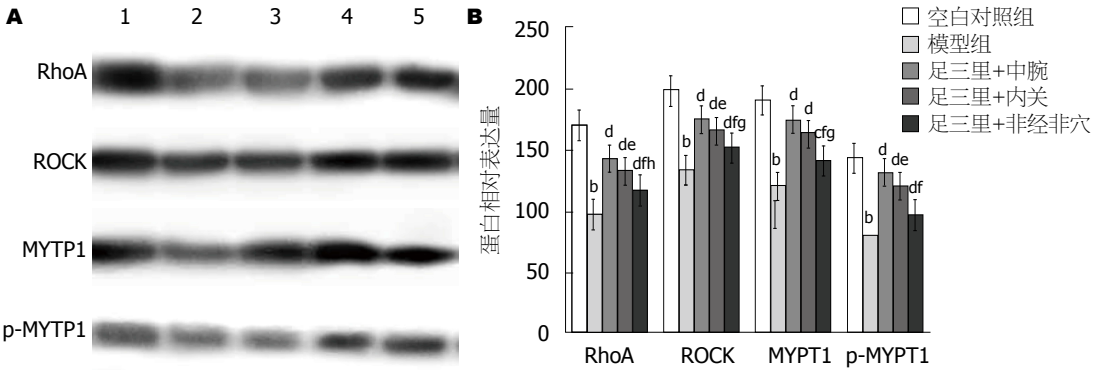


图 4　各组大鼠RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白相对表达量. A: RhoA、ROCK1、MYPT1 和p-MYPT1的蛋白电泳条带; B: 不同按部选穴RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 足三里+非经非穴组; 4: 足三里+中脘组; 5: 足三里+内关组. ^{b}P<0.01 *vs* 空白组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* 模型组; ^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01 *vs* 足三里+中脘组; ^{g}P<0.05, ^{h}P<0.01 *vs* 足三里+内关组.

胃, 中脘位于脐水平以上, 为胃之募穴, 是胃腑在胸腹面体表的投影, 能够直接作用于脏腑, 调节相应脏腑的机能, 故局部选穴为中脘; 内关穴位于腕关节上2寸, 属手厥阴心包经, 为本经络穴, 八脉交会穴通阴维脉, 临床上主要用于治疗心痛、心悸, 胸痛; 胃痛、呕吐、呃逆等症, 故远部选穴为内关. 则分组为空白组、DGP模型组、足三里+中脘组、足三里+内关组、足三里+非经非穴组.

RhoA/ROCK信号通路是一种Ca^{2+}非依赖性的平滑肌收缩调节机制[18], RhoA活化后引起一系列下游效应器激活而发挥生理作用, 其中ROCK是目前发现的涉及平滑肌收缩功能中最重要的下游效应靶分子[19]. ROCK又称为Rho蛋白相关卷曲螺旋激酶, 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员, ROCK主要通过磷酸化MLCP的调节亚单位MYPT1来调节平滑肌收缩[20]. 当上游的RhoA激活下游的ROCK后, 活化后的ROCK对MYPT-1肽链的697位苏氨酸进行磷酸化修饰为p-MYPT1, 抑制MLCP活性, 使得磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)水平提升, 促进平滑肌收缩. 因此, p-MYPT1的表达水平常被认为是ROCK活性的重要标志[21]. Ratz等[22]发现ROCK参与调节兔胃底平滑肌的收缩, Tomomassa等[23]研究发现在生理状态下ROCK抑制剂Y-27632可引起意识清醒大鼠胃平滑肌的收缩力急剧下降. 研究推测[24-26]DM胃轻瘫的发生可能部分与RhoA/ROCK信号通路被抑制有关, DM大鼠胃平滑肌组织中RhoA蛋白和ROCK蛋白、p-MYPT1蛋白表达减少, RhoA/ROCK信号转导途径表达下调. 侯东杰[27]通过采用活血化瘀中药上调RhoA/ROCK信号通路的表达, 促进DGP大鼠胃平滑肌收缩, 进而改善胃排空.

本研究结果显示, 针刺治疗能够促进DGP大鼠的胃肠功能的改善, 且针刺治疗能促进RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1蛋白表达水平升高, 不同配穴组上升水平有差异. 模型组的胃肠推进率较正常对照组减慢(P<0.01), DGP模型大鼠的胃窦组织RhoA与空白对照组比较明显减少(P<0.01), 与以往的实验研究结果一致[20], 说明DGP模型造模成功. 三组针刺干预组经治疗后胃肠推进率提高, 且胃窦平平滑肌组织的RhoA、ROCK、MYPT1、p-MYPT1表达水平虽低于空白对照组, 但较模型组有明显升高(P<0.01). 实验结果说明: (1)针刺对DGP的治疗作用可能通过促进组织RhoA、ROCK等蛋白表达, 增强p-MLC的水平, 促进平滑肌收缩, 改善胃排空; (2)针刺能通过上调RhoA/ROCK信号的表达来改善DGP的症状, 各配伍组改变的差异证实按部选穴是影响腧穴配伍效应的重要因素, 且配伍局部穴明显优于配伍远端穴及非经非穴.

足三里为足阳明胃经之合穴, 胃下合穴, 凡胃脘疼痛, 不论其寒热虚实, 均可用之通调腑气; 中脘为任脉穴, 为胃之募穴, 八会穴之腑会, 且是任脉、手太阳、足阳明经交会穴, 两穴相配可调和胃气, 疏导中焦, 导滞止痛. 内关为手厥阴心包经之络穴, 沟通三焦, 功擅理气降逆, 又为八脉交会穴, 通于阴维脉, 足三里与内关相配能畅达三焦气机, 和胃降逆. 本课题

组研究发现足三里+中脘穴组优于足三里+内关组和非经非穴组, 即配伍局部穴优于配伍远端穴及非经非穴.

局部选穴优于远端选穴的原因可能与局部穴位特异性相关. 局部选穴是指受病的脏腑, 五官、肢体部位选取腧穴, 旨在就近调整受病部位的气血阴阳, 是“腧穴所在, 主治所及”的具体体现[28]. 针灸治疗具有明确的针对性, 《针灸甲乙经》曰: “胃胀者, 中脘主之.” 《针灸聚英》中治疗眩晕取风池、天柱; 《内经》中“以痛为腧”, 也是针对病变部位的选穴原则. 电针局部取穴对佐剂关节炎大鼠痛觉过敏具有调整作用[29]. 采用局部取穴治疗颈型颈椎病和脊髓损伤后尿储留在临床上取得显著疗效[30,31], 患者症状得到明显改善. 研究[32]表明, 按病位取穴, 刺病之所在部位, 具有良好的靶点效应, 为局部选穴优于远部选穴的原因. 但本实验仅以DGP作为载体进行研究得出结论, 不同的疾病具有其不同症候特点, 按部选穴在治疗其他病种是否具有同种优势, 还有待进一步考证.

4 参考文献

1 Kassander P. Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum). *Ann Intern Med* 1958; 48: 797-812 [PMID: 13521605]
2 Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37; quiz 38 [PMID: 23147521 DOI: 10.1038/ajg.2012.373]
3 吴波, 郑长青, 林连捷, 周卓. 糖尿病性胃肠病变患者血浆P物质和胃动素的水平及意义. 世界华人消化杂志 2003; 11: 367-368
4 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. 国际消化病杂志 2011; 31: 16-17
5 Murthy KS. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 345-374 [PMID: 16460276]
6 Gerthoffer WT. Signal-transduction pathways that regulate visceral smooth muscle function. III. Coupling of muscarinic receptors to signaling kinases and effector proteins in gastrointestinal smooth muscles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G849-G853 [PMID: 15826932]
7 刘丽, 岳增辉, 陈小丽, 魏歆然. 糖尿病胃轻瘫的中医治疗研究进展. 针灸临床杂志 2015; 31: 91-93
8 刘要红. 针刺联合艾灸治疗脾胃气虚型糖尿病性胃轻瘫疗效观察. 医学信息 2014; 27: 389-390
9 孙国杰, 王述菊, 杜艳军, 胡和平, 吴绪平, 孔立红. 不同穴位对胃运动异常大鼠双相调节效应研究. 中国针灸 2007; 27: 839-843
10 徐泽, 孔熠, 原晓东, 杜广中. 糖尿病胃轻瘫现代针灸腧穴应用研究. 中国文献杂志 2015; 33: 67-68
11 万全荃, 贺凤娥, 林亚平. 糖尿病胃轻瘫大鼠模型衍变过程相关指标的观察. 湖南中医药大学学报 2014; 10: 6-10
12 李忠仁. 实验针灸学. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 255-257
13 张国雪, 刘昊, 王富春. 论腧穴配伍与针灸处方. 中国针灸 2014; 34: 987-990
14 袁建菱, 薛晓. 腧穴配伍效应的影响因素. 中华中医药学刊 2015; 33: 2115-2117
15 郑嘉太, 陈波, 郭永明. 影响腧穴配伍效应差异的因素分析. 中国针灸 2015; 35: 719-722
16 冀来喜, 闫丽萍, 王海军, 李亮, 何伟, 贲卉, 朱兵. 针刺“内关”“中脘”“足三里”对背侧网状亚核神经元放电的影响. 针刺研究 2009; 34: 27-30
17 李萍, 岳增辉, 文琪琦, 王艳. 针灸治疗糖尿病胃轻瘫临床对照文献选穴规律分析. 针灸临床杂志 2015; 31: 37-39
18 Sanders KM. Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 39-53 [PMID: 18402641 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01108.x]
19 Sato M, Tani E, Fujikawa H, Kaibuchi K. Involvement of Rho-kinase-mediated phosphorylation of myosin light chain in enhancement of cerebral vasospasm. *Circ Res* 2000; 87: 195-200 [PMID: 10926869]
20 窦娟. 外源性SCF对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦平滑肌RhoA/ROCK信号通路的影响. 重庆: 重庆医科大学, 2012
21 孙晓萌, 朱滢, 王庆娥, 柏建安, 林琳. RhoA/ROCK信号通路在糖尿病结肠肌层中的表达. 胃肠病学 2014; 19: 673-677
22 Ratz PH, Meehl JT, Eddinger TJ. RhoA kinase and protein kinase C participate in regulation of rabbit stomach fundus smooth muscle contraction. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 983-992 [PMID: 12429570]
23 Tomomasa T, Takahashi A, Kaneko H, Watanabe T, Tabata M, Kato M, Morikawa A. Y-27632 inhibits gastric motility in conscious rats. *Life Sci* 2000; 66: PL29-PL34 [PMID: 10666015]
24 Bhetwal BP, An C, Baker SA, Lyon KL, Perrino BA. Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca(2+) sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice. *J Muscle Res Cell Motil* 2013; 34: 137-149 [PMID: 23576331 DOI: 10.1007/s10974-013-9341-1]
25 Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
26 朱滢, 孙晓萌, 王云, 巩莞瑶, 林琳. 糖基化终末产物和磷酸化肌球蛋白轻链在糖尿病结肠动力障碍中的作用. 胃肠病学 2014; 19: 328- 331
27 侯东杰. 活血化瘀通络中药对糖尿病胃轻瘫大鼠RhoA/ROCK信号转导通路的影响. 河北: 河北医科大学, 2015
28 沈雪勇. 经络腧穴学. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 25-28
29 房连强, 谭朝坚, 古利花, 袁双双, 彭菊华. 以斜方肌起止点为针刺主要靶点治疗颈性眩晕临床观察. 中国中医药信息杂志 2012; 19: 64-65

30 王升旭, 洪军, 赖新生. 电针夹脊穴及局部取穴对佐剂关节炎大鼠痛觉异常的调整作用. 新中医 2000; 32: 29-30
31 龚娟娟. 齐刺电针配合局部取穴治疗脊髓损伤尿潴留的临床疗效观察. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012: 6
32 邓云志. 局部取穴平刺微创埋线治疗颈型颈椎病观察. 中国民间疗法 2011; 19: 2

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3517

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3517-3522
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍

沈美龙, 徐洪涛, 咸建春, 杨秀珍, 江苏省泰州市人民医院肝病科 江苏省泰州市 225300

居红芳, 江苏省泰州市人民医院产科 江苏省泰州市 225300

沈美龙, 主任医师, 主要从事乙型肝炎基础与临床方面的研究.

基金项目: 江苏省自然基金资助项目, No. BK2011538.

作者贡献分布: 沈美龙负责课题设计与论文撰写; 徐洪涛负责课题设计; 居红芳负责病例入组; 咸建春与杨秀珍负责试验研究与统计.

通讯作者: 沈美龙, 主任医师, 医学博士, 225300, 江苏省泰州市海陵南路399号, 泰州市人民医院肝科.
shenml9326@126.com

收稿日期: 2016-06-07
修回日期: 2016-07-05
接受日期: 2016-07-29
在线出版日期: 2016-08-18

Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Hong-Fang Ju, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang

Mei-Long Shen, Hong-Tao Xu, Jian-Chun Xian, Xiu-Zhen Yang, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Hong-Fang Ju, Department of Obstetrics, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Jiangsu Province, No. BK2011538.

Correspondence to: Mei-Long Shen, Chief Physician, Department of Hepatology, Taizhou People's Hospital, 399 Hailing South Road, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China. shenml9326@126.com

Received: 2016-06-07
Revised: 2016-07-05
Accepted: 2016-07-29
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To assess the value of sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin (HBIG) therapy in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV).

METHODS: One hundred and seventy-eight enrolled pregnant women were divided into a telbivudine group, a lamivudine group, an HBIG group and a non-preventive group, and they were given the respective drug for preventing mother-to-infant transmission of HBV. At gestational week 12, alanine aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotyping, drug resistance related mutations and natural killer cells were detected. Newborns were routinely injected with hepatitis B vaccine, and the HBIG group was additionally given HBIG 200 IU at birth, 3 and 12 wk after birth. Serum levels of HBsAg and HBeAg were detected at birth and 24 wk after birth. The safety of telbivudine and lamivudine was evaluated.

RESULTS: At 12 wk after receiving antiviral drugs, HBV DNA level was significantly reduced in the telbivudine and lamivudine groups compared with the non-preventive group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in gestational age, mean weight or Apgar score of newborns in each group. In addition, no significant difference was observed in alanine

背景资料
乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率较高, 传统的新生儿注射免疫球蛋白和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)疫苗阻断HBV的母婴传播, 但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致.

同行评议者
张婷, 副主任医师, 上海市儿童医院消化感染科

同行评价
本文有一定的临床意义.

aminotransferase, total bilirubin, HBsAg, HBeAg, HBV DNA, HBV genotype, drug resistance related mutations or natural killer cells in each group.

CONCLUSION: HBV DNA level can be significantly inhibited by sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy in pregnant women with high viral load, which can prevent mother-to-infant transmission of HBV.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Telbivudine; Lamivudine; Hepatitis B immunoglobulin; HBV DNA; Mother-to-infant transmission

Shen ML, Xu HT, Ju HF, Xian JC, Yang XZ. Sequential telbivudine/lamivudine and hepatitis B immunoglobulin therapy for preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3517-3522 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3517

摘要

目的: 探讨对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)进行母婴阻断的临床意义.

方法: 178例入选孕妇分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组分别阻断, 妊娠12 wk进行ALT、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量、基因分型、耐药及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞绝对值检测, 新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗, 并在出生当天, 2、4及12 wk时分别注射HBIG 200 IU, 检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况, 并对药物安全性进行评估.

结果: 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 在24 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义. 替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性, 24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异($P<0.05$). 各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义, 各组的婴儿随访至12月龄时, 未发生畸形, 与拒绝阻断组相比, 差异无统计学意义. HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药和NK细胞数与阻断均无明显相关性.

结论: HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG能通过抑制高病毒载量, 达到母婴阻断的效果.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 替比夫定; 拉米夫定; 免疫球蛋白; HBV DNA; 母婴阻断

核心提示: 我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区, 乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高, 本文主要对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白进行母婴阻断效果进行研究.

沈美龙, 徐洪涛, 居红芳, 咸建春, 杨秀珍. 替比夫定/拉米夫定序贯免疫球蛋白乙型肝炎母婴阻断. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3517-3522 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3517.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3517

0 引言

我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区, 乙型肝炎携带者孕妇的婴儿感染率仍较高[1]. 传统的新生儿注射免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和HBV疫苗阻断HBV的母婴传播, 但研究认为仍有约40%-50%的HBV感染为母婴传播所致[2,3]. 近年来, 母婴传播越来越受到重视, 研究[4]表明, HBV母婴传播主要发生在妊娠后期及哺乳期, 以前的阻断更加关注妊娠妇女, 我们在此基础上对新生儿进行保护性免疫治疗, 对HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射HBIG进行临床研究, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经泰州市人民医院伦理委员会

表 1 分组及阻断情况

分组	*n*	用药情况
替比夫定组	60	26 wk起替比夫定600 mg *qd*, 至产后4 wk
拉米夫定组	60	26 wk起拉米夫定 100 mg *qd*, 至产后4 wk
HBIG组	30	26 wk起HBIG 200 IU/4 wk, 共3次
拒绝阻断组	28	不进行任何临床干预

HBIG: 免疫球蛋白.

批准, 所有入选孕妇知情并签署知情同意书. 178例孕妇为2010-09/2014-04在泰州市人民医院产科接受产检的慢性HBV携带者, 其诊断皆符合2010年制订的慢性乙型肝炎的诊断标准[5]. 入选孕妇HBV DNA均>10^5copies/mL, 未使用干扰素及核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 均排外原发性肝癌、他病毒性肝炎、脂肪性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎及自体免疫性肝炎.

1.2 方法

1.2.1 实验分组及处理: 患者入组后根据意愿分为替比夫定组、拉米夫定组、HBIG组和拒绝阻断组, 各组孕妇年龄、身高、体质量均具有可比性. 各组基本情况和用药如表1. 入组后常规行谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素、乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)滴度、HBV DNA定量检测, 并每12 wk复查1次, 取妊娠12 wk数据为研究数据, 进行基因分型及耐药检测, 妊娠12 wk时血中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的百分比及绝对值检测, 新生儿出生后常规注射乙型肝炎疫苗, 并在出生当天, 2 wk、4 wk及12 wk时分别注射HBIG 200 IU, 检测新生儿脐带血和出生24 wk时乙型肝炎标志物情况, 并对药物安全性进行评估. 所有入组者及新生儿均至少随访1年.

1.2.2 HBV DNA的检测: HBV DNA用美国Applied Biosystems公司7300 Real time PCR仪及试剂盒(中山医科大学达安基因诊断中心提供)检测, 按说明书操作.

1.2.3 HBsAg、HBeAg滴度测定: 采用Abbott Axsym(美国雅培公司)试剂和仪器, 为全自动免疫分析系统, HBsAg滴度结果以S/N表示, 即标本(S)与阴性对照(N)的吸光度(*A*)值之比. 当S/N≥2.0为阳性. HBeAg检测结果以样本值与临床界值(cutoff值)比例(S/CO)为单位, 当S/N≥1为阳性.

1.2.4 流式细胞仪NK细胞检测: 妊娠12 wk时取2只FALCON试管, 依次编号. 按顺序依次加入检测抗体CD3/CD4/CD8/CD45、CD16+56/CD19/CD3/CD45各5 μL试剂. 将EDTAK2抗凝全血混匀, 每管加标本50 μL, 置室温避光15 min. 溶解红细胞后用生理盐水1500 r/min、5 min洗涤1遍. 上机检测, 先以前向角为横坐标、侧向角为纵坐标画图, 选择淋巴细胞群进行分析, 再以CD3为横坐标、$CD16^+56$为纵坐标画图, 分析总NK细胞($CD3^-$, $CD16^+56^+$)所占淋巴细胞的百分比, 同时行血常规检测, 根据淋巴细胞数据计算得出NK细胞绝对数.

1.2.5 HBV基因分型、耐药基因检测: 采用多对型特异性引物巢式PCR对HBV作基因分型, 通过巢式PCR扩增处理, 将PCR产物分别在3%琼脂糖凝胶中进行电泳, 根据电泳条带的长度来确定基因型. 取2 μL作为PCR反应液; 扩增后放入美国ABI310型全自动DNA测序仪和HBV基因突变P区检测试剂盒; 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行.

统计学处理 各组之间的指标比较计数资料采用χ^2检验分析, 计量资料采用两样本*t*检验分析. 统计分析用SPSS16.0软件进行, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 阻断情况 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 在38 wk时与拒绝阻断组比较差异有统计学意义(表2). 替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组分别有2例、1例、4例出生时HBsAg阳性, 24 wk复查时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异

表 2　入选孕妇DNA下降情况(log, mean ± SD)

分组	*n*	12 wk	24 wk	36 wk
替比夫定组	60	6.89 ± 1.42	6.69 ± 1.72	2.18 ± 1.35[a]
拉米夫定组	60	6.91 ± 1.57	6.80 ± 1.59	2.34 ± 1.44[a]
HBIG组	30	6.72 ± 1.63	6.77 ± 1.51	5.17 ± 1.83
拒绝阻断组	28	6.83 ± 1.58	6.72 ± 1.64	6.80 ± 1.56

[a]*P*<0.05 *vs* 拒绝阻断组. HBIG: 免疫球蛋白.

表 3　入选孕妇新生儿HBsAg、HBeAg阳性情况

分组	*n*	出生时		出生后24 wk	
		HBsAg	HBeAg	HBsAg	HBeAg
替比夫定组[1]	61	2	30	0[ac]	13[ac]
拉米夫定组	60	1	33	0[ac]	15[ac]
HBIG组[1]	31	4	16	3[a]	11[a]
拒绝阻断组	28	12	20	11	20

[1]替比夫定组和HBIG组均有1对双胞胎新生儿. [a]*P*<0.05 *vs* 同期拒绝阻断组; [c]*P*<0.05 *vs* 同期HBIG组. HBIG: 免疫球蛋白; HbsAg: 乙肝表面抗原; HbeAg: 乙型肝炎e抗原.

表 4　入选孕妇新生儿出生时一般情况评估

分组	*n*	新生儿胎龄	体质量(g)	剖腹产率(%)	Apgar评分(分)
替比夫定组	60	39.41 ± 0.86	3.51 ± 0.50	8/60	9.41 ± 0.46
拉米夫定组	60	39.53 ± 0.91	3.63 ± 0.51	7/60	9.40 ± 0.47
HBIG组	30	39.46 ± 0.84	3.52 ± 0.67	3/30	9.38 ± 0.52
拒绝阻断组	28	39.57 ± 0.82	3.56 ± 0.48	3/28	9.42 ± 0.52

HBIG: 免疫球蛋白.

(*P*<0.05)(表3).

2.2 药物安全性比较　治疗组孕妇治疗期间未发生不良反应: 替比夫定和拉米夫定组各1例有一过性血清肌酸激酶轻度升高, 但无肌肉酸痛、胸闷、气憋等症状, 休息2 wk后复查恢复正常. 各组新生儿胎龄、平均体质量、Apgar评分比较差异均无统计学意义(表4). 各组新生儿无胎儿窘迫、新生儿窒息、羊水污染、发育异常或畸形等并发症. 各组的婴儿随访至12月龄时, 未发生畸形, 与拒绝阻断组相比, 差异无统计学意义.

2.3 影响阻断因素的相关性　本研究入选患者均为基因B和C型, 以C型为主. 我们的结果显示, 患者HBsAg、HBeAg、基因分型、基因耐药和NK细胞数与阻断均无明显相关性(表5).

3 讨论

母婴垂直传播仍是我国目前HBV感染的主要传播途径, 新生儿感染HBV后, 有90%-95%发展为慢性乙型肝炎携带状态[6,7]. 而经母婴途径传播的婴儿可携带HBV超过10年以上[4]HBV DNA高载量以及肝功能异常导致了高母婴传播率及妊娠不良事件的发生[8]. 目前采用新生儿主、被动双重免疫预防仍无法完全阻断母婴垂直传播, 其中宫内感染是免疫失败的重要原因.

高HBV DNA载量易导致胎盘发育不良, 使胎盘滋养细胞失去了屏障保护作用, 出现

表 5 相关影响阻断因素的比较

分组	*n*	HBsAg(S/N)	HBeAg(S/CO)	基因型(B/C)	耐药	NK细胞(/μL)
替比夫定组	60	2076.3 ± 1729.2	467.4 ± 213.6	24/36	0	361.1 ± 135.8
拉米夫定组	60	1985.6 ± 1833.8	456.2 ± 274.1	22/38	0	352.6 ± 148.3
HBIG组	30	2186.3 ± 1726.4	470.4 ± 251.3	9/21	0	348.2 ± 145.0
拒绝阻断组	28	2085.6 ± 1843.9	457.5 ± 264.0	8/20	0	347.0 ± 161.0

HBIG: 免疫球蛋白.

了HBV经胎盘的血源性和细胞源性的宫内感染[4,7]. 故此, 降低HBV DNA载量是恢复胎盘屏障、减少HBV母婴宫内传播的关键[9,10]. 近来研究[11]表明, 替比夫定和拉米夫定能有效降低孕妇体内HBV DNA载量. 我们的研究表明, 替比夫定组和拉米夫定组入选孕妇经药物阻断12 wk后HBV DNA滴度显著下降, 达到了母婴阻断的目的, 与研究[12]相符. 本结果显示, 产后24 wk时替比夫定组、拉米夫定组及HBIG组新生儿HBsAg阳性分别为0例、0例、3例, 与24 wk时拒绝阻断组比较有统计学差异, 具有较好的阻断效果.

HBIG作用是用经乙型肝炎疫苗免疫的人血浆制备的含抗HBV的浓缩的预防乙型肝炎的被动免疫制剂[13], 可以使机体的补体系统激活, 体液免疫能力增强, 有人认为在感染细胞将HBV释放出并进入未感染的细胞前即被有效地清除, 从而使孕妇体内的HBV载量明显减少[14], 但存在一定争议. 我们的结果显示, 妊娠36 wk时, HBIG组HBV载量较用药前下降, 但与同期拒绝阻断组无明显差异. HBIG组出生后24 wk后31例新生儿中3例HBsAg阳性, 与同期替比夫定组(0/61)和拉米夫定组(0/60)比较有统计学差异. 结果表明HBIG可能有效达到母婴阻断效果, 其具体机制不完全明了, 通有待进一步研究. 与HBIG相比, 替比夫定和拉米夫定具有抑制HBV能力的更强, 更加有效.

妊娠早期是胎儿生长的关键时期, 因此服用替比夫定及拉米夫定的安全性备受关注[15,16]. 替比夫定属于妊娠期安全程度B类的药物[17], LAM虽为妊娠C类药物, 但由于HIV感染孕妇用该药史较长, 有研究他的致畸率与一般人群无差别, 故相对安全. Han等[11]提出LAM用在高e抗原阳性血症的孕妇能安全地降低HBV母婴传播, 短期随访LAM耐受性好、对母亲、婴儿皆安全. 我们的结果显示替比夫定和拉米夫定具有较好的安全性, 与文献相符合[18,19].

新生儿出生后相应的抗原抗体系统未完全形成, 由于HBV主要是在肝细胞内繁殖, 而HBIG不能进入肝细胞, 因此保护新生儿必须在HBV进入肝细胞前使用[14,20]. 为避免出生后新生儿与乙型肝炎携带者母亲接触后HBV感染, 我们对母婴阻断新生儿序贯以出生当天, 2 wk、1 mo及3 mo时分别注射HBIG. 达到保护新生儿的目的, 效果令人满意. 由于母婴阻断各组均有较好阻断效果, 我们试图探讨阻断失败的相关因素, 但基因分型及耐药、NK细胞绝对值及乙型肝炎携带者孕妇HBsAg和HBeAg均与母婴阻断无明显相关性, 也进一步说明高HBV DNA载量是母婴传播的重要因素.

总之, 我们的结果显示, HBV携带孕妇进行孕中晚期替比夫定/拉米夫定母婴宫内感染阻断序贯以新生儿出生后注射免疫球蛋白能通过抑制高病毒载量, 达到母婴阻断的良好效果, 其具体机制有待进一步研究.

4 参考文献

1 Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)* 2011; 61: 531-540 [PMID: 22114089 DOI: 10.1093/occmed/kqr136]

2 Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 16-26 [PMID: 23660419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.036]

3 Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13264 [PMID: 21913139 DOI: 10.4414/smw.2011.13264]

4 Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 655-662 [PMID: 21860297]

5 Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. [The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)].

Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi 2011; 32: 405-415 [PMID: 21569677]
6 Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014; 61: 1407-1417 [PMID: 25178562 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.033]
7 Tujios SR, Lee WM. Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 250-256 [PMID: 23519135]
8 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845]
9 Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 428-434 [PMID: 24372662 DOI: 10.1111/jgh.12499]
10 Murad EA, Babiker SM, Gasim GI, Rayis DA, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections in pregnant women in Sana' a, Yemen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 127 [PMID: 23758990 DOI: 10.1186/1471-2393-13-127]
11 Han GR, Xu CL, Zhao W, Yang YF. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4517-4521 [PMID: 22969224 DOI: 10.3748/wjg.v18.i33.4517]
12 Guclu E, Karabay O. Choice of drugs in the treatment of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1671-1672 [PMID: 23539671 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1671]
13 Jeong SW, Choi Y, Kim JW. Management of viral hepatitis in liver transplant recipients. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20: 338-344 [PMID: 25548738 DOI: 10.3350/cmh.2014.20.4.338]
14 Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission-a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e622-e634 [PMID: 20106694 DOI: 10.1016/j.ijid.2009.09.008]
15 Lai CL, Yuen MF. Management of chronic hepatitis B in patients from special populations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: pii a021527 [PMID: 26033083 DOI: 10.1101/cshperspect.a021527]
16 Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-1221 [PMID: 21703206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032]
17 But DY, Yuen MF, Fung J, Lai CL. Safety evaluation of telbivudine. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 821-829 [PMID: 20662545 DOI: 10.1517/14740338.2010.507190]
18 Han GR, Jiang HX, Yue X, Ding Y, Wang CM, Wang GJ, Yang YF. Efficacy and safety of telbivudine treatment: an open-label, prospective study in pregnant women for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2015; 22: 754-762 [PMID: 25641421 DOI: 10.1111/jvh.12379]
19 Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 520-526 [PMID: 22343511 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.019]
20 Varghese J, Sachan D, Reddy MS, Cherian T, Jothimani D, Venugopal K, Arikichenin O, Perumalla R, Narasimhan G, Shanmugam V, Vijaya S, Venkataraman J, Rela M. Hepatitis B immunoglobulin prophylaxis after liver transplantation: experience in a tertiary transplant centre. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 209-213 [PMID: 25755562 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.07.007]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3523

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3523-3528
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化

颜 展, 陈飞群

颜展, 陈飞群, 永康市第一人民医院检验科 浙江省永康市 321300

颜展, 主管检验师, 主要从事非酒精性脂肪性肝的早期诊断研究.

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由颜展完成; 临床资料收集整理、数据分析及论文写作由颜展与陈飞群完成.

通讯作者: 颜展, 主管检验师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院检验科. bingoyz@gmail.com
电话: 0579-87111834

收稿日期: 2016-05-17
修回日期: 2016-06-14
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD

Zhan Yan, Fei-Qun Chen

Zhan Yan, Fei-Qun Chen, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhan Yan, Laboratorian-in-Charge, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, 599 Jinshan West Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. bingoyz@gmail.com

Received: 2016-05-17
Revised: 2016-06-14
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To detect the variations of liver function, serum lipids, blood glucose and insulin levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) accompanied by chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: A total of 88 patients with fatty liver treated at our hospital from January 2014 to December 2015 were recruited in this study, which included 39 patients with NAFLD alone and 37 patients with NAFLD combined with CHB. Thirty-eight people who underwent a medical examination at our hospital during the same period were recruited as a control group. The levels of liver function indicators, serum lipids, blood glucose and insulin in the three groups were detected and compared.

RESULTS: The levels of total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group, and the levels of TBIL, DBIL, ALT, AST and GGT in patients with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$). The levels of low density lipoprotein (LDL), cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group, and the levels of LDL, TC and TG in patients with NAFLD combined with CHB were higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$). The levels of

背景资料
目前对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的病理机制尚未清楚, 目前"二次打击学说"被大多数学者普遍所认可, "第一次打击"主要是胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高; "第二次打击"为反应性氧化物增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化.

同行评议者
展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

研发前沿
有关学者曾针对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并NAFLD患者的肝脏组织病理研究发现, 并发CHB可能是引起患者肝纤维化程度加重的因素之一, CHB合并NAFLD的患者更容易发生肝硬化, 同时肝脏脂肪变可直接影响CHB患者抗病毒治疗的效果.

fasting insulin in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), although there was no significant difference in the levels of fasting plasma glucose in the three groups ($P > 0.05$). The levels of insulin sensitivity index (ISI) were significantly lower in patients with NAFLD alone and those with NAFLD combined with CHB than in the control group, and in patients with NAFLD combined with CHB than in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION: If NAFLD patients are infected with hepatitis B virus, the insulin sensitivity of the patients will decrease with metabolic disorder and liver damage will be aggravated.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic viral hepatitis; Hepatitis B virus; Non-alcoholic fatty liver disease

Yan Z, Chen FQ. Effect of chronic hepatitis B on liver function, serum lipids, blood glucose and insulin in patients with NAFLD. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3523-3528 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3523.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3523

摘要

目的: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的研究.

方法: 收集永康市第一人民医院2014-01/2015-12收治的NAFLD86例, 其中NAFLD组39例, NAFLD合并HBV感染组37例; 并选择同期健康体检者38例为正常对照组. 观察3组肝功能、血脂及空腹血糖、胰岛素表达水平及胰岛素抵抗指数.

结果: NAFLD组及NAFLD合并HBV感染组总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)均高于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT均高于单纯NAFLD组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); NAFLD组及NAFLD合并HBV感染组低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)均高于正常对照组, NAFLD合并HBV感染组LDL、TC、TG均高于单纯NAFLD组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); NAFLD组及NAFLD合并HBV感染组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)均高于正常对照组, 胰岛素抵抗指数胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)低于单纯NAFLD组, 且NAFLD合并HBV感染组FPG、FINS高于单纯NAFLD组, 胰岛素抵抗指数ISI低于单纯NAFLD组($P<0.05$).

结论: NAFLD患者感染慢性HBV后, 胰岛素敏感性降低, 体内代谢紊乱加重, 肝脏损伤进一步加剧.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 非酒精性脂肪型肝病

核心提示: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和NAFLD合并乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者均有不同程度的肝细胞损伤, HBV感染可引起NAFLD患者胰岛素抵抗进一步增强, 加重其代谢紊乱, 破坏其机体免疫平衡, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的与发展.

颜展, 陈飞群. 非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素水平的变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3523-3528 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3523.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3523

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病最常见的原因, 是一种明确排除乙醇和其他原因肝损伤的脂肪肝病, 是一组与遗传、环境以及代谢应激相互作用的临床代谢综合征,病理特点是弥漫性大细胞性肝细胞脂肪变[1,2]. 目前NAFLD在全球范围内发病率逐年上升, 已是危害公众健康的一种主要疾病[3]. 在西方国家, NAFLD的发病率为20%-50%[4,5]. 而在中国, 不仅NAFLD患者

逐年增加, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并NAFLD成为严重影响我国居民健康的主要疾病之一[6]. 相关研究表明, 18%-27%的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者合并NAFLD[7], HBV感染常同时存在NAFLD, 常被误诊为单纯CHB. 本研究通过分析NAFLD患者及乙型肝炎合并NAFLD患者血清中肝功能、血脂、血糖和胰岛素的水平差异, 探讨慢性HBV对NAFLD的肝功能、血脂和血糖水平的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12于永康市第一人民医院就诊的NAFLD患者86例和健康体检者38例, 其中, 单纯NAFLD患者39例, 男性19例, 女性20例, 年龄23-77岁, 平均年龄为49.5岁±15.02岁, 体质量指数(body mass index, BMI)为26.9 kg/m^2±3.97 kg/m^2, 中位数病程4.5年; NAFLD合并HBV感染患者37例, 男性18例, 女性19例, 年龄22-78岁, 平均年龄为48.9岁±14.86岁, BMI为26.2 kg/m^2±4.34 kg/m^2, 中位数病程5.1年; 选择同期正常人38例为正常对照组, 男18例, 女20例, 年龄为50.92岁±14.02岁. 3组年龄、性别等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性. 选择HBV感染患者根据乙型肝炎表面抗原阳性和/或HBV DNA阳性确定, 且NAFLD诊断符合中华医学会肝脏病学会的非酒精性脂肪肝肝病诊疗指南(2010年修订版). 排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病、酒精性肝炎、胆道梗阻、妊娠及肝癌、急性心脑血管意外、临床肾病、急性感染、胆道疾病、甲亢以及其他明确病因引起肝功能异常者和肾功能不全者等. 所有受试者抽血前1 wk未服用过相关药物, 全部入组患者均知情同意. 全自动生化分析仪(德国SIEMENS公司, 型号advia2400)、Nycocardreader Ⅱ(BIO-RAD型号: D-10)、全自动化学发光免疫分析仪(德国SIEMENS公司型号: CENTAUR XP).

1.2 方法 所有受试者清晨空腹抽取静脉血5 mL, 室温凝固, 3000 r/min 离心15 min, 收集血清, 使用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)及肾功能; 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG); 采用化学发光法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平; 通过干化学法测定血红蛋白A1c. 每一步严格按照说明书进行. 应用公式计算胰岛素敏感性指数(ISI) = In(1/FPG×FINS). 由专业的影像医师对所有患者进行腹部B超检查.

统计学处理 采用SPSS19.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较用*t*检验, 采用单因素方差分析, α = 0.05为检验水准. *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组肝功能的比较 NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组, TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05); NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于单纯NAFLD组, TP、ALB均低于单纯NAFLD组, 差异均有统计学意义(*P*<0.05)(表1).

2.2 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组血脂比较 NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TC、TG、LDL水平高于健康对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), HDL均低于健康对照组, 差别有统计学意义(*P*<0.05); NAFLD合并HBV感染组TC、TG、LDL水平高于单纯NAFLD组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), HDL水平与单纯NAFLD组相比, 差异无统计学意义(表2).

2.3 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组FPG、INS、ISI的比较 NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组与健康对照组三组FPG比较, 差异无统计学意义; NAFLD合并HBV感染组、单纯NAFLD组FINS均高于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组FINS

相关报道
慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)阳性可能会导致胰岛B细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌更多的“假性胰岛素”, 同时HBV感染导致机体免疫功能紊乱而引起自身免疫性胰岛炎, 导致胰岛素抵抗和B细胞功能障碍.

创新盘点

HBV对胰岛B细胞的影响促使胰岛素抵抗增强是脂肪肝形成的机制之一, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的发展.

表 1 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组肝功能的比较

分组	*n*	TBIL	DBIL	TP	ALB	ALT	AST	GGT
NAFLD合并HBV感染组	37	34.97 ± 3.28[ac]	12.56 ± 1.81[ac]	50.84 ± 3.57[ac]	20.11 ± 3.25[ac]	69.91 ± 17.54[ac]	59.76 ± 14.29[ac]	61.24 ± 13.57[ac]
单纯NAFLD组	39	22.59 ± 2.99[a]	7.01 ± 1.23[a]	59.89 ± 5.21[a]	30.95 ± 4.31[a]	30.98 ± 14.97[a]	35.81 ± 14.96[a]	33.24 ± 10.42[a]
健康对照组	38	10.22 ± 2.87	2.34 ± 1.99	74.72 ± 5.12	39.89 ± 2.85	13.01 ± 12.11	15.36 ± 12.94	22.34 ± 11.35

[a]*P*<0.05 *vs* 健康对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

表 2 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组血脂的比较

分组	*n*	TC	TG	LDL-C	HDL-C
NAFLD合并HBV感染组	37	5.97 ± 1.21[ac]	2.87 ± 1.21[ac]	2.99 ± 1.19[ac]	1.01 ± 0.47[a]
单纯NAFLD组	39	4.86 ± 1.12[a]	1.91 ± 1.18[a]	2.01 ± 0.92[a]	1.22 ± 0.41[a]
健康对照组	38	3.70 ± 1.71	1.01 ± 1.12	1.01 ± 0.93	2.39 ± 0.58

[a]*P*<0.05 *vs* 健康对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇.

表 3 NAFLD合并HBV感染组、NAFLD未合并组与健康对照组FBG、FINS、ISI的比较

分组	*n*	FBG(mmol/L)	FINS(μIU/L)	ISI
NAFLD合并HBV感染组	37	5.91 ± 0.98	23.35 ± 2.41[ac]	−4.99 ± 0.21[ac]
单纯NAFLD组	39	5.72 ± 0.87	15.91 ± 2.32[a]	−4.38 ± 0.32[a]
健康对照组	38	5.42 ± 0.89	8.02 ± 2.51[c]	−3.62 ± 0.19

[a]*P*<0.05 *vs* 健康对照组; [c]*P*<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; HBV: 慢性乙型肝炎; FBG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; ISI: 胰岛素敏感指数.

高于单纯NAFLD组(*P*<0.05); NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组ISI低于正常对照组, 且NAFLD合并HBV感染组低于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

3 讨论

随着社会的发展, CHB和NAFLD 成为目前最为常见的两种慢性肝脏疾病. 我国是一个肝炎大国, 存在大量CHB患者和HBV携带者. 已有研究[8]表明, HBV与脂肪肝的发生密切相关, 近来研究[9,10]发现, HBV感染合并NAFLD的发生率明显升高, 张晓红[11]发现CHB合并NAFLD在国内的发病率已达15%, 增加了肝脏病变和诊断的复杂性. 目前对NAFLD的病理机制尚未清楚, 目前“二次打击学说”被大多数学者普遍所认可, “第一次打击”主要是胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高; “第二次打击”为反应性氧化物增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化[12].

当肝脏出现问题时,常见的肝功能检查指标有TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT、TP、ALB. 当肝细胞损伤时, 会引起TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT的升高伴有TP和ALB不同程度的下降. 本研究结果显示, NAFLD合并HBV感染组和单纯NAFLD组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组,

TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并HBV感染组TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于单纯NAFLD组, TP、ALB均低于单纯NAFLD组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 与王玉泽等[6]研究结果不太一致. HBV感染合并NAFLD患者的肝细胞损伤较单纯NAFLD患者更加严重, 可能是HBV对NAFLD患者的肝细胞具有攻击作用, 加重了其肝脏损伤, 也可能是HBV与NAFLD患者自身的胰岛素抵抗或代谢紊乱相互作用, 协同加重了肝细胞的受损, 从而使得胆红素代谢出现障碍, 使得血清中总胆红素和直接胆红素浓度增高. 肝细胞若受损严重, 位于胞浆内的ALT、GGT和肝细胞线粒体内的AST也被释放入血, 引起血清ALT、AST、GGT水平显著升高, 出现患者的ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组; 肝脏是合成白蛋白、球蛋白的主要场所, 当肝细胞受损时, 肝脏合成蛋白的能力下降, 故会引起患者组TP与ALB水平低于健康对照组, 且合并HBV感染的NAFLD患者肝细胞受损更为严重, 其合成蛋白的水平较单纯NAFLD组更低(P<0.05).

NAFLD发病机制与肝脏代谢障碍密切相关, 他被认为是代谢综合征的一种肝脏表现, 与胰岛素抵抗有关. NAFLD不仅仅应该看做是一种肝脏特异性疾病, 并且他还是全身性疾病的一种早期表现, NAFLD发病常被认为与心血管疾病, 慢性肾脏病、2型糖尿病、肥胖和血脂紊乱有关[1]. NAFLD能够使血脂代谢产生紊乱, 使得两组NAFLD患者的血脂TC、TG、LDL水平均显著高于健康对照组(P<0.05), 而被认为是"血管清道夫"的冠心病保护因子的HDL则低于健康对照组(P<0.05); 而HBV感染机体时, 会使得HBV在肝细胞内复制, 并对肝细胞及身体其他器官组织和免疫系统产生攻击, 使得正常生理功能紊乱, 从而使得血脂代谢紊乱增加, 胰岛素抵抗进一步增加[13], 继而出现NAFLD合并HBV感染组TC、TG、LDL、FINS水平高于单纯NAFLD组.

ISI水平是描述胰岛素抵抗程度的指标, ISI水平越低, 单位胰岛素降血糖的效应越差, 分解糖类的程度越低[14]. 本研究结果显示, 3组患者FPG浓度比较差异无统计学意义, 而单纯NAFLD组与NAFLD合并HBV感染组FINS均明显高于正常对照组, ISI明显低于正常对照组, 提示在FPG水平相似的情况下, NAFLD患者会分泌更多的胰岛素, 而这些胰岛素却不能有效降低血糖, 说明患者体内存在胰岛素抵抗, 从而促进脂肪堆积, 导致脂肪肝的产生. NAFLD合并HBV感染患者的ISI浓度比NAFLD未合并组降低更明显, 说明HBV感染会导致NAFLD患者胰岛素抵抗进一步加重. 有研究[15]显示, HBV阳性可能会导致胰岛B细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌更多的“假性胰岛素”, 同时HBV感染导致机体免疫功能紊乱而引起自身免疫性胰岛炎, 从而诱发产生的两种针对胰岛细胞及其细胞成分的自身免疫抗体即谷氨酸脱羧酶抗体和胰岛细胞抗体, 使B细胞功能受损, B细胞胰岛素信号转导障碍, 胰岛素分泌相对减少, 导致葡萄糖产生增多、利用下降, 同时脂解作用增强, 最终使血糖和血游离脂肪酸轻度升高, 升高的血糖和FFA又会反馈作用于B细胞和外周其他靶组织, 导致更强的胰岛素抵抗和B细胞功能障碍, 形成恶性循环. 由此可见, HBV对胰岛B细胞的影响促使胰岛素抵抗增强是脂肪肝形成的机制之一. 有关学者曾针对CHB合并NAFLD患者的肝脏组织病理研究[16]发现, 并发CHB可能是引起患者肝纤维化程度加重的因素之一. 方红龙等[17]研究发现, CHB合并NAFLD的患者更容易发生肝硬化, 同时肝脏脂肪变可直接影响CHB患者抗病毒治疗的效果[18].

总之, NAFLD和NAFLD合并HBV感染患者均有不同程度的肝细胞损伤, HBV感染可引起NAFLD患者胰岛素抵抗进一步增强, 加重其代谢紊乱, 破坏其机体免疫平衡, HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的与发展.

■应用要点

HBV对NAFLD患者体内胰岛素抵抗的发生起到了一定作用, 从而促进了NAFLD的发展. 因此需要重视NAFLD合并HBV患者的早期抗病毒治疗.

4 参考文献

1 Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4079-4090 [PMID: 27122660 DOI: 10.3748/wjg.v22.i16.4079]

2 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 [PMID: 21623852 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x]

3 Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv*

同行评价

临床资料相对较全, NAFLD合并乙型肝炎患者在胰岛素抵抗方面的研究还较少.

Gastroenterol 2016; 9: 392-407 [PMID: 27134667 DOI: 10.1177/1756283X16638830]
4 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023 [PMID: 22488764 DOI: 10.1002/hep.25762]
5 Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690 [PMID: 24042449 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.171]
6 王玉泽, 张海丛, 张冬, 戴二黑, 杨莉. 乙型肝炎病毒对非酒精性脂肪肝患者肝功能及血清中成纤维细胞生长因子21的影响. 解放军医药杂志 2016; 28: 62-65
7 Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, Theocharis GJ, Labropoulou-Karatza C. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 233-237 [PMID: 16462535]
8 江宇泳, 叶永安, 刘遥. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝的临床特征. 中国临床医生杂志 2015; 43: 32-35
9 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761 [PMID: 16968800 DOI: 10.1210/jc.2006-0587]
10 包政权, 张侠, 李丁有. 非酒精性脂肪性肝病的综合治疗分析. 中国全科医学 2011; 14: 2242-2245
11 张晓红. 肝功与血脂血清学指标水平检验在脂肪肝诊断中的应用分析. 中外医学研究 2015; 13: 56-58
12 Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197-209 [PMID: 15925010 DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.01.003]
13 马晓洁, 应丽美, 陈颖基, 朱葛丽, 王磊, 施军平. 外周血中性粒细胞计数在鉴别慢性乙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病肝损伤中的应用价值. 中华实验和临床病毒学杂志 2015; 29: 136-138
14 李建梅, 王炜. 胰岛素抵抗对肝源性糖尿病发病的影响. 疑难病杂志 2013; 12: 61-62
15 段力园, 刘晨曦, 赵静, 宋光耀. 胰岛素抵抗状态下脂代谢和炎性反应相互关系研究进展. 解放军医药杂志 2014; 27: 101-106
16 李知玉, 何清, 敖飞健, 唐奇远, 黄珊, 唐蔚, 张斌, 梁艳华. 79例ALT正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2011; 5: 465-469
17 方红龙, 吴金明, 张雪琴, 江宏峰, 刘扬, 吴利敏, 金颖. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙肝患者肝脏炎症及纤维化程度的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 121-123
18 张忠东, 刘惠敏, 施军平, 娄国强. 脂肪肝与慢性乙型肝炎关系临床分析. 中国医刊 2009; 44: 41-42

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3529

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3529-3532
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响

宋 健, 李 静, 郑 惠

宋健, 中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中宁县 755100

李静, 郑惠, 中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中宁县 755100

宋健, 副主任护师, 主要从事消毒供应、医院感染方面工作.

作者贡献分布: 研究过程、试剂提供和数据分析由宋健与李静完成; 本论文写作由宋健完成.

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 中宁县人民医院消毒供应中心.
songjian88123@sina.com
电话: 0953-5021456

收稿日期: 2016-06-28
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-18

Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases

Jian Song, Jing Li, Hui Zheng

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jing Li, Hui Zheng, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Associate Chief Nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Xiancheng South Street, Zhongning 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. songjian88123@sina.com

Received: 2016-06-28
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To explore the clinical effect of quality control circle activity in the prevention of hospital infection in patients with gastrointestinal diseases, in order to provide a reference for the prevention of hospital infection in patients with gastrointestinal diseases.

METHODS: One thousand patients treated at Zhongning County People's Hospital from January 2013 to December 2015 were randomized into either a control group or a study group. The control group received conventional nursing care, and the study group received new type nursing care through quality care circle activity. Clinical effects were compared between the two groups.

RESULTS: The nosocomial infection rate was significantly lower in the study group than in the control group (1.4% *vs* 3.6%, $P < 0.05$). The rate of satisfaction with nursing care was significantly higher in the study group than in the control group (96.0% *vs* 72.0%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Implementation of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases can prevent the occurrence of hospital infections and improve patient satisfaction.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroenterology; Quality control circle; Hospital infection

Song J, Li J, Zheng H. Clinical effects of quality control circle activity in patients with gastrointestinal diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3529-3532

背景资料
消化内科中疾病类型相对比较多, 患者的消化系统常常受到严重的影响, 导致其营养摄入不足, 使得机体的免疫力大大降低, 很容易并发其他疾病, 最终出现医院感染的情况. 因此, 加强消化内科患者的护理与干预在预防感染方面有重要的作用.

同行评议者
成杰, 副主任护师, 河北联合大学附属医院神经外科; 王庆华, 副教授, 山东省滨州医学院护理学院

研发前沿
医院感染问题一直以来是临床工作中关注的重点, 加强对消化内科患者的护理管理干预和提高临床护理工作质量有着重要的作用, 品管圈活动在整个护理管理工作中发挥着重要的优越性.

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3529.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3529

摘要

目的: 探讨品管圈活动在预防消化内科患者医院感染的临床效果, 为预防消化内科患者医院感染提供参考依据.

方法: 收集2013-01/2015-12宁夏中宁县人民医院消化内科住院的1000例患者为研究对象, 依据随机对照表法分为研究组与对照组, 对照组常规方法护理, 研究组在常规护理方法实施品管圈活动, 对两组实施效果观察.

结果: 研究组患者发生医院感染率低于对照组(1.4% *vs* 3.6%), 组间数据差异有统计学意义(P<0.05);研究组患者临床护理满意度高于对照组(96.0% *vs* 72.0%), 组间数据差异有统计学意义(P<0.05).

结论: 消化内科住院患者实施品管圈活动可以预防医院感染, 并提高患者临床护理满意度, 值得临床中应用推广.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化内科; 品管圈; 医院感染

核心提示: 品管圈活动的实施可以充分的发挥护理工作人员的主观能动性, 使其能够充分发挥护理优势, 极大的降低患者医院感染的情况. 同时, 对提高患者临床护理满意度也有显著的优越性.

宋健, 李静, 郑惠. 新型的护理管理方法对消化内科患者治疗结果期望的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3529-3532 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3529.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3529

相关报道
临床中对于医院感染的问题已经有较多的报道, 认为影响医院感染的因素也相对比较多, 而护理管理工作在医院控制感染中起到关键性的作用. 此次研究也重点对消化内科患者患者的护理管理工作进行分析, 运用品管圈活动进行分析, 旨在降低医院感染.

0 引言

消化内科是医院中重要科室之一, 经常会有不同类型的疾病发生, 主要表现有胃炎、胃癌和直肠癌以及肝硬化与十二指肠溃疡等疾病, 严重的对患者消化系统造成影响, 使得患者营养吸收能力大大降低, 最终导致其他疾病的发生. 临床中加强消化内科住院患者的针对性护理, 可以更好的促进其消化系统的恢复, 并提高机体的免疫力, 从而促进消化系统功能恢复[1]. 品管圈活动是临床中一种新型的管理方法, 主要是小组成员组成团体, 集思广益, 并且按照一定的程序进行解决问题, 从而提高临床工作质量[2,3]. 因此, 本次研究重点探讨品管圈活动在消化内科患者中的应用, 并分析其预防医院感染的作用, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集医院2013-01/2015-12间1000例消化内科住院患者作为研究对象, 且患者均知情同意, 医院伦理委员会审核批准. 将其按照随机数字表法进行分为研究与对照两组, 各500例. 性别、年龄和消化内科疾病类型方面的临床资料两组比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

1.2 方法 两组患者均常规护理方法处理, 包括治疗前准备、心理护理和饮食护理, 均进行消化内科住院患者的常规处理. 研究组患者在常规护理基础上实施品管圈活动, 具体的方法如下.

1.2.1 建立品管圈活动小组: 选取消化内科的医师和护士长以及责任护士进行建立品管圈活动小组, 护士长担任组长, 责任护士担任组员. 然后, 运用品管圈的管理工作, 制定“降低医院感染”作为此次的目标, 然后依据目标进行制定计划表[4].

1.2.2 现状调查与因素分析: 临床中依据医院消化道感染的临床资料进行分析, 巧妙的运用关联图综合分析, 总结出影响医院感染的因素. 具体的因素体现在以下几个方面[5]: (1)护理人员自身的卫生保护意识不强, 且缺乏对消化内科相关疾病的认识; (2)护理人员未对住院患者进行系统地健康宣教, 且未有对患者进行针对性的护理干预措施; (3)患者长期的服用抗生素药物; (4)患者对消化内科疾病的了解并不充足. 品管圈活动小组应召开讨论会, 运用头脑风暴方法进行绘制鱼骨头进行分析, 并依据其进行制定具体的干预措施.

1.2.3 具体的干预措施: 临床中依据相关因素进行制定针对性的干预措施, 具体的如下[6]: (1)加强知识的培训. 临床中应加强护理人员对医院感染相关知识的学习与培训, 并组织护理人员进行深刻的学习消毒隔离的相关知识, 提高其自身的防护措施, 认真的落实好工作中的消毒隔离. 同时, 加强患者对消化内科相关疾病

表 1 研究与对照两组患者临床资料对比

临床资料	研究组	对照组	χ^2/t值	P值
性别(男/女)	18/182	322/178	0.238	>0.05
年龄(岁)	51.4±4.7	50.8±5.1	0.317	>0.05
疾病类型			0.195	>0.05
消化系肿瘤	134	131		
肝硬化	118	120		
胃炎	88	85		
胰腺炎	84	83		
消化道出血	76	81		

表 2 研究与对照两组患者临床护理满意度对比 (n = 500)

分组	非常满意	较满意	满意	不满意	满意度(%)
研究组	263	150	67	20	480(96.0)
对照组	180	120	60	140	360(72.0)
χ^2值					7.216
P值					<0.05

知识的学习, 且整个学习应具有针对性; (2)加强健康宣教. 临床护理人员应依据患者的身体状况和文化程度对患者进行健康知识的宣教, 充分的运用护理学知识对患者进行全面的健康指导, 使其充分的对疾病有深入的了解, 更好的配合治疗; (3)合理临床用药指导. 护理人员加强患者临床用药的指导, 且准确的进行选择抗生素, 避免临床中乱用. 同时, 加强临床用药的监督, 及时的依据患者治疗情况进行选择抗生素, 避免药物耐性的发生.

1.2.4 评价指标: (1)医院感染发生率; (2)临床护理满意度(依据医院临床护理满意度调查量表进行评估, 分值为0-100分[7]. 非常满意: 评分在90分以上; 较满意: 评分在80-89分, 满意: 评分在60-79分之间; 不满意: 评分不足60分. 临床护理满意度为非常满意、较满意和满意的比例之和);

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理, 计量数据以mean±SD表示, *t*检验, 计数资料(%)表示, χ^2检验, *P*<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者医院感染发生率对比 研究组患者发生医院感染率1.4%(7/500), 对照组患者发生医院感染率3.6%(18/500), 研究组明显低于对照组, 组间数据差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.2 两组患者临床护理满意度对比 研究组患者临床护理满意度96.0%, 对照组72.0%, 研究组明显高于对照组, 组间数据差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

医院感染是临床中常见的疾病, 对患者的康复具有重要的影响, 甚至会导致医疗资源浪费, 也是临床中关注的重点. 医院感染的发生与多种因素有关, 加强对住院患者的针对性护理可以有效预防医院感染[8]. 消化内科是临床中重要科室之一, 且患者疾病种类相对比较多, 加之各种因素的影响, 使得消化内科患者医院感染的几率增加, 严重的影响患者的身体康复与生活质量[9,10]. 因此, 加强消化内科患者护理管理具有重要的作用.

品管圈活动是临床中一种新型的品管形式, 主要是应用在提高临床工作质量与效率方面, 应用价值高[11]. 通过此次的临床研究分析, 临床中对于消化内科患者实施品管圈活动可以降低医院感染, 并进一步提高患者临床护理满意度. 品管圈活动的实施与传统的管理模式并不相同, 主要是共同的进行发现问题和解决问题, 从而极大地提高了护理人员的主观能动性, 最终使得护理人员个人价值得到极大的提升, 进一步强化其团队合作能力[12,13]. 同时, 品

创新盘点
本次研究有效地运用品管圈活动对消化内科患者进行护理管理, 巧妙的发挥护理人员工作的积极性, 提高护理人员临床工作的满意度. 同时, 品管圈活动的实施并进一步降低医院感染.

应用要点
本次研究重点对医护人员加强品管圈活动的实施, 并显著的降低住院患者医院感染的情况发生. 同时, 品管圈活动的实施还可以极大地提高护理人员护理工作的满意度, 是一种比较有效的临床护理管理方法, 应用价值比较高.

名词解释

品管圈: 由相同、相近或互补之工作场所的人们自动自发组成数人一圈的小圈团体, 全体合作、集思广益, 按照一定的活动程序来解决工作现场、管理、文化等方面所发生的问题及课题, 是一种比较活泼的品管形式.

管圈活动的实施可以充分的让护理人员进行参与其中, 更准确的进行了解患者住院过程中存在的问题, 并有效地运用护理学方法对患者进行施护, 极大的避免医院感染的情况发生[14]. 临床数据也显示, 研究组患者医院感染率1.4%, 显著低于对照组的3.6%. 这一说明进一步说明, 品管圈活动在降低医院感染方面的优越性. 另外, 临床数据还显示, 研究组患者临床护理满意度达到了96.0%, 对照组72.0%, 差异有统计学意义. 由此说明, 品管圈活动的实施可以进一步提高患者临床护理满意度. 其中, 品管圈活动实施, 可以更好的激发护理人员进行发散思维, 发掘问题和改善问题, 使得临床护理工作更加科学化和规范化, 护理人员能够愉快的进行对患者进行施护. 同时, 护理人员的思想品质也得到极大的提升, 达到相互理解和相互帮助, 提高团队的凝聚力, 可以为患者提供更优质的护理, 从而极大地提高了患者临床护理满意度. 临床相关研究也显示, 品管圈活动的实施可以充分的调动护理人员的工作积极性, 为患者提供针对性的护理服务, 从而提高其临床护理工作的满意度[15].

总之, 消化内科住院患者实施品管圈活动可以预防医院感染, 并提高患者临床护理满意度, 值得临床中应用.

同行评价

本文研究重点探讨品管圈活动在消化内科患者中的应用, 并分析其预防医院感染的作用.

4 参考文献

1 刘庆兰, 郑文龙. 品管圈活动在手术室院内感染控制中的应用. 中华现代护理杂志 2014; 20: 2404-2407
2 肖许蓉, 钱桂春. 品管圈在降低儿科医院感染中的应用及伦理学探讨. 中国医学伦理学 2014; 27: 206-208
3 黄华, 龙兰兰. 品管圈活动在降低感染科陪护率中的应用. 中国护理管理 2013; 13: 75-77
4 陈玉红, 周培萱, 庄小琴, 张小如, 林玉勤. 品管圈对手术室医院感染的预防控制效果研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 5005-5007
5 石秀菊, 陈德花, 马芳芳, 步利, 帅媛媛. 品管圈对预防消化内科患者医院感染的效果评价. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 2393-2395
6 孙春燕. 应用品管圈活动对提升医院感染管理工作质量的探讨. 中国消毒学杂志 2015; 32: 1207-1208, 1212
7 孙琳. 品管圈活动在降低ICU医院感染发生率中的效果分析. 吉林医学 2015; 36: 1239-1239
8 李欣影, 钟慧婷, 严彩丽. 品管圈在落实ICU多药耐药菌感染隔离措施中的应用. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3341-3343
9 韩建敏, 王桂荣, 刘秀英, 王启梅, 蔡璐. 品管圈对降低经外周置入中心静脉导管置管患者感染的效果研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 218-220
10 万艳春, 曹静, 刘影, 肖瑾, 韩菊红, 王君华. 品管圈在医院感染管理中的应用. 中华医学教育探索杂志 2015; 14: 99-103
11 朱光竹, 曾令俞. 品管圈活动对于降低中心静脉导管相关性感染发生率的价值探讨. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2015; 15: 24-25
12 祁兆萍. 品质管理圈在ICU医院感染管理中的应用. 中国消毒学杂志 2015; 32: 511-512
13 李月婵, 陶红梅, 钟劲, 黄丽娟. 品管圈活动对优化病房环境降低术后感染率的效果分析. 中国实用护理杂志 2014; 30: 235-236
14 Tuong B, Gardiner I. Development of a novel breast MRI phantom for quality control. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: W511-W515 [PMID: 23971483 DOI: 10.2214/AJR.12.9571]
15 Zhang H, Wang L, Cai Y, Ye R, Lin J, Jiang D. Application of a Quality Control Circle to Reduce the Wait Times between Continuous Surgeries. *Eye Sci* 2015; 30: 60-62 [PMID: 26902062]

编辑: 马亚娟 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i23.3533

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): 3533-3536
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英

张英福, 赵振峰, 齐红兵, 保定市第一中心医院内镜室 河北省保定市 071000

李志红, 郭淑芹, 朱春英, 保定市第一中心医院内分泌二科 河北省保定市 071000

张英福, 住院医师, 主要从事消化系统疾病内镜诊治的研究.

作者贡献分布: 张英福与朱春英共同负责数据分析与论文写作; 赵振峰与齐红兵参与试剂的提供; 李志红与郭淑芹参与研究过程.

通讯作者: 朱春英, 主治医师, 071000, 河北省保定市长城北大街320号, 保定市第一中心医院内分泌二科.
330285349@qq.com
电话: 0312-3389127

收稿日期: 2016-06-06
修回日期: 2016-07-14
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-18

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver

Ying-Fu Zhang, Zhen-Feng Zhao, Zhi-Hong Li, Hong-Bing Qi, Shu-Qin Guo, Chun-Ying Zhu

Ying-Fu Zhang, Zhen-Feng Zhao, Hong-Bing Qi, Department of Digestive Endoscopy, the First Central Hospital of Baoding City, Baoding 071000, Hebei Province, China

Zhi-Hong Li, Shu-Qin Guo, Chun-Ying Zhu, Department of Endocrinology, the First Central Hospital of Baoding City, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Chun-Ying Zhu, Attending Physician, Department of Endocrinology, the First Central Hospital of Baoding City, 320 Chengbei Street, Baoding 071000, Hebei Province, China. 330285349@qq.com

Received: 2016-06-06
Revised: 2016-07-14
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and diabetic fatty liver.

METHODS: One hundred and thirty-one patients with type 2 diabetes who underwent gastric mucosa biopsy staining to determine *H. pylori* infection were divided into an *H. pylori* positive group (n = 62) and an *H. pylori* negative group (n = 69). All patients underwent abdominal color Doppler examination. Blood lipids, serum c-peptide, fasting glucose, serum insulin, homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMR-IR), and body mass index (BMI) were also measured.

RESULTS: In the *H. pylori* positive group, the detection rate of diabetic fatty liver was 71.0% (44/62), which was significantly higher than that in the *H. pylori* negative group [50.7% (35/69); P < 0.05]. In the *H. pylori* positive group, triglycerides and HOMR-IR were significantly higher, but serum c-peptide was significantly lower than those in the *H. pylori* negative group (P < 0.05). Cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), and BMI had no significant differences between the two groups.

CONCLUSION: In patients with diabetic fatty liver, *H. pylori* infection rate is higher. *H. pylori* infection aggravates sugar-lipid metabolic disorder and increases insulin resistance and fatty liver in diabetics. Anti-*H.*

背景资料
糖尿病性脂肪肝的发生与糖尿病患者的高脂血症、高血糖、高胰岛素血症、肥胖等密切相关, 国内外研究中发现在非酒精性脂肪肝的糖代谢异常患者更容易合并幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染.

同行评议者
邸阜生, 主任医师, 天津市第三中心医院内分泌科; 刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所

研发前沿
糖尿病性脂肪肝易合并*H. pylori*感染, *H. pylori*感染与胰岛素抵抗有关, 影响糖尿病或脂肪肝的糖脂代谢, 有研究提示根除*H. pylori*感染可减轻胰岛素抵抗, 或许根治*H. pylori*在一定程度可以缓解糖尿病代谢异常, 改善脂肪肝程度.

pylori treatment may alleviate or reduce the occurrence and development of diabetic fatty liver.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; Infection; Fatty liver disease

Zhang YF, Zhao ZF, Li ZH. Qi HB, Guo SQ, Zhu CY. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetic fatty liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(23): 3533-3536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3533.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3533

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与糖尿病性脂肪肝的关系, 为临床诊治提供依据.

方法: 131例2型糖尿病患者行胃黏膜组织切片染色确定*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组62例, *H. pylori*阴性组69例, 行腹部彩超检查和血脂、血清C肽、空腹血糖、空腹胰岛素, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR)及体质量指数(body mass index, BMI).

结果: *H. pylori*阳性组的糖尿病性脂肪肝发生率71.0%(44/62), *H. pylori*阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%(35/69), 差异有统计学意义(P<0.05); *H. pylori*阳性组甘油三酯、HOMR-IR均明显高于*H. pylori*阴性组, 血清C肽低于*H. pylori*阴性组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 而胆固醇及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、BMI在两组间均无统计学差异(P>0.05).

结论: 糖尿病性脂肪肝患者中*H. pylori*感染率高, 高*H. pylori*感染加重糖尿病性糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 加重脂肪肝进展, 或许积极抗*H. pylori*治疗, 有利于缓解或减少糖尿病性脂肪肝的发生、发展.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 幽门螺杆菌; 感染; 脂肪肝

相关报道
国内外对糖尿病性脂肪肝合并*H. pylori*的感染相对较少, 但也有部分文献提出*H. pylori*影响糖尿病或脂肪肝的糖脂代谢, 具体内容可参阅本文参考文献.

核心提示: 糖尿病性脂肪肝患者中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高, 高*H. pylori*感染加重糖尿病性糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 加重脂肪肝进展. 2型糖尿病合并脂肪肝患者, 勿忘检测*H. pylori*.

张英福, 赵振峰, 李志红, 齐红兵, 郭淑芹, 朱春英. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病性脂肪肝的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(23): 3533-3536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i23/3533.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i23.3533

0 引言

近年来幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病的关系日益受到重视. 糖尿病性脂肪肝是指糖尿病患者体内由于胰岛素分泌不足或相对缺乏而引发肝脏的脂代谢紊乱, 不包括肝脏自身病变引起肝脏对糖的利用减少或释放增加引发的脂肪肝. 为了明确*H. pylori*感染与糖尿病性脂肪肝的关系, 我们进行如下研究.

1 材料和方法

1.1 材料 选择保定市第一中心医院2013-01/2015-12住院的存在慢性上腹部不适症状的2型糖尿病患者131例, 男性68例, 女性63例, 平均年龄57.01岁±9.75岁, 糖化血红蛋白8.38%±1.96%, *H. pylori*阳性组62例, *H. pylori*阴性组69例. 排除药物性肝损伤、酒精性脂肪肝及其他肝脏疾病、排除继发性糖尿病及严重心脑血管疾病、严重肾脏疾病等患者.

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*检测: 将131例2型糖尿病患者通过胃镜取胃黏膜病变组织, 行胃黏膜组织切片染色检测有无*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组与*H. pylori*阴性组.

1.2.2 脂肪肝检测: 应用彩色多普勒依据中华医学会脂肪肝诊断标准诊断[1].

1.2.3 相关指标检测: 应用生化自动分析仪检测甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、空腹血糖、空腹胰岛素, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR) = (空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5. 依据身

表 1 两组代谢指标的比较

指标	*H. pylori*阳性组	*H. pylori*阴性组	*P*值
甘油三酯(mmol/L)	2.42 ± 2.21	2.08 ± 1.50	0.000
胆固醇(mmol/L)	5.59 ± 1.87	5.69 ± 1.63	0.827
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.92 ± 0.87	3.02 ± 1.03	0.139
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.13 ± 0.26	1.11 ± 0.21	0.548
血清C肽(μg/mL)	2.95 ± 1.16	3.05 ± 1.58	0.004
HOMR-IR	80.63 ± 79.57	19.43 ± 20.43	0.000
BMI(kg/m^2)	26.76 ± 3.47	25.87 ± 3.34	0.153

H. pylori: 幽门螺杆菌; HOMR-IR: 胰岛素抵抗指数; BMI: 体质量指数.

高、体质量计算体质量指数(body mass index, BMI) = 体质量(kg)/身高(m^2).

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较用*t*检验, 计数资料比较采用χ^2检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组脂肪肝发生率比较 2型糖尿病患者中共有79例患有脂肪肝, 总患病率为60.3%(79/131). 其中*H. pylori*阳性组糖尿病性脂肪肝发生率71.0%(44/62), *H. pylori*阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%(35/69), 两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05).

2.2 两组代谢指标的比较 *H. pylori*阳性组甘油三酯、HOMR-IR均明显高于*H. pylori*阴性组(*P*<0.01), 血清C肽低于*H. pylori*阴性组(*P*<0.01), 而胆固醇及LDL、HDL、BMI在两组间均未见明显差异(表1).

3 讨论

脂肪肝在糖尿病患者中较为普遍, 国外[2]调查了939例2型糖尿病患者脂肪肝发生率达56.9%, 非酒精性脂肪肝达42.6%, 国内2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝比例在21%-78%. 在王成建等[3]研究中发现在非酒精性脂肪肝患者中糖耐量异常者更加容易合并*H. pylori*, 且肝功能损伤也更加明显. 本研究发现, 糖尿病性脂肪肝发病率60.3%, 糖尿病性脂肪肝的发生与糖尿病患者的高脂血症、高血糖、高胰岛素血症、肥胖等密切相关, 但具体发病机制尚未完全明了.

在Zhou等[4]研究中显示糖尿病患者*H. pylori*感染率是非糖尿病患者的1.3倍. *H. pylori*感染可导致慢性炎症, 促进糖基化终末产物形成, 从而产生细胞因子和血管活性物质(如白介素、肿瘤坏死因子、白三烯等), 增加肿瘤坏死因子的激活和释放, 提高白细胞介素水平, 导致脂代谢紊乱, 脂代谢紊乱又进一步加重胰岛素抵抗, 因此有学者认为*H. pylori*感染可能是引起脂肪肝发生的危险因素之一[5]. 国外有研究发现*H. pylori*感染与脂肪肝相关, Polyzos等[6]研究发现与对照组相比, 非酒精性脂肪性肝患者*H. pylori*感染率更高, 并且张炜等[7]发现非酒精性脂肪性肝患者糖代谢异常的发生率高达53.4%. 本研究发现在2型糖尿病*H. pylori*阳性组中脂肪肝发病率较高约为71.0%, 而*H. pylori*阴性组糖尿病性脂肪肝发生率50.7%, 提示*H. pylori*感染可促进或加重糖尿病脂肪肝的发生与发展.

我们发现在2型糖尿病*H. pylori*阳性组中甘油三酯、HOMR-IR均明显高于*H. pylori*阴性组, 血清C肽低于*H. pylori*阴性组, 但是在两组间未发现胆固醇及LDL、HDL、BMI之间统计学差异, 提示*H. pylori*感染影响甘油三酯代谢并加重胰岛素抵抗, 而二者又是糖尿病和脂肪肝发病的共同基础. 大量资料表明糖尿病患者血脂谱明显高于非糖尿病者, 在本组资料中*H. pylori*感染后仅见甘油三酯高于无*H. pylori*感染者, 可能与脂肪肝中主要是甘油三酯为主储存在肝细胞内长期大量蓄积有关. 该两组中BMI未发现统计学差异, 有资料表明在BMI并不高者, 腹围增高是脂肪肝的独立危险性预测因素, 由此可见腹型肥胖更易出现脂肪肝. 一般认为HOMR-IR>2.69时存在胰岛素抵抗, 该研究中无论有无*H. pylori*感染, 胰岛素抵

创新盘点

糖尿病性脂肪肝患者中*H. pylori*感染率高, *H. pylori*阳性组甘油三酯、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMR-IR)均明显高于*H. pylori*阴性组, 血清C肽低于*H. pylori*阴性组, 差异均有统计学意义, 而胆固醇及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、体质量指数(body mass index, BMI)在两组间均无统计学差异.

应用要点

该文章可见到*H. pylori*对糖尿病性脂肪肝糖脂代谢的影响, 但是并未观察抗*H. pylori*治疗后糖脂代谢的改善情况, 希望在将来的试验中进一步观察*H. pylori*治疗后对糖尿病或/合并脂肪肝代谢情况, 以及抗*H. pylori*治疗后对糖尿病并发症缓解情况, 以便在将来能知道临床治疗, 改善糖尿病或脂肪肝患者的预后.

抗指数均较高, *H. pylori*阳性组中升高更明显, 然而血清C肽水平较*H. pylori*阴性组低, 说明*H. pylori*阳性的糖尿病患者胰岛功能更差、胰岛素抵抗更明显, 其可能是*H. pylori*阳性的糖尿病患者易合并脂肪肝的原因之一.

胰岛素抵抗时, 肝内生成的甘油三酯增多, 而甘油三酯转化及转运减少, 使甘油三酯在肝脏内沉积形成肝脏脂肪变性. 脂肪在肝内沉积后可以减少肝脏对胰岛素的清除率, 同时促进胰岛细胞分泌胰岛素, 从而加重胰岛素抵抗, 形成恶性循环, 同时也是导致糖脂等代谢紊乱的基础. 而糖尿病患者感染*H. pylori*, 加重了胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱, 据文献报道, *H. pylori*感染与胰岛素抵抗有关, 根除*H. pylori*感染可减轻胰岛素抵抗[8], 或许根治*H. pylori*在一定程度可以缓解糖尿病代谢异常, 改善脂肪肝程度, 目前对于治疗脂肪肝仍无特定治疗方案, 认为控制饮食和增加运动是治疗脂肪肝的基础措施[9], 包括通过专业的健康教育宣教来就纠正不良生活方式, 合理控制体质量, Musso等[10]发现BMI下降3%-5%以上可以减轻脂肪肝, BMI下降10%能有效改善肝脏炎症及坏死程度, 但是临床有过半数患者无法达到这个减肥目标, 药物治疗则是其中非常重要的辅助手段, 考虑糖尿病患者存在糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗, 治疗可给予胰岛素增敏剂、调脂药、减肥药、保肝抗炎药等.

总之, 合并*H. pylori*感染的2型糖尿病患者脂肪肝发病率更高, 在积极预防和治疗脂肪肝的同时, 勿忘检测*H. pylori*, 及时有效根治*H. pylori*, 或许可以指导糖尿病性脂肪肝的预防、控制及优化治疗.

名词解释

糖尿病性脂肪肝: 是指糖尿病患者体内由于胰岛素分泌不足或相对缺乏而引发肝脏的脂代谢紊乱, 不包括肝脏自身病变引起肝脏对糖的利用减少或释放增加引发的脂肪肝.

同行评价

本研究提出*H. pylori*感染与糖尿病患者代谢表型之间的存在相关性, 提示*H. pylori*感染可能影响胃肠道相关因子分泌, 从而影响糖脂代谢调控, 思路较新颖.

4 参考文献

1 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166

2 Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, Frier BM, Van Look LA, Johnston GI, Reynolds RM, Strachan MW. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-1144 [PMID: 21478462 DOI: 10.2337/dc10-2229]

3 王成建, 田安国, 张炜. 非酒精性脂肪性肝糖代谢异常与幽门螺杆菌感染关系研究. 现代养生 2015; (5): 78-79

4 Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]

5 彭虹, 叶有强, 陶红梅, 袁君君, 赖人旭. 幽门螺杆菌感染与脂肪肝关系的探讨. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 4409-4410

6 Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126 [PMID: 22841522 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.007]

7 张炜, 范钰, 朱丽群, 程兆明. 非酒精性脂肪肝患者糖代谢异常与超敏C反应蛋白的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 319-321

8 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88 [PMID: 21435084 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x]

9 Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med* 2011; 9: 70 [PMID: 21645344 DOI: 10.1186/1741-7015-9-70]

10 Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104 [PMID: 20578268 DOI: 10.1002/hep.23623]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月18日; 24(23): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

程斌 教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

符兆英 教授
延安大学分子生物学和免疫学研究所

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾国利 副主任医师
中国人民解放军空军总医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

康春博 副主任医师
航天中心医院

李宁 主任医师
中国人民解放军南京军区南京总医院(金陵医院)普通外科

李子禹 教授
北京大学肿瘤医院肿瘤外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

刘旭东 副主任医师
广西中医学院附属瑞康医院肝病科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

曲春枫 教授
中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室

沈志勇 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

隋红 副教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化道肿瘤内科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

涂相林 主任医师
中山大学附属第一医院

王富春 教授
长春中医药大学

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张永生 副研究员
浙江中医药大学药学院

张卓 副教授
沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 8 月 28 日　第 24 卷　第 24 期　(Volume 24 Number 24)



24 | 2016

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年八月二十八日　第二十四卷　第二十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授
吕小平教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉教授
沈琳主任医师
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建副教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静研究员
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣主任医师
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟副主任医师
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
荚卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
.
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新 教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长淼教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学
陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任中医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根副研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福研究员
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤副研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赫宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副主任护师
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣主任护师
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红副主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年8月28日 第24卷 第24期 (总第536期)

述评

3537 肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军

3543 基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义

吴成亚, 冯颖, 李杰

3550 针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考

邓雪, 任路

3556 左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰

3564 国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明

基础研究

3570 精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K-AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎韡, 马清涌, 刘德纯, 李三强

3580 雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响

赵林, 吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进

临床研究

3587 食管癌切除术后围术期死亡危险因素的分析及预测模型的建立

图尔霍•麦图松, 张昌明, 朱辉

文献综述

3598 β2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛

研究快报

3607 胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋

临床经验

3612 经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁笑, 刘虎

3618 口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效

耿光庆

3622 慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳

3629 驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素

许玉玲, 顾小红, 戴若以

3635 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化

颜展, 陈飞群

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知

I　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3542 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3549 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3569 《世界华人消化杂志》栏目设置
3579 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3586 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3597 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3606 《世界华人消化杂志》正文要求
3628 《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》主编, 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科. 全国重肝与人工肝学组全国委员, 西安医学会肝病专业委员会主任委员, 世界华人消化杂志等13种国内外核心期刊编委. 担任住院医师规范化教材《感染病学》副主编. 目前主持完成国家自然科学基金3项. 主要从事病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的基础与临床研究. 发表学术论文100余篇, 发表SCI收录论文40篇. 2014年获陕西省科技成果一等奖. 主编专著3部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-08-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-59080035
手机: 13901166126
传真: 010-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 24 August 28, 2016

EDITORIAL

3537 Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury

Zheng QF, Li JS, Bai L, Zheng SJ

3543 Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevetion from the perspective of TCM physical constitution theory

Wu CY, Feng Y, Li J

3550 Acupuncture for treatment of gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect

Deng X, Ren L

3556 Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer

Yang Q, Kong XX, Ding KF

3564 Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries

Wei J, Song Y, Li P, Zhang ST, JM

BASIC RESEARCH

3570 Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway

Liu JB, Lei LL, Yang YH, Li W, Ma QY, Liu DC, Li SQ

3580 Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells

Zhao L, Wu P, Zhang PG, Xie DZ, Gao G, Zhou NJ

CLINICAL RESEARCH

3587 Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model

Turghun Mattursun, Zhang CM, Zhu H

REVIEW

3598 Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma

Wang F, Wang FM, Lv HM, Han T

RAPID COMMUNICATION

3607 Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats

Zhu XW, Lu WC, Pan GD

CLINICAL PRACTICE

3612 Value of transabdominal ultrasoud in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Ding BC, Xu AM, Ye ZQ, Han WX, Wei ZJ, Chen ZM, Yuan X, Liu H

3618 Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus

Geng GQ

3622 Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation

Wu P, Yu T, Sheng HY, Lin L

3629 Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing

Xu YL, Gu XH, Dai RY

3635 Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Yan Z, Chen FQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 24 August 28, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infection, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3537

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3537-3542
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展

郑庆芬, 李建生, 白 丽, 郑素军

郑庆芬, 李建生, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

白丽, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心 北京市 100069

郑素军, 教授, 主任医师, 主要从事肝病相关的临床与基础研究.

基金项目: 北京市科学技术委员会基金资助项目, Nos. Z131107002213019, Z151100004015066.

作者贡献分布: 此文章由郑庆芬与李建生完成写作; 由白丽与郑素军指导修改.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心. zhengsujun003@126.com
电话: 010-63291007

收稿日期: 2016-04-23
修回日期: 2016-05-11
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Li Bai, Su-Jun Zheng

Qing-Fen Zheng, Jian-Sheng Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Li Bai, Su-Jun Zheng, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, Nos. Z131107002213019 and Z151100004015066.

Correspondence to: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Youwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com

Received: 2016-04-23
Revised: 2016-05-11
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

Liver fibrosis is the excessive accumulation of extracellular matrix proteins in liver tissue. Liver fibrosis as the characteristic change of chronic liver injury has the potential to develop into liver cirrhosis, liver failure and hepatic carcinoma, and is considered a devastating pathologic process. However, recent studies demonstrate that liver fibrosis is not only reversible, but also can protect the liver from acute injury. Currently, the mechanisms of hepatoprotective effect of liver fibrosis have become a hot research area, which include promoted regeneration of the remaining normal liver cells and apoptotic resistance. In the present article, we will review the hepatoprotective effect of liver fibrosis and the underlying molecular mechanisms, aiming to provide a theoretical basis for understanding the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure and provide new therapeutic targets for this disease.

Key Words: Liver fibrosis; Tolerance; Acute liver injury

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Zheng QF, Li JS, Bai L, Zheng SJ. Protective effect of liver fibrosis against acute liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3537-3542 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537

■背景资料
急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高, 而发生于肝纤维化/肝硬化基础上的慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的肝损伤相对较轻, 疾病进展相对缓慢, 这一有趣的现象提示大家, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强, 目前临床和基础实验均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用.

■同行评议者
党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

摘要

肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 是各种慢性肝损伤的特征性改变, 有发展成肝硬化、肝衰竭以及肝癌的潜在可能性, 因此被广泛认为是破坏性的病理学过程. 然而, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且肝纤维化存在对肝脏损伤的保护作用. 目前肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点, 其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗. 我们就目前肝纤维化损伤耐受现象及其分子机制研究做一述评, 为临床上阐明慢加急性肝衰竭的发病机制及寻找新的治疗靶点提供理论依据.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 耐受; 急性肝损伤

核心提要: 肝纤维化是肝组织内细胞外基质蛋白的异常积聚, 相关的研究提示肝纤维化不仅是可逆转的, 而且存在对肝脏损伤的保护作用. 目前肝纤维化发挥保护作用的机制在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗.

郑庆芬, 李建生, 白丽, 郑素军. 肝纤维化诱导急性肝损伤耐受的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3537-3542
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3537

研发前沿
(1)适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步研究.

0 引言

肝纤维化是慢性肝损伤的特征性改变, 在慢性损伤的长期刺激下, 细胞外基质蛋白过度积聚, 最终导致肝硬化、肝衰竭及肝癌的发生. 肝纤维化目前在临床上被视为有害的病理反应. 然而, 近年来的研究显示, 肝纤维化是对损伤刺激的修复反应, 肝纤维化通过促进剩余的正常肝细胞再生及凋亡抵抗发挥肝脏保护效应. 随着研究者对肝纤维化诱导急性肝损伤耐受研究的深入, 将为临床上阐明慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的发病机制及寻找新的治疗方法提供理论依据.

1 肝纤维化的产生及其后果

肝纤维化指肝组织内细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)的过多积聚[1,2]. 其主要的病因包括病毒性肝炎、过量饮酒、非酒精性脂肪肝以及自身免疫性肝病等[3]. ECM成分包括胶原蛋白(Ⅰ, Ⅲ, Ⅳ)、纤连蛋白、粗纤维调节素、弹性蛋白、层黏连蛋白、透明质酸以及蛋白聚糖, 在纤维化肝脏中, 胶原蛋白的类型以Ⅰ型胶原居多[4]. 有研究[5]认为, 肝脏纤维化进程中ECM的过度积聚包括合成增加以及降解减少. 在慢性肝损伤因素的长期刺激下, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)被激活, 激活的HSC迁移并积聚在肝损伤部位, 分泌大量的ECM[6-8], 除此之外, HSC还能分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs), 而MMPs能够降解ECM, 另一方面, 基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor metalloproteinase, TIMPs)通过和活化的MMPs形成稳定的复合物来抑制MMPs的活性[9,10], MMPs的减少主要是由于TIMPs的过表达造成的, 而TIMPs主要由枯否细胞释放[3].

病理情况下, 慢性肝损伤的刺激引起ECM的产生和消融之间的平衡被打破, 过多的ECM蛋白的积聚会重塑肝脏的结构, 形成纤维瘢痕, 纤维瘢痕重新分割再生的肝细胞形成假小叶, 也就是肝硬化的形成. 肝硬化不仅影响肝细胞的功能, 还会导致肝内血流阻力增加, 最终引起肝功能不全和门静脉高压. 肝脏结构上的重塑会导致一系列临床症状的出现, 如黄疸、腹水、食道/胃底静脉曲张以及肝性脑病, 还可能会并发肝细胞癌、肝衰竭[11], 因此临床医生通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象. 然而, 对损伤部位的修复是器官组织的一个基本的生物学反应, 新生的组织逐渐取代死亡的以及受损的组织, 这一过程对于机体维持生存非常重要[12], 同样, 肝纤维化也是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素[13]. 目前, 已经有临床数据证明, 当潜在的病因去除以后, 早中期肝纤维化是可以逆转的[14]. 更重要的是, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象, 而肝纤维化发挥保护作用的机制也逐渐成为研究热点.

相关报道
在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用, 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素. 也有研究表明, Ⅰ型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护作用可能通过ERK1信号通路实现.

2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象及其机制

2.1 肝纤维化诱导的肝损伤耐受现象 临床和基础实验均证实肝纤维化对肝损伤存在保护作用. 早在2004年, 就有研究发现基线转氨酶水平升高患者对他汀类药物肝毒性的敏感性并不比转氨酶正常者高[15], 慢性肝损伤的患者能

■创新盘点
临床上通常把肝纤维化的发生当成一种病理现象. 然而, 肝纤维化是肝组织对慢性损伤刺激的修复反应, 是肝组织对自身保护的有利因素. 目前, 研究者发现了肝纤维化损伤耐受现象.

够耐受对乙酰氨基酚的肝损伤, 而同等剂量的对乙酰氨基酚却能使正常人转氨酶升高[16], 以上两个临床研究均提示慢性肝损伤患者可能存在损伤耐受现象. 也有研究[17,18]发现, 急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)患者中有激活的HSC, 并且其激活程度与肝脏硬度、肝细胞破坏程度呈正相关, 该研究提示肝纤维化是肝脏对损伤的修复反应. 除了临床试验的支持, 体内动物实验及体外细胞实验同样支持存在肝纤维化所致损伤耐受现象. 胆管结扎之后能够引起肝细胞破坏、HSC的激活以及肝纤维化, 是研究慢性肝损伤常见模型[19-22]. 局部胆管结扎小鼠模型显示, 和未结扎叶相比, 结扎的肝叶显示出对肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)和Fas诱导的肝细胞凋亡有更好的耐受, 并且能够防止小鼠大出血, 预防肝衰竭的发生[23]. 暴露于Ⅰ型胶原的原代鼠肝细胞, 以及硫代乙酰胺或CCl_4诱导的纤维化小鼠模型对Fas诱导的细胞死亡耐受性更好[24]. CCl_4诱导的纤维化小鼠模型能够抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤[25].

临床上, ALF无既往肝病史, 疾病进展迅猛, 病死率极高[26,27]; 相较而言, 发生于肝纤维化/肝硬化基础上的ACLF的肝损伤常常相对较轻, 疾病进展相对较缓慢, 因而用于治疗干预或者等待肝移植的窗口期较长[28-30]. 这一有趣的现象提示我们, 可能存在某种关键机制导致了肝纤维化/肝硬化患者对急性打击的耐受性增强.

2.2 肝纤维化诱导的肝损伤耐受机制

2.2.1 肝细胞的再生及凋亡抵抗: 目前, 有关肝纤维化损伤耐受反应的机制研究很多, 而其核心在于促进剩余的正常肝细胞的再生及凋亡抵抗. 其中重要的影响成分包括ECM及活化的枯否细胞.

ECM作为肝纤维化发生过程中最主要的成分, 其对于细胞生长的作用存在争议, 主要集中在促进细胞生长或死亡两个方面. 目前多数倾向于促进细胞存活及再生. 一些研究认为, 肝细胞损伤修复过程中ECM作用复杂, 在多种类型的细胞中作为维持细胞生长的因素存在. 研究证实, 去除了ECM之后, 人内皮细胞很快进入了程序性细胞死亡[31], ECM可以通过维持组织结构及细胞黏附的稳定性阻止细胞死亡[32]. 体外和体内实验也证明, ECM通过整合素介导的机制促进细胞的存活[33,34], 整合素相关激酶降低后, 能引起原代鼠肝细胞凋亡增加[35]. ECM能够影响肝细胞对损伤刺激的敏感性和分化程度[36]. 胶原蛋白对肝细胞促进黏附及贴壁生长的作用已经被大家熟知, 尤其是肝细胞接种于“三明治”夹心的细胞培养板时这种作用更加明显[37,38]. 在缺血再灌注损伤时, 抑制MMPs, 也能间接体现出ECM对肝细胞损伤保护的作用[39]. ECM促进细胞存活的作用在肝癌细胞中同样被证实[40,41]. 而另外一些研究[42]却发现在上皮细胞顶端使用ECM能引起细胞不稳定甚至凋亡, 而抗α2整合素抗体能够清除ECM引起的上皮细胞的形态学变化和凋亡, 提示ECM的这种作用是通过α2整合素实现的.

肝脏中的枯否细胞参与维持肝脏的功能及组织的修复, 是机体防御系统的主要成分[43,44]. 近年来, 研究者更加关注枯否细胞在体内外对肝损伤的保护作用. 部分肝脏切除后诱导激活的枯否细胞能够降低内毒素导致的肝损伤[45], 枯否细胞的保护作用在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤过程中也有呈现. 在胆管结扎的肝纤维化小鼠模型中, 耗竭枯否细胞后结扎叶对TNF-α诱导的肝细胞凋亡的敏感性增强, 而再生的肝细胞则明显减少, 从而导致结扎叶的肝脏保护作用消失[46]. 枯否细胞是ECM重塑过程中重要的调节因素[47]. 在肝纤维化进展过程中, 枯否细胞能加快纤维化的发生, 然而在纤维化恢复过程中, 枯否细胞能促进ECM的降解, 这一作用主要是通过MMP-13实现的[48]. 在硫代乙酰胺诱导的肝损伤及随后的肝纤维化模型中, 已经证实存在M1和M2两种极化状态的枯否细胞[49], M1为经典活化的枯否细胞表型, M2为选择活化的枯否细胞表型, 干扰素-γ和白介素-4分别促使枯否细胞向M1和M2两种方向活化[50,51], 但不同极化状态的枯否细胞在肝纤维化损伤耐受现象中所发挥的具体作用并不明确, 这可能是未来的一个研究方向.

2.2.2 分子信号通路: 在胆管结扎的小鼠肝脏中观察到肝细胞再生和存活率增加, 肝细胞凋亡减少, 这一保护性现象是通过蛋白激酶(protein kinase, AKT)的激活及细胞外信号调节激酶介导的信号系统实现的, 而AKT的失活能阻断这种损伤保护作用[23], 其中, 枯否细胞来源的酸性鞘磷脂酶是AKT信号通路激活的关键因素[46]. 也有研究[24]表明, Ⅰ型胶原蛋白对肝细胞凋亡的保护

应用要点
随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路和依据.

作用可能通过ERK1信号通路实现, 从缺失ERK1小鼠的肝脏中分离出的原代肝细胞, Ⅰ型胶原蛋白对肝细胞的这种保护作用变得不明显, 磷酸化的ERK1能够使从野生型肝纤维化小鼠肝脏中分离出的肝细胞耐受Fas诱导的细胞死亡, 而缺失ERK1的肝纤维化小鼠却没有这种保护作用.

3 问题及展望

目前, 随着对肝纤维化损伤耐受现象及机制的研究进展, 研究者逐渐认识到肝纤维化对损伤保护作用的重要性及普遍性. 但目前仍存在一些问题: (1)肝纤维化引起的病理后果与肝损伤保护作用的平衡问题: 适当的肝纤维化可诱导机体产生对进一步的肝损伤的抵抗作用, 而过度纤维化则导致门脉高压、肝细胞血供障碍, 加重肝损伤. 如何调节从而使肝纤维化反应适度是目前急需解决的问题; (2)临床上ACLF患者的肝病基础可以是肝纤维化或肝硬化, 这种纤维化程度不同的慢性肝病在急性打击时, 其肝纤维化诱导的损伤耐受之间是否存在差异, 以及与预后的相关性也需要研究; (3)肝纤维化诱导肝损伤耐受的机制尚未完全阐明, 需要进一步从免疫、分子生物学、宿主等方向进一步研究.

4 结论

随着研究者对肝纤维化诱导的肝脏保护现象及机制的进一步认知, 将为临床上阐明慢性肝损伤、ACLF的发病机制及寻找新的治疗靶点提供思路和依据.

5 参考文献

1 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53 [PMID: 12591185]
2 Su TH, Kao JH, Liu CJ. Molecular mechanism and treatment of viral hepatitis-related liver fibrosis. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 10578-10604 [PMID: 24927147 DOI: 10.3390/ijms150610578]
3 Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5442-5460 [PMID: 24833875 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5442]
4 Zender L, Hütker S, Mundt B, Waltemathe M, Klein C, Trautwein C, Malek NP, Manns MP, Kühnel F, Kubicka S. NFkappaB-mediated upregulation of bcl-xl restrains TRAIL-mediated apoptosis in murine viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 280-288 [PMID: 15660391 DOI: 10.1002/hep.20566]
5 Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G245-G249 [PMID: 10915630]
6 Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 1999; 31: 1120-1130 [PMID: 10604588]
7 Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311-335 [PMID: 11586463 DOI: 10.1055/s-2001-17550]
8 Gäbele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69-d77 [PMID: 12456323]
9 Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol* 2015; 44-46: 247-254 [PMID: 25805621 DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005]
10 Ramirez Correa GA, Zacchigna S, Arsic N, Zentilin L, Salvi A, Sinagra G, Giacca M. Potent inhibition of arterial intimal hyperplasia by TIMP1 gene transfer using AAV vectors. *Mol Ther* 2004; 9: 876-884 [PMID: 15194054 DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.02.020]
11 Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350: 1646-1654 [PMID: 15084697 DOI: 10.1056/NEJMra035021]
12 Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 583-594 [PMID: 15286725 DOI: 10.1038/nri1412]
13 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
14 Ellis EL, Mann DA. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56: 1171-1180 [PMID: 22245903 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.024]
15 Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-1292 [PMID: 15131789]
16 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 87-93 [PMID: 16820551 DOI: 10.1001/jama.296.1.87]
17 He Y, Jin L, Wang J, Yan Z, Chen T, Zhao Y. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure. *Liver Int* 2015; 35: 1877-1885 [PMID: 25388426 DOI: 10.1111/liv.12731]
18 Dechêne A, Sowa JP, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP, El Fouly A, Schlattjan M, Saner F, Baba HA, Paul A, Dries V, Odenthal M, Gerken G, Friedman SL, Canbay A. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 52: 1008-1016 [PMID: 20684020 DOI: 10.1002/hep.23754]
19 Chen Q, Chen L, Kong D, Shao J, Wu L, Zheng S. Dihydroartemisinin alleviates bile duct ligation-induced liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by interfering with the PDGF-βR/ERK signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 250-258 [PMID: 27038258 DOI: 10.1016/

j.intimp.2016.03.011]
20 Hou F, Liu R, Liu X, Cui L, Wen Y, Yan S, Yin C. Attenuation of liver fibrosis by herbal compound 861 via upregulation of BMP-7/Smad signaling in the bile duct ligation model rat. *Mol Med Rep* 2016; 13: 4335-4342 [PMID: 27035233 DOI: 10.3892/mmr.2016.5071]
21 Constandinou C, Henderson N, Iredale JP. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods Mol Med* 2005; 117: 237-250 [PMID: 16118456 DOI: 10.1385/1-59259-940-0: 237]
22 Tsukamoto H, Matsuoka M, French SW. Experimental models of hepatic fibrosis: a review. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 56-65 [PMID: 2110685 DOI: 10.1055/s-2008-1040457]
23 Osawa Y, Hannun YA, Proia RL, Brenner DA. Roles of AKT and sphingosine kinase in the antiapoptotic effects of bile duct ligation in mouse liver. *Hepatology* 2005; 42: 1320-1328 [PMID: 16317686 DOI: 10.1002/hep.20967]
24 Bourbonnais E, Raymond VA, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S, Bilodeau M. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130-139.e4 [PMID: 21945831 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.033]
25 白丽, 孔明, 张晓慧, 丁美, 郑素军, 陈煜, 段钟平. 肝纤维化能够保护小鼠抵抗D-GalN/LPS诱导的致死性损伤. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1998-2002
26 Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010; 30: 782-794 [PMID: 20492514 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02262.x]
27 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197 [PMID: 15841455 DOI: 10.1002/hep.20703]
28 Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201 [PMID: 20638564 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7]
29 Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015; 62: S112-S120 [PMID: 25920080 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.016]
30 Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; 8: 453-471 [PMID: 26202751 DOI: 10.1007/s12072-014-9580-2]
31 Meredith JE, Fazeli B, Schwartz MA. The extracellular matrix as a cell survival factor. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 953-961 [PMID: 8257797]
32 Kong J, Ringer DP. Quantitative analysis of changes in cell proliferation and apoptosis during preneoplastic and neoplastic stages of hepatocarcinogenesis in rat. *Cancer Lett* 1996; 105: 241-248 [PMID: 8697450]
33 Pinkse GG, Voorhoeve MP, Noteborn M, Terpstra OT, Bruijn JA, De Heer E. Hepatocyte survival depends on beta1-integrin-mediated attachment of hepatocytes to hepatic extracellular matrix. *Liver Int* 2004; 24: 218-226 [PMID: 15189273 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0914.x]
34 Kumaran V, Joseph B, Benten D, Gupta S. Integrin and extracellular matrix interactions regulate engraftment of transplanted hepatocytes in the rat liver. *Gastroenterology* 2005; 129: 1643-1653 [PMID: 16285962 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.006]
35 Gkretsi V, Mars WM, Bowen WC, Barua L, Yang Y, Guo L, St-Arnaud R, Dedhar S, Wu C, Michalopoulos GK. Loss of integrin linked kinase from mouse hepatocytes in vitro and in vivo results in apoptosis and hepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1025-1034 [PMID: 17385211 DOI: 10.1002/hep.21540]
36 Godoy P, Hengstler JG, Ilkavets I, Meyer C, Bachmann A, Müller A, Tuschl G, Mueller SO, Dooley S. Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor beta-induced apoptosis. *Hepatology* 2009; 49: 2031-2043 [PMID: 19274752 DOI: 10.1002/hep.22880]
37 Hansen LK, Wilhelm J, Fassett JT. Regulation of hepatocyte cell cycle progression and differentiation by type I collagen structure. *Curr Top Dev Biol* 2006; 72: 205-236 [PMID: 16564336 DOI: 10.1016/S0070-2153(05)72004-4]
38 Berthiaume F, Moghe PV, Toner M, Yarmush ML. Effect of extracellular matrix topology on cell structure, function, and physiological responsiveness: hepatocytes cultured in a sandwich configuration. *FASEB J* 1996; 10: 1471-1484 [PMID: 8940293]
39 Defamie V, Laurens M, Patrono D, Devel L, Brault A, Saint-Paul MC, Yiotakis A, Barbry P, Gugenheim J, Crenesse D, Dive V, Huet PM, Mari B. Matrix metalloproteinase inhibition protects rat livers from prolonged cold ischemia-warm reperfusion injury. *Hepatology* 2008; 47: 177-185 [PMID: 18008367 DOI: 10.1002/hep.21929]
40 Hsu SL, Cheng CC, Shi YR, Chiang CW. Proteolysis of integrin alpha5 and beta1 subunits involved in retinoic acid-induced apoptosis in human hepatoma Hep3B cells. *Cancer Lett* 2001; 167: 193-204 [PMID: 11369141]
41 Schaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsuhashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 2251-2259 [PMID: 15781638 DOI: 10.1158/0008-5472.can-04-3037]
42 Tang MJ, Hu JJ, Lin HH, Chiu WT, Jiang ST. Collagen gel overlay induces apoptosis of polarized cells in cultures: disoriented cell death. *Am J Physiol* 1998; 275: C921-C931 [PMID: 9755045]
43 Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010; 32: 593-604 [PMID: 20510870 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007]
44 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
45 Prins HA, Meijer C, Boelens PG, Diks J, Holtz

名词解释
肝纤维化: 指肝组织内细胞外基质蛋白的过多积聚.

同行评价
本文综述了肝纤维化的产生, 肝纤维化诱导肝损伤耐受及其机制等方面, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 有一定的新意.

R, Masson S, Daveau M, Meijer S, Scotté M, van Leeuwen PA. Kupffer cell-depleted rats have a diminished acute-phase response following major liver resection. *Shock* 2004; 21: 561-565 [PMID: 15167686]
46 Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010; 51: 237-245 [PMID: 19821528 DOI: 10.1002/hep.23262]
47 Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, Lang R, Iredale JP. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest* 2005; 115: 56-65 [PMID: 15630444 DOI: 10.1172/JCI22675]
48 Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, Constandinou CM, Benyon RC, Duffield JS, Iredale JP. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J Immunol* 2007; 178: 5288-5295 [PMID: 17404313]
49 Wijesundera KK, Juniantito V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 799-808 [PMID: 23265716 DOI: 10.1016/j.etp.2012.11.006]
50 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11: 889-896 [PMID: 20856220 DOI: 10.1038/ni.1937]
51 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3543

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3543-3549
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义

吴成亚, 冯 颖, 李 杰

吴成亚, 冯颖, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科 北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946, 81473463; 北京市科技计划重大基金资助项目, No. D131100002213006; 中药新药临床研究技术平台规范建设基金资助项目, No. 2013ZX09303301.

作者贡献分布: 本文由吴成亚与冯颖共同完成; 李杰审校.

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjieli2007@126.com
电话: 010-88001500

收稿日期: 2016-03-14
修回日期: 2016-05-12
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevention from the perspective of TCM physical constitution theory

Cheng-Ya Wu, Ying Feng, Jie Li

Cheng-Ya Wu, Ying Feng, Jie Li, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81273946 and 81473463; Key Project of Beijing Science and Technology Program, No. D131100002213006; TCM New Drug Clinical Research Technology Platform Construction Specification Fund, No. 2013ZX09303301.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixian'ge, Xicheng District, Beijing 100053, China. drjieli2007@126.com

Received: 2016-03-14
Revised: 2016-05-12
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

Traditional Chinese medicine (TCM) is an important component of comprehensive therapies in gastric cancer. Previous studies have shown that TCM can reduce the side effects of chemotherapy, and prevent and delay the recurrence and metastasis in gastric cancer patients after surgery. However, the population for which TCM treatment is indicated is still undefined. Recently, the physical constitution has been proved to be closely related to pathogenic factors of the body, therapeutic sensitivity and prognosis. To define the population for which TCM treatment is indicated from the perspective of TCM physical constitution theory will help understand the important role of TCM in the prevention and treatment of gastric cancer.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; Gastric cancer; TCM constitution; Indicated population

Wu CY, Feng Y, Li J. Understanding the promising role of TCM in gastric cancer treatment and prevention from the perspective of TCM physical constitution theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3543-3549 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3543.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.

背景资料
近年来研究显示, 中医药是防治胃癌的重要手段之一, 但具体有效的作用靶点和确切的作用机制欠明确, 如何突破自身局限和转变研究方向, 成为提高中医药防治胃癌疗效水平的关键.

同行评议者
季光, 教授, 主任医师, 上海中医药大学脾胃病研究所; 王富春, 教授, 长春中医药大学

研发前沿
体质代表了个体的整体特征; 体质决定发病与否与发病的倾向性, 具有相对的稳定可调性, 基于这些特点, 以中医体质为切入点, 富集优势人群的前瞻性研究意义十分突出.

v24.i24.3543

摘要

中医药是胃癌综合治疗中的重要组成部分之一, 既往的研究显示在减轻化疗期间不良反应、延缓术后复发转移等方面具有一定的作用特点, 但治疗的优势人群仍有待明确. 近年来的研究表明中医体质与人体对致病因素、治疗敏感性与预后密切相关. 顺应现代医学模式的转变而确定研究方向, 从中医体质的角度出发, 明确中医药防治胃癌优势人群, 可能有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中医药; 胃癌; 中医体质; 优势人群

核心提要: 中医药是胃癌预后独立的保护因素, 但目前其有效的作用靶点及机制有待明确, 以中医体质为切入点, 筛选中医药防治胃癌的有效人群, 将有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

吴成亚, 冯颖, 李杰. 基于中医体质学说研究中医药防治胃癌优势人群的作用和意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3543-3549 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3543.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3543

0 引言

胃癌是严重危害人类健康的消化道恶性肿瘤之一, 在我国位居癌症死因的第3位[1]. 目前其治疗仍以多学科的综合治疗为主, 而中医、中西医防治胃癌是我国的特色和优势, 大量临床实践显示中医药在胃癌防治中具有积极作用, 特别是在阻止胃癌癌前病变进一步发展、胃癌术后预防复发转移、对化疗的减毒增效等方面显示了一定的优势[2].

目前循证医学所提供的研究数据初步证明了中医药在胃癌治疗的不同阶段可以发挥不同的治疗作用, 在依据循证研究数据形成的指南中, 界定了不同阶段的中医治疗大法, 但仍然不能回答的是: 是否所有胃癌患者都能从中医治疗中获益? 究竟哪一类胃癌患者更适合接受中医药的哪种方法治疗? 本文结合目前中医药防治胃癌的进展及中医体质学说与胃癌之间的研究现状, 阐述中医药防治胃癌可能的优势人群, 为发挥作用优势提供依据, 与同道共商, 以其抛砖引玉.

1 基于循证医学依据的中医药防治胃癌的作用及特点

几十年的临床应用和研究表明: 中医药是治疗胃癌的重要手段之一, 广泛应用于胃癌癌前病变、化疗期间、胃癌术后、老年体弱多病的晚期胃癌及术后并发症等方面, 对提高我国胃癌的临床疗效, 改善患者的生存起到了一定的积极作用.

1.1 癌前病变阶段: 阻止甚至逆转癌前病变 癌前病变是胃癌发生过程中的重要环节[3], 现代医学已经证实二者的相关性, 且部分癌前病变是可逆的, 因此, 能否有效阻止甚至逆转癌前病变发展对胃癌的二级预防有重要意义[4,5]. 在癌前病变中施以中药干预, 部分肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)减轻和消失, 使胃癌的药物预防成为可能[6,7]. 益气活血清热法是胃癌癌前病变的重要治疗法则之一, 基于益气活血清热法的仁术健胃颗粒(黄芪、白术、薏苡仁、黄芩、仙鹤草、莪术、半边莲、白花蛇舌草)与胃复春相比较, 结果显示试验组治疗后病理有效率、胃镜有效率、中医证候有效率以及综合疗效总有效率分别为72.2%、86.1%、83.3%以及66.7%, 对照组分别为50.0%、67.7%、63.9%以及47.2%, 差异显著(P<0.05)[8]; 仁术健胃颗粒治疗后P16、Fas蛋白表达上升、Survivin蛋白表达降低较治疗前差异显著(P<0.05), 可能通过增强胃黏膜组织中P16、Fas蛋白表达, 降低Survivin蛋白表达发挥逆转癌前病变作用[9]. 化浊解毒法是胃癌癌前病变的另一重要治疗法则, 孟宪鑫[10]采用化浊解毒法治疗胃癌癌前病变115例, 治疗组给予化浊解毒方(白花蛇舌草15 g、半枝莲15 g、茵陈15 g、黄连15 g、藿香15 g、全蝎9 g以及蜈蚣4 g), 对照组予胃复春, 治疗组临床综合疗效总有效率、内镜总有效率、病理总有效率分别为86.7%、85.0%以及83.3%, 对照组分别为67.2%、56.4%以及65.5%, 增高胃蛋白酶原Ⅰ、降低胃蛋白酶原Ⅱ优于对照组, 全血黏度高切值改善优于对照组(P<0.05), 化浊解毒方通过降低胃蛋白酶Ⅱ表达和降低血黏稠度, 改变胃黏膜环境状态, 阻止癌前病变进一步发展. 单味中药方面, 铁

皮石斛通过降低胃组织及血浆中EGF、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) mRNA, 升高Bax mRNA表达, 降低Bcl-2 mRNA表达, 诱导细胞凋亡, 发挥抑制癌前病变作用[11].

1.2 胃癌术后阶段: 防复发转移 我国早期胃癌确诊率仅约占5%, 超过70%患者就诊时已处于进展期, 进展期胃癌根治术后复发率为50%-70%, 其中超过70%在术后2年内复发, 超过90%在术后5年内复发[12,13]. 西医在胃癌根治术后行辅助化疗在一定程度上可以提高无复发生存率和总生存率, 但因不良反应明显, 限制了总体防治效果的提高[14]. 中医通过扶正培本类中药提高术后机体免疫力, 同时改善痰、瘀、毒、虚等所致的机体微环境发挥其防复发转移作用[15]. 姚良佳[16]对120例胃癌根治性术后患者进行回顾性研究显示: 持续服用中药(66例)、间断服用中药(32例)、未服用中药(22例)患者的中位生存时间分别为53、48、38 mo, 三者差异显著(P<0.05), 服用中药组5年无病生存率为17.5%, 未服用中药组5年无病生存率6.7%, 认为长期持续服用中药可以延长胃癌术后患者的生存时间. 扶正解毒法是防治胃癌复发转移的重要法则, 我们课题组以615小鼠前胃癌术后复发模型为对象, 分为模型组、中药组、中西结合组、化疗组, 中药组给予扶正解毒方(黄芪、党参、生白术、枸杞子、土茯苓、制何首乌、藤梨根), 化疗组给予5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu), 中西结合组给予扶正解毒方联合5-Fu, 模型组给予安慰剂作空白对照, 结果显示中西结合组、中药组、化疗组、模型组肿瘤复发率分别为14.29%、42.86%、37.50%、75.00%, 中西结合组、中药组、化疗组、模型组肺转移率分别为42.84%、57.14%、62.50%、85.71%, 中西医结合组、中药组、化疗组、模型组淋巴结平均转移等级分别为3.75%、10.75%、9.58%、15.50%, 中西结合组、单纯中药组、单纯化疗组生存期延长率分别为16.91%、7.42%、11.87%, 扶正解毒方对小鼠移植性前胃癌术后局部肿瘤复发及远处肺、淋巴结转移有一定的抑制作用, 并能够延长生存期[17].

1.3 晚期胃癌化疗期间: 联合化疗, 减毒增效 中医药联合化疗在无手术指征的晚期胃癌综合治疗中具有重要的地位, 中医在扶正培本的总原则指导下配合活血化瘀、清热解毒等治法发挥对化疗的减毒、增效作用, 从而提高生活质量, 改善预后[18,19]. 张巍等[20]将养胃抗瘤冲剂联合FORFOX4方案与单纯化疗方案相比, 结果显示治疗组3年生存率56.7%、临床综合疗效总有效率62.2%, 均明显高于对照组48.6%、48.6%(P<0.05), 而在不良反应方面如骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、神经毒性等方面低于对照组(P<0.05); 我们课题组前期基础研究显示: 养胃抗瘤冲剂治疗后外周血T淋巴细胞核仁形成区嗜银蛋白(Ag-NORs)升高、凋亡相关蛋白(Fas/FasL)表达降低较治疗前差异显著(P<0.01), 可能与降低外周血T淋巴细胞的凋亡能力, 增强增殖能力, 提高机体细胞的免疫功能有关[21]. 马亚丽[22]将ⅢB-Ⅳ期胃癌患者66例随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予参虎半夏汤(生晒参10 g、壁虎6 g、重楼6-15 g、姜半夏10 g、炙甘草6 g)联合CF或DCF化疗方案, 对照组单纯给予CF或DCF化疗方案, 结果显示治疗组KPS评分、症状积分、瘤体稳定率均高于对照组, 而治疗组骨髓抑制程度低于对照组(P<0.05); 实验室指标方面, 治疗组血浆中E-钙黏蛋白的浓度高于对照组, 血浆中波形蛋白浓度低于对照组, 在一定程度上发挥了抑制肿瘤复发转移的作用.

2 筛选优势人群是提高中医药防治胃癌疗效水平的重要前提

既往的研究显示: 中医药通过多靶点、多途径、多方位作用在胃癌癌前病变、术后化疗后、晚期胃癌中确实有一部分患者获益, 生活质量和生存期分别得到提高, 但确切的作用靶点欠明确, 而且中医药具体对哪部分胃癌人群有效仍有待明确. 目前欠缺中医药治疗受益人群的筛选研究, 给中医治疗胃癌的精准性带来一定的影响, 不可避免的夸大了中医药的疗效, 导致临床一线医生无法更规范应用中医药治疗, 一方面严重影响中医药治疗的临床疗效, 无法提高其在综合治疗中的地位, 另一方面, 也可能因过度治疗造成患者家庭经济负担加重及社会医疗资源的浪费.

近年来, 分子靶向药物因独特的精准作用优势成为目前肿瘤研究领域的热点[23], 其研究为中医药治疗胃癌优势人群的筛选提供了重

相关报道
本文总结了循证医学依据下中医药防治胃癌的作用及特点, 结合目前体质与胃癌之间的研究现状, 创新性地提出今后的研究方向从中医体质着手, 深入地从胃癌病理类型、分期, 性别、年龄、细胞分类、基因分型、蛋白表达、免疫功能等角度进行体质分层研究, 为筛选胃癌治疗优势人群提供科学依据.

创新盘点
本文提出了胃癌优势人群的概念, 首次将体质与优势人群相结合, 创造性地提出通过体质研究来界定优势人群特征.

要依据[24]. 分子靶向药物突破了传统化疗的一线或者二线思维模式, 将研究重点由关注肿瘤本身转向得病的人, 注重个体化治疗, 首选特定人群作为治疗对象, 只“青睐”于患有某种特定肿瘤的特定人群(优势人群), 吉非替尼适用于EGFR突变型非小细胞肺腺癌人群、甲磺酸伊马替尼适用于Ph染色体阳性的慢性粒细胞白血病和c-Kit阳性的胃肠道基质细胞瘤人群、利妥昔单抗适用于CD20阳性的弥漫性B细胞淋巴瘤人群、曲妥珠单抗适用于Her-2中高度表达的转移性乳腺癌人群[25]. 临床中一种药物治疗某种疾病, 识别出其临床获益特征人群至关重要, 通过筛选优势人群是提高中医药防治胃癌疗效水平的重要前提.

3 以中医体质为切入点是筛选中医药防治胃癌优势人群的重要方面

随着现代分子生物学的发展, 胃癌的治疗越来越趋向个体化、规范化, 其致病因素在人群中的个体差异性也受到越来越多的关注[26]. 人群基因多态性差异表现为个体对疾病的不同易感性及临床表现和治疗反应的多样性, 这与中医体质学说相一致[27]. 中医体质学说作为中医学中一门古老而新兴的学科, 在注重调节人体整体机能的基础上, 更加重视个体之间的差异性, 以人为中心的中医体质学与当今4P医学模式相一致[28].

中医体质学说研究的对象是人群中的个体差异性, 以“人”为背景, 从整体和本质上把握疾病, 张景岳曰“当识因人因证之辨. 盖人者, 本也; 证者, 标也. 证随人见, 成效所由, 故当以人为先, 因证次之”. 一方面, 体质是内因, 体质在疾病的发生发展中起决定性作用[29], 疾病呈现地域、人种分布, 或暴露于同一危险因素中, 有的人发病, 有的人不发病, 这其中的个体差异在于体质; 同时体质因素主导疾病的传变趋势, 影响病机, 叶天氏云: “在阳旺之躯, 胃湿恒多, 在阴盛之体, 脾湿亦不少”. 另一方面, 体质是在先后天和环境基础上共同作用形成的人类生命的重要表现形式, 具有相对的稳定可调性, 其中禀赋、遗传、年龄、性别等因素使体质表现出一定的稳定性, 后天内外环境如精神、营养、锻炼、疾病诸多因素使体质发生变化, 使其具有相对的稳定性, 药物及有关治疗方法可纠正机体阴阳失衡, 使其又具有可调性[30]. 与体质相比, 证指向的目标是“病”, 是对疾病发生和演变过程中某一阶段病理本质的反映, 因疾病是时时刻刻处于动态变化的, 证具有不稳定性, 其疗效也不具有重复性, 且证的主观性大, 受人为因素影响, 目前临床关于胃癌的辨证分型仍不具有统一性. 从体质学角度出发, 证候是致病因子作用于人体体质以后形成的临床类型, 即体质是证形成的物质基础, 证候是内在之病变形之于外的“象”, 证的形成主要与体质的个体差异有关[31].

在个体化医学发展趋势下, 个体在生理、病理方面的差异错综复杂, 面对错综复杂的现象, 要进行科学研究, 首先必须做出必要的筛选分类[32]. 体质差别是人体结构与机能差异性的体现, 代表了个体的整体特征[33], 且体质决定发病与否及发病类型的倾向性, 体质较证候的变化速度缓慢, 具有相对的稳定可调性, 正是基于这些特点我们认为以体质为切入点, 富集优势人群, 争取获益最大化的前瞻性研究意义十分突出.

4 中医体质与胃癌之间的研究现状

4.1 体质内虚、脏腑失调决定胃癌的易感性 胃癌属中医“反胃”、“癥瘕”等范畴, 古代文献表明胃癌的发生先由体质内虚所致, “壮人无积, 虚人则有之”. 《灵枢经·五变》曰: “人之善病肠中积聚者, 何以候之?” 少俞答曰: “皮肤薄而不泽, 肉不坚而淖泽, 如此则肠胃恶, 恶则邪气留止积聚”. 其中脾胃虚弱是体质内虚产生的重要机制, 李杲曰: “元气之充足, 皆由脾胃之气无所伤, 而后能滋养元气, 若胃气本弱, 饮食自倍, 则脾胃之气即伤, 而元气亦不能充, 而诸病之所由生”. 脾胃为后天之本, 气血生化之源, 脾胃虚弱引起机体免疫力下降, 而肿瘤的发生与免疫力低下密切相关; 且脾虚是胃癌发生发展的始动因素, 陈静等[34]从病因病机、辨证分型、方证相应等方面进行胃癌发病的总结, 发现脾虚存在于胃癌癌前疾病、癌前病变到胃癌的整个过程中.

4.2 体质偏颇是胃癌患者的基本特征 体质是疾病发生发展的“共同土壤”, 胃癌的发生就是一种体质性的变化过程[35]. 胃癌病性为本虚标实, 全身属虚, 局部癌肿属实, 癌毒顽固, 正邪斗争中正气逐渐亏虚, 加之手术、放化疗的

损伤, 其体质容易出现偏颇失调. 胃癌的体质在总体上表现为虚中有实, 但仍以虚弱、失调为主. 既往的研究表明以气虚、阳虚为主的虚性体质是胃癌患者常见的体质类型. 郭亚蕾等[36]对80例胃癌患者的中医体质进行调查, 发现胃癌患者平和质仅占2.5%, 偏颇质占97.5%, 偏颇质中又以阳虚质、气虚质为多见. 张向农等[37,38]通过对古代文献的总结和结合自身的临床研究, 认为胃癌以气虚质、阳虚质、气郁质为基本特征, 在此三者偏颇体质基础上逐步发展复合有痰湿质、血瘀质、阴虚质. 许海霞等[39]对86例胃癌患者体质特点进行观察, 结果显示86例中无平和质和特秉质, 以气虚质、阴虚质、阳虚质、痰湿质多见, 共占胃癌患者的85.09%.

4.3 体质与胃癌证型的相关性 体质与证型之间具有相关性[40], 周微红[41]对广东岭南地区87例胃癌患者进行中医体质与证型的调查研究, 以体质类型为应变量, 以各证候类型作为自变量, 运用Logistic回归分析方法分析, 结果显示气虚质与气血双亏证相关性大, 阳虚质与脾胃虚寒证相关性大, 阴虚质与胃热伤阴证相关性大, 瘀血质与瘀毒内阻证相关性大, 气郁质与肝胃不和、痰湿凝结、瘀毒内阻证相关性大(P<0.05).

4.4 体质与胃癌治疗、预后的相关性 胃癌的治疗、预后与体质密切相关, 郭秋均[42]基于中医体质学说, 对85例III期胃肠癌术后患者中西医结合治疗及预后进行分析, 结果显示: 肿瘤组织病理分级、复发转移、生存时间、化疗周期等因素与体质偏颇密切相关. 萧百圆[43]的研究显示平和质、阳虚质、气虚质的肿瘤患者化疗后更容易出现骨髓抑制、消化系反应、脱发、疲乏等不良反应, 预后较差. 既往相关研究[44]表明, 100例胃癌术后患者运用三草薏覆汤(仙鹤草60 g, 白花蛇舌草60 g, 凤尾草30 g, 薏苡仁50 g, 覆盆子15 g, 枸杞子15 g, 全蝎5 g, 蜈蚣5 g)配合中医体质辨证法治疗后, 患者的舌质、舌苔、脉象均趋于好转, 5年生存率以气阴两虚质和阴虚质最高, 分别为90%和80%. 纪立秋[45]的研究显示: 90例恶性肿瘤患者单纯接受中医药治疗3 mo后, 气虚质、气郁质较治疗前明显减少, 以气虚质、气郁质改善最明显(P<0.05).

肿瘤的预后与体质密切相关[46,47], 杨小兵等[48]对151例原发性肝癌进行中医体质辨识及生存期的观察, 结果显示气虚质是原发性肝癌4种主要体质中预后最差的一种, 其中位生存期为3.7 mo, 而平和质的生存期最长, 13.3 mo(P<0.05), 认为中医体质与生存期具有一定的相关性; 随后龙顺钦等[49]的研究进一步表明气虚质是影响原发性肝癌预后的强独立危险因素. 吴晓龙[50]的研究显示, 89例三阴性乳腺癌患者中, 血瘀质无论是在复发比例还是在DFS比较上, 预后最差. 既往体质与肿瘤其他病种预后相关性的研究为筛选中医药治疗胃癌优势人群提供了重要借鉴依据.

■应用要点

体质是疾病发生发展的“共同土壤”, 体质与人体对致病因素、治疗敏感性与预后密切相关, 以体质为切入点, 界定中医药防治胃癌优势人群的特征, 将有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

5 结论

已有的研究[51]表明, 中医药是胃癌预后独立的保护因素, 但是目前的研究循证医学证据不充分, 也没有清晰地揭示何种证候或者体质类型在胃癌预后中能够独立发挥作用, 相对于病理类型、浸润程度、手术和放化疗、基因类型等对于预后重要性, 我们还需要直接的证据证实证侯/体质的生物学基础, 更多高质量临床研究来支持中医药与胃癌防治体系. 而中医体质学说理论体系的构建, 为中医基础理论的发展与应用拓展了新的学术领域[52]. 目前体质和胃癌之间的一些研究结果证实了体质与胃癌之间具有相关性、总结出了胃癌常见的病理性体质及体质与胃癌预后的相关性, 但是关于中医体质与胃癌优势人群这一方面的研究罕有报道. 今后加强对人群个体的中医体质研究, 使中医理论与现代医学治疗手段相结合, 深入地从胃癌病理类型、分期, 性别、年龄、细胞分类、基因分型、蛋白表达、免疫功能等角度进行体质分层研究, 将中医药防治胃癌优势人群进行分层归类, 研究不同体质类型的胃癌患者对不同治疗手段的获益情况, 筛选出中医药防治胃癌的优势人群, 从而更好地帮助临床医师制定治疗方案, 有助于中医药在胃癌防治领域中发挥更大的作用.

6 参考文献

1 Jiang T, Li C, Duan B, Liu Y, Wang L, Lu S. Risk factors for and management of ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation: A single center experience. *Ann Hepatol* 2016; 15: 41-46 [PMID: 26626639 DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3813]

2 何萍, 沈克平, 胡兵. 中医药胃癌治疗研究进展. 中华中医药学刊 2012; 30: 280-282

3 Li P, Ma D, Zhu ST, Tang XD, Zhang ST. Serum

名词解释

胃癌优势人群: 即中医药治疗胃癌的有效人群, 通过中医体质研究界定其特点.

peptide mapping in gastric precancerous lesion and cancer. *J Dig Dis* 2014; 15: 239-245 [PMID: 24438315 DOI: 10.1111/1751-2980.12130]

4 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1807-1812

5 Zhao Z, Fang C, Wang F, Shuang J, Wang G, Hua J, DU J. [Expression and clinical significance of gastric dramatic down-related gene in gastric cancer and precancerous lesions]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2014; 30: 306-308 [PMID: 24606753]

6 Wang P, Tang XD. [Exploration of reversion and Chinese medical treatment of precancerous lesion of gastric cancer]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2013; 33: 1305-1308 [PMID: 24432668]

7 Zhang XC, Gao RF, Li BQ, Ma LS, Mei LX, Wu YZ, Liu FQ, Liao ZL. Clinical and experimental study on therapeutic effect of Weixibaonizhuanwan on gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 1997; 3: 116 [PMID: 27041965 DOI: 10.3748/wjg.v3.i2.116]

8 王长洪, 高文艳, 林一帆, 陈山泉, 陆宇平, 杨卓, 巩阳, 刘杨, 王立新. 仁术健胃颗粒治疗气虚血瘀热郁证慢性萎缩性胃炎. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 86-88

9 王立群. 益气活血清热法对萎缩性胃炎癌前病变及MC细胞增殖与凋亡的影响. 南京: 南京中医药大学, 2011

10 孟宪鑫. 基于浊毒学说应用化浊解毒方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床疗效观察及机制探讨. 石家庄: 河北医科大学, 2014

11 赵益, 刘燕, 蓝希明, 徐国良, 刘红宁. 铁皮石斛提取物对胃癌癌变的抑制作用及机制研究. 中草药 2015; 46: 3704-3709

12 李军宏. 胃癌根治术后复发临床特点及再次手术治疗的效果分析. 长春: 吉林大学, 2014

13 李景辉. 胃癌根治术后复发的相关临床因素及预后分析. 天津: 南开大学, 2012

14 张利. 胃癌术后辅助化疗疗效及预后因素分析. 大连: 大连医科大学, 2012

15 王晓炜, 秦志丰. 中医药防治胃癌术后复发转移的研究进展. 中国医药导报 2012; 9: 5-7

16 姚良佳. 中医药影响胃癌术后患者生存时间的临床回顾性研究. 南京: 南京中医药大学, 2015

17 贾程辉, 李杰. 扶正解毒方对小鼠移植性前胃癌术后复发肺淋巴结转移及生存期的影响. 辽宁中医杂志 2014; 41: 2473-2476

18 朱宇东, 阮旭东. 胃癌中药联合化疗新进展. 现代中西医结合杂志 2010; 19: 4372-4374

19 金己焕, 徐振晔. 中医药对化疗减毒增效的研究进展. 光明中医 2011; 26: 645-647

20 张巍, 劳微微. 养胃抗瘤冲剂联合新辅助化疗方案治疗中晚期胃癌的临床疗效分析. 中医药导报 2015; 21: 46-48

21 李杰, 孙桂芝, 祁鑫, 裴迎霞, 闫洪飞, 贺用和. 养胃抗瘤冲剂对胃癌患者外周血T淋巴细胞rDNA的转录活性和凋亡相关蛋白影响的研究.中国中西医结合外科杂志 2002; 8: 253-255

22 马亚丽. 参虎半夏汤提高IIIB-Ⅳ期胃癌化疗疗效及对E-Cadherin、Vimentin蛋白的临床研究. 郑州: 河南中医学院, 2014

23 Xu W, Yang Z, Lu N. Molecular targeted therapy for the treatment of gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 1 [PMID: 26728266 DOI: 10.1186/s13046-015-0276-9]

24 张虹, 杨志敏. 小分子靶向抗肿瘤药评价的整体考虑. 中国新药杂志 2014; 23: 265-267

25 Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol* 2016; 7: 253-257 [PMID: 27081648 DOI: 10.5306/wjco.v7.i2.253]

26 Yang GL, Luo TH, Zhang HQ, Ling CQ, Li B. A case report of gastric cancer with brain metastasis: Rare peripheral nervous system symptoms. *Oncol Lett* 2016; 11: 2893-2895 [PMID: 27073571 DOI: 10.3892/ol.2016.4288]

27 苏婉, 徐振晔. 从基因多态性及体质学说探讨肺癌的中医证候. 中西医结合学报 2010; 8: 15-19

28 王济, 王琦. 中医体质研究与4P医学的实施. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 693-695

29 童福易, 赖仁胜, 薛博瑜. 试论中医体质与疾病的发生. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1128-1130

30 任国华, 郭增元. 中医体质理论的临床应用研究进展. 内蒙古中医药 2012; 11: 120-123

31 郑秦, 罗梅宏. 论体质与证的形成、传变及转归的关系. 上海中医药杂志 2014; 48: 5-7

32 何裕民, 王莉, 石凤亭, 楚更武, 张大凤, 徐云. 体质的聚类研究. 中国中医基础医学杂志 1996; 2: 7-9

33 魏翠柏, 李光善, 黄丽媛, 李宁, 徐敏, 高利. 论体质与个体化诊疗. 中华中医药杂志 2012; 27: 10-12

34 陈静, 赵爱光, 曹妮达. 胃癌前疾病、癌前病变、胃癌与脾虚证的研究进展. 中华中医药学刊 2013; 31: 1654-1657

35 陈杰, 周素芳. 试述体质与胃癌. 实用中医药杂志 2012; 28: 310

36 郭亚蕾, 徐建杰, 张展洁, 刘新亚. 80例胃癌患者的中医体质类型调查研究. 江西中医药 2012; 43: 11-13

37 张向农, 王学芬, 王娟萍. 基于古代文献浅析胃癌相关病证患者的体质特点. 江苏中医药 2010; 42: 55-56

38 张向农, 王欣, 王梅. 355例肿瘤患者中医体质类型流行病学调查研究. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 13-15

39 许海霞, 杨亚平. 胃癌患者体质类型特点观察. 全国第十二次中医诊断学术年会论文集. 银川: 中华中医药学会中医诊断学分会, 2011: 339-340

40 叶银利, 桑晓庆, 熊翡, 许金金. 宫颈HPV感染患者的体质与中医证型分析. 浙江中医杂志 2016; 51: 168-169

41 周微红. 胃癌患者中医体质与临床证型的调查研究. 杭州: 浙江中医药大学, 2013

42 郭秋均. 基于中医体质学说对Ⅲ期胃肠癌术后患者中西医结合治疗及预后分析. 北京: 北京中医药大学, 2014

43 萧百圆. 肿瘤患者中医体质与化疗后毒副反应的关系. 北京: 中国中医科学院, 2012

44 黄玭, 黄文富. 三草薏覆汤对胃癌术后的体质辨治. 中国中西医肿瘤杂志 2011; 1: 260-261

45 纪立秋. 中医药对90例恶性肿瘤患者中医体质影响研究. 亚太传统医药 2016; 12: 96-98

46 王琦. 临床医学丛书(上册). 北京: 人民卫生出版社, 2003: 604

47 孟博, 李杰. 基于中医体质学说对肺癌的认识及预后分析. 辽宁中医杂志 2015; 42: 1370-1374

48 杨小兵, 胡学军, 吴万垠, 龙顺钦, 邓宏, 柴小妹, 何文峰, 孙良生, 黄鹏, 周宇妹, 廖桂雅, 欧阳育树, 蔡姣芝. 中医体质类型与原发性肝癌预后的相关性. 时珍国医国药 2011; 22: 992-994

49 龙顺钦, 杨小兵, 吴万银, 邓宏, 何文峰, 周宇妹, 廖桂雅, 欧阳育树, 蔡姣芝, 胡学军. 原发性肝癌的中医体质类型分布及其预后因素分析. 中国肿瘤临床 2012; 39: 101-104

50 吴晓龙. 三阴性乳腺癌中核因子kB的表达与临床预后及中医体质分型的相关性研究. 福州: 福建中医药大学, 2014

51 Li X, Yang G, Li X, Zhang Y, Yang J, Chang J, Sun X, Zhou X, Guo Y, Xu Y, Liu J, Bensoussan A. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of controlled clinical studies published in chinese. *PLoS One* 2013; 8: e60338 [PMID: 23560092 DOI: 10.1371/journal.pone.0060338]
52 袁冰. 试论中医体质学的发展趋势及其历史地位. 中华中医药杂志 2013; 28: 9-11

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

同行评价
本文从体质的角度出发, 明确中医药防治胃癌优势人群, 立题新颖, 条理清晰.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3550

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3550-3555
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考

邓雪, 任路

■背景资料
在新医学模式下人类疾病谱发生了变化, 医学的现代研究也随之进展, 人们对中医学认识疾病所采用的整体观念及辨证论治思维日趋成为共识.

邓雪, 辽宁中医药大学针灸推拿学院 辽宁省沈阳市 110032

任路, 辽宁中医药大学学科处 辽宁省沈阳市 110032

任路, 教授, 博士生导师, 主要从事中医情志疾病的机制及应用方面的研究.

基金项目: 辽宁省高等学校优秀人才支持计划基金资助项目, No. LR2014027.

作者贡献分布: 本文综述由邓雪与任路共同完成; 任路审校.

通讯作者: 任路, 教授, 博士生导师, 110032, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路79号, 辽宁中医药大学学科处.
lnzyxkc@sina.com

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Acupuncture for treatment of gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect

Xue Deng, Lu Ren

Xue Deng, College of Acupuncture and Massage, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Lu Ren, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Supported by: Universities Talents Support Plan of Liaoning Province, No. LR2014027.

Correspondence to: Lu Ren, Professor, Department of Discipline Construction, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 79 Chongshan East Road, Huanggu District, Shenyang 110032, Liaoning Province, China. lnzyxkc@sina.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

Diseases of the gastrointestinal system are related to the dysfunction of the spleen and stomach. It has been noted that patients with emotional disorders often have a chief complaint of somatic symptoms and patients with somatic diseases often have emotional disorders. Huang Di Nei Jing established the theory of the relationship between emotion and the five internal organs. Emotion is mastered by the spleen, which is the basis for a variety of emotional activities, and spleen and stomach dysfunction is closely related to the mood related diseases. In this paper we summarize the research status and prospect for acupuncture therapy in diseases of the gastrointestinal system associated with negative emotions, such as irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic gastritis and peptic ulcer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupuncture and moxibustion; Functional imbalance of spleen-stomach; Negative emotion; Gastrointestinal system diseases

Deng X, Ren L. Acupuncture for treatment of

■同行评议者
严兴科, 教授, 甘肃省针灸推拿临床医学中心; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

gastrointestinal system diseases associated with negative emotions: Research status and prospect. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3550-3555 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3550.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3550

摘要

现代医学肠胃系统疾病多与中医辨证脾胃功能失调相关, 而以躯体症状为主诉的情绪障碍性疾患和伴发情绪障碍的躯体疾患已经在临床受到关注. 《内经》中运用阴阳五行将情感进行了系统划分, 建立了情感与五脏之间关系学说. 脾为中央土, 旁溉他脏, 思由脾所主, 是多种情志活动的基础, 脾胃功能失调与情绪相关疾病密切相关. 本文就临床较为常见的几种肠胃系统疾病, 肠易激综合征, 功能性消化不良, 慢性胃炎及消化性溃疡伴不良情绪即中医辨证论治理论中涉及肝郁气滞的肠胃疾病, 将近几年国内针灸治疗研究现状作一综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 针灸; 脾胃功能失调; 情志相关; 肠胃系统疾病

核心提要: 情志相关的脾胃功能失调疾病范围包含现代身心医学肠胃系统疾病伴发不良情绪, 在临床治疗此类肠胃系统疾病时针灸疗法应用广泛, 现就针灸治疗及科研现状作一概述.

邓雪, 任路. 针灸疗法对情志相关的脾胃功能失调疾病的研究现状与思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3550-3555 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3550.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3550

0 引言

1979年, 联合国世界卫生组织提出了43种推荐针灸治疗的适应病证, 并向全世界推广. 其中包括肠胃系统疾病具体如下: 胃下垂、急、慢性胃炎、胃酸增多症、慢性十二指肠溃疡(疼缓解)、单纯性急性十二指肠溃疡、急慢性结肠炎、急性菌痢、便秘以及腹泻. 1996-11召开的联合国世界卫生组织意大利米兰会议, 提出64种针灸适应证, 肠胃系统疾病包括肠道激惹综合征、便秘、泄泻以及胃下垂, 在采用随机对照试验的针灸法或传统疗法适应证中增加了抑郁. 随着疾病谱的变化及现代研究进展, 医学界对针灸治疗作用的认识已经达到更新的高度. 中医的整体观念及辨证论治思维在身心疾病诊疗方面的优势和特色使得在其理论指导下的针灸疗法疗效卓越, 是当前学术研究热点. 在现代医学中发展起来的身心医学仅有60余年的历史, 而以躯体症状为主诉的情绪障碍性疾患和伴发情绪障碍的躯体疾患已经在临床得到重视. 祖国医学承袭我国古代朴素唯物主义辩证观发展起来, 《内经》中运用阴阳五行将情志进行了系统划分, 建立了情志与五脏之间关系学说, 《素问•阴阳应象大论》云“人有五脏化五气, 以生喜怒悲忧恐”即明确指出情绪的产生以五脏精气为基础, 丰富了中医学形神一体观思想. 五脏藏神, 《灵枢•九针论》指出“心藏神”、“肝藏魂”“肺藏魄”“脾藏意”“肾藏志”, 从五脏整体角度阐发了脏腑与神志的关系. 《素问•举痛论》“百病生于气”, 而后天气的生成, 依赖脾胃运化水谷精微, 《素问•六节藏象论》云“天食人以五气, 地食人以五味. 五气入鼻, 藏于心肺, 上使五色修明, 音声能彰; 五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自生”. 脾为中央土, 旁溉他脏, 思由脾所主, 为多种情志活动的基础. 古代医家认识到情志与脏腑之间的关系, 并用当时最先进的哲学思维加以论证. 传统中医学理念与现代科学发展相结合, 古代哲学思维与现代认识论碰撞形成了现在针灸发展模式.

现代医学肠胃系统疾病多与中医脾胃功能失常相关, 而中央脾土与情志关系上古早有所论及, 至于五行学说根据木土亢害承制, 临床着眼于肝郁脾虚证型对消化系统疾病的认识在当今时代背景下也得到进一步发展. 中医理论指导下的针灸治疗临床疗效确切, 科研方面也随现代科学技术的发展走向新的局面. 现就肠胃系统疾病伴不良情绪的针灸治疗作用及机制研究的现状作如下综述.

1 针灸治疗肠易激综合征的研究现状

现代研究发现, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的大多数患者伴有焦虑、抑郁症状, 且生活应激事件和心理状态异常可引起病情发作或加重[1-4]. IBS是一种与情志因素密切相关的身心疾病, 发病及治疗涉及生物-心

■研发前沿
肠胃系统疾病常常伴发不良情绪, 而不良情绪又可引发肠胃系统疾病, 这样恶性循环存在的情况下, 临床相关疾病呈现出反复发作病情缠绵的特征.

相关报道
常媛媛等研究发现肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的大多数患者伴有焦虑、抑郁症状, 且生活应激事件和心理状态异常可引起病情发作或加重. 王美峰等研究发现功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者存在明显的焦虑、抑郁心理, 其生活质量显著降低, 生活质量与焦虑、抑郁情绪密切相关. 任路等研究发现抑郁症伴发消化性胃溃疡与脑肠轴联系密切.

理-社会多个层面, 针刺“治神”法从脏腑-气机-情志多方面进行调节.

覃海知等[5]指出情志是IBS发病的主要因素之一, 针刺“治神”法在IBS 的治疗中具有重要的意义, 他在改善IBS患者胃肠道症状的同时, 还可以调节情志从而促进疗效[6]. 裴丽霞等[7]、吴晓亮等[8]在针灸治疗腹泻型IBS肝郁脾虚证临床研究中指出, 患者主要以情志不畅和饮食刺激为主要原因, 采用疏肝健脾针法治疗有效改善临床症状. 王祖红等[9]从心神论治腹泻型IBS, 选穴上, 以调心神为本, 选取心经穴位, 通调心经经气, 配合调理气机, 疏肝解郁, 通调肠腑, 才能达到标本兼治的目的. 陈宥伊[10]在临床针刺治疗IBS伴焦虑方向也有验案.

不仅传统针刺疗法对伴有情绪障碍的IBS有显著疗效, 田京立等[11]通过眼针主穴取下焦区、大肠区、脾区. 肝郁脾虚证加肝区; 脾胃虚弱证加胃区治疗IBS腹泻型患者, 明显提高了患者生活质量, 改善了焦虑、抑郁的精神心理状态. 储浩然等[12]、张禹等[13]通过温针灸和头针对肝郁脾虚型IBS的临床治疗均取得良好疗效. 李雪青等[14]以灵龟八法为主针刺治疗腹泻型IBS疗效确切. 特殊针法和时间针法在临床的应用也得到体现.

而针刺联合其他方法多靶点治疗在临床利用率和效果都非常显著. 周萍等[15]用加减逍遥散联合针灸治疗腹泻型IBS, 对照组给予蒙脱石散, 治疗组总有效率达91.11%, 对照组总有效率68.89%, 提示治疗组疗效明显优于对照组. 针药联合治疗不仅能快速缓解胃肠道症状, 还能改善焦虑抑郁情绪. 同样在逍遥散加减合针灸治疗腹泻型IBS 50例临床观察一文中表示针药合用疗效良好[16]. 孔素平等[17]采用针刺配合隔姜灸治疗腹泻型IBS得出针刺加隔姜灸及单纯针刺对腹泻型IBS的临床疗效均优于西药匹维溴胺的结论. 另外针刺联合穴位贴敷[18]、穴位埋线结合隔姜灸[19]等治疗方法也在临床有一定使用率.

科研方面现代研究发现, IBS发病机制有肠道运动异常、内脏感觉异常、脑-肠作用机制、内分泌机制、神经免疫机制、炎性反应机制等, 肠道的神经、免疫、内分泌等是一个网络调控的整体, IBS可能是这个网络调控失常引起的. 针灸对IBS临床疗效确切, 刘美荣等[20]针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型IBS大鼠胃肠激素的影响发现针刺治疗腹泻型IBS可能与抑制肠道SS、VIP、SP的分泌有关, 说明针刺“足三里”“太冲”穴主要是调节胃肠神经功能. 朱文莲等[21]在电针足三里和天枢穴对IBS大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异发现内外环境的应激刺激持续作用于机体会导致脑-肠轴紊乱, 从而导致IBS发病. 实验中发现足三里穴有直接的明显抑制内脏高敏的效应, 并对丘脑中NPY有明显的调节作用. 天枢穴对内脏高敏的抑制作用不明显, 天枢穴只对结肠局部的脑肠肽紊乱有调节作用, 推测NPY在丘脑中的含量变化可能是两穴作用差异的关键性调节物质. 杨帅等[22]发现针刺“百会”、“足三里”穴位能够降低IBS模型大鼠内脏敏感性, 降低海马5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的水平, 进而达到缓解疼痛, 改善情绪心理行为变化目的.

近十几年来, 越来越多的研究开始关注肠道菌群、肠道和脑这三者间进行着的密切信息交流, 使得我们对行为和情绪的调控方式有了全新和更全面的认识. 肠道菌群是机体的重要组成部分, 肠道菌群的作用不仅局限于胃肠道, 而且可以通过肠-脑轴的三条途径(免疫、神经内分泌和迷走神经途径)形成肠道菌群-肠-脑轴, 能够对脑功能和行为产生重大的影响. 临床和流行病学的调查研究发现IBS患者往往会出现小肠细菌的过度增殖, 为肠道菌群失调引发IBS提供了证据. 龙泽荣等[23]针刺加微生态制剂治疗便秘型IBS临床观察. 针刺加微生态制剂有广泛的应用前景, 利用微生态制剂及针刺对IBS多靶点、全面兼治的优势, 疗效显著. 康美清[24]在126例患者随机对照实验中, 针刺和耳压联合微生态制剂疗法对IBS多靶点、全面兼治, 疗效显著且稳定, 复发率低, 耳压取穴: 神门、交感、脾、肝、大肠穴针刺取穴: 太冲(双)、天枢穴(双)、中脘(双)、足三里(双)、上巨虚(双)随访3 mo, 联合治疗组保持无复发.

2 针灸治疗功能性消化不良的研究现状

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统疾病, 临床观察表示, FD患者存在明显的焦虑、抑郁心理, 其生活质量显著降低, 生活质量与焦虑、抑郁情绪密切相关[25-27]. 针灸疗法的治疗过程贯穿了治神的思想, 这对于以“形神合一论”为指导治疗心身

疾病具有重要的理论和临床价值. 《灵枢•本神》云: “凡刺之法, 必先本于神”. 突出强调针灸疗法中神的重要性. 靳瑞教授将针灸治疗过程中的“治神”顺序归纳为: 定神、察神、安神、聚神、入神、进针合神、和神、留针实神以及针后养神[28].

临床研究方面, 刘兆平等[29]胃经特定穴针刺干预对FD情感障碍的影响, 针刺足阳明胃经特定穴与非特定穴对FD患者情感障碍和生活质量均具有改善作用, 但针刺足阳明胃经特定穴在减轻或缓解患者的抑郁、焦虑等负性情绪, 提高患者的生活质量, 改善其预后方面具有更好的疗效, 证实了经穴特异性效应的存在. 申丽娟[30]和杨家耀等[31]针灸穴位刺激对FD患者症状、心理及生活质量的影响, 对内关穴及足三里穴进行针灸刺激, 能显著改善FD患者症状、心理及生活质量, 值得临床推广应用. 廖威等[32]针刺治疗军人难治性FD疗效观察, 80例随机对照, 芒针治疗军人难治性FD效果较口服多潘立酮联合帕罗西汀治疗要好. 王成伟等[33]针灸对伴情绪障碍FD患者的疗效观察中得出结论: 针灸治疗伴有情绪障碍的FD疗效优于中药治疗. 相似的临床研究还有袁星星等[34]在针刺公孙、内关穴对伴心理因素FD患者临床疗效的观察中得出针刺公孙、内关穴对伴心理因素FD, 不仅能够显著改善患者焦虑和/或抑郁状态, 在症状评分及胃排空率方面明显优于口服多潘立酮片治疗, 而且随着治疗疗程的延长, 疗效越显著, 值得临床推广的结论. 针灸可以显著提高FD患者的近端胃动力, 降低内脏敏感性[35]. 吴巧凤等[36]表示代谢组学研究结果提示, 循经取穴治疗FD的机制与伊托必利不同, 这可能是针灸与西药治疗FD在疗效上出现差异的机理所在.

科研研究方面, 彭随风等[37]电针改善FD胃动力、自主神经功能及心理状态. 电针刺激内关和足三里对FD的治疗作用可能与神经肽Y和胃动素的调节有关. 徐派的等[38]电针对FD肝郁脾虚型大鼠中枢及外周降钙素基因相关肽及受体活性修饰蛋白的影响电针能够显著地降低外周及其受RAMP1的水平, 从而达到降低胃肠道的敏感性的作用. 同样, 对中枢的CGRP及其受体的表达有着显著的影响, 提示电针是通过脑-肠轴调节脑肠肽的分泌, 从而调节胃肠道的活动, 这可能是电针治疗FD的脑-肠轴机制. 肠-脑轴作为由免疫、神经内分泌和迷走神经途径构成的肠道和脑之间的交流系统在近些年的研究中颇受重视.

3 针灸治疗慢性胃炎及消化性溃疡的研究现状

前文已论述针灸调神在肠胃系统疾病治疗中的重要性, 慢性胃炎及消化性溃疡归属中医学胃脘痛嘈杂等范畴、病因较多, 病机较为复杂. 在取穴时, 注重以调神为主导思想. 在治疗慢性浅表性胃炎时, 可选择四神聪、内关、神庭、印堂、三阴交、中脘、天枢、关元、足三里等穴位[39]. 而消化性溃疡的对症治疗中, 临床多选用公孙、天枢、内关、中脘、足三里等为主穴, 根据辨证分型加减配穴的治疗方法[40-47].

临床治疗中, 何爽等[45]用华佗夹脊穴治疗慢性胃炎的治愈率达到30.39%, 得到结论针灸是治疗慢性胃炎的有效手段, 张文彩等[46]“从气论治”针刺法治疗肝胃不和型慢性胃炎疗效观察中得到结论, “从气论治”针刺法是一种治疗肝胃不和型慢性胃炎的有效方法, 陈璐等[47]针刺治疗慢性胃炎有效性的系统评价中指出针刺作为安全、有效的治疗手段, 适宜用于慢性胃炎的治疗. 任蓉等[48]在临床研究中发现针灸俞募配穴对提高慢性浅表性胃炎患者的生活质量有显著意义, 高群等[49]在针灸治疗肝气郁结型消化性溃疡131例疗效观察中得出针灸加H2受体拮抗剂治疗肝气郁结型消化性溃疡, 疗效可靠, 不良反应少, 值得临床推广的结论. 任国平[40], 吴绪荣等[41], 段玉荣[42], 崔旻等[43], 金丹[44]在针灸治疗消化性溃疡的临床病例研究中, 观察到针灸对消化性溃疡的治疗作用不仅能使患者临床症状、体征减轻甚至消失, 溃疡面积明显减小, 复发率也较他法治疗组有明显下降.

针灸治疗慢性胃炎的实验机制研究, 程延安[50]发现针灸对慢性萎缩性胃炎大鼠胃液总酸度及胃蛋白酶活性有影响, 高希等[51]在实验研究中发现针灸对大鼠胃黏膜的保护作用, 近年来关于针灸对慢性胃炎治疗机制的研究已经逐步得到国内学者的重视[52,53].

电针对胃溃疡抑郁状态生物机制的研究, 本研究团队也做了深入探讨, 电针对胃溃疡抑郁症模型大鼠的镇痛作用主要体现在胃黏膜、下丘脑疼痛因子VR1的调整方面, 而抑郁状态的改变与海马5-HT及NE有关[54]. 电针对

创新盘点

身心医学在国内的发展相对缓慢, 临床治疗过程中对心理、情绪的重视程度体现较为薄弱; 中医学一直强调天人合一的整体观念, 是先进的治疗理念. 本研究提示医学工作者在临床实践中不仅要注重对病的治疗, 还应多注意对人的调治.

应用要点
本文就临床较为常见的几种肠胃系统疾病: IBS、FD、慢性胃炎及消化性溃疡伴不良情绪即中医辨证论治理论中涉及情志相关的脾胃功能失调疾病, 将近几年国内针灸治疗研究现状作一综述.

胃溃疡溃疡面积的改变体现其在生肌方面的优越性, 而脑肠肽生长抑素在胃黏膜及下丘脑的表达可以从一定程度上解释电针生肌的机理[55]. 肝俞穴体表投影与交感神经的联系性及在研究过程中发现其在解郁及止痛方面的特殊疗效探讨电针对胃溃疡抑郁症的治疗机制[56].

4 结论

针灸刺激是一种非特异性刺激, 通过激发或诱导体内固有的调节系统功能, 使失调、紊乱的生理生化过程恢复正常. 系统论开放性原理, 系统具有不断与环境交换物质和能量的性质和功能, 系统向环境开放是系统向上发展的前提. 系统论稳定性原理, 系统在外界环境下, 开放系统具有自我稳定能力, 一定范围内的自我调节能力, 从而保持恢复原状态、原结构的功能. 人体作为开放的系统, 不断与自然界进行物质和能量交换, 并在自然界中具有稳定能力和一定范围内的自我调节能力, 针灸刺激正是利用人体的自我调节能力为激发点, 达到防治疾病的目的, 而临床和科研工作者在探求的是将针灸的治疗作用从非线性耦合关系中找出线性耦合所在, 试图用现代哲学和科学理论解释在祖国古代哲学理论体系指导下发展起来的中医学. 针灸治疗肠胃系统疾病历史由来已久, 中医在认识论上将天人合一、整体观念、辨证论治恰切结合, 具有其先进性, 而现代身心医学发展不过60余年历史, 相信在将来不论是认识论的统一还是发展延伸, 殊途同归在临床疗效上取得进展才是民之所向, 中西医结合发展正是在这种情况下应运而生, 更要求中西医结合的发展不仅是在技术上的融合更应着眼于认识论哲学观的完美结合.

哲学思维指导科学发展. 西学东渐以来, 以西释中成为主流思想, 针灸研究经过几十年的历程, 至今是走入瓶颈还是走入辉煌要盖棺定论为时尚早, 投身科研工作多年, 就情志病研究方向来看, 现代医学进入身心医学发展阶段, 不能不说是现代医学与祖国医学认识论的部分统一, 因为认识的有限性, 很多用现代医学暂时无法解释清楚的中医学现象及理论仍然存在并蓬勃发展.

5 参考文献

1 裴丽霞, 张新昌, 孙建华, 耿昊, 吴晓亮. 针灸治疗肠易激综合征Meta分析. 中国针灸 2012; 32: 957-960
2 李琳, 张声生. 肠易激综合征中医药治疗机制研究现状. 中国中西医结合消化杂志 2010; 20: 466-470
3 魏晓晶, 王佩蓉. 肠易激综合征各亚型患者的抑郁焦虑状况及其影响因素分析. 中国现代医生 2014; 28: 134-137
4 常媛媛, 王邦茂, 王玉明, 张洁, 苏帅. 肠易激综合征患者的精神心理因素与自主神经功能紊乱. 世界华人消化杂志 2011; 19: 309-313
5 覃海知, 周思远, 陈大帅, 刘婷, 苏志维, 石达炜, 李瑛. “治神”法在针刺治疗肠易激综合征中的运用. 上海针灸杂志 2014; 33: 377-380
6 陈果, 骆建兴, 扈晓宇. 调神针法对慢性乙型肝炎患者腹泻型IBS(肝郁脾虚证)疗效及血浆SP、VIP的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1303-1307
7 裴丽霞, 孙建华, 夏晨, 徐陆周, 耿昊, 陈璐, 吴晓亮. 针灸治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床研究. 南京中医药大学学报 2012; 28: 27-29
8 吴晓亮, 王烨林, 孙建华, 束彦页, 裴丽霞, 周俊灵, 陈栋, 张佶玮, 占道伟. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证临床观察及其对Th1/Th2的影响. 中国针灸 2013; 33: 1057-1060
9 王祖红, 王苏娜, 李绍荣, 易荣, 段晓荣, 李莉. 针灸从心神论治腹泻型肠易激综合征40例. 云南中医中药杂志 2013; 34: 52-53
10 陈宥伊. 针刺治疗肠易激综合征伴焦虑验案. 中华针灸电子杂志 2014; 3: 30-31
11 田京立, 王鹏琴. 眼针对肠易激综合征腹泻型患者生活质量及精神心理因素的影响. 上海针灸杂志 2012; 31: 213-214
12 储浩然, 李难, 程红亮. 温针灸治疗肝郁脾虚型肠易激综合征疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 424-425
13 张禹, 孙忠人, 杨沈秋. “于氏头针”治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的疗效观察. 中国中医药科技 2011; 18: 231
14 李雪青, 穆世英, 陆昕, 陆霞. 灵龟八法为主针刺治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 22-24
15 周萍, 曾志华, 江琼, 苏咏梅, 叶学成. 加减逍遥散联合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 世界科学技术–中医药现代化 2014; 16: 1331-1335
16 李彦欣, 林俊晓. 逍遥散加减合针灸治疗腹泻型肠易激综合征50例临床观察. 中国民族民间医药 2015; 24: 101, 103
17 孔素平, 王文琴, 肖宁, 谭奇纹. 针刺配合隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究. 上海针灸杂志 2014; 33: 895-898
18 徐丹, 杨家耀, 石拓. 针刺联合穴位贴敷治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 332-334
19 包连胜, 高燕. 穴位埋线结合隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征. 内蒙古中医药 2012; 31: 36-37
20 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. 针刺研究 2012; 37: 363-368
21 朱文莲, 李滢, 张露芬, 朱江, 杨佳敏, 沈小雨. 电针足三里和天枢穴对肠易激综合征大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异. 中华中医药杂志 2014; 29: 736-738
22 杨帅, 任晓暄, 赵雅芳, 郭孟玮, 陈磊, 孙洁, 杨佳敏, 张玲, 申松希, 朱文莲, 张露芬. 电针“百会”“足三里”穴对慢性内脏痛模型大鼠行为及组织中5-HT水平的影响. 吉林中医药 2013; 33: 400-402
23 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察. 中国针灸 2006; 26: 403-405
24 康美清. 针刺和耳压联合微生态制剂治疗肠易激综合征及患者胃肠激素水平观察. 中华中医药学刊 2012; 12: 2782-2783

25 王美峰, 林琳, 张红杰, 林征, 朱芬芬, 周丽荣. 功能性消化不良患者焦虑、抑郁状况与生活质量的相关性研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2008; 28: 1677-1679
26 海晶美, 王垂杰, 李玉锋. 功能性消化不良与焦虑、抑郁关系的调查分析. 甘肃中医学院学报 2010; 27: 32-35
27 付朝伟, 徐飚, 陈维清, 栾荣生, 詹思延. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁、焦虑现况研究. 中华消化杂志 2006; 26: 151-154
28 陈采益, 林栋, 张学君. 针灸“调神”论治功能性便秘的思路探讨. 甘肃中医学院学报 2011; 28: 13-15
29 刘兆平, 谢辉, 常小荣. 胃经特定穴针刺干预对功能性消化不良情感障碍的影响. 上海针灸杂志 2015; 34: 699-702
30 申丽娟. 针灸穴位刺激对功能性消化不良患者症状、心理及生活质量的影响. 亚太传统医药 2013; 9: 88-89
31 杨家耀, 陶冬青, 彭随风, 时昭红, 胡伟, 吴玉芳. 电针穴位刺激对功能性消化不良患者的症状、心理状态和生活质量的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 268-271
32 廖威, 王洪, 王娟, 葛书翰, 张秀丽. 针刺治疗军人难治性功能性消化不良疗效观察. 人民军医 2012; 55: 1051-1052
33 王成伟, 刘梦阅, 闫江华, 文谦, 潘慧, 薛奇明, 李宁. 针灸对伴情绪障碍功能性消化不良患者的疗效观察. 中国针灸 2015; 35: 876-880
34 袁星星, 王炳予, 杨磊, 张雅丽. 针刺公孙、内关穴对伴心理因素功能性消化不良患者临床疗效的观察. 针灸临床杂志 2015; 31: 52-55
35 姚筱梅, 姚树坤, 张瑞星. 针刺对功能性消化不良患者近端胃动力的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2139-2141
36 吴巧凤, 周思远, 刘娟, 颜贤忠, 余曙光, 梁繁荣. 基于代谢组学的电针与伊托必利治疗功能性消化不良的比较研究. 成都中医药大学学报 2010; 33: 1-5
37 彭随风, 杨家耀, 时昭红. 电针改善功能性消化不良胃动力、自主神经功能及心理状态. 世界华人消化杂志 2008; 16: 4105-4109
38 徐派的, 辛玉, 张红星, 周利, 杨云. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚型大鼠中枢及外周降钙素基因相关肽及受体活性修饰蛋白的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3433-3439
39 宋莹, 张宏, 曹月红. 调神在针刺治疗慢性浅表性胃炎中的思考. 河北中医 2013; 35: 887-888
40 任国平. 针灸治疗消化性溃疡36例. 甘肃中医学院学报 2007; 24: 44-45
41 吴绪荣, 曾振秀, 李家康. 针灸治疗胃、十二指肠溃疡50例. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 175-176
42 段玉荣. 针灸治疗消化性溃疡68例. 转化医学电子杂志 2015; 2: 80-80
43 崔旻, 刘继霞, 郭春玲, 段焕. 针灸治疗消化性溃疡59例. 中国中医药现代远程教育 2014; 12: 62
44 金丹. 针灸治疗66例消化性溃疡临床报告与分析. 中医临床研究 2012; 4: 51-52
45 何爽, 骆钧梵, 陈竟芬. 华佗夹脊穴治疗慢性胃炎102例临床观察. 上海针灸杂志 2006; 25: 15-16
46 张文彩, 谢辉. “从气论治”针刺法治疗肝胃不和型慢性胃炎疗效观察. 上海针灸杂志 2015; 34: 850-851
47 陈璐, 李素荷. 针刺治疗慢性胃炎有效性的系统评价. 针灸临床杂志 2013; 29: 17-23
48 任蓉, 庄礼兴. 俞募配穴针灸对慢性浅表性胃炎患者生存质量的影响. 针刺研究 2009; 34: 262-266
49 高群, 曹曙波, 蔺虹, 刘继芬, 赵永康, 包丽芬, 尹剑文. 针灸治疗肝气郁结型消化性溃疡131例疗效观察. 针灸临床杂志 2004; 20: 13-15
50 程延安. 针灸对慢性萎缩性胃炎大鼠胃液总酸度及胃蛋白酶活性影响的研究. 中国中医药科技 2002; 9: 323-324
51 高希言, 饶红, 王燕, 孟丹, 魏玉龙. 针灸对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜保护作用的实验研究. 中医杂志 2002; 43: 344-345
52 封迎帅. 从eHSP释放与TLR信号转导途径探讨艾灸对Hp胃黏膜炎性损伤的干预机制. 长沙: 湖南中医药大学, 2012
53 钟国新. 针刺对慢性萎缩性胃炎模型大鼠NF-κB转导系统影响的研究. 广州: 广州中医药大学, 2014
54 孙剑端, 任路, 李静, 邓雪, 傅沈康. 电针对胃溃疡肝郁证模型大鼠镇痛作用研究. 中国针灸 2015; 35: 361-366
55 任路, 邓雪, 李静, 孙剑端, 傅沈康. 电针肝俞穴、梁丘穴对抑郁型胃溃疡大鼠SS及海马BDNFmRNA的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3727-3735
56 邓雪, 任路, 李静, 孙剑端, 傅沈康, 赵守彰. 电针“肝俞”穴对抑郁型胃溃疡大鼠胃窦黏膜、下丘脑组织P物质和海马5-羟色胺的影响. 针刺研究 2014; 39: 124-129

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

同行评价

本文概述了情志相关的脾胃功能失调疾病即临床较为常见的肠胃系统疾病伴发不良情绪针灸治疗及研究的现状, 对临床和科研工作具有一定的实际指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3556

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3556-3563
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异

杨 琦, 孔祥兴, 丁克峰

背景资料
左、右半结肠具有明显的异质性, 在胚胎起源、解剖生理, 癌症的发病率、性别、年龄等人口学特征及组织病理类型上均存在差异, 但目前对于两者的分期与治疗尚未区别对待, 原因在于两者的预后差异及分子生物学差异的临床意义仍存在争议.

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰, 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科 浙江省杭州市 310000

丁克峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事大肠癌综合诊治、腹腔镜微创治疗及肠癌复发、转移以及耐药的临床与基础研究.

作者贡献分布: 此文由丁克峰指导选题; 杨琦初稿写作; 孔祥兴修改补充.

通讯作者: 丁克峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 310000, 浙江省杭州市上城区解放路88号, 浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科. dingkefeng@zju.edu.cn
电话: 0571-87783777

收稿日期: 2016-04-06
修回日期: 2016-05-02
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-08-28

Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer

Qi Yang, Xiang-Xing Kong, Ke-Feng Ding

Qi Yang, Xiang-Xing Kong, Ke-Feng Ding, Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ke-Feng Ding, Professor, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, 88 Jiefang Road, Shangcheng District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. dingkefeng@zju.edu.cn

Received: 2016-04-06
Revised: 2016-05-02
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-08-28

Abstract
Apart from differences in epidemiologic, pathologic and symptomatic features, the natural prognosis, therapeutic prognosis, as well as survival after relapse also show great differences between left- and right-sided colon cancer. Those differences in prognosis are noticed to be dependent on tumor stage and also thought to be due to the variant genetic background and molecular biological features. In this review, we summarize the differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer, and discuss the possible connections between clinical and molecular differences. Taking into account the impact that location and differentially expressed molecules may have on prognosis, clinicians could have a more accurate estimate on the prognosis of colon cancer patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Left-sided colon cancer; Right-sided colon cancer; Prognosis; Molecular

Yang Q, Kong XX, Ding KF. Differences in prognosis and molecular biological features between left- and right-sided colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3556-3563 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3556.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3556

摘要
左、右半结肠癌具有明显的异质性, 除了流行病学、组织病理类型、临床表现上的差异, 其在自然预后、治疗预后和复发后的生存上均存在差异, 且与分期相关, 这些预后差异亦提示了左、右半结肠癌不同的基因背景与分子生物学特征. 本文就左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面的

同行评议者
蔡建春, 教授, 主任医师, 厦门大学附属中山医院胃肠外科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

差异作一综述, 对不同期别的左、右半结肠癌分别论述了肿瘤位置于预后的影响, 同时对一些具有相对明确预后意义的分子与通路进行了总结论述, 初步探究临床与分子差异的联系. 综合考虑位置对结肠癌预后的影响及左、右半结肠癌预后分子的差异, 将有助于更精确地判断结肠癌患者的预后.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 左半结肠癌; 右半结肠癌; 预后; 分子

核心提要: 综合考虑位置对结肠癌预后的影响及左、右半结肠癌预后分子的差异, 有助于更精确地判断患者的预后, 更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群, 制定更为个体化的治疗方案.

杨琦, 孔祥兴, 丁克峰. 左、右半结肠癌的预后及分子生物学特征差异. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3556-3563 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3556.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3556

0 引言

随着人群生活习惯的改变和肠镜筛查的普及, 结直肠癌已跃居为发病率全球第3[1]、全国第4的高发肿瘤. 就结肠而言, 通常根据不同的胚胎起源, 将其以脾曲为界分为近端的右半结肠, 包括盲肠、升结肠及右2/3的横结肠; 以及远端的左半结肠, 包括左1/3的横结肠、降结肠及乙状结肠. 研究[2-5]发现左、右半结肠(癌)在胚胎来源、解剖生理、病理类型以及性别、年龄等人口学特征上均存在差异.

右半结肠来源于中原肠, 与空回肠同源, 由肠系膜上动脉供血, 功能以水、钠吸收为主, 腔内胆盐浓度较左半结肠高; 而左半结肠来源于后原肠, 与膀胱尿道同源, 由肠系膜下动脉供血, 水钠吸收功能弱, 腔内胆盐浓度低. 在流行病学上, 左半结肠癌的发病率逐渐下降, 而右半结肠癌的发病率逐年升高[6]. 据美国国立癌症研究所SEER数据库统计, 右半结肠癌的发病率以0.68%的年均增长率在1976-2005的30年间发病率共增长了25.26%[7]. 临床上, 右半结肠癌好发于老年女性, 症状隐匿, 以贫血等全身症状为主, 诊断偏晚, 大体多呈浸润型或溃疡型, 黏液成分较多, 分化偏低, 淋巴结与腹膜转移较远处转移多; 左半结肠癌多见大便性状、习惯改变及腹痛梗阻症状, 诊断偏早期, 大体以肿块型为主, 腺癌比例高, 分化程度相对高, 肝肺转移为多. 而这些临床特征的差异是否能转化为有意义的预后差异及差异的根本原因尚无定论. 1990年Bufill[2]首次从胚胎起源与基因背景的角度论述了左、右半结肠癌的差异, 而近年来分子生物学技术及高通量测序技术则进一步推动了对左、右半结肠癌差异本质的研究.

本文旨在对左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面进行综述, 借以初步探究两者的预后差异及机制, 从而有助于临床医师决定是否将位置差异作为结肠癌预后判断及治疗决策的考虑因素, 同时为结肠癌预后相关的研究提供一点思路.

研发前沿
左、右半结肠癌的发病机制、进展与复发、转移途径的差异及其对两者预后与治疗决策的影响是该领域亟待研究的问题.

1 左、右半结肠癌的预后差异

上世纪80年代的研究认为左、右半结肠癌的总体生存无明显差异[8]. 1987年的数据显示, 左半结肠癌和右半结肠癌整体的5年生存率相近(68% *vs* 71%). 而90年代起则有文章指出两者总体生存存在差异, 分别为59.7%和56.3%(P<0.01)[9]. 到2000年, 差异则扩大到71%和67%(P<0.01)[10]. Pappas等[11]指出结肠癌患者的中位生存时间是83 mo, 其中右半结肠癌为78 mo, 左半结肠癌为89 mo. Yahagi等[12]的荟萃分析亦显示右半结肠癌较左半结肠癌总体生存预后差, 但在癌症特异生存上并未观察到显著差异.

目前认为, 左、右半结肠癌生存差异增大的趋势可能与综合治疗手段的发展及不同位置结肠癌对治疗, 尤其是化疗的敏感性相关. 另外, 分期是影响结肠癌预后的重要因素之一, 而右半结肠癌中晚期的比例高于左半, 期别构成比的差异很可能掩盖了两者在不同期别上的预后区别. 近来, 有较多研究对不同期别的左、右半结肠癌做了针对性的比较, 下文将对此进行论述.

1.1 早期及局部进展期左、右半结肠癌的预后差异

早期和局部进展期的结肠癌, 以手术根治为主要治疗手段. Weiss等[3]分析了美国SEER数据库中1992-2005年Ⅰ-Ⅲ期共53801例根治术后的结肠癌患者, 结果显示所有Ⅰ-Ⅲ期的结肠癌患者的5年死亡率无明显左、右半差异, 而亚组分析显示: Ⅰ期患者根治术后预后

创新盘点
本文系统阐述了左、右半结肠癌在临床预后及分子生物学特征方面的差异, 初步探究了临床与分子差异的联系, 有助于临床医师决定是否将位置差异作为结肠癌预后判断及治疗决策的考虑因素, 同时为结肠癌预后相关的基础研究提供一些思路.

相当, 而Ⅱ期患者中右半结肠癌5年死亡率较低, 而在Ⅲ期患者中则相反, 右半结肠癌5年死亡率高于左半结肠癌. 德国总结了17000例结肠癌随访数据, 得到了类似结果: 5年的无病生存率所有期别左右半无明显差异, Ⅰ期和Ⅲ期右半结肠癌患者的5年生存率不及左半结肠癌, 而Ⅱ 期右半结肠癌显示出了一定的生存优势(74% *vs* 72%).

左、右半结肠癌在不同期别的化疗预后亦有所区别. Elsaleh等[13]报道, Ⅲ期结肠癌患者中, 右半结肠癌接受氟尿嘧啶＋亚叶酸钙化疗的化疗获益更高. Missiaglia等[14]研究了3045例接受FOLFIRI方案化疗的Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者, 发现Ⅲ期患者左右半生存获益相当, 而Ⅱ期患者中右半结肠癌则显示出更好的生存获益. Sinicrope等[15]在N0147试验中发现, 接受FOLFOX化疗的Ⅲ期结肠癌患者中左半结肠癌患者拥有更长的无病生存期, 亚组分析发现错配修复基因正常的患者中左半结肠癌无病生存期更长, 而错配修复基因缺陷的患者中则是右半结肠癌的生存更优.

1.2 晚期左、右半结肠癌的预后差异 对于晚期结肠癌, 右半结肠癌的自然预后及姑息化疗预后均不如左半结肠癌, 但对转移灶可切除的患者, 根治术后两者的预后相当. 在2014年ASCO上, 澳大利亚的一项研究报道左、右半晚期结直肠癌的总生存分别为9.8 mo和19.2 mo. 化疗联合转移灶切除的右半结肠癌总生存较短, 仅行姑息性化疗的患者右半总生存期为10.3 mo, 也明显短于左半结肠癌; 而在168例行肝转移灶切除联合必要时化疗的患者中, 5年生存率左右半无明显区别. 2015年Price等[16]的研究得到了与此相近的结果. 因此, 手术可切除的晚期左、右半结肠癌预后相当, 而以化疗为主要治疗手段时出现生存差异, 这提示肿瘤位置对晚期结肠癌的预后影响主要与左右半结肠的化疗敏感性相关.

Modest等[17]研究了晚期左、右半结肠癌对FOLFIRI和mIROX两种姑息性化疗方案的反应率. 结果显示FOLFIRI方案对左半结肠癌进展的延缓更起作用, 无进展生存期左、右半分别为8.7 mo和6.0 mo, 中位总生存期分别为25.0 mo和12.5 mo; 而对于mIROX方案, 左右半获益相当.

靶向治疗中左半结肠癌亦可获得更大的生存收益. Boisen等[18]发现, Ⅳ期结肠癌应用卡培他滨和贝伐珠单抗联合治疗后, 左半结肠癌的预后明显好于右半结肠癌, 总生存期分别为23.5 mo和13.0 mo; 而单用卡培他滨治疗的Ⅳ期肠癌, 位置和预后无明显相关性. 德国一项研究[19]也发现, 西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结肠癌, 左半结肠癌有更好的PFS和中位OS, PFS左、右半分别为7.7 mo和5.2 mo, 中位OS分别为23.6 mo和14.8 mo. 进一步研究发现, 这种预后差异受*KRAS*基因状态影响: 在接受联合化疗的*KRAS*基因突变的患者中, 左、右半结肠癌生存获益无明显差异, 而在*KRAS*基因野生型患者中左半结肠癌患者有更好的生存获益.

1.3 左右半结肠癌复发相关预后差异 左、右半结肠癌在术后复发率、复发时间、复发后生存时间及复发后的靶向药物治疗预后上均存在差异. Park等[20]回顾性分析了韩国国立癌症中心2001-2009年的1632例非转移性结肠腺癌发现: 根治术后5年的总复发率为5.7%, 其中右半结肠癌为8.5%, 而左半结肠癌为4.1%, 且复发时间右半结肠癌亦显著短于左半. 2013年ASCO上Missiaglia报道Ⅲ期结肠癌中左、右半的无复发生存时间无明显差异, 但在复发后生存上右半结肠癌表现出明显劣势, 且在接受西妥昔单抗治疗的*KRAS*基因野生型患者中, 左半结肠癌患者具有高于右半结肠癌2倍的治疗反应率和更长的无进展生存期. 该结果同年在Brulé等[21]对CO.17试验的报告中得到了验证, 即*KRAS*基因野生型的复发性转移性结肠癌应用西妥昔单抗治疗后的无进展生存期与结肠内肿瘤位置相关, 左半结肠癌患者的预后较好.

2 左、右半结肠癌预后相关的分子生物学特征差异

随着高通量测序技术的发展和各种在线基因数据库的不断完善, 对比左、右半结肠正常组织和肿瘤组织基因表达差异的研究日渐增多. Slattery等[22]分析了175例结肠癌患者正常组织与肿瘤组织配对标本的RNA数据, 发现左、右半肿瘤组织差异表达的基因多达320个, 其中包括*p53*、*KRAS*、*CIMP*、*MMR*等相关基因. 下文将对众多差异表达分子中的几个具有相对明确预后意义的分子与通路分别综述, 讨论

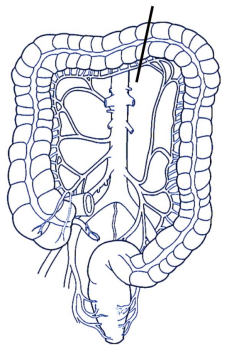


图 1 左、右半结肠癌的不同分子生物学特征.

应用要点
认识结肠内不同肿瘤位置对结肠癌预后的影响以及左、右半结肠癌预后分子的差异, 有助于更精确地判断患者的预后, 更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群, 从而来制定更为个体化的治疗方案.

左、右半结肠癌不同的分子生物学特征对预后的影响(图1).

2.1 染色体不稳定 染色体不稳定(chromosome instability, CIN), 即染色体结构或数目的异常, 以非整倍体或染色体杂合性缺失为特征, 可导致诸如*RAS*等原癌基因的激活和*APC*、*p53*等抑癌基因的失活, 这些突变基因的累积推动了Fearon等[23]所描述的典型的腺瘤-腺癌的发展. 作为结肠癌发生的首要机制, CIN见于约80%的患者, 且在左、右半结肠癌中分别占75%和30%. 因此, CIN在左半结肠癌中相对更多见, 并在其发生发展过程中发挥了更重要的作用.

CIN被认为是结肠癌预后不良的独立因素[12,24,25], 可引起*p53*等抑癌基因的失活, 后者是目前研究最多的抑癌基因. 秦环龙等[26]分析了包括Dukes A-D 4期共185例结肠癌患者, 发现大肠癌组织中有较高的*p53*表达率, 其表达程度与肿瘤部位无关, 而与分化程度、浆膜浸润情况及分期和淋巴结转移密切相关. 国外的研究[27,28]则认为*p53*的突变更多见于左半结肠癌, 特别是在Ⅱ、Ⅲ期结肠癌中差异明显, 在T3 N0的结肠癌亚组中[28], Gervaz等[28]发现60%的左半结肠癌过表达突变型*p53*, 而右半结肠癌仅16%; 突变型*p53*低表达和过表达的患者5年生存率分别为78%和63%, 提示*p53*基因突变的患者死亡风险增高, 特别是左半结肠癌患者. Russo等[27]在3583例结直肠癌患者中发现右半结肠癌患者*p53*基因突变率为34%, 而在左半结肠和直肠癌患者中, 该比例高达45%, 研究亦同时指*p53*基因的突变与患者的不良预后相关.

2.2 微卫星不稳定 微卫星不稳定性(microsatellite Instability, MSI), 即因DNA甲基化或基因突变导致的错配修复基因缺失(mismatch repair deficiency, dMMR)而造成的微卫星重复序列长度的变异. MSI可见于15%-20%的结直肠癌, 包括Lynch综合征和散发性MSI结直肠癌, 前者主要因胚系突变所致, 而后者多为错配修复基因*MLH1*的启动子甲基化失活. MSI在结直肠癌的发生率随分期逐步下降[29]: Ⅱ期中占15%-20%左右, Ⅲ期中<15%, Ⅳ期则更少. 在2012年ESMO大会报告的一项纳入来自4个临床试验的3063例晚期结直肠癌患者的荟萃分析中, dMMR的发生率仅为5.0%.

许多研究[5,28-31]均提示MSI与右半结肠癌相关性更大. 通过对245例Ⅱ/Ⅲ期结直肠癌患者的分析, Shin等[30]发现存在MSI表型的结肠癌多为右半结肠癌. 有研究在更大样本量的Ⅱ/Ⅲ期结直肠癌患者中发现右半结肠癌中dMMR基因型所占比例明显较左半结肠癌中dMMR比例高(27% *vs* 9%). 对PETACC3试验中的结肠癌患者按照解剖位置评估分子特征, 结果也表明右半结肠癌有更多的MSI、过度突变、*BRAF*基因突变、锯齿状特征以及肿瘤浸润性淋巴细胞浸润明显等, 而左半结肠癌更多的表现为CIN、HER1/2扩增、EGFR信号活化和大量非*BRAF*样基因突变, 且结果显示自升结肠至直肠, MSI-H比例逐渐下降.

MSI被证实为准确评估预后的独立因子之一[32], 其常见病理特征为肿瘤周围淋巴细胞浸润[33], 反映了活跃的黏膜免疫反应和免疫相关的良好预后[34,35], 这可部分解释Ⅱ期右半结肠癌患者的生存获益来自于其MSI, 且与黏膜免疫反应相关.

2.3 CpG岛甲基化 CpG岛甲基化(CpG island hypermethylation phenotype, CIMP)基因型表现为CpG岛启动子中的胞嘧啶被过度甲基化, 从而导致了抑癌基因沉默和肿瘤发生. CIMP常

同行评价
本文利用分子生物学技术和高通量测序技术等学科进展, 对于左半、右半结肠癌相关的分子与通路进行总结, 并综述二者在临床预后和分子生物学特征方面的差异, 为临床医师以及科研工作者提供了一个新的思路, 对于临床科研的转化性研究有较大意义.

发生于右半结肠的散发无蒂锯齿状腺癌, 这部分可见*MLH1*基因的过度甲基化; 或是发生于左半结肠和直肠的传统的锯齿状腺癌, 这部分可见MGMT甲基化. 在结肠癌中, CIMP有15%左右的发生率, 且更多见于右半结肠癌中[36]. CIMP与结肠癌不良预后相关. Barault等[37]发现微卫星稳定基因型伴CIMP阳性的患者的5年生存率较阴性患者差. Juo等[38]的荟萃分析也显示, CIMP是结直肠癌预后不良的独立危险因素, 亦有研究[29,30]报道CIMP在右半结肠癌中与*BRAF*基因突变和MSI相关.

2.4 EGFR-RAS-RAF-MAPK信号通路 EGFR-RAS-RAF-MAPK信号通路一直是结直肠癌基础研究中的热点与重点, 该通路中表皮生长因子受体及其下游分子调控着细胞增殖和生长, 同时驱动了多种恶性肿瘤的发生发展, 其中K-RAS和BRAF在结肠癌中具有相对较明确的预后意义, 并受结肠内肿瘤的位置影响.

2.4.1 K-RAS: RAS(包括K-RAS、N-RAS、H-RAS)是EGFR下游的关键效应分子, 在多数结肠癌中被突变激活或过表达. 散发性结直肠癌中K-RAS突变的发生率在23.5%-42.5%间, 其中右半结肠癌中发生率明显高于左半(57.3% *vs* 40.4%)[39]. 进一步研究发现, K-RAS的第12和13位密码子在右半结肠癌中的突变率分别为34%和12%, 远高于左半结肠癌的28%和6%. K-RAS突变与患者不良预后有关, 因K-RAS突变的患者不能从西妥昔单抗的治疗中获益[40]. Lu等[41]在接受一线靶向三联方案化疗的转移性结直肠癌亚洲人群中发现, 应用西妥昔单抗组左半结肠癌较右半在客观缓解率(70.1% *vs* 33.3%, P = 0.024)、无进展生存(15.0 mo *vs* 5.3 mo, P<0.001)和总生存(35.8 mo *vs* 14.4 mo, P = 0.031)上具有较为明显的优势. Blons等[42]发现第13位密码子突变对患者生存的影响与肿瘤位置相关, 在接受FOLFOX±cetuximab辅助化疗的III期结肠癌患者中, 右半结肠癌患者的K-RAS突变位点不影响TTR和DFS, 而左半结肠癌患者的TTR和DFS则均受突变位点影响: K-RAS第12位密码子突变的患者复发风险显著增加, 而第13位密码子突变则不增加复发风险.

2.4.2 BRAF: BRAF是RAS-RAF-MAPK信号通路中另一重要分子, 文献报道[43,44]结肠癌中BRAF突变的发生率为2.5%-20.0%. 有趣的是Yamauchi等[45]发现BRAF的突变率与肿瘤位置呈线性相关, 随着肿瘤位置从升结肠到直肠, BRAF的突变率从40%逐渐降至不到2.3%. 另有研究[46]显示右半结肠癌中BRAF突变率为18.4%-22.4%, 而左半结肠癌和直肠癌中仅1.3%-7.8%, 且BRAF突变型和野生型中右半结肠癌分别占95%和48%, 故可认为BRAF突变与右半结肠癌相关. Eklöf等[47]的荟萃分析结果提示BRAF突变与不良预后相关. 亦有研究[48]认为BRAF突变是腹膜转移和远处淋巴结转移的危险因素, 这可部分解释右半结肠癌腹膜转移和淋巴结转移多见的临床病理特征及III、IV期右半结肠癌较差的预后.

此外, BRAF突变与MSI也密切相关[38], 微卫星稳定的患者中BRAF突变率为5%, 而MSI患者中则为51.8%, 且MSI表型在BRAF突变和野生型患者中分别占76%和12%. 总之, BRAF突变多发生在右半, 预后较差, 且多伴有MSI.

2.5 复发相关通路 左、右半结肠癌在术后复发率、复发时间、复发后生存时间及复发后的靶向药物治疗预后上的差异提示不同部位的结肠癌复发途径可能存在差异. Bauer等[49]应用NCBI上的基因微阵列数据(GSE14333), 对比了102例右半结肠癌和95例左半结肠癌复发切除标本, 聚类分析后发现两者的复发相关通路和分子存在差异: 右半结肠癌中*CDKN2B*、*GADD45A*、*CCND1*等细胞周期调控相关基因表达增加, Wnt信号通路激活; 而左半结肠癌中则是促进基质扩张的基因表达增高, 激活Wnt通路的肿瘤抑制基因表达降低, Wnt信号通路受到抑制.

复发相关的单基因预后预测分子NOX4、CDX2和ITGA3在不同部位的结肠癌中存在表达差异且和预后相关[49,50]. 研究发现NOX4的高表达与左半结肠癌5年无复发生存率降低相关; 而对于右半结肠, CDX2的高表达提示5年无复发生存率降低. 有趣的是, 这两种分子在对侧结肠上均不表现出这样的意义. 另一研究[50]则发现NOX4和ITGA3分别与左半和右半结肠癌复发相关.

2.6 MicroRNA MicroRNA为一群作用于转录后调控的非编码小分子RNA, 其中有原癌基因也有抑癌基因, 在结肠癌中表达差异大, 且受肿瘤位置影响. Nosho等[51]分析了29例结肠癌组织中的760个MicroRNA后, 发现miRNA-31在右半结肠癌中表达更高, 与*KRAS*和*BRAF*

突变相关, 且这部分患者癌症特异性死亡率更高, 与右半结肠癌预后差的特点相符. Omrane等[52]分析了25例结肠癌样本发现miRNA-146a和miRNA-147b在左半结肠癌中的表达率更高, 提示这两种MicroRNA可作为左半结肠癌的标志分子. 另有一项122例结直肠癌患者的队列研究[53]发现, 尽管miRNA-1288在76%的患者中低表达甚至缺失, 其在左半和直肠癌中的表达率还是高于右半.

3 结论

左、右半结肠癌在自然预后、治疗预后和复发相关预后上均存在差异, 且呈期别依赖. 总体而言: Ⅰ期患者两者生存差异不明显, 而Ⅱ期右半结肠癌患者具有生存优势, Ⅲ、Ⅳ期右半结肠癌患者预后较差; 结肠内肿瘤位置对根治术预后无明显影响, 而对化疗预后影响较大, 左半结肠癌整体的生存获益或许主要来自于其对化疗和靶向治疗的较好反应. 而这些预后差异提示了左右半结肠癌不同的基因背景, 关于预后相关分子的研究部分解释了临床预后差异的原因, 但还远远不够, 还有待更深入、更全面的基因表达差异的临床预后转化性研究.

作为一种具有明显异质性的疾病, 目前不同位置的结肠癌在分期和治疗上尚未区别对待. 相信随着更多左、右半结肠癌预后相关的分子生物学差异被揭示, 我们能够综合不同位置及预后分子的差异, 更精确地判断患者的预后, 更有效地筛选化疗、靶向或免疫治疗的获益人群, 从而来制定更为个体化的治疗方案.

4 参考文献

1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
2 Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113: 779-788 [PMID: 2240880]
3 Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4401-4409 [PMID: 21969498 DOI: 10.1200/jco.2011.36.4414]
4 Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011; 60: 116-129 [PMID: 20921207 DOI: 10.1136/gut.2009.206250]
5 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
6 Beart RW, Melton LJ, Maruta M, Dockerty MB, Frydenberg HB, O'Fallon WM. Trends in right and left-sided colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 393-398 [PMID: 6851801]
7 Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 573-580 [PMID: 21217399 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181fe41ed]
8 Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 33-41 [PMID: 3366023]
9 Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2388-2394 [PMID: 18622647 DOI: 10.1245/s10434-008-0015-y]
10 Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 57-64 [PMID: 20010352 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4]
11 Pappas AV, Lagoudianakis EE, Dallianoudis IG, Kotzadimitriou KT, Koronakis NE, Chrysikos ID, Koukoutsi ID, Markogiannakis HE, Antonakis PT, Manouras AJ. Differences in colorectal cancer patterns between right and left sided colorectal cancer lesions. *J BUON* 2010; 15: 509-513 [PMID: 20941819]
12 Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The Worse Prognosis of Right-Sided Compared with Left-Sided Colon Cancers: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 648-655 [PMID: 26573851 DOI: 10.1007/s11605-015-3026-6]
13 Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355: 1745-1750 [PMID: 10832824 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02261-3]
14 Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Soneson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, Roth AD, Klingbiel D, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; 25: 1995-2001 [PMID: 25057166 DOI: 10.1093/annonc/mdu275]
15 Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, Nelson GD, Goldberg RM, Sargent DJ, Alberts SR. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3664-3672 [PMID: 24019539 DOI: 10.1200/jco.2013.48.9591]
16 Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, Townsend AR, Moore J, Roy A, Tomita Y, Karapetis C. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer* 2015; 121: 830-835 [PMID: 25377235 DOI: 10.1002/cncr.29129]

17 Modest DP, Schulz C, von Weikersthal LF, Quietzsch D, von Einem JC, Schalhorn A, Vehling-Kaiser U, Laubender RP, Giessen C, Stintzing S, Heinemann V. Outcome of patients with metastatic colorectal cancer depends on the primary tumor site (midgut vs. hindgut): analysis of the FIRE1-trial (FuFIRI or mIROX as first-line treatment). *Anticancer Drugs* 2014; 25: 212-218 [PMID: 24201305 DOI: 10.1097/cad.0000000000000041]

18 Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2554-2559 [PMID: 23864097 DOI: 10.1093/annonc/mdt253]

19 von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S, Held S, Jung A, Kirchner T, Haas M, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1607-1614 [PMID: 24816724 DOI: 10.1007/s00432-014-1678-3]

20 Park JH, Kim MJ, Park SC, Kim MJ, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Oh JH. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 831-837 [PMID: 26252844 DOI: 10.1097/dcr.0000000000000426]

21 Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, Tebbutt NC, Underhill C, Yip D, Zalcberg JR, Tu D, Goodwin RA. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1405-1414 [PMID: 25979833 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.015]

22 Slattery ML, Pellatt DF, Mullany LE, Wolff RK, Herrick JS. Gene expression in colon cancer: A focus on tumor site and molecular phenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 527-541 [PMID: 26171582 DOI: 10.1002/gcc.22265]

23 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-I]

24 Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal vs. distal colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 251-258 [PMID: 11227943 DOI: 10.1007/BF02234301]

25 Gao P, Song YX, Xu YY, Sun Z, Sun JX, Xu HM, Wang ZN. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology* 2013; 63: 603-615 [PMID: 23991632 DOI: 10.1111/his.12190]

26 秦环龙, 林擎天. p53, nm23-H1和CEA表达与大肠癌术后肝脏转移和局部复发的关系. 世界华人消化杂志 2000; 8: 589-590

27 Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7518-7528 [PMID: 16172461 DOI: 10.1200/jco.2005.00.471]

28 Gervaz P, Cerottini JP, Bouzourene H, Hahnloser D, Doan CL, Benhattar J, Chaubert P, Secic M, Gillet M, Carethers JM. Comparison of microsatellite instability and chromosomal instability in predicting survival of patients with T3N0 colorectal cancer. *Surgery* 2002; 131: 190-197 [PMID: 11854698 DOI: 10.1067/msy.2002.119816]

29 Jernvall P, Mäkinen MJ, Karttunen TJ, Mäkelä J, Vihko P. Microsatellite instability: impact on cancer progression in proximal and distal colorectal cancers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 197-201 [PMID: 10448259 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00306-2]

30 Shin US, Cho SS, Moon SM, Park SH, Jee SH, Jung EJ, Hwang DY. Is microsatellite instability really a good prognostic factor of colorectal cancer? *Ann Coloproctol* 2014; 30: 28-34 [PMID: 24639968 DOI: 10.3393/ac.2014.30.1.28]

31 Corso G, Pascale V, Flauti G, Ferrara F, Marrelli D, Roviello F. Oncogenic mutations and microsatellite instability phenotype predict specific anatomical subsite in colorectal cancer patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1383-1388 [PMID: 23572025 DOI: 10.1038/ejhg.2013.66]

32 Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618 [PMID: 15659508 DOI: 10.1200/jco.2005.01.086]

33 Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, Ben-Izhak O, Cohen HI, Trougouboff P, Bejhar J, Sova Y, Pinchev M, Rennert G, Gruber SB. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 126-133 [PMID: 18830122 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817ec2b1]

34 Kloor M, Michel S, von Knebel Doeberitz M. Immune evasion of microsatellite unstable colorectal cancers. *Int J Cancer* 2010; 127: 1001-1010 [PMID: 20198617 DOI: 10.1002/ijc.25283]

35 Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-3494 [PMID: 9721846]

36 Iacopetta B, Heyworth J, Girschik J, Grieu F, Clayforth C, Fritschi L. The MTHFR C677T and DeltaDNMT3B C-149T polymorphisms confer different risks for right- and left-sided colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009; 125: 84-90 [PMID: 19326430 DOI: 10.1002/ijc.24324]

37 Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roignot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F. Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 2008; 68: 8541-8546 [PMID: 18922929 DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-1171]

38 Juo YY, Johnston FM, Zhang DY, Juo HH, Wang H, Pappou EP, Yu T, Easwaran H, Baylin S, van Engeland M, Ahuja N. Prognostic value of CpG island methylator phenotype among colorectal

cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 2314-2327 [PMID: 24718889 DOI: 10.1093/annonc/mdu149]
39 Tong JH, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, Ma BB, Mak TW, Ng SS, To KF. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 768-776 [PMID: 24642870 DOI: 10.4161/cbt.28550]
40 Ogura T, Kakuta M, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Yamaguchi K, Tanabe M, Tanaka Y, Akagi K. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep* 2014; 32: 50-56 [PMID: 24806883 DOI: 10.3892/or.2014.3165]
41 Lu HJ, Lin JK, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Lan YT, Lin CC, Chang SC, Teng HW. Primary tumor location is an important predictive factor for wild-type KRAS metastatic colon cancer treated with cetuximab as front-line bio-therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016 Mar 3. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26935130 DOI: 10.1111/ajco.12469]
42 Blons H, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanan A, Tabernero J, Mini E, Folprecht G, Van Laethem JL, Thaler J, Bridgewater J, Nørgård-Petersen L, Van Cutsem E, Lepage C, Zawadi MA, Salazar R, Laurent-Puig P, Taieb J. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol* 2014; 25: 2378-2385 [PMID: 25294886 DOI: 10.1093/annonc/mdu464]
43 Chen D, Huang JF, Liu K, Zhang LQ, Yang Z, Chuai ZR, Wang YX, Shi DC, Huang Q, Fu WL. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90607 [PMID: 24594804 DOI: 10.1371/journal.pone.0090607]
44 Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, Ladanyi M, Rosen N, Weiser MR, Capanu M, Solit DB, D'Angelica MI, Vakiani E, Saltz LB. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 2316-2324 [PMID: 24737664 DOI: 10.1002/cncr.28729]
45 Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012; 61: 847-854 [PMID: 22427238 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300865]
46 Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, Harris R, James MD, Meade A, Jasani B, Adams RA, Kenny S, Kaplan R, Lambrechts D, Cheadle JP. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy ± cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4104-4113 [PMID: 23741067 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-2581]
47 Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Öberg Å, Rutegård J, Palmqvist R. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2153-2163 [PMID: 23660947 DOI: 10.1038/bjc.2013.212]
48 Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623-4632 [PMID: 21456008 DOI: 10.1002/cncr.26086]
49 Bauer KM, Hummon AB, Buechler S. Right-side and left-side colon cancer follow different pathways to relapse. *Mol Carcinog* 2012; 51: 411-421 [PMID: 21656576 DOI: 10.1002/mc.20804]
50 Bauer KM, Watts TN, Buechler S, Hummon AB. Proteomic and functional investigation of the colon cancer relapse-associated genes NOX4 and ITGA3. *J Proteome Res* 2014; 13: 4910-4918 [PMID: 25096929 DOI: 10.1021/pr500557n]
51 Nosho K, Igarashi H, Nojima M, Ito M, Maruyama R, Yoshii S, Naito T, Sukawa Y, Mikami M, Sumioka W, Yamamoto E, Kurokawa S, Adachi Y, Takahashi H, Okuda H, Kusumi T, Hosokawa M, Fujita M, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Suzuki H, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35: 776-783 [PMID: 24242331 DOI: 10.1093/carcin/bgt374]
52 Omrane I, Kourda N, Stambouli N, Privat M, Medimegh I, Arfaoui A, Uhrhammer N, Bougatef K, Baroudi O, Bouzaienne H, Marrakchi R, Bignon YJ, Benammar-Elgaaied A. MicroRNAs 146a and 147b biomarkers for colorectal tumor's localization. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 584852 [PMID: 24800242 DOI: 10.1155/2014/584852]
53 Gopalan V, Pillai S, Ebrahimi F, Salajegheh A, Lam TC, Le TK, Langsford N, Ho YH, Smith RA, Lam AK. Regulation of microRNA-1288 in colorectal cancer: altered expression and its clinicopathological significance. *Mol Carcinog* 2014; 53 Suppl 1: E36-E44 [PMID: 24009195 DOI: 10.1002/mc.21993]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3564

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3564-3569
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考

韦 键, 宋 洋, 李 鹏, 张澍田, 冀 明

背景资料
近些年来, 消化内镜诊疗技术得到飞速发展, 各种消化发展内镜微创操作在临床中应用日趋广泛, 已经成为消化领域临床诊疗的必要手段. 与此同时, 消化内镜微创事业的高速发展, 也对消化内镜专科护士专业水平提出更高的挑战, 发展并完善消化内镜护士专科化培养模式迫在眉睫.

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明, 国家消化系统疾病临床医学研究中心 北京市消化疾病中心 北京市消化内镜质量控制和改进中心 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科 北京市 100050

韦键, 主管护师, 主要从事消化内科疾病护理及消化内镜护理及管理工作.

作者贡献分布: 李鹏进行课题的设计; 宋洋负责检索文献; 论文写作由韦键完成; 张澍田指导写作; 冀明修改论文.

通讯作者: 李鹏, 主任医师, 100050, 北京市西城区永安路95号, 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 北京市消化疾病中心, 北京市消化内镜质量控制和改进中心, 首都医科大学附属北京友谊医院消化内科. lipeng@ccmu.edu.cn
电话: 010-63168650

收稿日期: 2016-03-17
修回日期: 2016-05-01
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-28

Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries

Jian Wei, Yang Song, Peng Li, Shu-Tian Zhang, Ming Ji

Jian Wei, Yang Song, Peng Li, Shu-Tian Zhang, Ming Ji, National Clinical Research Center for Digestive Diseases; Beijing Digestive Diseases Center; Beijing Digestive Endoscopy Quality Control and Management Center; Department of Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Correspondence to: Peng Li, Chief Physician, National Clinical Research Center for Digestive Diseases; Beijing Digestive Diseases Center; BeijingDigestiveEndoscopy Quality Control and Management Center; Department of Digestive Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, 95 Yong'an Road, Xicheng District, Beijing 100069, China. lipeng@ccmu.edu.cn

Received: 2016-03-17
Revised: 2016-05-01
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-28

Abstract

In recent years, there is great development in diagnostic and therapeutic gastrointestinal endoscopy, and its wide clinical applications pose new challenges for specific gastrointestinal endoscopic nursing techniques. This paper compares the training system of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries according to the training tendency of specialized nurses to discuss the training system, training content and appraisal system in China, in order to improve the level of endoscopic nursing and gastrointestinal endoscopic industries to provide better services for patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal endoscopic treatment; Professional nurses; Applications

Wei J, Song Y, Li P, Zhang ST, JM. Comparison of training mode of professional gastrointestinal endoscopy nurses between China and foreign countries. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3564-3569 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3564.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3564

摘要

近年来, 消化内镜诊疗技术飞速发展, 在临

同行评议者
方英, 副主任护师, 浙江大学附属第一医院内镜中心

床中应用广泛, 由此对消化内镜专科护理提出新的挑战. 本文根据护理专科化培养趋势, 对比国外消化内镜专科护士培养体系, 对我国消化内镜专科护士培养模式在培养制度、培养内容、考评体系等方面提出反思. 以期能促进消化内镜专科护理事业的发展, 提高广大消化内镜护理工作者专业水平, 更好地为患者服务.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 消化内镜诊疗; 专科护士; 培养模式

核心提要: 本文根据护理专科化培养趋势, 对比国外消化内镜专科护士培养体系. 从培养制度、培养内容、考评体系等方面对我国消化内镜专科护士培养模式提出反思, 探索我国消化内镜专科护士规范化的培养模式, 促进我国消化内镜专科护理水平发展.

韦键, 宋洋, 李鹏, 张澍田, 冀明. 国内外消化内镜专科护士培养模式的比较与思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3564-3569 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3564.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3564

0 引言

近年来, 随着医疗技术的进步, 各种消化内镜微创操作因其创伤小、康复快等优点, 在临床中应用越来越广泛, 已经成为临床诊疗的必要手段[1-3]. 与此同时, 消化内镜微创事业的高速发展, 也对消化内镜专科护士专业水平提出更高的挑战[4,5]. 消化内镜专科护士不仅需要完成基础护理工作, 更需具有较强的内镜器械操作能力, 从而更好的配合内镜医师, 进行内镜下各种微创诊疗[6-8]. 因此, 发展并完善消化内镜护士专科化培养模式迫在眉睫, 本文旨在探讨国内外专科护士的培养现状, 从而对制定我国系统规范化消化内镜专科护士的培养模式提出新思路.

1 专科护士发展趋势

广义上的“专科护士”是指在一定的护理专科领域内从事相应的护理工作的护士. 百年前, 美国在临床医学内部日趋专业化分工的背景下, 为了保证护士专业护理技能和提高护理质量, 提出“专业护士”的概念[9,10]. 1909年, 最先开始在麻醉专科开展专科护士的培养. 目前, 已建立了200多个专科系统的专业护士培养模式. 产生了如专科护士(specialty nurse, SN)、临床护理专家(clinical nurse specialist, CNS)、高级专科护士(advanced practice nurses, APN)等多种专科护士类型[11-13]. SN被定义为具有某一专科领域的护理经验, 并接受相应的继续教育培训, 通过一定机构资格认证的注册护士. 而CNS及APN则是需要完成硕士或博士课程培养, 经过颁发执照, 在专科领域表现出高水平的临床判断能力及护理能力, 并具有领导及管理能力的高级实践护士. 日本将专科护士定义为: 在某一专科护理领域, 具有熟练的理论知识, 并完成所需教育课程, 被特定机构认定为合格的护士[14,15]. 专科护士这一理念, 自20世纪80年代引入我国以来, 得到了国家政府及护理界的广泛的重视. 《中国护理事业发展规划纲要2011-2015年》[16]提出: 要进一步完善重点临床护理专科化, 开展专业护士培训. 同时, 随着经济发展及人民生活水平的提高, 我国人民对健康的需求也逐渐增加, 迫切需要高水平的卫生保健服务. 因此, 护理专业化已成为医学发展的策略与方向. 我们需借鉴国外专科护士的培养模式, 结合我国自身情况, 建立和发展专科护士培养制度, 促进我国卫生事业发展.

相关报道
专科护士规范化培养一直是国内外护理界关注热点. 目前, 美国、日本等国家已建立了较完善的消化内镜专科护士培养模式, 但国内多篇文献报道, 我国消化内镜专科护士培养在师资水平、培养内容、考核评价等方面的标准并不统一, 亟待建立标准化的消化内镜专科护士培养体系.

2 国外消化内镜专科护士培养概况

2.1 申请者资质 美国胃肠病专科护士资格认证委员会(American Board of Certification for Gastroenterology Nurses, ABCGN)规定申请成为消化专科护士者需在消化病或内镜中心全职工作2年, 或在既往5年内, 在消化方向兼职工作满4000 h[17].具有当前有效的美国护士注册证书, 并在临床工作已满2年. 有2位专科从业者证实其工作经历.

2.2 考核指标 委员会规定考核内容分为3部分, 其中常规护理占31.7%, 胃肠病学流程占33.32%, 患者护理干预占34.92%. 所有内容都与消化专科相关. 其考核所涉及的内容, 来源于委员会所规定的30余本消化病学、护理学专业书籍[18].

2.3 消化内镜专科护士培养模式 美国消化病专科护士协会(Society of Gastroenterology Nurses and Associates)推出了9个标准及实践指南, 制定了关于内镜清洗消毒、感染防控、内镜操

应用要点
本文在培养制度、培养内容、考评体系等方面比较了国内外培养专科护士培养模式的不同, 旨在探讨完善我国消化内镜振业护士规范化培训的必要性与可行性.

作等标准与规定. 其中, 既对正确的操作制定了严格的标准管控, 也完善了系统化的消化专科护士每项操作系统的培养模式[19]. 例如, 在消化专科护士实施结肠镜的指南[20]中, 对能独立完成结肠镜的消化专科护士有以下要求及培养方案, 总体要求为能独立完成结肠镜消化专科护士要有一般的消化专科能力, 其中包括获得美国胃肠病专科护士资格认证委员会对消化专科护士的认证, 具有良好的消化系统, 特别是结直肠的解剖学、生理学、病理学等知识的掌握, 在其他娴熟操作者指导下完成至少50例结肠镜检查. 如细分则是要获得3阶段的专业培训: 阶段 I 为认知性技能培训, 包括完成基础解剖、生理、病理课程的学习、参加过洗消及感染控制的培训、具有对患者教育的能力、了解肠道准备的过程及对结肠镜检异常结果的分析能力; 阶段 II 是实践技能的培养, 包括学习如何正确操作结肠镜, 器械的构造及保养、结肠镜下活检等技能. 阶段III为定期的能力考核及继续教育, 包括要参加季度性质量监管考试及每年要参加继续教育与培训[21,22].

3 我国消化内镜专科护士培养现状

3.1 消化专科护士的培养的缺乏 目前, 各层级护士对内镜专业知识的了解程度仅为蜻蜓点水, 在学校及医院的教育体系中, 对消化内镜专业知识并未系统传授. 而消化专科的临床护士, 也只能初步掌握消化内镜下微创技术的术前术后护理知识, 检查目的, 并发症等, 且多停留在理论层面, 而不能较好的配合消化内镜医师进行内镜微创治疗的操作, 也并不能掌握术中、术后并发症出现时的处理技巧. 有文章对北京市46名在内镜工作的专业护士进行调查[23], 成为专业内镜护士前进行过规范化培训所占比例为57.1%, 工作过程中参加过进修学习比例为28.2%, 比例较低. 其他获得培训知识的途径主要为, 专业书籍、老护士的言传身教、内镜医师及工作过程中的积累. 由此可见, 目前, 我国消化内镜专业护士专业水平参差不齐, 不能匹配内镜专科水平的高速发展. 因此, 推广消化内镜专科护士规范化培训是十分紧迫及必要的.

3.2 消化内镜专科护士的培养现状 目前, 内镜专科护士的培养工作主要由大型三甲医院负责, 消化内镜专科护士的培养尚处于起步阶段, 还没有相关制度的支持[24,25]. 各大消化内镜中心在参培人员的选拔、师资的配置、培训教材的选择及考核内容并没有统一的规定, 而是根据各培训基地自身的条件及结合国内外培训经验自行设计, 未形成统一的培训标准. 参培人员多为在消化专科工作的注册护士, 但对其年龄、学历、工作年限等未有统一的标准. 师资方面, 多由各大消化内镜中心护士长、教学组长、高年资护士及内镜医师担任教学工作. 但对拥有教学资质的遴选多依赖于主观判断, 带教资质的审核缺乏统一标准[26]. 且护士长及部分高年资护士同时担任管理工作, 带教上缺乏充足的时间, 不能确保带教工作的充分开展. 进行培训的时间, 则根据各医院的要求、护士的专业水平及资历, 安排3-6 mo时间不等, 未形成系统培养规划.

3.3 消化内镜专科护士的培训考核标准 对接受过专科培训的护士进行阶段性考核和总体评估. 考核内容包括理论内容及实践操作内容. 理论考核多为各阶段理论学习内容的汇总, 包含内镜清洗消毒、消化内镜基本知识及内镜操作各阶段患者的护理等[27]. 实践操作为内镜下各种操作的配合. 各内镜培训基地目前按照自己的标准进行考核, 未确定统一的系统化的考核标准. 另一方面, 参培学员因各自基础水平不同, 而内镜下各操作技术又难易有别. 目前, 专科护士培训及考核未进行明确的分级分层培养, 不利于规范化的专科护士人才培养.

4 对我国消化内镜专科护士培养模式的思考

随着我国内镜微创技术的高速发展, 诊疗水平已逐渐接近国际标准[28,29]. 因此, 加强内镜专科护士的专业理论水平, 提高实践技能是确保内镜操作质量及推动学科发展的重要途径. 消化内镜专科护士需具备消化内镜及消化病学充分的理论知识、内镜清洗消毒专业知识及娴熟各项内镜微创操作配合技能, 才能胜任日新月异的消化内镜护理工作[30,31]. 同时, 只有内镜专科护士及内镜操作医师配合默契, 才能更好地完成内镜手术操作, 减少术中、术后并发症的发生, 确保患者的权益[32,33]. 我国内镜专科护士的培养目标与国际先进的护理理念一致, 下面将从培养制度、培养内容、考评体系等方面进行反思, 同时也要结合我国自身情况, 建

设与中国现状相符合的、具有中国特色的消化内镜专科护士培养体系.

4.1 消化内镜专科护士应落实规范化 目前, 我国内镜专科护士在参培人员资质、师资资质、培训时间、培养内容、考核标准等方面都缺乏系统化的统一标准. 应借鉴国外培养模式, 尽早由专业机构制定统一的培养标准. 此举能提高消化内镜专科护士的培养质量及效率, 加速消化内镜护理学的专科化进程, 使消化内镜专科护士的专业水准早日与国际接轨.

4.2 培训方法应分级分步骤 1984年, Benner提出内镜护理工作是分阶段的, 包括初学者、进阶学习者、熟练者、精通者、专家[34,35]. 大多数培训单位, 都提倡消化内镜护理培养分层、分阶段开展. 根据培训内容的难易, 分为初、中、高三级, 每个级别设置相应难度的培训内容[36,37]. 初级培训内容可包括: 熟悉与了解内镜单元结构的布局、内镜护理的历史、不同岗位的基本工作流程, 学习内镜清洗消毒技术规范, 内镜感染控制, 熟悉内镜构造及器械维护的基本知识. 中级培训内容可包括: 消化系病基础课程, 消化道解剖结构、功能及疾病分类、消化系统疾病诊断流程、消化系病急救知识、消化系病药理学. 常规内镜操作的适应证、禁忌证、内镜检查术前、术后的护理事项. 各项内镜操作的配合方法、技巧、标本的规范化处理等. 高级培训内容包括: 高级培训内容应侧重于实践操作的提高. 实践配合课程应遵循由易到难原则, 分层进行. 由内镜检查配合, 到超声内镜、胶囊内镜、小肠镜配合, 逐步进展到胃肠镜下治疗的配合(各种内镜下止血、息肉电切术、食管静脉曲张套扎术、黏膜切除术、黏膜下剥离术等)及ERCP操作的配合. 另一方面, 内镜医师培养已启动内镜操作分级培养制度[38,39], 这也将成为内镜分层护理培训的依据. 内镜医师的培养步骤包含内镜知识的理论学习、模拟机训练、动物模拟训练、实际限时训练等步骤[40,41]. 内镜模拟操作系统在内镜医师的培训过程中, 扮演了重要角色, 提高了内镜医师培养效率, 减轻了患者的痛苦[42,43]. 同时, 我们也应当注重培养内镜专科护士与患者交流、沟通的能力, 提高患者就医的满意度[44,45]. 另外, 随着无痛内镜在我国的迅猛开展, 内镜麻醉剂的相关培训也是必要的[46,47]. 消化内镜专科护士的培养, 应借鉴消化内镜医师的培养步骤, 配合操作的学习应当由内镜模拟系统过渡到真实环境, 这样可以走出传统的手把手带教模式, 提高教学质量与规范性, 按难易程度进行规范教学, 提高消化内镜护士培养效率.

4.3 建立考评体系 形成性评价应贯穿在整个消化内镜专科护士培养的过程之中, 评价的标准就是核心能力的培养与达成[48,49]. 理论学习评价包括: 学习课程的考核, 考试形式包括: 填空、名词解释、选择以及简答等题型. 还应进行相应知识综述或论文的撰写. 实践学习评价包括: 制定记录手册和考核手册, 模拟实践操作考核通过才允许进行对患者的实践的操作[50]. 结束一阶段的实践考核合格后, 才允许进行进阶的操作学习. 此举可以更好的保证临床患者的安全性, 增加内镜专科护士与内镜医师间的配合默契, 减少并发症的发生. 考试全部合格后, 专业机构应颁发专科从业资格证明, 规范内镜护理工作的开展.

名词解释

专科护士(SN): 具有某一专科领域的护理经验, 接受相应的继续教育培训, 通过一定机构资格认证的注册护士; 临床护理专家(CNS): 即高级专科护士, 完成硕士或博士课程培养, 经过颁发执照, 在专科领域表现出高水平的临床判断能力及护理能力, 并具有领导及管理能力的高级实践护士.

5 结论

我国护理经历了30年高速发展, 已在护理教育及护理实践取得了长足的进步, 为护士专科化及专科护士培养奠定了坚实的基础. 同时, 消化内镜领域的新技术、新理念不断推动着内镜微创诊疗技术的进步. 为了更好地适应内镜事业的发展, 护理人员有责任与义务应对挑战, 不断充实与完善现有的消化内镜理论与实践的评价体系, 培养规范化的消化内镜专科护理人才, 努力把新时期消化内镜护理工作提升到新高度, 提高医疗护理质量, 更好地为患者服务!

6 参考文献

1 Patel N, Darzi A, Teare J. The endoscopy evolution: 'the superscope era'. *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 101-107 [PMID: 25878767]

2 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]

3 张澍田, 李鹏, 王文海. 消化内镜进展及其诊治早期肿瘤的意义. 中华消化杂志 2015; 35: 15-17

4 Cappell MS. Gastroenterology Endoscopy Nurses as Important Evaluators of Gastroenterology

同行评价

本文全面阐述了国内外在培养专科护士方面的差距, 尤其是消化内镜专科护士培养落后于欧美国家达二十多年, 文章积极呼吁将对我国相关部门尽快建立消化内镜专科护士培训基地起到了推动作用.

Fellow Performance: A Proposed Model Evaluation Form. *Gastroenterol Nurs*2015; 38: 313-316 [PMID: 26226028 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000127]

5 Rivera B. The Current Status of Nurse-Administered Propofol Sedation in Endoscopy: An Evidence-Based Practice Nurse Fellowship Project. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 297-304 [PMID: 25756320 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000099]

6 Baker KA, Ellett ML, Sharon DB. Evidence-based practices of gastroenterology nurses. *Gastroenterol Nurs* 2010; 33: 263-266 [PMID: 20679777 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181e7bbde]

7 Stretton JG, Currie BK, Chauhan UK. Inflammatory bowel disease nurses in Canada: an examination of Canadian gastroenterology nurses and their role in inflammatory bowel disease care. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 89-93 [PMID: 24501725]

8 SanakaMR, Mullen KD, Super D, NaughtonA, FergusonDR, McCulloughAJ. Assessment of endoscopic skills of gastroenterology trainees by self-evaluation, endoscopy nurses and attendings: Correlation between three sides of the story. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: AB121 [DOI: 10.1016/S0016-5107(05)00738-8]

9 Gavin C. Guide to nurse specialty organizations. *Dimens Crit Care Nurs* 2014; 33: 341-346 [PMID: 25280202 DOI: 10.1097/DCC.0000000000000076]

10 C Lynne G. Response. *J Emerg Nurs* 2013; 39: 425 [PMID: 23998215 DOI: 10.1016/j.jen.2013.07.006]

11 Mayo AM, Omery A, Agocs-Scott LM, Khaghani F, Meckes PG, Moti N, Redeemer J, Voorhees M, Gravell C, Cuenca E. Clinical nurse specialist practice patterns. *Clin Nurse Spec* 2010; 24: 60-68 [PMID: 20168140 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3181cf5520]

12 McClelland M, McCoy MA, Burson R. Clinical nurse specialists: then, now, and the future of the profession. *Clin Nurse Spec* 2013; 27: 96-102 [PMID: 23392067 DOI: 10.1097/NUR.0b013e3182819154]

13 Wilkerson BL. Specialty nurse certification effects patient outcomes. *Plast Surg Nurs* 2011; 31: 57-59 [PMID: 21633270 DOI: 10.1097/PSN.0b013e31821b5a9c]

14 Onishi M, Kanda K. Expected roles and utilization of specialist nurses in Japan: the nurse administrators' perspective. *J Nurs Manag* 2010; 18: 311-318 [PMID: 20546471 DOI: 10.1111/j.1365-2834.2010.01070.x]

15 Kuwabara T, Chayama K, Tanaka S, Oka S, Hiyama T, Yoshihara M. Compliance with standard precautions among gastrointestinal endoscopists and endoscopy nurses in Japan. *Am J Infect Control* 2012; 40: 80 [PMID: 22154101 DOI: 10.1016/j.ajic.2011.09.004]

16 中华人民共和国卫生部. 中国护理事业发展规划纲要(2011-2015年). 当代护士旬刊 2012; 12: 5-8

17 ABCGN Certification Center. American Board of Certification for Gastroenterology Nurses. Available from: http://www.abcgn.org/Certification/Certification-Center

18 ABCGN Certification Center. Certification Handbook. Available from: http://www.abcgn.org/Certification/Certification-Handbook

19 Kaltenbach T, Rex DK, Wilson A, Hewett DG, Sanduleanu S, Rastogi A, Wallace M, Soetikno R. Implementation of optical diagnosis for colorectal polyps: standardization of studies is needed. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 6-10.e1 [PMID: 25511846 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.009]

20 Limoges-Gonzalez M, Mann NS, Al-Juburi A, Tseng D, Inadomi J, Rossaro L. Comparisons of screening colonoscopy performed by a nurse practitioner and gastroenterologists: a single-center randomized controlled trial. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34: 210-216 [PMID: 21637086 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31821ab5e6]

21 Robb KA, Smith SG, Power E, Kralj-Hans I, Vance M, Wardle J, Atkin W. Nurses' experiences of a colorectal cancer screening pilot. *Br J Nurs* 2011; 20: 210, 212, 214 passim [PMID: 21471859]

22 Herron-Rice L, Girard D, Anderson P, Day M, Friis CM, Juan MR, Malone MA, Schaeublin T, Strohmeyer L. SGNA Guideline. Guideline for performance of flexible sigmoidoscopy by registered nurses for the purpose of colorectal cancer screening. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 427-430 [PMID: 20010239 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181c39943]

23 傅增军, 王宪, 季倪蕾, 刘晶晶, 丁文霞, 席惠君. 消化内镜专科护士培养方案的建立. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2671-2676

24 韦键, 孟凡冬, 李鹏, 张澍田. 内镜护士规范化培训机制的探讨. 中国医刊 2014; 49: 102-103

25 李桃. 我国专科护士核心能力培养现状. 卫生职业教育 2014; 32: 59-61

26 朱帆黎. 规范化带教模式在消化内镜科护理带教中的应用评价. 中国高等医学教育 2015; 49: 100

27 韦键, 李鹏, 张澍田. 建立内镜护士规范化培训机制. 2014中华医学会北京分会消化系病学术年会, 2014

28 王洛伟, 辛磊, 林寒, 王伟, 钱维, 樊静, 马旭东, 慎利亚, 李方. 中国消化内镜技术发展现状. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 501-515

29 李兆申. 中国消化内镜的过去、现状与展望. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 81-83

30 Calderwood AH, Chapman FJ, Cohen J, Cohen LB, Collins J, Day LW, Early DS. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 363-372 [PMID: 24485393 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.015]

31 Koornstra JJ, Corporaal S, Giezen-Beintema WM, de Vries SE, van Dullemen HM. Colonoscopy training for nurse endoscopists: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 688-695 [PMID: 19251011 DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.028]

32 Wu J, Zheng CF, Huang Y, Shao CH, Leung YK. Coordination and nursing care of pediatric patients undergoing double balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3049-3053 [PMID: 21799652 DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3049]

33 王英梅. 谈内镜室护士的工作特点. 中国医药指南 2015; 13: 285-286

34 Benner PE. From novice to expert: excellence and power in clinical nursing practice. Upper Saddle Rive: Prentice Hall Inc, 2001

35 Nilsson MS, Pilhammar E. Professional approaches in clinical judgements among senior and junior doctors: implications for medical education. *BMC Med Educ* 2009; 9: 25 [PMID: 19460139 DOI: 10.1186/1472-6920-9-25]

36 Patel SG, Keswani R, Elta G, Saini S, Menard-Katcher P, Del Valle J, Hosford L, Myers A, Ahnen D, Schoenfeld P, Wani S. Status of Competency-Based Medical Education in Endoscopy Training: A Nationwide Survey of US ACGME-Accredited

Gastroenterology Training Programs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 956-962 [PMID: 25803401 DOI: 10.1038/ajg.2015.24]
37 林鹤, 林鹿, 高淑荣. 护理人力资源分层培训与使用效果评价. 中国医药科学 2013; 3: 153-154
38 葛长青. 内镜专科医师培养与准入制度的实施研究. 长沙: 中南大学, 2013
39 Martin P, Allen JI. Maintenance of Certification for Gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1893-1898 [PMID: 26478100 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.028]
40 Jones RP, Stylianides NA, Robertson AG, Yip VS, Chadwick G. National survey on endoscopy training in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 386-389 [PMID: 26264093 DOI: 10.1308/003588415X14181254790400]
41 Cooper MA, Tinmouth JM, Yong E, Walsh CM, Carnahan H, Grover SC, Ritvo P. Surgical residents' perceptions on learning gastrointestinal endoscopy: more hours and more standardization wanted. *J Surg Educ* 2014; 71: 899-905 [PMID: 25168711 DOI: 10.1016/j.jsurg.2014.05.016]
42 King N, Kunac A, Merchant AM. A Review of Endoscopic Simulation: Current Evidence on Simulators and Curricula. *J Surg Educ* 2014; 73: 12-23 [PMID: 26699281 DOI: 10.1016/j.jsurg.2015.09.001]
43 Jirapinyo P, Thompson CC. Current status of endoscopic simulation in gastroenterology fellowship training programs. *Surg Endosc* 2015; 29: 1913-1919 [PMID: 25303910 DOI: 10.1007/s00464-014-3884-0]
44 Griffiths B. Enhanced communication performance improvement and patient satisfaction in an endoscopy/ambulatory surgery unit. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 194-200 [PMID: 26035776 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000116]
45 Vuorinen R, Heino E, Meretoja R. Endoscopy nurse as a patient care coordinator: the expanded role of the competent nurse in the gastroenterology setting. *Gastroenterol Nurs* 2009; 32: 410-413 [PMID: 20010234 DOI: 10.1097/SGA.0b013e3181c53799]
46 Jensen JT, Hornslet P, Konge L, Møller AM, Vilmann P. High efficacy with deep nurse-administered propofol sedation for advanced gastroenterologic endoscopic procedures. *Endosc Int Open* 2016; 4: E107-E111 [PMID: 26793779 DOI: 10.1055/s-0041-107899]
47 Khan HA, Umar M, Tul-Bushra H, Nisar G, Bilal M, Umar S. Safety of non-anaesthesiologist-administered propofol sedation in ERCP. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 32-35 [PMID: 24630512 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.01.011]
48 Jirapinyo P, Imaeda AB, Thompson CC. Endoscopic training in gastroenterology fellowship: adherence to core curriculum guidelines. *Surg Endosc* 2015; 29: 3570-3578 [PMID: 25801105 DOI: 10.1007/s00464-015-4110-4]
49 Jensen JT, Konge L, Møller A, Hornslet P, Vilmann P. Endoscopy nurse-administered propofol sedation performance. Development of an assessment tool and a reliability testing model. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1014-1019 [PMID: 24989064 DOI: 10.3109/00365521.2014.896411]
50 Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 70-80 [PMID: 12776004]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3570

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3570-3579
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K–AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎 韡, 马清涌, 刘德纯, 李三强

背景资料
胰腺癌预后极差, 研究胰腺癌治疗新方法迫在眉睫. 肿瘤细胞需要较多的精氨酸供应维持其增殖和侵袭. 精氨酸剥夺已在某些肿瘤显示出抗肿瘤效应. 胰腺癌缺乏利用瓜氨酸合成精氨酸的关键酶精氨琥珀酸合成酶, 为精氨酸营养缺陷型肿瘤. 精氨酸脱亚胺酶能将精氨酸转换成瓜氨酸而达到精氨酸剥夺, 阻断胰腺癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为胰腺癌潜在的治疗制剂.

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 刘德纯, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院普通外科 河南省洛阳市 471000

黎韡, 马清涌, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

李三强, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

刘江波, 主治医师, 主要从事胰腺及乳腺肿瘤的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. U1504815, 81301846.

作者贡献分布: 本文由刘江波与马清涌设计; 研究过程由刘江波、雷亮亮、杨延辉及黎韡完成; 数据分析由刘江波、雷亮亮、黎韡及刘德纯完成; 论文写作由刘江波、黎韡、马清涌及李三强完成.

通讯作者: 刘江波, 主治医师, 471000, 河南省洛阳市景华路24号, 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院普通外科. jiangboliuxing@163.com

收稿日期: 2016-07-11
修回日期: 2016-07-25
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-08-28

Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway

Jiang-Bo Liu, Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, Wei Li, Qing-Yong Ma, De-Chun Liu, San-Qiang Li

Jiang-Bo Liu, Liang-Liang Lei, Yan-Hui Yang, De-Chun Liu, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Luoyang 471000, He'nan Province, China

Wei Li, Qing-Yong Ma, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

San-Qiang Li, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. U1504815 and 81301846.

Correspondence to: Jiang-Bo Liu, Attending Physician, College of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, 24 Jinghua Road, Luoyang 471000, He'nan Province, China. jiangboliuxing@163.com

Received: 2016-07-11
Revised: 2016-07-25
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate the impact of arginine deiminase (ADI) on the migration and invasion of human pancreatic cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

The pancreatic cancer cell lines PANC-1 expressing defective argininosuccinate synthase (ASS) and BxPC-3 expressing ASS protein were chosen for the ADI treatment experiments, and they were cultured in the medium containing ADI (experimental group) or the common medium without ADI (control group). The impact of ADI on the migration and invasion of the two pancreatic cancer cell lines was examined by scratch assay and transwell invasion assay. The mRNA and protein expression of invasion-related genes in pancreatic cancer cells treated with ADI was detected by real-time quantitative PCR and/or Western blot. The expression of

同行评议者
江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科; 刘亮, 副主任医师, 复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺肝胆外科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科.

signal transduction proteins and invasion-related proteins in PANC-1 cell treated with ADI in combination with PI3K signaling inhibitor LY294002 was also analyzed.

RESULTS

ADI significantly inhibited cell migration and invasion ($P < 0.05$), down-regulated the mRNA and protein levels of urokinase plasminogen activator, matrix metalloproteinases (MMP)-2, as well as MMP-9, and elevated the levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and E-Cadherin ($P < 0.05$) in ASS deficient pancreatic cancer cell line PANC-1; while there were no obvious changes for ASS-positive pancreatic cancer cell line BxPC-3. ADI reduced the expression levels of p-AKT and p-p65, which are involved in the PI3K/AKT/nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling, in PANC-1 cells, and PI3K inhibitor LY294002 can synergize the effect of ADI on reducing the levels of phosphorylation of the signaling protein and MMP-2. Furthermore, in combination with ADI, LY294002 synergistically inhibited the invasion ability of pancreatic cancer PANC-1 cells ($P < 0.05$).

CONCLUSION

ADI inhibits the invasion of pancreatic cancer cells by regulating the expression of invasion-related genes *via* blocking the PI3K-AKT signaling pathway.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; Argininosuccinate synthase; Arginine deprivation; Invasion and metastasis; PI3K signaling

Liu JB, Lei LL, Yang YH, Li W, Ma QY, Liu DC, Li SQ. Arginine deiminase inhibits pancreatic cancer cell invasion by blocking PI3K-AKT signaling pathway. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3570-3579 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3570.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3570

摘要

目的

研究精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)对胰腺癌细胞株迁移、侵袭能力的影响及可能的分子机制.

方法

选取精氨琥珀酸合成酶表达缺陷和表达阳性的胰腺癌细胞株PANC-1和BxPC-3接受含ADI培养基或普通培养基培养干预. 细胞划痕及Transwell试验检测细胞迁移和侵袭能力; 实时定量PCR技术及Western blot检测侵袭相关基因mRNA和蛋白的改变. Western blot和Transwell试验检测ADI联合PI3K信号抑制剂LY29400对PANC-1细胞侵袭行为及分子的影响.

结果

ADI可抑制PANC-1细胞的迁移、侵袭($P<0.05$), 下调PANC-1细胞尿激酶型纤溶酶原激活因子、基质蛋白金属酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2、MMP-9, 和上调金属蛋白酶类组织抑制剂-2和E-Cadherin的mRNA和/或蛋白表达水平($P<0.05$); 而对BxPC-3细胞侵袭能力影响不明显. ADI可下调PANC-1细胞PI3K/AKT/核转录因子-κB(nuclear factor-Kappa B, NF-κB)信号通路蛋白p-AKT、p-p65的表达水平, 而LY294002则协同ADI的这种作用, 并协同下调MMP-2水平; Transwell侵袭试验也显示LY294002可协同ADI抑制胰腺癌细胞的侵袭能力($P<0.05$).

结论

ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路调控侵袭相关基因表达抑制胰腺癌细胞侵袭.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胰腺肿瘤; 精氨琥珀酸合成酶; 精氨酸剥夺; 侵袭转移; PI3K信号

核心提要: 本研究探讨了精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)对胰腺癌细胞侵袭行为的影响及侵袭相关基因mRNA及蛋白表达的改变, 并联合应用PI3K通路抑制剂干预观察胰腺癌细胞侵袭行为和分子的改变, 验证ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路抑制胰腺癌细胞侵袭的分子机制, 为ADI精氨酸剥夺及联合PI3K抑制剂作为胰腺癌的治疗策略提供理论依据.

刘江波, 雷亮亮, 杨延辉, 黎韡, 马清涌, 刘德纯, 李三强. 精氨酸脱亚胺酶阻断PI3K-AKT通路抑制胰腺癌细胞侵袭. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3570-3579 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3570.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3570

0 引言

胰腺癌恶性程度高、进展迅速, 早期即发生局

研发前沿

胰腺癌预后极差, 死亡率几乎与发病率相等, 研究早期诊断和治疗新方法是目前胰腺癌研究的热点. 精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI)通过精氨酸剥夺阻断癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为胰腺癌潜在的治疗制剂, 但ADI精氨酸剥夺对胰腺癌细胞的侵袭转移影响及其相关的分子机制未明.

相关报道 Bowles等的研究及本课题组前期研究发现人胰腺癌组织及胰腺癌细胞株精氨琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)表达缺陷率较高, 即胰腺癌为精氨酸缺陷性肿瘤; ADI通过精氨酸剥夺可改变胰腺癌细胞的增殖和克隆能力. 本课题组前期研究进一步发现ASS表达缺陷与胰腺癌淋巴结转移、局部浸润相关, 提示ADI可能通过精氨酸剥夺抑制ASS表达缺陷型胰腺癌的侵袭转移.

表 1 qRT-PCR引物列表

引物名称	序列	扩增大小(bp)
uPA	F: 5'-GTGAGATCACTGGCTTTGGA-3'	220
	R: 5'-CCTTGGAGGGAACAGACGAG-3'	
MMP-2	F: 5'-GACGGTAAGGACGGACTC-3'	172
	R: 5'-TGCCATTGAACAAGAAGGG-3'	
MMP-9	F: 5'-TTGACAGCGACAAGAAGTGG-3'	207
	R: 5'-CAGGGCGAGGACCATAGA-3'	
TIMP-2	F: 5'-GAACATCAACGGGCACCAG-3'	299
	R: 5'-TCCCTCCAGACCCACAACC-3'	
E-Cadherin	F: 5'-TCCCATCAGCTGCCCAGAAA-3'	500
	R: 5'-TGACTCCTGTGTTCCTGTTA-3'	
GAPDH	F: 5'-CTCTGATTTGGTCGTATTGGG-3'	209
	R: 5'-TGGAAGATGGTGATGGGATT-3'	

F: 上游引物; R: 下游引物.

部浸润和转移, 且对化疗和放射治疗耐受, 因此预后极差, 死亡率几乎与发病率相等[1-3]. 因此, 研究胰腺癌治疗的新方法迫在眉睫. 精氨酸是一种半必需氨基酸, 参与人体多种生理功能[4]. 人类细胞可以利用瓜氨酸经尿素循环关键酶精氨琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)合成精氨酸[5,6]. 研究[7,8]显示恶性肿瘤患者的血清精氨酸水平通常比健康人低, 提示肿瘤细胞可能需要较多的精氨酸供应才可维持持续的生长及侵袭转移. 一些恶性肿瘤细胞, 如黑色素瘤、胰腺癌和肝细胞癌等ASS表达缺陷, 不能利用瓜氨酸合成精氨酸, 称为精氨酸营养缺陷型肿瘤[6,9-13]. 靶向精氨酸可用性的干预方法已受到广泛的关注, 且已在某些肿瘤显示出抗肿瘤效应[14,15]. 精氨酸脱亚胺酶(arginine deiminase, ADI), EC3.5.3.6能将精氨酸转换成瓜氨酸而达到精氨酸剥夺, 阻断癌细胞对精氨酸的利用, 有可能作为ASS表达缺陷肿瘤的潜在治疗制剂[11,16]. 我们以前的研究显示, ADI可改变胰腺癌细胞的增殖和克隆能力[17], 因此, 本研究拟通过应用ADI干预胰腺癌细胞株观察其对癌细胞迁移、侵袭能力的改变, 以及探讨这种改变的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料 人胰腺癌细胞株PANC-1和BxPC-3均购自中科院上海细胞所, 由西安交通大学医学院第一附属医院中心实验室保存. 细胞培养器皿及Transwell小室均购自Corning公司. ADI由北京天宇祥达生物技术有限公司合成. DMEM液体培养基、胎牛血清购自Hyclone公司; 胰蛋白酶购自GIBCO公司; 细胞总蛋白抽提试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒购自Pierce公司; 蛋白质预染Marker购自美国Fermentas(MBI)公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 基质蛋白金属酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2, MMP-9, 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活因子(urokinase plasminogen activator, uPA)、核转录因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)p65、β-actin抗体购自Santa Cruz公司; p-p65、ERK、p-ERK、AKT、p-AKT抗体购自Bioworld公司; E-Cadherin, PI3KCA抗体购自Proteintech公司; Anti-rabbit IgG及Anti-mouse IgG二抗购自Santa Cruz公司; 总RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自Fermentas公司; 实时定量PCR检测(realtime quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒及检测的*uPA*、*MMP-2*、*MMP-9*、*TIMP-2*、*E-Cadherin*和*GAPDH*基因的特异性引物由TaKaRa宝生物工程(大连)有限公司提供(表1).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: PANC-1和BxPC-3细胞株接种于含10%胎牛血清的经改良的DMEM培养液中传代培养. 根据培养要求添加和1%青霉素/链霉素双抗液, 在37 ℃、50 mL/L CO_2恒湿培养箱培养. 用0.25%胰蛋白酶进行消化传代, 选用对数生长期的细胞进行实验.

1.2.2 划痕试验: 每孔以1×10^5个细胞接种于6

孔培养板, 每组2个复孔, 培养4 h或过夜至细胞贴壁后弃去原培养基, 加入无(Control)或含药物(ADI)的干预培养基2 mL培养24 h; 细胞经干预培养后, 沿培养孔正中垂直培养板长轴处用10 μL枪头划一直线(约500 μm), PBS轻洗2次, 然后每组分别加入2 mL培养基, 照0 h划痕像, 继续培养至24 h并照相分析.

1.2.3 Transwell细胞侵袭试验: 每孔以1×10^{5}个细胞接种于6孔培养板, 培养4 h或过夜至细胞贴壁后, 弃去原培养基, 每组分别加入干预培养基2 mL, 继续干预培养24 h; 无血清培养基重悬干预后细胞, 加入Transwell小室上室100 μL, 细胞数目为8×10^4, Transwell小室下室为20% FBS培养基, 每组两个复孔, 继续培养48 h; 取出Transwell小室, 观察下室有无细胞, 然后用PBS轻洗小室上室和膜面, 甲醇固定, 结晶紫染色, 用湿棉签轻轻搽除上室内未穿过的细胞, PBS轻洗; 倒置显微镜下随机观察膜中心、周围5个视野的细胞数并照相.

1.2.4 qRT-PCR检测: 采用TRIzol试剂盒提取ADI干预12 h后胰腺癌细胞的总RNA, TaKaRa反转录试剂盒将总RNA反转录成cDNA. 使用TaKaRa公司SYBR Premix Ex Taq Ⅱ进行qRT-PCR, 分别加入2 μL cDNA, 10 μL SYBRGreen, 0.8 μL目标引物(以GAPDH为内参照), 加入无菌无酶水至总反应体积20 μL, 轻轻混匀后上机进行PCR扩增. 每组样本相同条件下重复3孔, 得到每个PCR反应的循环域(Ct)值, 通过*GAPDH*基因水平校正, 用$2^{-\Delta\Delta Ct}$值计算各组目标RNA产物的相对表达量.

1.2.5 Western blot检测: 收集ADI干预12 h后的胰腺癌细胞, 按照试剂盒说明提取总蛋白并定量. 取蛋白质样品40 μg, 12%SDSPAGE电泳, 转膜, 5%脱脂奶粉封闭1 h, 加入按比例稀释的一抗MMP-2、E-Cadherin、uPA、NF-κB p65、p-p65、ERK、p-ERK、AKT、p-AKT、PI3KCA及β-actin, 4 ℃孵育过夜, HRP标记二抗(1∶5000)室温摇床孵育2 h, ECL曝光显影, GeneBox(SynGene, United Kingdom)凝胶成像仪扫描, Quantity One软件分析结果. 以β-actin作为内参照, 目标蛋白表达量用其蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的比值表示. 试验重复两遍.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件进行分析. 数据均采用mean±SD表示, 两组间均数比较采用独立样本*t*检验(student非配对*t*-检验), 检验水准$\alpha = 0.05$. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 ADI干预对胰腺癌细胞迁移和侵袭的影响 经0-3 mU/mL ADI培养干预PANC-1和BxPC-3细胞, 发现与对照组相比, 24 h后ADI呈浓度依赖性抑制PANC-1细胞迁移(图1A), 而对BxPC-3细胞迁移能力抑制不明显(图1B). 经0-3 mU/mL ADI预先培养干预两株胰腺癌细胞24 h后, 按8×10^4/孔接种于Transwell小室上室, 48 h后计数穿过小室基质胶膜的细胞. 结果显示ADI依浓度梯度明显降低ASS低表达PANC-1胰腺癌细胞株的侵袭能力($P<0.05$)(图2A), 而ASS表达阳性的BxPC-3细胞的侵袭能力则仅在ADI达到3 mU/mL时受到影响($P<0.05$)(图2B).

2.2 ADI干预对胰腺癌细胞侵袭相关基因的影响 我们以前研究显示1 mU/mL ADI对PANC-1干预48 h的增殖抑制约为20%, 而对ASS高表达的BxPC-3细胞增殖活性几无抑制[17]. 因此本研究选用1 mU/mL ADI对两株细胞进行干预研究. qRT-PCR结果发现, 与对照组相比, 1 mU/mL ADI可明显上调PANC-1细胞的E-Cadherin和TIMP-2的mRNA水平, 及下调uPA、MMP-2、MMP-9的mRNA水平($P<0.05$), 而这种改变在BxPC-3细胞株则不明显(图3). 相似, Western blot结果也发现ADI可上调PANC-1细胞的E-Cadherin蛋白表达, 下调MMP-2、uPA的蛋白表达(图4).

2.3 ADI干预胰腺癌细胞侵袭能力的相关分子机制 为明确ADI影响胰腺癌细胞侵袭能力的分子机制, 我们检测了细胞侵袭重要信号途径PI3K-AKT通路的蛋白表达及蛋白磷酸化水平, 结果显示, 与对照组相比, ADI(1 mU/mL)可下调PANC-1细胞株的p-AKT和p-p65水平, 而PI3K抑制剂LY294002(20 μmol/L)可协同这种作用, 并能协同ADI下调PANC-1细胞的MMP-2水平(图5).

2.4 PI3K抑制剂LY294002协同ADI抑制胰腺癌细胞侵袭 PI3K抑制剂LY294002可协同ADI对p-AKT、p-p65的影响, 进而下调侵袭相关蛋白, 我们进一步检测了ADI联合应用LY294002后胰腺癌细胞侵袭能力的改变. Transwell试验结果显示ADI(1 mU/mL)联合PI3K抑制剂

■创新盘点
精氨酸代谢关键酶ASS表达缺陷与胰腺癌淋巴结转移、局部浸润相关. 本研究通过应用ADI干预胰腺癌细胞株观察其对癌细胞迁移、侵袭行为及侵袭相关基因转录表达的改变, 以及影响改变可能的分子机制. 本研究发现ADI可通过阻断PI3K-AKT信号通路抑制ASS表达缺陷胰腺癌细胞的侵袭.

应用要点

本研究揭示了ADI通过阻断PI3K-AKT信号通路下调侵袭相关基因的转录与表达而抑制胰腺癌细胞的侵袭转移, 为ADI联合PI3K抑制剂作为胰腺癌治疗新策略提供理论依据. ADI精氨酸剥夺有望成为不可切除胰腺癌的潜在治疗方法.

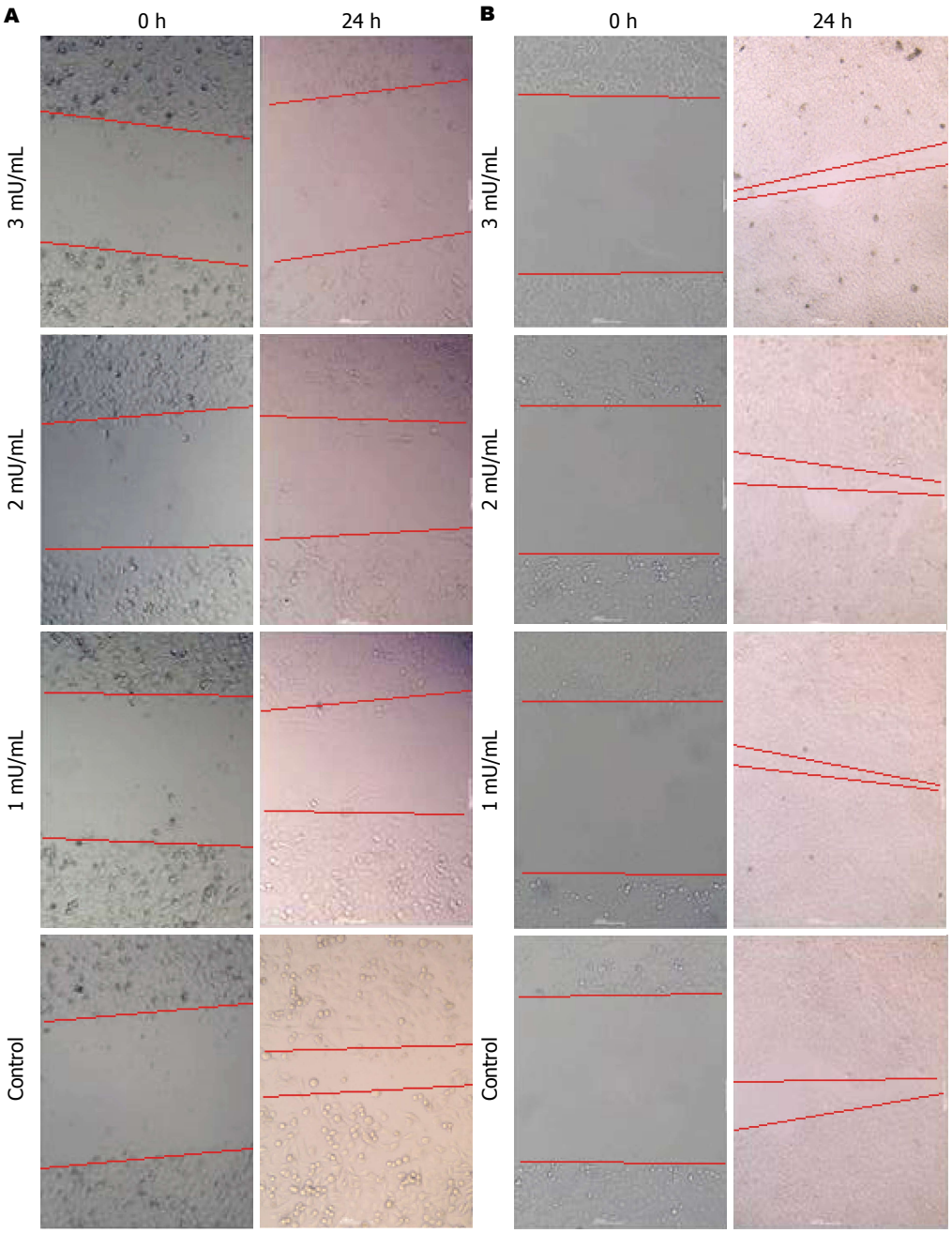


图 1　ADI干预对胰腺癌细胞株迁移能力的影响(×100). A: ADI(0-3 mU/mL)干预PANC-1细胞株的迁移; B: ADI(0-3 mU/mL)干预BxPC-3细胞株的迁移.

LY294002(20 μmol/L)明显降低ASS低表达PANC-1胰腺癌细胞株的侵袭能力, LY294002能协同ADI抑制PANC-1胰腺癌细胞的侵袭(P<0.05)(图6).

3 讨论

精氨酸参与人体细胞多种生理功能, 对于保持快速增殖阶段的恶性肿瘤细胞生存更为重要[18,19]. 研究[14,20]证明精氨酸参与恶性肿瘤发生发展的多个步骤. 肿瘤细胞代谢需要更多的精氨酸参与以维持其增殖等侵袭性生物学行为, 而如清除细胞内精氨酸剥夺癌细胞的精氨酸供应, 有可能抑制或协同其他药物抑制肿瘤细胞的生长及侵袭[8,21,22]. 因此, 精氨酸剥夺可在体外和体内通过各种机制干预肿瘤细胞的增殖和癌症的进展[14-16,23]. ADI为通过将精氨酸转换成瓜氨酸而清除细胞内精氨酸的一种精氨酸剥夺剂[24,25]. ADI清除细胞精氨酸后, 由于精氨酸营养缺陷型肿瘤不表达ASS, 不能重新利用瓜氨酸合成精氨酸, 即可达到精氨酸剥夺

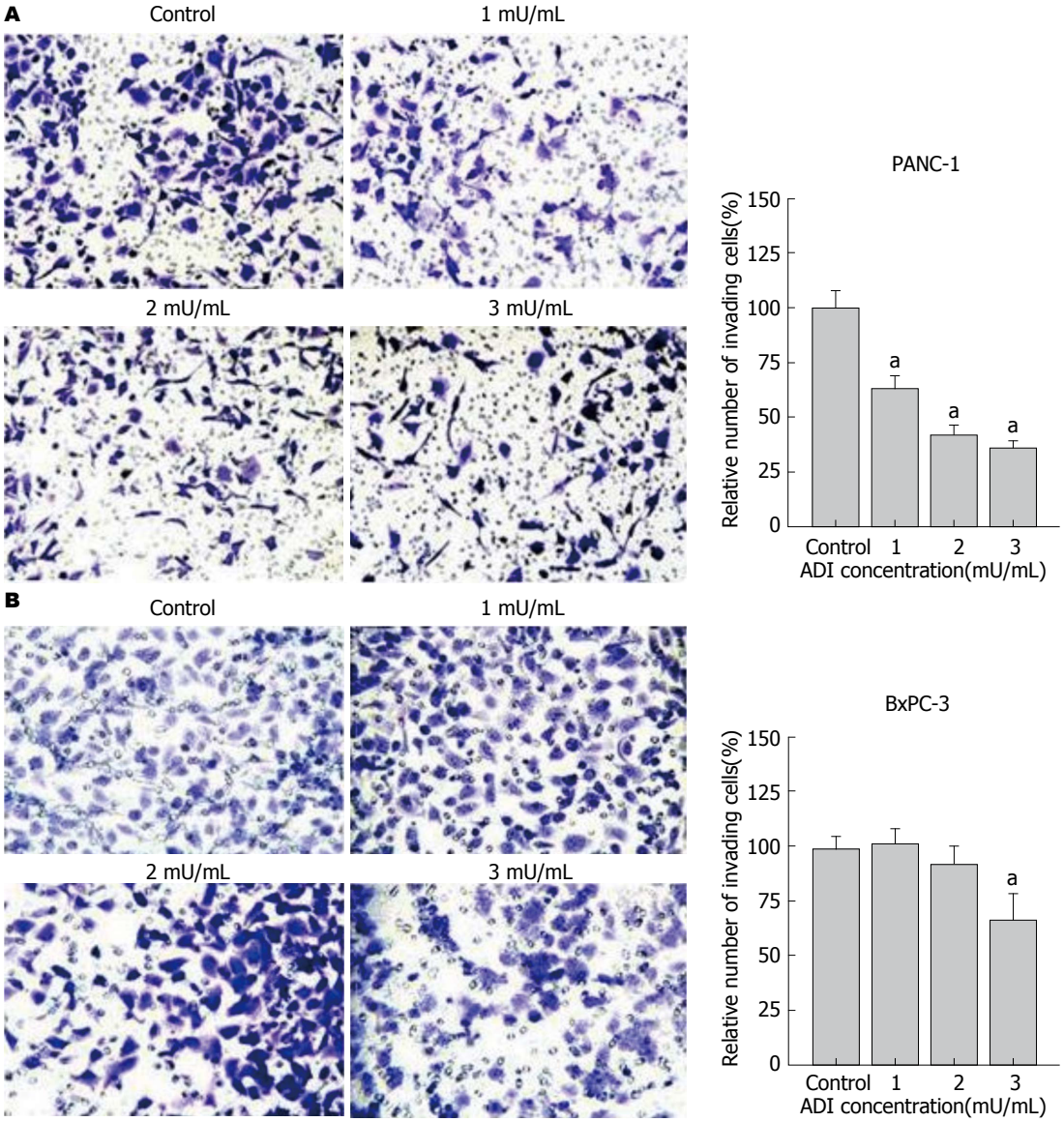


图 2　ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭能力的影响(×100). A: ADI(0-3 mU/mL)干预影响PANC-1细胞株侵袭能力(右为Transwell侵袭试验图, 左为相对侵袭细胞数目比较); B: ADI(0-3 mU/mL)干预影响BxPC-3细胞株的迁移(右为Transwell侵袭试验图, 左为相对侵袭细胞数目比较). $^aP<0.05$ *vs* control 组.

名词解释

精氨酸剥夺: 指应用精氨酸脱亚胺酶或精氨酸酶等精氨酸剥夺剂清除细胞生存环境的精氨酸, 降低精氨酸的可用性, 使需精氨酸参与的各种细胞代谢等生理活动受损或终止, 产生精氨酸剥夺相关的病理状态. 精氨酸剥夺可使精氨酸缺陷型肿瘤细胞造成精氨酸缺乏的代谢压力, 使其产生细胞毒性反应, 如增殖活性受抑, 发生凋亡等.

而影响肿瘤细胞的增殖侵袭行为[6,9]. 既往研究发现ADI作为精氨酸剥夺剂可抑制多种肿瘤细胞的增殖等生物学行为[21,22]. 因此, ADI精氨酸剥夺有可能作为多种ASS表达缺陷肿瘤的治疗策略[11,17,23].

我们在体外对胰腺癌细胞株进行ADI精氨酸剥夺干预可抑制ASS缺陷胰腺癌细胞株的增殖; 而对ASS阳性表达的BxPC-3细胞的增殖几无明显影响, 提示ASS表达是ADI对胰腺癌细胞产生精氨酸剥夺作用的关键因子[17]. 本研究进一步探讨了ADI对胰腺癌细胞侵袭转移行为的影响及可能的分子机制. 我们的研究结果显示ADI仅可抑制ASS缺陷表达的PANC-1胰腺癌细胞株迁移和侵袭能力, 而对ASS表达BxPC-3细胞株影响极小; 而这种对PANC-1细胞侵袭转移生物学行为的抑制可能由ADI阻断肿瘤细胞PI3K-AKT信号活化调节侵袭相关基因的转录表达所介导.

胰腺癌细胞的迁移与侵袭涉及多种侵袭相关因子和黏附蛋白. 既往研究中未见报道ADI改变胰腺癌细胞侵袭能力的分子机制研究[10,22]. MMPs、TIMPs、细胞黏附分子等侵袭相关蛋白均参与了胰腺癌细胞的侵袭转移过程. 本研究发现ADI可下调ASS缺陷胰腺癌细胞PANC-1的MMP-2、MMP-9、uPA mRNA和/或蛋白水平, 上调*E-Cadherin*、*TIMP-2*基因的转

同行评价
本文选题新颖, 研究方法得当, 结果可靠, 结论可信, 具有一定的学术价值.

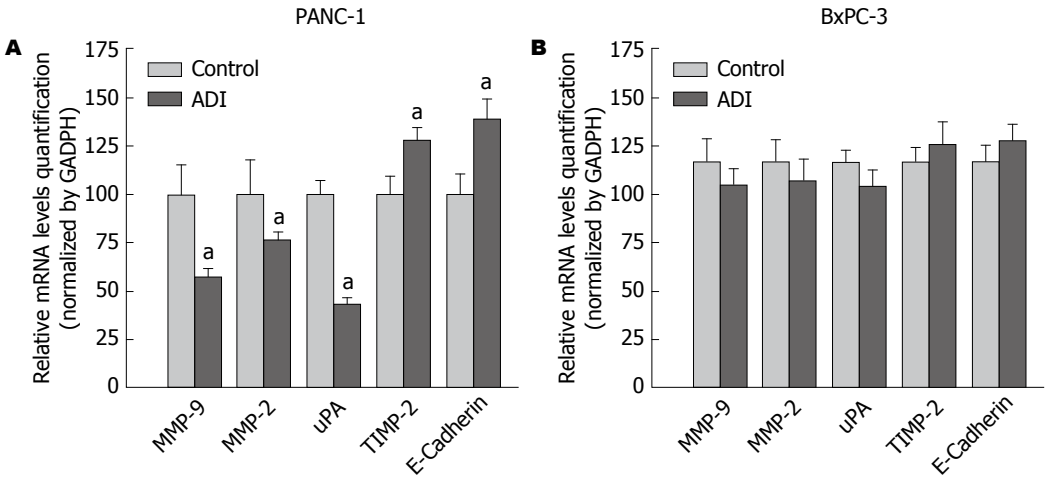


图 3 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关基因转录水平的影响. A: ADI(1 mU/mL)对PANC-1细胞uPA、MMP-2、MMP-9、TIMP-2以及E-Cadherin mRNA水平的影响; B: ADI(1 mU/mL)对BxPC-3细胞uPA、MMP-2、MMP-9、TIMP-2以及E-Cadherin mRNA水平的影响. $^aP<0.05$ *vs* control 组.

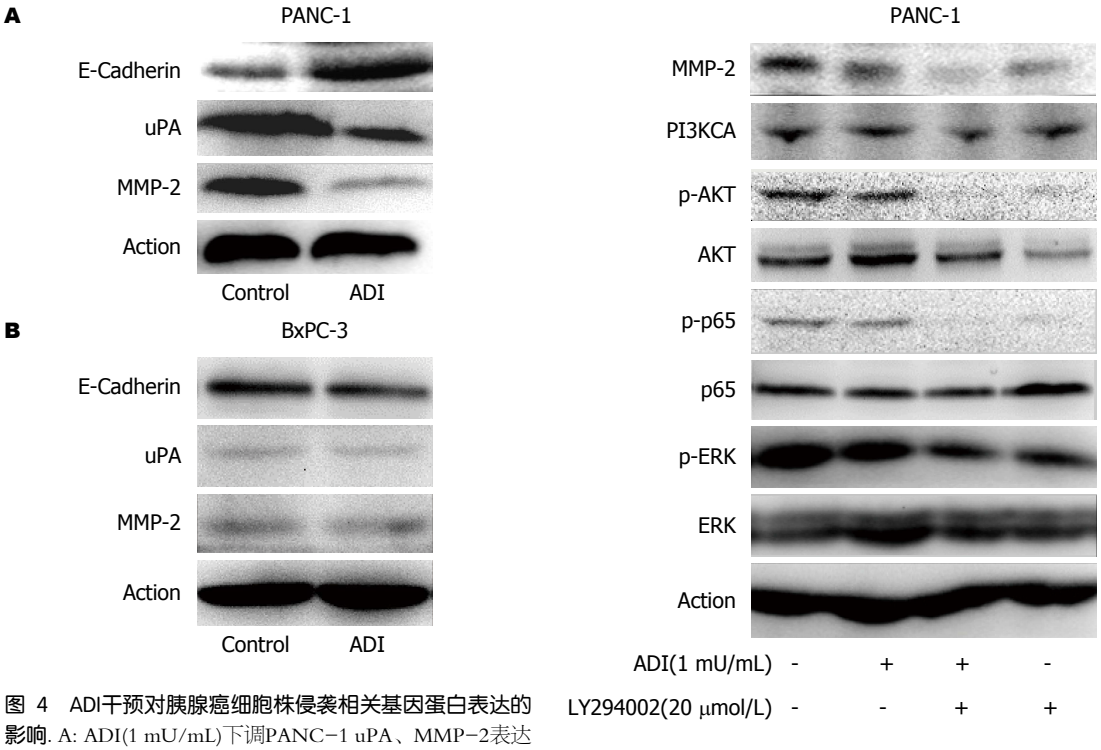


图 4 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关基因蛋白表达的影响. A: ADI(1 mU/mL)下调PANC-1 uPA、MMP-2表达水平, 上调E-Cadherin水平; B: ADI(1 mU/mL)对BxPC-3胰腺癌细胞株的侵袭相关基因蛋白表达无明显影响.

图 5 ADI干预对胰腺癌细胞株侵袭相关信号通路蛋白磷酸化的影响. ADI: 精氨酸脱亚胺酶.

录和/或蛋白表达水平. 提示ADI干预影响胰腺癌侵袭转移生物学行为与调控侵袭相关基因的转录表达有关.

胰腺癌侵袭转移与多种分子机制有关, 如PI3K、STAT3、MAPK等信号通路[26-28]. ADI可调节胰腺癌细胞侵袭相关的基因表达水平, 但具体的分子机制尚不清楚. 既往研究提示精氨酸剥夺可阻断PI3K/AKT信号通路, 继而抑制肿瘤细胞的生长[17]. 而且, 根据胰腺癌易对化放疗产生耐受, 而这些治疗耐受的产生多涉及NF-κB信号的激活[22,29,30]. 因此, 我们假设ADI可能通过阻断PI3K-AKT信号通路而改变胰腺癌侵袭转移特性. 本研究通过应用ADI及联合PI3K通路小分子抑制剂LY294002对PANC-1胰腺癌细胞进行干预, 结果发现ADI可阻断AKT、p65的磷酸化, 下调p-AKT、p-p65的表达水平, 而PI3K抑制剂LY294002可进一步协同这种作用. 此外, LY294002联合干预可协同

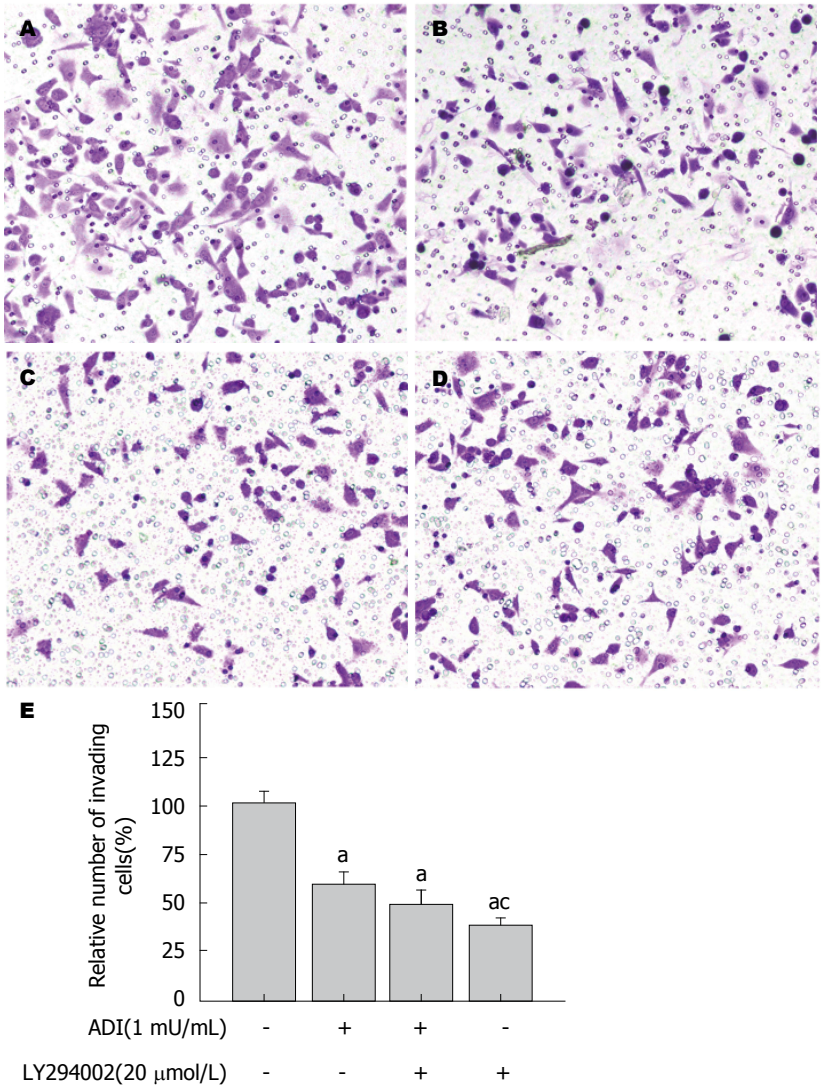


图 6　ADI联合PI3K抑制剂对PANC-1胰腺癌细胞株侵袭能力的影响. A: control组(×100); B: ADI(1 mU/mL)组(×100); C: LY294002(20 μmol/L)组(×100); D: ADI(1 mU/mL)组+LY294002(20 μmol/L)组(×100); E: 各组相对侵袭细胞数目比较. [a]*P*<0.05 *vs* control组; [c]*P*<0.05 *vs* ADI或LY294002单独干预.

ADI下调侵袭相关蛋白MMP-2的表达水平, 与p-AKT、p-p65下调一致. 通过Transwell细胞侵袭试验进一步验证了LY294002联合ADI干预胰腺癌细胞PANC-1后侵袭能力的改变. 因此, 根据本研究结果, 可推测ADI精氨酸剥夺通过下调AKT、p65的磷酸化阻断PI3K-AKT信号通路, 进一步调控侵袭相关基因转录表达而影响胰腺癌细胞的侵袭转移行为.

总之, ADI可通过精氨酸剥夺抑制ASS表达缺陷胰腺癌细胞株迁移及侵袭的能力; 而ADI对胰腺癌细胞的这种侵袭抑制可能通过阻断PI3K-AKT信号通路活化而调控侵袭相关基因的转录表达所介导. PI3K/AKT信号通路介导肿瘤的多种生物学行为, 如细胞生存、侵袭、耐药等. PI3K抑制剂可协同ADI影响胰腺癌细胞的侵袭能力, 从而阻止胰腺癌侵袭转移, 提示ADI精氨酸剥夺及联合PI3K抑制剂的治疗策略可作为晚期和复发胰腺癌的一种治疗选择.

4　参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
4 马秀玲, 蒋与刚. 精氨酸和一氧化氮合成的关系及其在免疫调节中的作用. 氨基酸和生物资源 2002; 24: 46-50

5 Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 227-238 [PMID: 3514981]
6 Wheatley DN, Kilfeather R, Stitt A, Campbell E. Integrity and stability of the citrulline-arginine pathway in normal and tumour cell lines. *Cancer Lett* 2005; 227: 141-152 [PMID: 16112417 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.004]
7 Wu L, Li L, Meng S, Qi R, Mao Z, Lin M. Expression of argininosuccinate synthetase in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 365-368 [PMID: 23339388 DOI: 10.1111/jgh.12043]
8 Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Deutz NE. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1142-1146 [PMID: 15883440]
9 Dillon BJ, Prieto VG, Curley SA, Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, Clark MA. Incidence and distribution of argininosuccinate synthetase deficiency in human cancers: a method for identifying cancers sensitive to arginine deprivation. *Cancer* 2004; 100: 826-833 [PMID: 14770441 DOI: 10.1002/cncr.20057]
10 Bowles TL, Kim R, Galante J, Parsons CM, Virudachalam S, Kung HJ, Bold RJ. Pancreatic cancer cell lines deficient in argininosuccinate synthetase are sensitive to arginine deprivation by arginine deiminase. *Int J Cancer* 2008; 123: 1950-1955 [PMID: 18661517 DOI: 10.1002/ijc.23723]
11 Kelly MP, Jungbluth AA, Wu BW, Bomalaski J, Old LJ, Ritter G. Arginine deiminase PEG20 inhibits growth of small cell lung cancers lacking expression of argininosuccinate synthetase. *Br J Cancer* 2012; 106: 324-332 [PMID: 22134507 DOI: 10.1038/bjc.2011.524]
12 Yoon CY, Shim YJ, Kim EH, Lee JH, Won NH, Kim JH, Park IS, Yoon DK, Min BH. Renal cell carcinoma does not express argininosuccinate synthetase and is highly sensitive to arginine deprivation via arginine deiminase. *Int J Cancer* 2007; 120: 897-905 [PMID: 17096330 DOI: 10.1002/ijc.22322]
13 Ensor CM, Holtsberg FW, Bomalaski JS, Clark MA. Pegylated arginine deiminase (ADI-SS PEG20,000 mw) inhibits human melanomas and hepatocellular carcinomas in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 5443-5450 [PMID: 12359751]
14 Kuo MT, Savaraj N, Feun LG. Targeted cellular metabolism for cancer chemotherapy with recombinant arginine-degrading enzymes. *Oncotarget* 2010; 1: 246-251 [PMID: 21152246 DOI: 10.18632/oncotarget.135]
15 Feun L, You M, Wu CJ, Kuo MT, Wangpaichitr M, Spector S, Savaraj N. Arginine deprivation as a targeted therapy for cancer. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1049-1057 [PMID: 18473854]
16 Lam TL, Wong GK, Chong HC, Cheng PN, Choi SC, Chow TL, Kwok SY, Poon RT, Wheatley DN, Lo WH, Leung YC. Recombinant human arginase inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma by inducing cell cycle arrest. *Cancer Lett* 2009; 277: 91-100 [PMID: 19138817 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.031]
17 Liu J, Ma J, Wu Z, Li W, Zhang D, Han L, Wang F, Reindl KM, Wu E, Ma Q. Arginine deiminase augments the chemosensitivity of argininosuccinate synthetase-deficient pancreatic cancer cells to gemcitabine via inhibition of NF-κB signaling. *BMC Cancer* 2014; 14: 686 [PMID: 25240403 DOI: 10.1186/1471-2407-14-686]
18 Chiaviello A, Paciello I, Veneziani BM, Palumbo G, Aloj SM. Cells derived from normal or cancer breast tissue exhibit different growth properties when deprived of arginine. *Med Oncol* 2012; 29: 2543-2551 [PMID: 22183716 DOI: 10.1007/s12032-011-0130-7]
19 Szende B, Tyihák E, Trézl L. Role of arginine and its methylated derivatives in cancer biology and treatment. *Cancer Cell Int* 2001; 1: 3 [PMID: 11983027]
20 Vynnytska-Myronovska B, Bobak Y, Garbe Y, Dittfeld C, Stasyk O, Kunz-Schughart LA. Single amino acid arginine starvation efficiently sensitizes cancer cells to canavanine treatment and irradiation. *Int J Cancer* 2012; 130: 2164-2175 [PMID: 21647872 DOI: 10.1002/ijc.26221]
21 Kim JE, Kim SY, Lee KW, Lee HJ. Arginine deiminase originating from Lactococcus lactis ssp. lactis American Type Culture Collection (ATCC) 7962 induces G1-phase cell-cycle arrest and apoptosis in SNU-1 stomach adenocarcinoma cells. *Br J Nutr* 2009; 102: 1469-1476 [PMID: 19624867 DOI: 10.1017/S0007114509990432]
22 Daylami R, Muilenburg DJ, Virudachalam S, Bold RJ. Pegylated arginine deiminase synergistically increases the cytotoxicity of gemcitabine in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 102 [PMID: 25499121 DOI: 10.1186/s13046-014-0102-9]
23 Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, Di Giacomo R, Palaia R, Mastro AA, Beneduce G, Castello G, De Rosa V, Petrillo A, Ascierto PA, Curley SA, Izzo F. Phase II study of pegylated arginine deiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2220-2226 [PMID: 20351325 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7765]
24 Zhang L, Liu M, Jamil S, Han R, Xu G, Ni Y. PEGylation and pharmacological characterization of a potential anti-tumor drug, an engineered arginine deiminase originated from Pseudomonas plecoglossicida. *Cancer Lett* 2015; 357: 346-354 [PMID: 25462857 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.042]
25 Shen LJ, Beloussow K, Shen WC. Modulation of arginine metabolic pathways as the potential anti-tumor mechanism of recombinant arginine deiminase. *Cancer Lett* 2006; 231: 30-35 [PMID: 16356828 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.007]
26 Cao L, Chen X, Xiao X, Ma Q, Li W. Resveratrol inhibits hyperglycemia-driven ROS-induced invasion and migration of pancreatic cancer cells via suppression of the ERK and p38 MAPK signaling pathways. *Int J Oncol* 2016; 49: 735-743 [PMID: 27278736 DOI: 10.3892/ijo.2016.3559]
27 Wang MC, Jiao M, Wu T, Jing L, Cui J, Guo H, Tian T, Ruan ZP, Wei YC, Jiang LL, Sun HF, Huang LX, Nan KJ, Li CL. Polycomb complex protein BMI-1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer stem cells by activating PI3K/AKT signaling, an ex vivo, in vitro, and in

vivo study. *Oncotarget* 2016; 7: 9586-9599 [PMID: 26840020 DOI: 10.18632/oncotarget.7078]
28 Huang L, Hu B, Ni J, Wu J, Jiang W, Chen C, Yang L, Zeng Y, Wan R, Hu G, Wang X. Transcriptional repression of SOCS3 mediated by IL-6/STAT3 signaling via DNMT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 27 [PMID: 26847351 DOI: 10.1186/s13046-016-0301-7]
29 Weng CJ, Chau CF, Hsieh YS, Yang SF, Yen GC. Lucidenic acid inhibits PMA-induced invasion of human hepatoma cells through inactivating MAPK/ERK signal transduction pathway and reducing binding activities of NF-kappaB and AP-1. *Carcinogenesis* 2008; 29: 147-156 [PMID: 18024477 DOI: 10.1093/carcin/bgm261]
30 Arlt A, Gehrz A, Müerköster S, Vorndamm J, Kruse ML, Fölsch UR, Schäfer H. Role of NF-kappaB and AKT/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death. *Oncogene* 2003; 22: 3243-3251 [PMID: 12761494 DOI: 10.1038/sj.onc.1206390]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3580

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3580-3586
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响

赵 林, 吴 鹏, 章平贵, 谢大泽, 高 典, 周南进

背景资料
结肠癌是临床最常见的消化系恶性肿瘤之一, 在国内随着人们生活水平和饮食结构的不断改变, 其发病率和死亡率呈逐年升高的趋势. 结肠癌的治疗, 目前仍以外科手术为主的综合治疗, 但是临床效果尚不理想, 故进一步寻求有效的干预阻断结肠癌发生发展的线索和有效的天然植物药物具有重要的理论及实用意义.

赵林, 江西省医学科学院实验中心 江西省南昌市 330006

吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进, 江西省医学科学院分子医学研究所 江西省南昌市 330006

赵林, 高级实验师, 主要从事医学实验方面的研究.

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目, No. 20142BAB205079.

作者贡献分布: 吴鹏与赵林对此文所作贡献均等; 此课题设计、研究过程由周南进、吴鹏、赵林、章平贵、谢大泽及高典完成; 数据分析与本论文写作由吴鹏与周南进完成.

通讯作者: 周南进, 研究员, 330006, 江西省南昌市八一大道461号, 江西省医学科学院分子医学研究所. jxznj@163.com
电话: 0791-86362745

收稿日期: 2016-06-24
修回日期: 2016-07-19
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells

Lin Zhao, Peng Wu, Ping-Gui Zhang, Da-Ze Xie, Gian Gao, Nan-Jin Zhou

Lin Zhao, Experiment Center, Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Peng Wu, Ping-Gui Zhang, Da-Ze Xie, Gian Gao, Nan-Jin Zhou, Institute of Molecular Medicine, Jiangxi Academy of Medical Sciences, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 20142BAB205079.

Correspondence to: Nan-Jin Zhou, Researcher, Institute of Molecular Medicine, Jiangxi Academy of Medical Sciences, 461 Bayi Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jxznj@163. com

Received: 2016-06-24
Revised: 2016-07-19
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of triptolide (TP) on the expression of Bax/B cell lymphoma/leukmia-2 (Bcl-2) and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells and the mechanism of TP induced apoptosis.

METHODS

HCT116 cells were divided into six groups and treated with 5, 10, 20, 30, 40, and 80 nmol/L TP, respectively. HCT116 cells treated with PBS were used control cells. After HCT116 cells were exposed to TP for 24 h, 48 h or 72 h, MTT assay was used for estimating the survival rates of HCT116 cells, flow cytometry (FCM) was applied to test the effects of TP on cell apoptosis, and Western blot was used for testing the expression of Bcl-2, Bax, Caspase 3, and activated Caspase 3.

RESULTS

TP could inhibit the proliferation of HCT116 cells. The survival rates of HCT116 cells decreased with the increase in the concentration and treatment time of TP. The survival rates were 4.25%, 13.6%, 34.4%, 43.8% and 44.5%, respectively, for cells exposed to 5, 10, 20, 30, and 40 nmol/L TP for 48h. The expression of Bcl-2 was decreased with the increase in the concentration of TP. Additionally, the level

同行评议者
李树德, 副教授, 云南省昆明市昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 周建奖, 教授, 贵州省贵阳市贵阳医学院分子生物学重点实验室

of Bax was decreased in the cytoplasm but increased in mitochondria, indicating that TP can promote Bax translocation from the cytoplasm to mitochondria. TP reduced the level of Caspase 3 in a concentration dependent manner; however, cleaved Caspase 3 level was increased.

CONCLUSION

TP can induce apoptosis of HCT116 cells by inhibiting the expression of Bcl-2, increasing the expression of Bax, and promoting the activation of Caspase 3.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Triptolide; Colon carcinoma; Cell apoptosis; Bcl; Bax; Cleaved Caspase 3

Zhao L, Wu P, Zhang PG, Xie DZ, Gao G, Zhou NJ. Effect of triptolide on expression of Bax/Bcl-2 and cleaved Caspase 3 in HCT116 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3580-3586 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3580.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3580

摘要

目的

研究雷公藤甲素(triptolide, TP)对人结肠癌HCT116细胞中B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukmia-2 associated X protein, Bax)/B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukmia-2, Bcl-2)和活性Caspase 3表达的影响, 从而研究TP对结肠癌细胞增殖的抑制作用及其可能的机制.

方法

用不同浓度的TP(5、10、20、30、40、80 nmol/L)和空白对照组(0 nmol/L)处理HCT116细胞24、48、72 h, 用MTT法检测TP对结肠癌细胞增殖的抑制作用. 流式细胞仪检测细胞凋亡率, Western blot检测蛋白Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3蛋白表达水平的变化.

结果

TP可显著抑制HCT116细胞的增殖, 且细胞的存活率随着TP浓度和作用时间的增加而下降, 呈浓度和时间效应. 5、10、20、30、40 nmol/L浓度的TP分别作用HCT116细胞48 h, 细胞凋亡率分别为4.25%、13.6%、34.4%、43.8%、44.5%, 呈剂量依赖关系(P<0.01). 10、20、30、40 nmol/L TP处理T116细胞48h, 随TP浓度的增加, Bcl-2的蛋白水平不断降低, Bax在细胞质的蛋白水平下降, 而在线粒体的蛋白水平升高, 呈剂量依赖关系; Caspase 3的蛋白水平不断降低, 促进cleaved Caspase 3的蛋白水平升高, 呈剂量依赖关系.

结论

TP可显著抑制HCT116细胞的增殖, 可能通过抑制Bcl-2表达水平, 促进cleaved Caspase 3表达水平, 使其诱导人结肠癌HCT116细胞凋亡抵抗能力减弱.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雷公藤甲素; 结肠癌; 细胞凋亡; Bcl; Bax; 活性Caspase 3

核心提要: 本研究采用流式细胞仪及Western blot检测雷公藤甲素(triptolide, TP)处理后的结肠癌细胞凋亡及Bcl-2和Caspase-3蛋白表达. 提示TP可能是通过调节Bcl-2表达和线粒体内外的Bax表达, 改变Bcl-2/Bax比例, 以及Caspase 3和cleaved Caspase 3蛋白表达, 最终诱导结肠癌细胞凋亡的机制.

赵林, 吴鹏, 章平贵, 谢大泽, 高典, 周南进. 雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞Bcl-2/Bax和活性Caspase 3表达的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3580-3586 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3580.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3580

0 引言

自上世纪80年代首个中药雷公藤制剂-雷公藤多苷片上市, 他已经世界卫生组织认定为治疗关节炎的“中国首创植物新药制剂”, 其意义不亚于抗疟药“青蒿素”的开发上市[1]. 雷公藤制剂是目前国内用于治疗类风湿疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的最主要免疫抑制剂之一[2]. 雷公藤甲素(triptolide, TP)是雷公藤的主要活性成分, 具有广谱、高效的抗肿瘤活性[3], TP对多种肿瘤均有抑制作用等[4,5]. 细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下, 受多种基因精确调控的主动的、程序化的死亡过程, 是机体重要的自稳调节机制. 近年来研究[6]表明, 线粒体参与很多凋亡信号通路, 在细胞存亡机制中起着至关重要的作用, 起着起始、放大的中枢作用. 功能完好的线粒体可

研发前沿

雷公藤甲素(triptolide, TP)具有抗肿瘤活性. 细胞凋亡是受多种基因精确调控的主动的、程序化的死亡过程, 有研究表明B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukmia-2, Bcl-2)/B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukmia-2 associated X protein, Bax)以及Caspase 3是决定细胞凋亡的重要因素, 而TP对癌细胞增殖具有明显的抑制、促进凋亡及控制转移的作用, 但关于其是否可影响Bcl-2/Bax以及Caspase 3蛋白还没有报道, 因此研究其可填补这方面的内容.

相关报道 Oliveira研究发现, 在大鼠乳腺肿瘤中Bax表达下降、Bcl-2表达升高, 且Bcl-2/Bax的比例升高; Caspase 3表达随乳腺肿瘤病变程度的加深而不断降低, 且Caspase 3的表达与Bcl-2的表达呈负相关. 毛等检测TP处理后的胰腺癌AsPC-1细胞, 发现p-GSK-3β的高表达诱导胰腺癌细胞凋亡.

以抑制细胞凋亡的发生[7], 反之可导致细胞出现衰老和凋亡, 乃至疾病的发生[8-11]. 而在众多的凋亡调控基因中, B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukmia-2, Bcl-2)蛋白家族和Caspase家族最受关注. Bcl-2和B细胞淋巴瘤/白血病-2相关X蛋白(B cell lymphoma/leukmia-2 associated X protein, Bax)是重要胞内蛋白质及平衡体系[12], 两者在肿瘤的发生和发展中具有重要作用[13]. 细胞凋亡可分为受体依赖的外源性途径和线粒体损伤的内源性途径以及内质网途径等. 外源性途径导致Caspase 8的活化[14], 内源性途径导致Caspase 9的活化[15]; 最终是Caspase 3被激活导致细胞凋亡. Caspase 3是凋亡过程中关键的凋亡执行蛋白酶, 他和Bcl-2/Bax在细胞凋亡过程中的关系已成为凋亡研究中的热点[16,17]. cleaved Caspase 3是Caspase 3切割的活化形式, 促凋亡作用. 本研究以人结肠癌HCT116细胞为研究对象, 通过TP在体外对其进行干预, 观察TP调节Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3促细胞凋亡作用, 以期为结肠癌的临床治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 TP购自上海融禾制药; RPMI 1640、MTT试剂盒购自Solarbio; 胎牛血清购自杭州四季青; Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购自BD; PMSF购自Amresco; 线粒体蛋白和胞浆蛋白提取试剂盒购自上海索莱宝生物公司; Bcl-2、Bax、cleaved Caspase 3和β-actin抗体均购自CellSignaling; Caspase 3抗体购自Affinity; 二抗购自中杉金桥, 增强化学发光试剂盒购自Pierce; 其余试剂均为国产AR级分析纯. 细胞培养箱购自ESCO; Western blot电泳仪购自BIO-RAD; 流式细胞仪购自BD.

1.2 方法

1.2.1 药液配制: TP用DMSO配成5.5 mmol/L贮液, -20 ℃保存. 临用前以RPMI 1640细胞培养液稀释成5、10、20、30、40、80 nmol/L.

1.2.2 细胞培养: 人结肠癌HCT116细胞株, 购自中国医学科学院, 由江西省医学科学院保存. 细胞复苏后, 培养在RPMI 1640细胞培养液(含10%FBS, 100 U/L青霉素和100 U/L链霉素)中, 置37 ℃、50 mL/L CO_2的细胞培养箱中培养, 隔2-3 d消化传代. 选取对数生长期细胞进行实验.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 胰酶消化HCT116细胞, 接种于96孔板中, 过夜培养后加入不同剂量的TP(5、10、20、30、40、80 nmol/L)处理HCT116细胞, 对照组加入PBS, 培养24、48、72 h. 终止培养前4 h, 加20 μL MTT(5 g/L)于各个孔中. 吸去培养基, 加入150 μl/L DMSO, 室温振荡10 min, 490 nm波长下测定各孔吸光度值.

1.2.4 FCM检测细胞凋亡: 制备单细胞悬液, 细胞计数调整细胞浓度为1×10^5/mL, 加入6孔板中, 1 mL/孔, 再加1 mL细胞培养液, 37 ℃ 50 mL/L CO_2细胞培养箱中过夜; 次日分别加不同浓度TP(0、5、10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞, 继续培养48 h. 采用Annexin V-FITC/PI双标法检测HCT116细胞凋亡, 操作方法参照试剂盒说明书, 根据荧光强度计算细胞凋亡百分率.

1.2.5 Western blot检测Bax蛋白水平: 以不加TP处理的细胞为对照组, 实验组为不同浓度TP(10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞48 h. 收集经过处理的细胞, 线粒体蛋白和胞浆蛋白提取: 配制100 mmol/L PMSF溶液1.5 mL. 取线粒体分离试剂与裂解液, 向线粒体裂解液中加入PMSF, 使PMSF的最终浓度为1 mmol/L, 并加入样品; 依据试剂盒说明书操作.

1.2.6 Western blot检测Bcl-2和活性Caspase 3蛋白水平: 以不加TP处理的细胞为对照组, 实验组为不同浓度TP(10、20、30、40 nmol/L)处理HCT116细胞48 h. 收集经过处理的细胞, 用预冷的RIPA蛋白裂解液冰上裂解20 min, 然后4 ℃ 12000 r/min离心20 min, 收集上清, 用BCA试剂盒测定蛋白水平, 经SDS-PAGE分离蛋白, 将凝胶上的蛋白质电转至硝酸纤维素膜上. 用5%脱脂奶粉封闭2 h, 加入稀释的抗Bcl-2、Bax和活性Caspase 3抗体和抗β-actin抗体(内参), 4 ℃反应过夜; TBST洗膜3次, 加入稀释的相应二抗, 室温反应1 h; TBST洗膜3次, 增强化学发光试剂显色. 采用Image Pro Plus软件进行灰度值分析, 以各目的条带与内参条带的平均灰度值的比值作为目的蛋白的相对表达水平.

统计学处理 实验均重复3次, 统计分析SPSS16.0软件. 计量数据采用mean±SD表示, 定量资料采用*t*检验, $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 MTT法检测TP对HT116细胞增殖的抑制

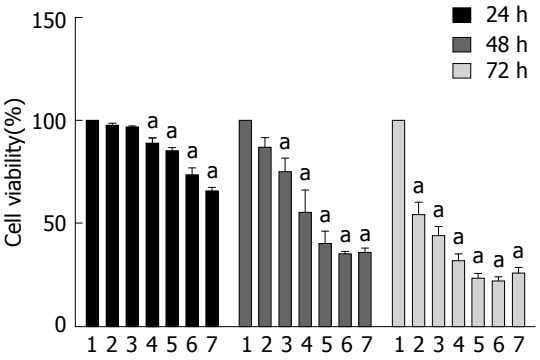


图 1　相同时间不同浓度TP作用HCT116细胞的存活率. 1: 对照组; 2: 5 nmol/L组; 3: 10 nmol/L组; 4: 20 nmol/L组; 5: 30 nmol/L组; 6: 40 nmol/L组; 7: 80 nmol/L组. $^aP<0.05$ *vs* 对照组. TP: 雷公藤甲素.

TP作用HCT116细胞24 h, 20 nmol/L TP可诱导细胞存活率下降; 作用48 h后, 结果显示, 10 nmol/L TP即可引起HCT116细胞的存活率明显降低, 此时, 40、80 nmol/L TP组的细胞存活率分别为35.18%、35.68%, 表明TP剂量再增加, 对HCT116细胞的存活率影响已不再明显(图1).

2.2 流式细胞仪检测TP对HCT116细胞凋亡的影响 5、10、20、30以及40 nmol/L浓度的TP分别作用HCT116细胞48 h, 细胞凋亡率分别为4.25%、13.6%、34.4%、43.8%以及44.5%(图2), 提示TP可诱导HCT116细胞发生凋亡, 并呈现出浓度依赖关系.

2.3 Western blot检测TP对HCT116细胞中凋亡相关蛋白水平的影响 经10、20、30、40 nmol/L TP处理T116细胞48 h后, TP对Bcl-2蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β-actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度的增加, Bcl-2的表达不断降低, 呈剂量依赖性(图3A). TP对Bax蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β-actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度的增加, Bax在细胞质的表达水平下降, 而在线粒体的表达水平升高(图3B). 表明TP能够促进胞质中的Bax向线粒体内转移. TP对Caspase 3和cleaved Caspase 3蛋白水平的影响, 与空白对照组相比, β-actin的表达水平不受TP的影响, 随着TP浓度增加Caspase 3表达逐渐下降; 相反, 剪切蛋白cleaved Caspase 3随着TP浓度增加蛋白水平逐渐增加, 呈剂量依赖性(图3C), 提示其促凋亡增加.

3 讨论

结肠癌是临床最常见的消化系恶性肿瘤之一, 在发达国家每年影响人数超过一百万人[18]. 2012年, 美国的结肠癌发病率及病死率均居癌症发病率和病死率的第3位[19], 在国内结肠癌的发病率和病死率均较高[20]. 结肠癌的治疗, 目前仍以外科手术为主的综合治疗. 而传统植物来源的天然药物毒副作用小, 具有靶向杀伤肿瘤细胞的特点, 在治疗各种肿瘤中发挥着重要作用, 是目前抗肿瘤研究的热点[21-23]. 已有研究表明TP可通过不同途径抑制肿瘤细胞的增殖并诱导凋亡, 如TP处理对胰腺癌AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用[5], TP可诱导人胰腺癌细胞凋亡[24], TP联合吉西他滨或/和紫杉醇治疗可使胰腺癌小鼠生存率提高、减少转移和恶性腹水[22,23]. TP处理结肠癌细胞株HCT116和HT29降低细胞活性呈剂量和时间依赖性, TP能通过抑制转录因子E2F1活性引起细胞周期G_1阻滞[25]. 本研究结果表明, TP可以抑制HCT116细胞的增殖, 且细胞的存活率随着TP浓度和作用时间的增加而下降, 呈浓度和时间效应.

细胞凋亡的发生和发展分为凋亡诱导、调控执行和效应阶段, 现已证明至少有死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径参与凋亡的发生. 其中死亡受体通路是比较成熟的信号传导途径[26]. 线粒体参与很多凋亡信号通路, 起着起始、放大的中枢作用[6]. 目前认为, 在凋亡信号的诱导下线粒体内外膜之间通透性转运孔开放, 线粒体渗透转换孔大量开启能引起膜电位崩解并导致细胞凋亡[27]. Bcl-2家族蛋白广泛分布在线粒体外膜, 是重要的线粒体凋亡调节因子, 对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用[28]. 我们的研究表明, TP处理T116细胞48 h, 随TP浓度的增加, Bcl-2的蛋白水平不断降低, Bax在细胞质的蛋白水平下降, 而在线粒体的蛋白水平升高; 表明Bcl-2 家族蛋白成员间的相互作用对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用. 有学者将Bcl-2和Bax的比值称作“凋亡开关”, Bax蛋白占优时细胞凋亡, Bcl-2蛋白占优时则细胞存活[29]. 研究[25]发现, 在大鼠自发性乳腺肿瘤中Bax蛋白及mRNA的表达量均呈下降趋势、Bcl-2蛋白及mRNA的表达量则升高, 且Bcl-2/Bax的比例不断升高. Bcl-2、Bax结合可形成Bcl-2/Bax 异二聚体, 这一比值决定了细胞接受调控信号后细胞凋亡与否的状态. 冯俊伟等[30]研究结果显示, Bcl-2在结直肠癌中的

创新盘点

本研究显示TP处理结肠癌T116细胞后, 降低Bcl-2的蛋白水平, 线粒体内的Bax较体外的蛋白水平增高, 表明Bcl-2家族蛋白成员间的相互作用对线粒体介导的细胞凋亡起调控作用; TP可能通过抑制Bcl-2表达、促进Caspase 3而导致结肠癌细胞凋亡抵抗能力减弱.

应用要点

本研究显示TP可在体外诱导结肠癌T116细胞的凋亡, 并呈剂量和时间依赖性, 提示调节凋亡相关蛋白Bcl-2和Caspase 3表达是其可能作用机制, 但对TP是否还有其他介导途径及Caspase家族的作用均需进一步深入研究.

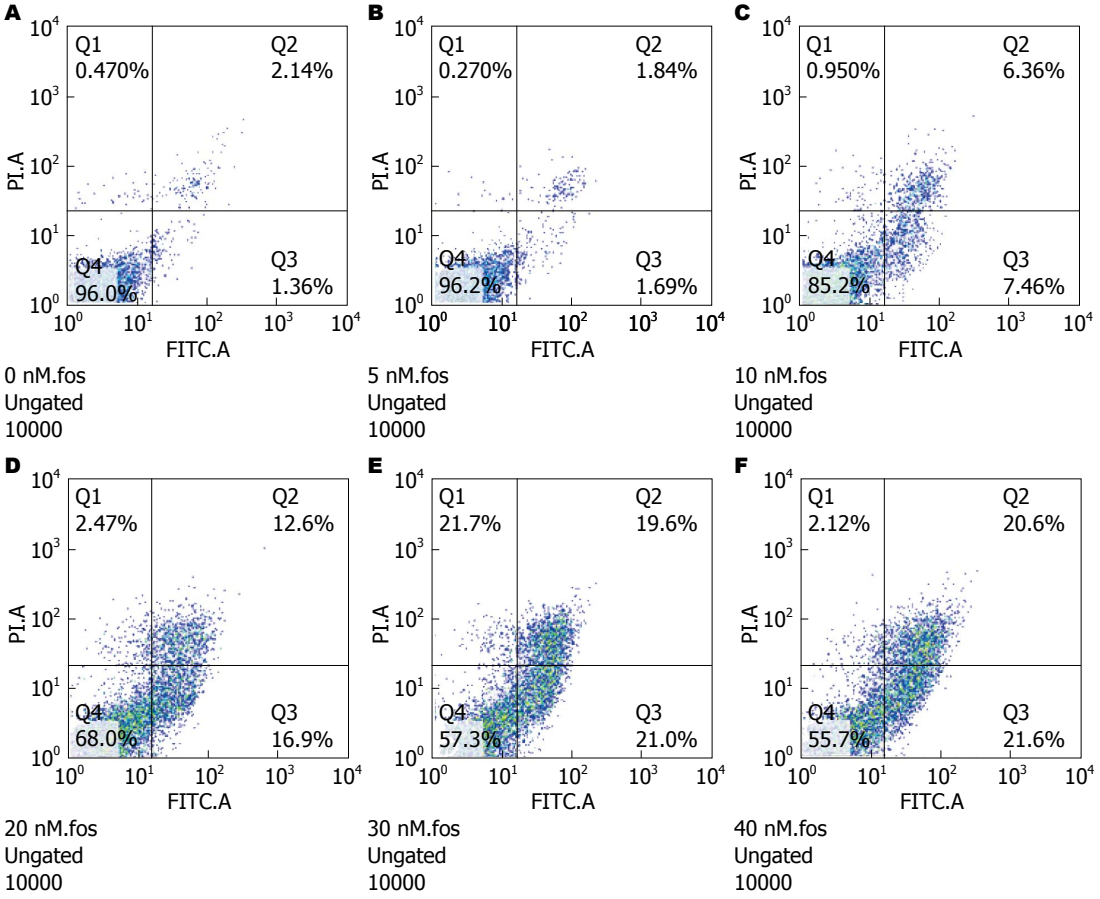


图 2　不同浓度TP作用HCT116细胞的凋亡率. A: 对照组; B-F: 5、10、20、30、40 nmol/L组. TP: 雷公藤甲素.

表达强于癌旁组织, 而Bax表达在两种组织中无明显差异; 结直肠癌中Bcl-2与Bax存在负相关. 我们的研究显示, TP处理HCT116细胞后, Bax在细胞质的表达下降, 而在线粒体的表达升高, TP能够促进胞质中的Bax向线粒体内转移. 表明Bax二聚体在膜上打开通道, 增加通透性, 所以, 蛋白Bcl-2水平的降低和Bax的水平升高, HCT116细胞对凋亡的抵抗性下降, TP发挥抗肿瘤效应. 这认同了何双艳等[31]研究, 细胞凋亡调节蛋白Bax、Bcl-2表达上调, 二者表达的相对比例发生异常, 可能是大鼠非酒精性脂肪性肝病中肝细胞发生凋亡的重要原因之一.

崔雨婷等[32]对雌性SD大鼠乳腺癌的研究认为, Caspase 3参与了一系列与凋亡相关的细胞变化过程, 且与Bcl-2共同参与了细胞凋亡的调节机制, 在乳腺癌的发生和发展过程中发挥重要作用. 姜辉等[33]研究发现, 给予新风胶囊干预后, 可显著降低佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中Bcl-2蛋白和mRNA的表达, 增加Bax、Caspase 3蛋白和mRNA的表达, 提示新风胶囊可通过调节Bcl-2、Bax、Caspase 3的表达, 增加细胞凋亡来对抗滑膜细胞的过度增殖. 线粒体外膜通透性的改变, 引起凋亡相关因子的释放, 激活caspase 9, 最后激活效应器caspase 3, 进入内源性线粒体凋亡通路, 最终引起细胞凋亡. 崔雨婷等[32]还发现, Caspase 3蛋白和mRNA的表达量随乳腺肿瘤病变程度的加深而不断降低, 且Caspase 3的表达与Bcl-2的表达呈负相关; 说明当发生乳腺肿瘤时, 细胞凋亡功能被抑制, 从而使癌细胞不断增殖. Caspase 3切割(cleaved)活化之后就会变成cleaved Caspase 3, 后者是前者的活化形式. 我们的研究表明, TP呈浓度依赖抑制Caspase 3的蛋白水平, 促进cleaved Caspase 3的蛋白水平; 与Zhou等[24]在人胰腺癌细胞的研究结果相一致, 表明TP可能通过抑制Bcl-2表达、促进Caspase 3活化, 进而导致结直肠癌细胞凋亡抵抗能力减弱.

总之, 大量研究显示Bcl-2 家族和Caspase家族在细胞凋亡转导通路尤其是线粒体途径中发挥了极为重要的调控作用, 本实验通过动态结肠癌HCT116细胞凋亡百分数、Bcl-2/

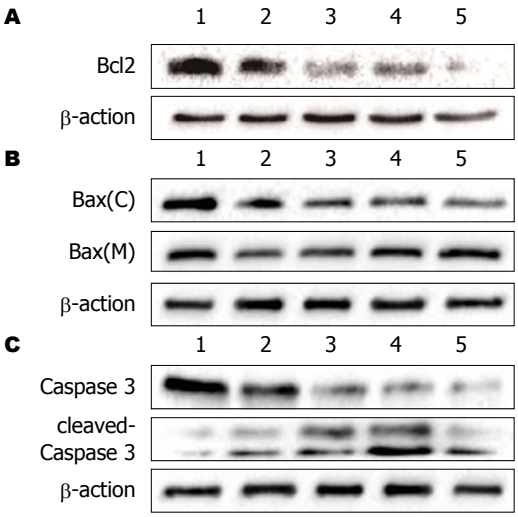


图 3　不同浓度TP对HCT116细胞Bcl-2、Bax和Caspase 3、cleaved Caspase 3表达的影响. A: Bcl-2结果; B: Bax在细胞质的蛋白水平(C)、线粒体的蛋白水平(M)结果; C: Caspase 3和cleaved Caspase 3结果. 1: 对照组; 2: 10 nmol/L组; 3: 20 nmol/L组; 4: 30 nmol/L组; 5: 40 nmol/L组. TP: 雷公藤甲素.

Bax、Caspase 3的表达, 为细胞凋亡运用于结肠癌的诊治提供有力的理论依据, 然而对Caspase家族的认识还有待更进一步深入, 研究也日益受到关注, 如Caspase 9、Caspase 8和Caspase 2, 奥曲肽在人肝癌细胞HepG2能显著增加Caspase 8和Caspase 2的活性[34]. 这都要求我们进一步揭示结肠癌细胞凋亡的复杂的分子机制, 给临床的诊断、治疗、及预后判定开辟一条新的途径.

4　参考文献

1 斯金平. 雷公藤酝酿未来植物新药. 今日科技 2008; 2: 42
2 刘为萍, 刘素香, 唐慧珠, 白梅, 王丽兰, 刘艳. 雷公藤研究新进展. 中草药 2010; 41; 1215-1218
3 Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 377-383 [PMID: 21255694 DOI: 10.1016/j.intimp.2011.01.012]
4 Li XJ, Jiang ZZ, Zhang LY. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology. *J Ethnopharmacol* 2014; 155: 67-79 [PMID: 24933225 DOI: 10.1016/j.jep.2014.06.006]
5 毛振江, 李国庆, 黄靓. GSK-3β在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 256-260
6 Penninger JM, Kroemer G. Mitochondria, AIF and caspases--rivaling for cell death execution. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 97-99 [PMID: 12563272 DOI: 10.1038/ncb0203-97]
7 Scarabelli TM, Stephanou A, Pasini E, Gitti G, Townsend P, Lawrence K, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Latchman D, Knight R, Gardin J. Minocycline inhibits caspase activation and reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 865-874 [PMID: 14998631 DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.050]
8 Tocchi A, Quarles EK, Basisty N, Gitari L, Rabinovitch PS. Mitochondrial dysfunction in cardiac aging. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1847: 1424-1433 [PMID: 26191650 DOI: 10.1016/j.bbabio.2015.07.009]
9 Wang CH, Tsai TF, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca(2+) homeostasis in insulin insensitivity of mammalian cells. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1350: 66-76 [PMID: 26214798 DOI: 10.1111/nyas.12838]
10 崔海宏, 黄平, 赵婷, 张振华, 徐伟, 王小鹏, 韩英. 结直肠癌线粒体基因组的微卫星不稳定性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3811-3815
11 Seydi E, Motallebi A, Dastbaz M, Dehghan S, Salimi A, Nazemi M, Pourahmad J. Selective Toxicity of Persian Gulf Sea Cucumber (Holothuria parva) and Sponge (Haliclona oculata) Methanolic Extracts on Liver Mitochondria Isolated from an Animal Model of Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2015; 15: e33073 [PMID: 26977167 DOI: 10.5812/hepatmon.33073]
12 Fan H, Li X, Wang W, Lai Q, Tang X, Gao D, Yin X, Xu T. Effects of NMDA-Receptor Antagonist on the Expressions of Bcl-2 and Bax in the Subventricular Zone of Neonatal Rats with Hypoxia-Ischemia Brain Damage. *Cell Biochem Biophys* 2015; 73: 323-330 [PMID: 27352318 DOI: 10.1007/s12013-015-0586-8]
13 Moazami-Goudarzi M, Farshdousti-Hagh M, Hoseinpour-Feizi A, Talebi M, Movassaghpour-Akbari AA, Shams-Asanjan K, Eyvazi-Ziyaee J, Seifi M. The acute lymphoblastic leukemia prognostic scoring whether it is possible by BCL-2, BAX gene promoter genotyping. *Caspian J Intern Med* 2016; 7: 105-113 [PMID: 27386062]
14 Helmke C, Raab M, Rödel F, Matthess Y, Oellerich T, Mandal R, Sanhaji M, Urlaub H, Rödel C, Becker S, Strebhardt K. Ligand stimulation of CD95 induces activation of Plk3 followed by phosphorylation of caspase-8. *Cell Res* 2016; 26: 914-934 [PMID: 27325299 DOI: 10.1038/cr.2016.78]
15 Zhu Q, Yang J, Zhu R, Jiang X, Li W, He S, Jin J. Dihydroceramide-desaturase-1-mediated caspase 9 activation through ceramide plays a pivotal role in palmitic acid-induced HepG2 cell apoptosis. *Apoptosis* 2016; 21: 1033-1044 [PMID: 27364952 DOI: 10.1007/s10495-016-1267-9]
16 Teshima TH, Ianez RC, Coutinho-Camillo CM, Tucker AS, Lourenço SV. Apoptosis-associated protein expression in human salivary gland morphogenesis. *Arch Oral Biol* 2016; 69: 71-81 [PMID: 27270224 DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.013]
17 Huang WH, Liao WR, Sun RX. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1. *Int J Mol Med* 2016; 38: 551-557 [PMID: 27279598 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2632]
18 DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal

同行评价
本文用不同浓度的TP处理结肠癌HCT116细胞不同的时间, 检测了细胞增殖、凋亡及凋亡相关蛋白的表达, 探讨TP引起结肠癌细胞凋亡的机制, 因此该文有一定的科学意义和实用价值.

A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 252-271 [PMID: 24890451 DOI: 10.3322/caac.21235]
19 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
20 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2016; 25: 1-8
21 宋金莲, 马中良, 迟晓伟, 陈艳萍, 侯琳. 天然活性分子isatin经p53介导的线粒体途径诱导乳腺癌细胞MCF-7凋亡. 中国药理学通报 2016; 32: 773-778
22 Dudeja V, Modi S, Giri B, Majumder K, Banerjee S, Saluja A. Synergy of water soluble prodrug triptolide (minnelide) with gemcitabine and nab-paclitaxel in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 259
23 Qiao Z, He M, He MU, Li W, Wang X, Wang Y, Kuai Q, Li C, Ren S, Yu Q. Synergistic antitumor activity of gemcitabine combined with triptolide in pancreatic cancer cells. *Oncol Lett* 2016; 11: 3527-3533 [PMID: 27123146 DOI: 10.3892/ol.2016.4379]
24 Zhou GX, Ding XL, Huang JF, Zhang H, Wu SB, Cheng JP, Wei Q. Apoptosis of human pancreatic cancer cells induced by Triptolide. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1504-1509 [PMID: 18330938]
25 Oliveira AR, Beyer G, Chugh R, Skube SJ, Majumder K, Banerjee S, Sangwan V, Li L, Dawra RK, Subramanian S, Saluja AK, Dudeja V. Triptolide abrogates growth of colon cancer and induces cell cycle arrest by inhibiting transcriptional activation of E2F. *Lab Invest* 2015; 95: 648-659 [PMID: 25893635 DOI: 10.1038/labinvest.2015.46]
26 赵美玲, 季宇彬, 毕明刚. 细胞凋亡的死亡受体途径. 黑龙江医药 2013; 26: 196-199
27 王新, 陈凤玲. 线粒体的功能及检测方法. 医学综述 2011; 17: 12-15
28 Tischner D, Woess C, Ottina E, Villunger A. Bcl-2-regulated cell death signalling in the prevention of autoimmunity. *Cell Death Dis* 2010; 1: e48 [PMID: 21364654 DOI: 10.1038/cddis.2010.27]
29 Panasiuk A, Dzieciol J, Panasiuk B, Prokopowicz D. Expression of p53, Bax and Bcl-2 proteins in hepatocytes in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6198-6202 [PMID: 17036395]
30 冯俊伟, 张志勇, 王爱军, 王红钰, 徐晋珩, 吴肖, 程健, 张超, 郑宝军, 施华.结直肠癌组织中TAZ表达与Bcl-2、Bax、Caspase-3的关系及临床意义. 中国老年学杂志 2014; 34: 5419-5420
31 何双艳, 李昌平, 李鹏, 钟晓琳. Fas/FasL、Bcl-2/Bax、Caspase-8在大鼠非酒精性脂肪性肝病中的作用机制. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3761-3766
32 崔雨婷, 张睿, 陈正礼, 罗启慧, 祝春梅, 孙凤娇, 陈梦鹿. 大鼠自发性乳腺肿瘤中Bax、Bcl-2和Caspase-3的表达. 江大学学报(业与生命科学版) 2016; 42: 119-126
33 姜辉, 刘健, 高家荣, 孟楣, 秦秀娟, 王婷. 新风胶囊上调佐剂性关节炎大鼠滑膜组织Bax和caspase-3表达并下调Bcl-2表达. 细胞与分子免疫学杂志 2016; 32: 457-461
34 Sun KW, Ma YY, Guan TP, Xia YJ, Shao CM, Chen LG, Ren YJ, Yao HB, Yang Q, He XJ. Oridonin induces apoptosis in gastric cancer through Apaf-1, cytochrome c and caspase-3 signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7166-7174 [PMID: 23326121 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7166]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3587

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3587-3597
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

食管癌切除术后围术期死亡危险因素的分析及预测模型的建立

图尔霍•麦图松, 张昌明, 朱 辉

图尔霍•麦图松, 张昌明, 朱辉, 新疆医科大学第一附属医院胸外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

图尔霍•麦图松, 在读硕士, 主要从事胸外科方面的研究.

作者贡献分布: 图尔霍•麦图松负责临床资料收集、整理材料、原始数据处理、统计分析及撰写论文; 张昌明负责课题设计, 总体指导; 朱辉负责统计结果分析与加工.

通讯作者: 张昌明, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院胸外科. zhangchangming@163.com

收稿日期: 2016-05-18
修回日期: 2016-07-19
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model

Turghun Mattursun, Chang-Ming Zhang, Hui Zhu

Turghun Mattursun, Chang-Ming Zhang, Hui Zhu, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Chang-Ming Zhang, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangchangmingxj@163.com

Received: 2016-05-18
Revised: 2016-07-19
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for perioperative mortality in patients with esophageal cancer, and establish a logistics regression model.

METHODS

From January 2002 to December 2015, the clinical data for 850 patients who were diagnosed with esophageal cancer and underwent esophagectomy at our hospital were divided into a non-death group and a death group according to the presence of perioperative mortality or not. Sixty-four factors that may have an effect on surgical mortality in esophageal cancer were analyzed retrospectively. The risk factors for surgical death were then identified by univariate and multivariate analyses. A logistics regression model was finally established based on the identified risk factors.

RESULTS

Of 850 cases of esophageal cancer included, perioperative death occurred in 39 (4.59%) cases. Univariate logistics regression analysis showed that 25 of 64 factors were significantly related with perioperative death, including ethnicity, age, preoperative comorbidities, preoperative hemoglobin, surgical resection, anastomosis, anastomosis level, operative time, postoperative albumin, enteral nutrition time, ICU treatment time, arrhythmia, pneumonia, lung infection, severe pneumonia, unilateral pleural effusion, bilateral pleural effusion, septic shock, MODS, anastomotic fistula, chylothorax, respiratory failure, circulatory failure, respiratory

背景资料
本研究资料为新疆医科大学第一附属原医院从2002-01/2015-12食管癌手术切除患者的实际临床资料, 内容客观真实, 涵盖了不同民族、不同年龄段食管癌患者临床数据和资料.

同行评议者
耿庆, 教授, 主任医师, 武汉大学人民医院胸外科, 湖北省人民医院; 周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

研发前沿
本文重点研究食管癌围术期术后死亡原因及危险因素, 旨在减少危险因素, 提高保护性因素, 减少围术期死亡率.

and circulatory failure, ischemia and hypoxia syndrome ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis showed that operative time, arrhythmia, postoperative albumin, enteral nutrition time, MODS, chylothorax, and respiratory failure were independent risk factors for perioperative mortality ($P < 0.05$). Based on these identified risk factors, we obtained a prediction model: $P = 1/1 + e^{(2.951X_{25} + 1.922X_{27} + 0.445X_{30} - 2.066X_{32} + 4.313X_{50} + 2.333X_{55} - 2.689X_{58} - 8.999)}$ ($0 \leqslant P \leqslant 1$).

CONCLUSION

Operative time, arrhythmia, postoperative albumin, enteral nutrition time, MODS, chylothorax, and respiratory failure are independent risk factors for perioperative mortality in esophageal cancer. To reduce perioperative mortality in esophageal cancer, it needs to improve the medical environment and enhance surgical techniques, enhance preoperative, intraoperative and postoperative evaluation of postoperative albumin, start enteral nutrition carefully and scientifically, prevent the occurrence of postoperative arrhythmia, MODS, chylothorax, respiratory failure and other complications, and give treatment as soon as possible.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Risk factors; Perioperative mortality; Univariate analysis; Logistic regression analysis

Turghun Mattursun, Zhang CM, Zhu H. Identification of risk factors for perioperative mortality with esophagectomy and establishment of a prediction model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3587-3597 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3587.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3587

摘要

目的

探讨食管癌围术期死亡原因及危险因素, 建立Logistics回归模型.

方法

收集2002-01/2015-12于新疆医科大学第一附属医院进行食管癌切除术患者临床资料, 食管癌850例, 根据围术期及住院期间结局分为死亡和非死亡各1组, 将64个可能对食管癌手术死亡有相关影响的常见因素进行回顾性分析, 通过计算机用Logistics回归模型研究食管癌围术期与死亡原因相关的危险因素, 进行单因素、多因素分析, 建立回归方程, 总结实际意义.

结果

850例食管癌中手术死亡39例, 手术死亡率4.59%. 单因素Logistics回归分析, 64个因素中, 25个因素与食管癌切除术后围术期死亡有关, 分别为民族、年龄、术前合并症、术前血红蛋白值、手术切除方式、吻合方式、吻合水平、手术年代、术后白蛋白值、肠内营养时间、ICU治疗时间、心律失常、肺炎、肺部感染, 重症肺炎, 单侧胸腔积液、双侧胸腔积液、感染性休克、MODS、吻合口瘘、乳糜胸、呼吸衰竭、循环衰竭、呼吸循环衰竭、缺血缺氧综合征等, 统计学差异有意义($P<0.05$). 多因素Logistics回归分析提示手术年代, 术后白蛋白值, 肠内营养时间, 心律失常, MODS, 乳糜胸, 呼吸衰竭等因素($P<0.05$), 有统计学意义, 为本研究食管癌围术期死亡原因独立危险因素并进入回归方程, 获得预测模型为: $P = 1/1+e^{(2.951X_{25}+1.922X_{27}+0.445X_{30}-2.066X_{32}+4.313X_{50}+2.333X_{55}-2.689X_{58}-8.999)}$, ($0\leqslant P\leqslant 1$).

结论

食管癌围术期死亡原因分析中, 手术年代、术后白蛋白值、心律失常、MODS、乳糜胸、呼吸衰竭等为本研究食管癌围术期死亡原因独立危险因素并进入回归方程, 并获得预测模型; 欲降低食管癌围术期死亡, 需改善医疗环境, 提高医疗技术, 并在围术期严密观察和评估血清白蛋白值, 科学并谨慎开始肠内营养时间, 积极预防术后发生心律失常、MODS、乳糜胸以及呼吸衰竭等并发症, 并尽早处理.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管癌; 危险因素; 围术期死亡率; 单因素分析; Logistic回归分析

核心提要: 食管癌为常见消化道恶性肿瘤, 首选手术治疗, 但手术创伤较大, 术后并发症发生率高及术后围术期死亡率较高, 本文收集大量临床资料研究分析食管癌围术期死亡原因及危险因素, 以指导临床工作者减少危险因素, 提高保护性因素, 减少围术期死亡风险, 提高手术疗效, 改善预后.

图尔霍•麦图松, 张昌明, 朱辉. 食管癌切除术后围术期死

亡危险因素的分析及预测模型的建立. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3587-3597 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3587.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3587

0 引言

食管癌在我国属高发疾病, 大部分患者就诊时一旦确诊就已经属中、晚期. 在新疆维吾尔自治区食管癌也属于高发疾病, 而且具有明显的民族、地理区域等流行病学特征, 维吾尔族与哈萨克族发病率分别居第1位和第2位[1]. 食管癌虽主张内外科治疗结合的综合治疗, 但目前外科手术是治疗食管癌的首要方法[2], 但是食管癌围术期死亡率较高, 据报道, 食管癌手术死亡率在2.30%-12.50%[3], 而且大多数患者死因并非单一, 多数由多个严重综合并发症而死亡[4], 亦有报道称食管癌手术死亡率在2.50%-10.00%[5], 存在轻微的差异. 研究食管癌围术期死亡危险因素的相关研究不多, 本次研究纳入研究的食管癌患者共850例, 围术期死亡39例, 死亡率4.59%. 因此, 我们为了探讨我区食管癌手术死亡率相关危险因素, 通过计算机建立Logistic回归模型, 对850例食管癌切除术后患者资料进行回顾性分析, 并对围术期死亡原因及主要可能的危险因素分别进行单因素、多因素相关性分析, 并建立预测模型.

1 材料和方法

1.1 材料 通过回顾性调阅并搜集既往病例, 获取新疆医科大学第一附属医院2002-01/2015-12行食管癌手术的患者有1037例, 其中行食管癌切除术930例, 切除率89.70%, 我们选取具有完整临床资料的食管癌切除术患者850例进行回顾性分析. 病例入选标准: 经食管内镜组织活检并诊断为食管恶性肿瘤, 术后切除病理亦符合食管恶性肿瘤. 剔除标准: 经食管内镜组织活检为非恶性肿瘤或诊断为恶性肿瘤但因分期较晚仅剖胸、胃造瘘、空肠造瘘, 或食管内植入支架、食管扩张、内镜下病灶切除或破坏等, 而未能切除肿瘤者未纳入本组研究. 本研究民族、年龄分布特征如表1. 我国河南省林县地区食管癌发病率最高, 其男性死于食管癌者占肿瘤性死亡原因的64.58%, 女性中占63.18%[6]. 本组研究病例术前合并基础疾病情况如图1. 在临床上食管癌患者因吞咽困难等多呈现消瘦体质, 其体质量指数(kg/m^2)如图2.

1.2 方法

1.2.1 基本方法: 850例食管癌中, 2002-2009年围术期死亡22例, 死亡率(3.59%), 2010-01/2016-01围术期死亡死亡17例, 死亡率(3.27%). 其中男21例, 平均年龄61.50岁±0.71岁, 年龄为50-83岁; 女12例, 平均年龄69.00岁±5.66岁, 年龄为53-73岁, 整体平均年龄61.50岁±0.71岁, 年龄为50-83岁; 死亡时间术后1-33 d, 平均15 d±5.66 d, 其中有1例接受二次剖腹探查, 并术后后第1天死亡. 有6例食管癌术后尚未给予肠内营养而发生死亡. 根据围术期预后将食管癌患者分为死亡和非死亡2组(二分类), 并根据相关特征通过计算机对围术期死亡危险因素进行单因素、多因素分析及建立Logistic回归预测模型, 具体过程如下: 食管癌为常见消化系恶性肿瘤, 国内外对食管癌围术期死亡原因及术后并发症单因素、多因素分析的相关研究不多, 参阅文献[7-11]并结合临床实践观察结果, 选择可能影响食管癌手术死亡率的64个因素, 即X1: 性别, X2: 民族, X3: 年龄, X4: BMI, X5: 症状持续病史, X6: 术前长期吸烟史, X7: 术前肺功能, X8: 术前糖尿病史、冠心病史、高血压史, X9: 术前白蛋白值, X10: 术前血红蛋白值, X11: 肿瘤部位, X12: 肿瘤长度, X13: 手术切除方式, X14: 重建器官, X15: 吻合方式, X16: 吻合水平, X17: 肿瘤TNM分期, X18: 手术时长, X19: 手术切除范围, X20: 脉管瘤栓, X21:手术残端, X22: 病理分型, X23: 分化程度, X24: 淋巴结清扫个数, X25: 手术年代, X26: 术中输血情况, X27: 术后白蛋白值, X28: 术后血红蛋白值, X29: 术中出血量, X30: 肠内营养时间, X31: ICU治疗时间, X32-X64为术后并发症, 具体赋值如下: X32: 心律失常; X33: 肺炎、肺部感染, X34: 尿路感染, X35: 哮喘持续状态, X36: 重症肺炎, X37: 单侧胸腔积液, X38: 胸腔感染, X39: 肺不张, X40: 双侧胸腔积液, X41: 气胸, X42: 液气胸, X43: 肺栓塞, X44: 腹腔感染、腹水, X45: 感染性休克, X46: 心源性休克, X47: 心脏猝死, X48: 上消化道出血, X49: 失血性休克, X50: MODS, X51: 肾功能衰竭, X52: 电解质紊乱, X53: 脓胸, X54: 吻合口瘘, X55: 乳糜胸, X56: 腹腔脓肿, X57: 神经系统功能衰竭, X58: 呼吸衰竭, X59: 循环衰竭, X60: 呼吸循环衰竭, X61: 心肌梗死, X62: 缺

相关报道
有研究者研究食管癌围术期死亡原因及术后并发症发生相关因素的文章亦提出手术年代、吻合方式、手术时间等因素与食管癌围术期死亡有关, 本组研究得出的结论与部分作者观点一致, 与另一部分作者论点有不同, 可能的因素有病例特点及手术技术、医疗环境等, 值得探讨.

创新盘点

本文参阅其他相关文献中, 增加了实际临床工作中观察到的可能的几项因素, 包括民族、体质量指数及将合并多种基础疾病的患者降维因子分析进行单因素、多因素分析, 最终建立预测模型, 预测模型的建立适用于临床上估测具有不同危险因素的患者术后围术期死亡风险概率, 据此可建立危险评分系统或评分表, 到风险评估较大时需谨慎考虑手术治疗或术区需要降低危险因素, 减少围术期死亡风险.

表 1 民族及年龄分布

民族	*n*	百分比(%)	备注
汉族	394	46.35	
哈萨克族	225	26.47	
维吾尔族	193	22.71	
回族	21	2.47	
蒙古族	12	1.41	
俄罗斯族	2	0.24	
朝鲜族	1	0.12	
柯尔克孜族	1	0.12	
锡伯族	1	0.12	
合计	850	100.00	
性别分布特征			
男	584	68.70	平均年龄(岁): 59.97±9.45(32-81)
女	266	31.30	平均年龄(岁): 60.10±8.44(31-83)
年龄(岁)			
<40	12	1.41	
40-59	362	42.59	
60-69	359	42.24	
≥70	117	13.76	
合计	850	100.00	整组平均年龄(岁): 60.01±9.14(31-83)
吸烟年数≥20年	239	28.10	肺功能中至重度损害或障碍22例(2.59%)

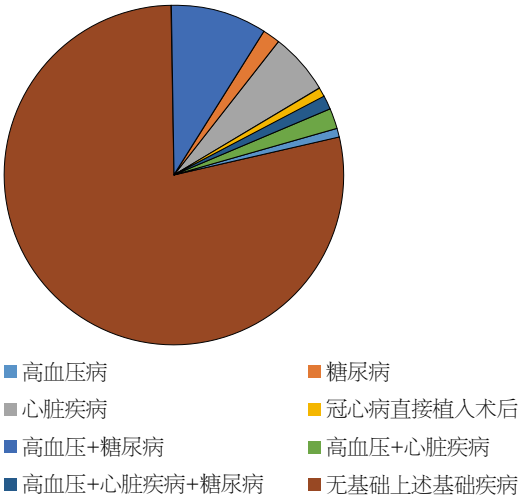


图 1 术前合并基础疾病分布情况.

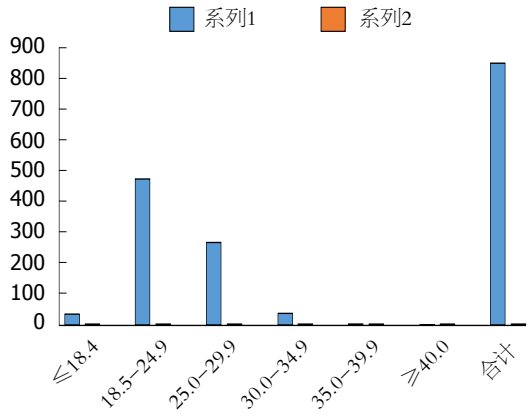


图 2 研究对象术前身高/体质量指数分布. ≤18.4: 偏低; 18.5–24.9: 正常范围; 25.0–29.9: Ⅰ° 肥胖; 30.0–34.9: Ⅱ° 肥胖; 35.0–39.9: Ⅲ° 肥胖; ≥40.0: Ⅳ° 肥胖.

血缺氧综合征, X63: 低蛋白血症、营养不良, X64: 切口感染.

1.2.2 肿瘤特征: 根据围术期术后预后将食管癌患者分为死亡和非死亡2组. 胸上段(包括中上段)87例(10.24%), 胸中段(包括中下段)566例(66.59%), 胸下段(包括下中段、下段侵及贲门)191例(22.47%), 双源发肿瘤6例(包括中段、贲门2例, 中段、上段2例, 中段、下段2例)(0.71%), 病变长度(cm)分布具体如下: <3.0 cm 83例(9.76%), 3.0-5.9 cm 517例(60.82%), 6.0-7.9 cm 176例(20.71%), ≥8.0 cm 74例(8.71%). 临床分型: (中晚期)髓质型92例(10.82%), 溃疡型516例(其中4例伴隆起型, 1例隐伏型)(60.71%), 蕈伞型73例(8.59%), 缩窄性12例(1.41%), 不能分型或未定型93例(10.94%), (早期)斑块型1例(0.12%), 隆起型61例(7.18%), 糜烂型2例(0.24%). 病理分型: 鳞癌797例(93.7%), 腺癌28例(3.29%), 腺鳞癌3例(0.35%), 原位癌1例(0.12%), 其他恶性肿瘤

21例[其中, 小细胞癌4例(0.47%), 癌肉瘤7例(0.82%), 类癌1例(0.12%), 恶性黑色素细胞瘤1例(0.12%), 神经内分泌癌2例(0.24%), 小细胞内分泌癌1例(0.12%), 其他恶性肿瘤5例(0.59%)]. 分化程度(G): G_1(高分化)120例, G_2(中分化)336例, G_1-G_2(高-中分化)185例, G_2-G_1(中-高分化)1例, G_2-G_3(中-低分化)109例, G_3(低分化)60例, G_3-G_2(低-中分化2例), G_4(未分化) 2例, G_x (不能确定或资料不全)35例. (2010AJCC第七版)TNM分期: $T_{is}N_0M_0$ 5例(0.59%), $T_{1a}N_0M_0$ 7例(0.82%), $T_{1b}N_0M_0$ 38例(4.47%), $T_{1b}N_{1-2}M_0$ 2例(0.24%), $T_{1b}N_3M_0$ 1例(0.12%), $T_2N_0M_0$ 287例(33.76%), $T_2N_1M_0$ 78例(9.18%), $T_2N_2M_0$: 23例(2.71%), $T_2N_3M_0$ 6例(0.71%), $T_3N_0M_0$ 205例(24.12%), $T_3N_1M_0$ 111例(13.06%), $T_3N_2M_0$54例(6.35%), $T_3N_3M_0$ 13例(1.53%), $T_{4a}N_1M_0$ 1例(0.12%), $T_{4b}N_{0-1}M_0$ 10例(1.18%), T-N-M_1 9例(1.06%).

1.2.3 手术特征情况: 2002-01/2009-12行食管癌切除手术612例(72.00%), 术中输血率(85.62%), 2010-01/2015-12行食管癌切除术238例(28.00%), 术中输血率(24.37%), 有研究显示, 术中失血量与术后并发症相关, 包括肺部并发症和吻合口瘘的发生[12,13]. 手术切口: 左后外侧切口682例(80.24%), 3切口(颈胸腹)100例(11.76%), 开腹切除食管下段癌1例(0.12%), 全胸腔镜(VATS 3切口)6例(0.71%), 胸腔镜联合腹腔镜(VATS+LAPS)4例(其中2切口2例, 占0.24%, 3切口2例, 占0.24%), 左颈左胸2切口1例(0.12%), 右胸腹正中2切口8例(0.94%), 胸腹联合切口48例(5.65%). 重建器官: 胃848例(99.76%), 残胃2例(0.24%); 吻合方式: 手工吻合5例(0.59%), 器械吻合845例(99.41%); 吻合部位: 弓上507例(59.65%), 弓下215例(25.29%), 颈部123例(14.47%), 右胸吻合5例(0.59%).

统计学处理 将上述各指标进行量化赋值, X1-X64如表2. 全部数据输入计算机, 并逐步进行单因素分析, 相关性分析, 共线性诊断及多因素Logistics回归分析等及建立回归模型分析及解释相关指标的实际临床意义. 统计学分析采用SPSS22.0软件. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 死亡率及死亡原因 850例食管癌中手术死亡39例(术后住院期间或30 d以内死亡), 手术死亡率4.59%. 2002-2009年行食管癌切除手术612例, 围术期死亡22例, 死亡率(3.59%), 2010-01/2016-01行食管癌切除手术238例, 围术期死亡死亡17例, 死亡率(3.27%). 从数据宏观显示结果可见食管癌手术死亡率随年代演变而有所下降, 说明随着时代的变化, 医学技术、医疗水平及医疗环境、患者意识等多方面均有进步. 死亡原因: 食管癌-循环系统并发症7例(心源性猝死3例, 其中合并循环呼吸衰竭1例, 心源性休克1例); 心血管循环衰竭2例, 恶性心率失常1例, 急性心肌梗死1例, 共占死亡组的17.95%, 呼吸系统并发症9例(包括肺部感染, 重症肺炎, 肺不张等引起的呼吸衰竭8例, ARDS 1例, 占死亡组的23.08%), 呼吸衰竭与循环衰竭并存2例(其中中枢性呼吸循环衰竭1例, 占死亡组的5.13%); MODS 13例(其中合并感染性休克2例, 合并呼吸衰竭1例, 占死亡组的33.33%); 缺血缺氧综合征1例(2.56%), 急性肾衰竭1例(2.56%), 合并循环衰竭、呼吸衰竭、中枢神经系统功能衰竭1例(2.56%); 术后消化道出血并失血性休克2例(5.56%). 术后并发症中死亡组吻合口瘘发生12例(30.77%), 乳糜胸5例(12.82%).

2.2 影响食管癌手术死亡的单因素Logistic回归分析 X2: 民族, X3: 年龄(2)(3)(4), X8: 合并症, X10: 术前血红蛋白(1)(2), X13: 手术切除方式, X15: 吻合方式(1), X16: 吻合水平, X25: 手术年代(1), X27术后白蛋白(1)(2), X30: 肠内营养时间, X31: ICU治疗时间(1)(2), X32心律失常(1), X33肺炎、肺部感染(1), X36重症肺炎(1), X37单侧胸腔积液(1), X40: 双侧胸腔积液, X45感染性休克(1), X50: MODS(1), X54: 吻合口瘘(1), X55: 乳糜胸(1), X58呼吸衰竭(1), X59循环衰竭(1), X60呼吸循环衰竭(1), X62缺血缺氧综合征(1)等25个变量因素对食管癌围术期死亡率有影响, 差异有显著统计学意义(P<0.05, 表2). 其余各个变量即指标均无统计学差异, 上述单因素分析有显著性的指标经进行相关性检验均符合标准(Spearman双尾检验), 无超过0.8, 自变量间不存在自相关性、负相关性, 进一步共线性诊断检验-容差和膨胀因子(VIF)检验, 结果提示容差均>0.1, VIF均<10, 说明自变量间直接不存在多重共线性现象.

2.3 影响食管癌手术死亡的多因素Logistic回归分析 将上述通过单因素分析、相关性检验

应用要点
本文在临床上的实际作用可认为是评估食管癌患者围术期死亡风险, 将具有显著性差异的几项风险因素重点评估并减少围术期死亡率发生的消极作用, 积极加强保护性因素, 提高外科手术疗效.

名词解释
缺血缺氧综合征: 由各种原因引起的部分或完全缺氧、脑血流减少、或暂停致使脑损害而引起一系列神经精神异常表现的一种综合征, 成为HIE. 严重者可造成永久性损害.

表 2 影响食管癌手术死亡率的因素及量化赋值结果

变量	因素	赋值
X1	Sex	Male(1), female(2)
X2	Nationality	Han(1), Kazak(2), Uyghur(3), Hui(4), Mongolian(5), other(6)
X3	Age	<40 yr(1), 40-49 yr(2), 50-59 yr(3), 60-69 yr(4)>70 yr(5)
X4	BMI	≤18.4(1), 18.5-24.9(2), 25.0-29.9(3), 30.0-34.0(4), 35.0-39.9(5)
X5	Duration of symptom	<3 mo(1), 4-12 mo(2), >12 mo(3)
X6	History of long term severe smoking	No smoking(0), <5 yr(1), 5-10 yr(2), 10-15 yr(3), >15 yr(4)
X7	Preoperative pulmonary function	Normal(0), mild damaged(1), middle damaged(2), severe damaged(3)
X8	History of diabetes or coronary heart disease or hypertention	Without(0), HBP(1), DM(2), HD(3), Coronary artery disease and Stent implantation state(4), HBP and DM(5), HBP and HD(6), withHD、DM、HBP(7)
X9	Preoperative albumin	<35.0 g/L(1), 35.0-50.0 g/L(2), >50.0 g/L(3);
X10	Preoperative hemoglobin	male <60 g/L(1), 60-90 g/L(2), 90-120(3), 120-160 g/L(4), >160 g/L(5); female <60g/L(1), 60-90 g/L(2), 90-110(3), 110-150 g/L(4), >150 g/L(5)
X11	Position of tumor	lower segment thorax(1), middle segment in thorax(2), superior segment in thorax(3); Double primary cancer(4)
X12	Length of lesion	<3 cm(1), 3-5 cm(2), >5 cm(3)
X13	Fashion of resect	left posteroiateral incision(1), right thoracic and abdomen incision(2), Cervix, thoracic and abdominal incision(3), Thoracoabdominal approach(4), VATS(5), VATS + Laparoscope(6), laparotomy(7); The left carotid left chest(8)
X14	Organ reconstructed	stomach(1), Jejunum(2)
X15	Fashion of anastomose	Machanical(1), handwork(2)
X16	Position of anastomose	cervix(1), Superior to aortic arch(2), inferior to aortic arch(3), Right thorax(4)
X17	TNM stages of tumor	TisN0M0(0), T1aN0M0(1), T1bN0M0(2), T1bN1-2M0(3), T1bN3M0(4), T2N0M0(5), T2 N1M0(6), T2 N2 M0(7), T2 N3 M0(8), T3 N0M0(9), T3 N1M0(10), T3 N2M0(11), T3 N3M0(12), T4aN1M0(13),T4bN0-1M0(14), T-N-M1(15);
X18	Duration of operation	<3 h(1), >3 h(2)
X19	Range of Surgical resection	<4 cm(1), 4-6 cm(2), 7-8 cm(3), >8 cm(4)
X20	Vascular tumor thrombus	Negative(1), positive(2)
X21	Surgical stump	Negative(1), upper stump positive(2), lower stump positive(3)
X22	Pathological type	Squamous Cells Carcinoma- SqCa(1), adenocarcinoma(2), adenosquamous carcinoma (3), undifferentiated carcinoma or carcinosarcoma(4), other therioma(5)
X23	Degree of differentiation	Well-differentiated(G1)(1), moderately differentiated(G2)(2); poorly differentiated(G3)(3); undifferentiation(G4)(4);G1-G2(5), G2-G1(6), G3-G2(7), G2-G3(8), G2-G3/G1-G2(9), Gx(10)
X24	Extent of lymphnode dissection	0(1), 1-2(1), 3-6(2), >6(3)
X25	Year of operation	2002-2009年(1), 2010/2015-12(2)
X26	Intraoperative blood transfusion	Yes(1), No(2)
X27	Postoperative albumin	<35.0 g/L (1), 35.0-50.0 g/L(2), >50.0 g/L(3)
X28	Postoperative albumin	male <60 g/L(1), 60-90 g/L(2), 90-120(3), 120-160 g/L(4), >160 g/L(5); female <60 g/L(1), 60-90 g/L(2), 90-110(3), 110-150 g/L(4), >150 g/L(5)
X29	Amount of bleeding during operation	100-300 mL(1), 300-500 mL(2), 500-800 mL(3), 800-1000 mL(4), >1000 mL(5)
X30	Enteral nutrition time(the day after the operation	No(1); first day(2); 2nd day(3): 3th day(4); 4th day(5); 5th day(6); 6th day(7); 7th day(8); >7th day(9)
X31	ICU treatment time	No(1); 1 d(2); 2 d(3); 3 d(4); 4 d(5); 5 d(6); 6 d(7); 7 d(8); >7 d(9)
X32	arhythmia	Yes(1), No(2)

X33	Pneumonia、pulmonary infection	Yes(1), No(2)
X34	Urinary tract infections	Yes(1), No(2)
X35	Status asthmaticus	Yes(1), No(2)
X36	Severe pneumonia	Yes(1), No(2)
X37	Unilateral pleural effusion	Yes(1), No(2)
X38	Chest infection	Yes(1), No(2)
X39	Atelectasis	Yes(1), No(2)
X40	Bilateral pleural effusion	Yes(1), No(2)
X41	Pneumothorax	Yes(1), No(2)
X42	Hydropneumothorax	Yes(1), No(2)
X43	Pulmonary embolism	Yes(1), No(2)
X44	Abdominal infection、ascites	Yes(1), No(2)
X45	Infectious shock	Yes(1), No(2)
X46	Cardiogenic shock	Yes(1), No(2)
X47	Sudden cardiac death	Yes(1), No(2)
X48	Upper gastrointestinal bleeding	Yes(1), No(2)
X49	Hemorrhagic shock	Yes(1), No(2)
X50	MODS	Yes(1), No(2)
X51	Renal Failure	Yes(1), No(2)
X52	Electrolyte imbalance	Yes(1), No(2)
X53	Pyothorax	Yes(1), No(2)
X54	Anastomotic fistu	Yes(1), No(2)
X55	Chylopleura	Yes(1), No(2)
X56	Abdominal abscess	Yes(1), No(2)
X57	Central system failure	Yes(1), No(2)
X58	Failure of respiration	Yes(1), No(2)
X59	Circulatory failure	Yes(1), No(2)
X60	Respiratory failure and circulatory failure	Yes(1), No(2)
X61	Myocardial infarction	Yes(1), No(2)
X62	Hypoxic-ischemic syndrome	Yes(1), No(2)
X63	Innutrition、Hypoproteinem	Yes(1), No(2)
X64	Surgical wound infection	Yes(1), No(2)

同行评价
本文研究有一定新颖性, 对食管癌围术期术后死亡危险因素进行回顾性分析及建立预测模型, 有一定的临床指导意义.

及共线性检验的各个指标通过Logistic回归模型进行多因素分析, X25: 手术年代, X27: 术后白蛋白值, X30: 肠内营养时间, X32: 心律失常(1), X50: MODS, X55: 乳糜胸, X58: 呼吸衰竭等7个变量即指标$P<0.05$, 最终经分析后进入Logistic回归方程的变量有X25、X27、X30、X32、X50、X55、X58(表3).

2.4 建立预测模型 经上述单因素、多因素Logistic回归分析后, 获得食管癌围术期死亡原因多因素Logistic回归预测模型为: $P = 1/1+e^{(2.951X_{25}+1.922X_{27}+0.445X_{30}-2.066X_{32}+4.313X_{50}+2.333X_{55}-2.689X_{58}-8.999)}$, 其中$P$为本研究食管癌围术期死亡发生的概率, P值取值范围0-1, 越趋向于1, 死亡发生的概率越大, 越趋向于0, 死亡发生概率越小, 减少围术期风险因素, 提高保护性因素, 可减少围术期死亡风险, 降低围术期死亡率, 提高手术疗效, 改善预后(表4).

3 讨论

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤, 食管癌典型的症状为进行性咽下困难, 如不干预, 最后可发展至“滴水不漏”而危及生命. 在过去的30年间食管癌一直稳居国内肿瘤死因第4位, 世界各国统计, 食管癌的发病率在各肿瘤排名第8位[14]. 食管癌治疗原则是以手术治疗为主的综合性治疗, 手术是食管癌治疗的首要选择. 食管癌手术方法多种多样, 手术途径及方式、吻合方式、重建器官、淋巴结清扫范围等不尽相同, 各有其优缺点. 目前, 随着技术的进步, 食管癌的外科治疗不断有新的进展, 但是食管癌手术创伤大, 术后并发症发生率高, 围术期死率高等特定未发生明显变化, 故食管癌围术期死亡原因分析在食管癌治疗及提高预后等

表 3 单因素Logistic回归模型分析结果

编号	变量名	B	S.E	Wald	df	sig	Exp(B)OR = OD1/OD2 = Exp(B)
1	X2民族	-0.488	0.210	5.367	1	0.021	0.614
2	X3年龄			18.272	4	0.001	
	X3年龄(2)	-2.657	1.043	6.496	1	0.011	0.070
	X3年龄(3)	-1.224	0.414	8.745	1	0.003	0.294
	X3年龄(4)	-1.452	0.403	12.943	1	0.000	0.234
3	X8合并症	-3.033	0.164	342.391	1	0.000	0.048
4	X10术前血红蛋白			5.756	4	0.022	
	X10(1)	2.708	1.506	3.235	1	0.042	15.000
	X10(2)	2.708	1.506	3.235	1	0.042	15.000
5	X13手术切除方式	0.365	0.115	10.167	1	0.001	1.441
6	X15吻合方式(1)	-4.076	0.713	32.663	1	0.000	0.017
7	X16吻合水平	-0.747	0.301	6.171	1	0.013	0.536
9	X25手术年代(1)	-0.787	0.348	5.124	1	0.024	0.455
10	X27术后白蛋白			9.736	2	0.008	
	X27术后白蛋白(1)	1.911	0.733	6.795	1	0.009	6.760
	X27术后白蛋白(2)	2.661	0.854	9.709	1	0.002	14.312
11	X30肠内营养时间	-0.443	0.127	12.153	1	0.000	0.642
12	X31ICU治疗时间			58.252	8	0.000	
	X31ICU治疗时间(1)	-2.729	0.547	24.855	1	0.000	0.065
	X31ICU治疗时间(2)	-2.340	0.561	17.390	1	0.000	0.096
13	X32心律失常(1)	-2.492	0.377	43.601	1	0.000	0.083
14	X33肺炎、肺部感染(1)	-2.179	0.605	12.970	1	0.000	0.113
15	X36重症肺炎(1)	-1.691	0.808	4.378	1	0.036	0.184
16	X37单侧胸腔积液(1)	-0.657	0.332	3.910	1	0.048	0.519
17	X40双侧胸腔积液	2.444	0.559	19.097	1	0.000	312.765
18	X45感染性休克(1)	-2.678	0.928	8.325	1	0.004	0.069
19	X50MODS(1)	-5.310	0.785	45.718	1	0.000	0.005
20	X54吻合口瘘(1)	-1.306	0.421	9.610	1	0.002	0.271
21	X55乳糜胸(1)	-1.424	0.477	8.911	1	0.003	0.241
22	X58呼吸衰竭(1)	-2.412	0.525	21.151	1	0.000	0.090
23	X59循环衰竭(1)	-1.826	0.819	4.968	1	0.026	0.161
24	X60呼吸循环衰竭(1)	-3.779	1.236	9.346	1	0.002	0.023
25	X62缺血缺氧综合征(1)	3.059	1.424	4.617	1	0.032	21.316

方面颇有实际临床意义[15,16]. 不同学者研究食管癌围术期死亡原因, 研究的相关指标大致相似, 但是分析结果及论点有所不同, 这种情况的出现可能与不同地区、不同种族及不同时间背景下的食管癌患者疾病特征、手术特点及围术期治疗、护理等存在差异有关, 新疆维吾尔自治区也是食管癌高发地区之一, 并具有流行病学地域性特点[17,18]. 国外研究者报道, 手术切除502例食管鳞状细胞癌患者, 回顾性研究术后并发症对预后影响的关系, 结果显示术后并发症(≥Clavien-Dindo分类等级2)发生率43%, 发生肺部并发症患者总生存期比那些没有肺部并发症差(log rank $P = 0.0002$; univariate HR = 1.51, 95%CI: 1.20-1.88, $P = 0.0006$; multivariate HR = 1.60, 95%CI: 1.05-2.38, $P = 0.029$), 肺部并发症的影响没有被临床或病理特征明显改良($P>0.05$)[19].

食管癌围术期死亡影响因素较多, 参阅相关文献并结合实际临床观察结果, 从食管癌患者基本特征开始, 纳入新疆维吾尔自治区食管癌疾病与区域、种族等特征有关的指标作为研究因素, 既参考了既往相关研究, 又纳入了我们认为可能相关的新的因素, 综合分析食管癌围术期死亡危险因素, 主旨在于初步明确危险因素与保护性因素, 并将运用于临床. 若干研究结果显示食管癌术后并发症发生率为

表 4　多因素Logistic回归模型分析结果

编号	变量名	B	S.E.	Wald	df	sig	Exp(B) OR = OD1/OD2 = Exp(B)	95%CI	
								下限	上限
1	X25手术年代(1)	-2.951	0.815	13.113	1	0.000	0.052	0.011	0.258
2	X27术后白蛋白	-1.922	0.484	15.802	1	0.000	0.146	0.057	0.377
3	X30肠内营养	-0.445	0.209	4.509	1	0.034	0.641	0.425	0.966
4	X32心律失常(1)	2.066	0.497	17.255	1	0.000	7.891	2.977	20.914
5	X50MODS(1)	-4.313	1.213	12.631	1	0.000	0.013	0.001	0.145
6	X55乳糜胸(1)	-2.333	0.744	9.823	1	0.002	0.097	0.023	0.417
7	X58呼吸衰竭(1)	2.689	0.703	14.625	1	0.000	14.723	3.710	58.427
8	常数	8.999	2.293	15.403	1	0.000	8097.677		

28%-36%, 其中肺炎、心律失常、吻合口瘘、乳糜胸、脓胸等发生率较高, 也是导致食管癌围术期死亡的主要影响因素[9,12,13]. 淋巴结转移及术中淋巴结清扫、肿瘤分化程度、浸润深度等对食管癌预后影响明显[20-22], 这种特征在本次研究围术期死亡原因中进一步证实. 综上所述, 结合区域、患者、医疗水平、医疗环境等多种因素, 本研究总结归纳64个可能影响食管癌围术期死亡原因的指标, 并进行了单因素、相关性、共线性检验及多因素Logistic回归分析和探讨.

本组研究中, 食管癌切除术后围术期死亡主要原因是MODS、循环及肺部并发症. 民族差异对围术期死亡率有影响. 患者年龄也是围术期死亡影响因素, 单因素回归结果显示40-69岁的影响显著. 术前合并高血压、糖尿病、心脏病等对围术期死亡率亦有影响, 与其他相关研究结果基本一致, 故术前合并症的评估、控制及手术禁忌证、适应证的把握更为重要. 术前血红蛋白在食管癌患者的诊治期间较为重要的指标, 本研究显示术前血红蛋白、术后白蛋白值对围术期死亡率有影响, 血红蛋白值在正常范围内对围术期死亡因素中起保护作用, 提示术前补充血红蛋白、术后注意白蛋白的补充对减少围术期风险有积极作用. 手术切除方式影响整个围术期相关指标, 创伤大、手术时间长、出血量多等增加围术期死亡风险. 故发展手术技术, 减少创伤, 缩短手术时间, 减少出血对减少围术期并发症的发生具有正面作用. 吻合水平的高低影响吻合口瘘的发生, 吻合口位置愈高, 受压愈大, 风险愈大. 吻合技术为关键因素[23-25], 本研究显示吻合方式对围术期死亡率有影响, 器械吻合技术及质量的对于吻合口发生率及相关并发症的发生有影响. 手术年代一定程度上反映医疗环境的医疗水平, 前后2段时间相比, 2010-2015的手术死亡率较前下降, 提示医疗环境和水平有发展和提高. 术后白蛋白值越趋于正常对围术期死亡率的减少其保护作用, 故围术期动态观察血清白蛋白也很重要. 肠内营养时间对围术期死亡率的影响主要是与肠内营养后是否引起并发症有关, 首先考虑吻合口瘘的发生, 所以肠内营养时间的选择一方面应结合患者具体病情, 一方面应结合相关科学研究, 多数学者认为肠内营养时间越早越好, 本组研究中有多数患者, 特别是围术期死亡患者因病情危重尚未开始肠内营养而死亡. ICU治疗时间一定程度上能够反映患者术后病情的轻重, 围术期病情严重需重症监护治疗, 时间越长提示病情持续时间越长, 能否转回普通病房一方面是与病情有关, 另一方面与ICU治疗环境和条件有关, 本组研究显示ICU治疗时间越短或未进行重症监护者围术期死亡风险较高, 所以根据病情重症监护对于减少围术期死亡风险有积极作用, 并提示重症监护治疗的优越性. 术后并发症为围术期死亡风险因素之一, 众多术后并发症中心律失常、肺部并发症、胸腔积液、感染性休克、MODS、吻合口瘘、乳糜胸、呼吸衰竭、循环衰竭、缺血缺氧综合征等均为围术期死亡风险因素, 其中吻合口瘘和乳糜胸是食管癌术后围术期常见且最危险的2种并发症, 吻合口瘘一旦发生, 死亡率可高达50%左右[3,26,27]. 食管癌手术外科技术及经验对食管癌术后发生吻合口瘘、乳糜胸等具有明显影响[9,28,29]. 如果围术期发生上述并发症的一种或多种则围术期死亡风险相应增加, 故术后

并发症的预防, 早发现、早诊断、早处理对减少围术期死亡颇为重要. Logistic回归模型得出结论为定性结论, 非定量, 手术年代, 发生心律失常、肠内营养时间、术后白蛋白、MODS、乳糜胸、呼吸衰竭等7个变量为统计学检验后具有显著性的影响因素, 结合OR值及预测模型进一步分析, X25: 手术年代,手术年代背景下的医疗环境及医疗技术、患者对健康知识的意识、疾病健康宣传范围等均可多方面影响围术期死亡率, 医疗环境及条件愈发达, 能减少围术期死亡风险, 结合预测模型认为2002-2009行食管癌切除术患者围术期术后死亡风险为2010-2015/12的2.951倍. X27: 术后白蛋白值, 术后白蛋白值处于正常范围内, 能减少围术期死亡风险, 因为血清白蛋白对术后患者组织修复及恢复, 减少水肿等有保护作用, 结合回归分析可见食管癌术后血清白蛋白越低, 围术期死亡风险愈高, 比白蛋白值正常患者风险高于1.922倍. X30: 肠内营养时间,术后肠内营养时间的时机选择非常重要, 科学对待肠内营养时间及观察能减少围术期死亡风险, 结合本组研究术后第二天给予鼻饲肠内营养可减少围术期并发症发生及围术期死亡风险. X32: 心律失常(1), 即术后发生心律失常为围术期死亡风险因素, 高龄患者更易出现, 并增加住院费用及住院时间[30,31], 比围术期不发生心律失常的患者死亡风险高2.066倍, 故术前及术中、术后动态评估心功能极为重要, 如发现心律失常及时处理, 有效减少围术期死亡. X50: MODS, X55: 乳糜胸, X58: 呼吸衰竭等为食管癌术后常见并发症, 也是围术期死亡风险因素, 死亡风险较其他未发生这些并发症的患者相比明显增加, 如食管癌患者具有多项危险因素则围术期死亡率相对较高, 故减少及预防这些术后并发症有利于减少围术期死亡风险.

本研究使用通用的Logistic回归分析方法进行多因素分析, 并获取预测模型, 符合多重危险因素的流行病学分析, 此结论为通过本研究案例特征所得, 病例背景具有医疗环境、疾病区域、种族类别等特征, 并分别分析了各个指标的作用效应和意义, 对于临床上指导食管癌围术期减少手术死亡率有一定帮助.

4 参考文献

1 张昌明, 张建龙, 张铸, 张海平, 孙清超, 丁旭, 刘钰莉, 伊力亚尔•夏合丁. 新疆汉族、维吾尔族及哈萨克族食管癌血清蛋白质指纹图谱. 世界华人消化杂志 2010; 18: 1773-1779

2 钟丽, 廖家智, 王颖, 程斌. 内镜超声在食管癌术前TNM分期中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2258-2261

3 曾伟. 贲门癌、食管癌围术期死亡原因分析. 经验交流-医学信息 2011; 24: 0346-02

4 Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, Nichols Iii FC, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS. Patterns of operative mortality following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2012; 25: 645-651 [PMID: 22243561]

5 赫捷. 食管癌综合治疗的现状与展望. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 657-659

6 孙衍庆. 现代胸心外科学. 北京: 人民军医出版社, 2000; 860-890

7 冯滨, 蒋耀光, 范士志, 王如文, 曾庆. 食管癌切除术后死亡原因及危险因素的多因素logistic回归分析. 第三军医大学学报 2001; 23: 526-528

8 Lindner K, Palmes D, Grübener A, Senninger N, Haier J, Hummel R. Esophageal Cancer Specific Risk Score Is Associated with Postoperative Complications Following Open Ivor-Lewis Esophagectomy for Adenocarcinoma. *Dig Surg* 2016; 33: 58-65 [PMID: 26600155 DOI: 10.1159/000439442]

9 于善海, 李德生, 伊力亚尔•夏合丁, 伊地力斯•阿吾提, 阿不都艾尼•吐尔洪, 居来提•安尼瓦尔, 张力为. 食管癌切除术后并发症多因素logistics回归分析及风险模型建立. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3508-3513

10 龚太乾, 蒋耀光, 王如文, 周景海, 赵云平, 谭群友, 马铮. 食管癌术后早起并发症及死亡原因分析. 中国胸心血管外科临床杂志 2005; 12: 173-176

11 郝娜娜, 邹明雷, 贺新爱. 食管癌术后预后的相关因素. 中国伤残医学 2014; 22: 59-61

12 杨讯, 吴捷, 陈奇勋, 周星明. 70岁以上食管癌患者术后肺部并发症危险因素分析. 中华老年医学杂志 2009; 28: 33-36

13 Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 197-200 [PMID: 19881165 DOI: 10.4103/1817-1737.56012]

14 Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340 [PMID: 15322508 DOI: 10.1038/sj.onc.1207726]

15 江俊伟, 葛林虎. 器械吻合应用于胸中下段食管癌手术的临床研究. 实用医学杂志 2013; 29: 3705-3706

16 王冬滨, 王凤奎, 赵锡江, 金庆文, 张熙曾. 食管胃主动脉弓上吻合与弓下吻合治疗胸下段食管癌的对比研究. 天津医学 2010; 38: 142-143

17 Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729-735 [PMID: 19646015 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05824.x]

18 Paul S, Bueno R. Section VI: complications following esophagectomy: early detection, treatment, and prevention. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15: 210-215 [PMID: 12838491]

19 Baba Y, Yoshida N, Shigaki H, Iwatsuki M, Miyamoto Y, Sakamoto Y, Watanabe M, Baba H. Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients With Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-institution Study. *Ann Surg* 2016; 264: 305-311 [PMID: 26670288 DOI:

10.1097/SLA.0000000000001510]
20 王祥, 李强, 庄祥, 杨晓军, 谢天鹏, 肖平, 马克, 胡彬. 侧俯卧位胸腔镜食管癌根治术与开胸食管癌根治术的围手术期结果及淋巴结清扫的比较. 中华肿瘤杂志 2014; 36: 863-866
21 王圣应, 鲁智. 食管癌淋巴结清扫的进展. 淮海医学 2004; 22: 343-344
22 黄斌, 纪勇, 陈国强, 吴松. 胸段食管癌淋巴结转移规律和淋巴结清扫方式探讨. 中华临床医师杂志 2011; 5: 1289-1293
23 林济红, 康明强, 林江波, 陈舒晨, 邓帆, 韩雾, 林若柏. 胸腹腔镜联合食管癌Ivor-Lewis与Mckewon术近期疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 888-891
24 仲熙奎. 食管癌切除术中不同吻合方法的比较. 中国医药导报 2009; 6: 22-23
25 冯明祥, 王群, 谭黎杰, 葛隶, 徐正浪. 管状胃在微创食管外科中的应用. 中华胸心血管外科杂志 2010; 17: 92-94
26 朱殷 梁帮强 陈剑英. 食管癌术后并发症及死亡原因探讨. 临床心身疾病杂志 2014; 11: 84-85
27 闫宇博, 崔键, 张凯, 周琪, 刘成, 辛衍忠, 赵桂彬, 韩敬泉, 董庆, 张翔. 食管癌术后早期并发房颤的危险因素分析. 中国医刊 2010; 45: 58-60
28 郭伟, 龚太乾, 蒋耀光, 王如文, 马铮, 牛会军, 刘学海, 杨帆, 孟胜蓝. 366例电视胸腔镜食管癌切除术中及术后并发症分析. 中华胸心外科杂志 2014; 30: 145-148
29 田烨, 周凌霄, 任光国. 1208例食管癌患者术后吻合口瘘风险因素分析. 重庆医学 2014; 43: 1924-1926
30 魏俊飞. 食管癌术后心律失常的临床研究. 中国民康医学 2007; 19: 368-369
31 李锐凯, 洪瑞, 方伟群, 吴华祥, 方瑶纯, 杨彬. 高龄食管癌、贲门癌围手术期心律失常的临床分析. 海南医学 2009; 20: 236-237

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T^1_2, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3598

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3598-3606
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

β2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用

王 芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩 涛

背景资料
β2肾上腺素能受体信号通路参与肿瘤的生长和转移, 与多种肿瘤的发生和发展密切相关. β2肾上腺素能受体在肝细胞癌中上调表达. 使用β受体阻滞剂联合常规治疗对于抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用.

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛, 天津市第三中心医院消化肝病科 天津市人工细胞重点实验室 天津市 300170

王芳, 主治医师, 在读博士, 主要从事肝脏疾病的研究.

基金项目: 十二五科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10002004-011; 天津市卫生局科技基金, No. 2014KY03.

作者贡献分布: 本文综述由王芳与吕洪敏完成; 王凤梅与韩涛审校.

通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化肝病科, 天津市人工细胞重点实验室. hantaomd@126.com
电话: 022-84112298

收稿日期: 2016-06-25
修回日期: 2016-07-21
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China

Supported by: the National 12th 5-year Plan for Hepatitis Research, No. 2012ZX10002004-011; Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2014KY03.

Correspondence to: Tao Han, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hantaomd@126.com

Received: 2016-06-25
Revised: 2016-07-21
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies characterized by insidious onset and poor prognosis. Studies have shown that β adrenergic receptor signaling, especially β2 adrenergic receptor (β2-AR) signaling, regulates multiple cellular processes that contribute to the initiation and progression of cancer, including differentiation, proliferation and apoptosis. β2-AR signaling is also involved in tumor angiogenesis, progression and metastasis in HCC. Therefore, understanding of the role of the β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC progression and metastasis will be of great value in developing therapeutic strategies for this maliganancy. In this paper, we will discuss the role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: β2 adrenergic receptors; Signaling pathway; Hepatocellular carcinoma

Wang F, Wang FM, Lv HM, Han T. Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3598-3606 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3598

同行评议者
代智, 副研究员, 上海市复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 朱小三, 主治医师, 福建省厦门市厦门大学附属成功医院消化内科

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)因发病隐匿、预后极差而严重影响患者生存期, 是常见的恶性肿瘤之一. 研究发现β肾上腺素能受体信号通路与多种肿瘤的发生和发展密切相关, 尤其以β2肾上腺素能受体(β2-adrenergic receptor, β2-AR)信号通路为主参与的肿瘤细胞的分化、增殖和凋亡, 参与肿瘤的血管生成、肿瘤的生长和转移. 本综述拟探讨β2-AR信号通路在HCC发生与发展的调控机制, 为进一步开展HCC相关的发病机制、诊断、治疗方面的研究提供新思路和方法.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: β2肾上腺素能受体; 信号通路; 肝细胞癌

核心提要: β2肾上腺素能受体(β2-adrenergic receptor, β2-AR)信号通路参与肝细胞癌发生与发展的血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞自噬等过程, 阻断β2-AR信号通路可能为肝细胞癌的诊断和治疗提供新思路.

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛. β2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3598-3606 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3598

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 居男性肿瘤相关死亡率的第2位, 2012年约有782500个新增肝癌病例和745500个肝癌死亡病例, 这些病例中约有50%来自中国[1], 因此积极寻找新的治疗方向是目前我国乃至全球HCC诊治中的重要任务. 研究表明, β肾上腺素能受体(β-adrenergic receptor, β-AR)信号通路, 尤其以β2肾上腺素能受体(β2-adrenergic receptor, β2-AR)为主, 参与了肿瘤发生和发展的多个过程, 包括炎症、血管生成、细胞凋亡及失巢凋亡、细胞免疫应答、细胞的运动及细胞自噬等, 与肿瘤的发生和发展密切相关[2]. 本文拟就β2-AR在HCC发生及发展过程中的多方面作用展开综述, 分析近年来β2-AR信号通路在HCC诊治方面的研究进展.

1 β2肾上腺素能受体及其通路

美国药理学家Ahlquist在1948年首次将肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)分为α受体和β受体两大类. 研究表明β-AR与多种肿瘤的发生发展密切相关, 尤其以β2-AR信号通路为主, 主要参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡, 参与肿瘤生长和血管生成过程和转移进展.

AR为肽链7次跨膜受体, 属于G蛋白偶联受体(guanosine-binding protein coupled receptor, GPCR)超家族. GPCR蛋白只有一条肽链, 由疏水的跨膜区和易变的亲水环构成. 跨膜区有7个长度相近的α螺旋, 肽链氨基端(N端)在胞外, 羧基端(C端)在胞内(多包含磷酸化位点), 还有3个胞内环、3个胞外环. 几乎所有的GPCR在跨膜螺旋区的氨基酸序列都比较保守, 而C端、N端和回环区域的氨基酸序列则有显著差异, 因此会形成不同种类和功能的GPCR. 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖的蛋白激酶A(cAMP dependent protein kinase A, PKA)的磷酸化位点位于胞内的第三个环. 在细胞内GPCR的羧基端和连接第5、第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白的结合位点. G蛋白由3个亚单位(Gα、Gβ、Gγ)组成, 易与GPCR蛋白结合或分开, 也可解离成3个独立亚单位.

人类β2-AR是参与肿瘤形成过程的最常见的AR, 由*ADRB2*基因编码, 位于染色体5q31, 全长为1.8 kb. 该基因结构中无内含子, 其开放读码框编码的蛋白由413个氨基酸残基组成. ADRB2通常有三种单核苷酸多态性: G-1023A, G-654A和A46G(Gly 16 Arg), 这些*ADRB2*基因的多态性与多种疾病相关, 包括哮喘、肥胖和肿瘤[3]. 人皮肤、肾、胃肠的血管平滑肌以α受体为主, 肝脏、心脏及骨骼肌的血管平滑肌以β受体为主. 在急性应激反应时, 分布在肝和骨骼肌上的β2-AR的激活对于血流的重新分布和能量的流动起了非常重要的作用.

β2-AR-AC-cAMP-PKA/EPAC信号通路为经典通路. β2-AR结合到Gs或Gi蛋白上会分别激活或抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC), 调节细胞内cAMP的水平并激活cAMP

研发前沿
有效的乙型肝炎抗病毒治疗后仍有一定数量的肝硬化患者进展为肝癌, 肝癌切除术后患者仍有一定比例的复发, 如何预防肝癌发生, 如何减少肝癌术后患者的复发、转移, 是当前肝癌研究领域的热点问题和重点问题.

相关报道
压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的, 交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 抑制交感神经递质儿茶酚胺类的活性, 可能作为一种临床肿瘤学中新的辅助治疗方案.

依赖的效应蛋白, 包括PKA和cAMP直接激活的交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, EPAC). 具体的过程为: 当β2-AR激活后, 可催化Gs蛋白耦联受体的GDP与GTP交换, 导致Gs蛋白的α亚基与βγ亚基解离, 释放出Gsα-GTP. Gsα-GTP能使AC活化, AC将ATP转化为cAMP, 使细胞内cAMP浓度增高, 并通过下游效应系统进一步调节细胞活动. 一方面, cAMP可特异性活化PKA, PKA被cAMP激活后, cAMP与PKA调节亚基结合并改变其构象, 使PKA调节亚基与催化亚基解离, 释放出催化亚基, 活化的PKA催化亚基可使细胞内cAMP反应单元结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、GATA转录因子以及β-AR激酶(β-AR kinase, BARK)等相关蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化, 从而完成信息传递, 改变蛋白活性及相关基因的表达[4]. 另一方面, 由于鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)含有cAMP结合位点, 受cAMP调控, 也称为EPAC. EPAC可激活Ras样鸟苷三磷酸酶Rap1A, 后者进一步激活*B-Raf*基因、MAPK/ERK1/2, 从而对细胞形态、移动等发挥重要的作用[5]. 研究发现, 炎症、肿瘤血管生成以及细胞侵袭的作用主要是通过β-AR-cAMP-PKA通路发挥作用[6], 而β-AR-cAMP-EPAC则从不同方面对细胞形态学和移动性产生影响.

β2-AR的信号通路除了经典的由GPCR启动的通路外, 还存在非G蛋白依赖的信号通路, 即由β-arrestin介导的信号通路. β-arrestin是GPCRs信号通路的重要负调节因子, 与G蛋白偶联受体激酶(G-protein-coupled receptor kinases, GRK)联合作用, 可以使GPCR对激动剂的敏感性下降, 发生受体的脱敏反应, 调节受体内吞、信号转导及细胞凋亡等. β-arrestin不只参加β2-AR的减弱和受体的内化, 也有信号转导的功能, 连接肾上腺素能受体和多条信号通路, 如p38和MAPK/ERK1/2和NF-κB. β-arrestin也有调控GPCR信号通路和MAPK信号通路的作用[7]. 使用β2-AR阻滞剂可阻断Ras和Scr酪氨酸激酶依赖的MAPK和PI3K-AKT通路, 抑制ERK及AKT磷酸化, 促使细胞色素C释放, 从而激活Caspase 3和Caspase 9, 诱导凋亡[8].

2 β2肾上腺素受体在肝脏中的表达

肝脏接受交感神经和副交感神经的支配, 其中交感神经成分约占80%, 与肝脏的关系最为密切. 支配肝脏的交感神经是由脊髓发出到腹腔神经节, 再发出神经纤维经肝神经丛进入肝脏. 进入肝脏后的交感神经广泛分布于小叶间和肝实质内, 肝细胞和窦状隙细胞周围, 肝门区血管和中央静脉周围. 肝脏的交感神经参与了肝脏的各种病理生理过程, 如肝脏的血液循环, 糖代谢和酮体的生成, 以及肝损伤、肝再生和肝纤维化等[9]. 交感神经节后纤维释放的神经递质主要以去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为主, 作用于α和β肾上腺素能受体发挥调控作用. 交感神经系统人肝脏的血管平滑肌以β受体分布为主. β-AR存在于许多肿瘤生长和转移的部位, 如肝、肾、肺、乳腺、卵巢、前列腺等, 并在肺、乳房、卵巢、胰腺等肿瘤组织中广泛表达, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系. 交感神经递质能够作为配体并激活表达在肿瘤细胞表面上的β2-AR, 从而促进肿瘤的生长[10].

肝细胞是肝脏的实质细胞, 是组成肝脏的主要细胞, 占肝脏体积及数量的80%. 人肝细胞癌中, β2-AR的表达上调[11,12]. 比较人肝癌细胞系HepG2和MHCC97H和正常肝细胞系HL-7702(L-02)细胞表面肾上腺素能受体的表达[13], 只有β2–AR在HCC中明显升高, β2-AR mRNA的表达在HepG2中上升3.9倍, 在MHCC97H上升3.1倍, 而β2-AR蛋白表达在HepG2中上升3.3倍, 在MHCC97H上升3.1倍; 其余β1-AR及β3-AR未检测到相应的变化; α1A-AR和α1B-AR在肝癌细胞系和正常细胞系中均有表达, 且α1B-AR的表达在HCC中是减低的. 邬福全等[14]通过检索一个包含有247例人肝细胞癌样本的数据库, 发现在8种不同的肾上腺素能受体中, 肝细胞癌特异性地高表达β2-AR; 并分析了HepG2、MHCC-LM3、SMMC-7721及PVTT这4种不同的肝癌细胞系发现β2-AR在这4种肝癌细胞系当中均特异性地高表达.

肝脏的非实质细胞中, Kupffer细胞表面分布有肾上腺素能受体, 交感神经激动释放NE时, 作用于Kupffer细胞的肾上腺素能受体, 调控炎症因子的释放, 在肝脏形成炎症微

环境[15], 促进了肝癌的形成[16]; 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)可表达β1-AR、β2-AR、β3-AR mRNA和相对应的蛋白[17], 活化HSC是肝癌微环境中主要的间质细胞, 在体内外促进肝癌的增殖和进展[18].

3 基础研究

β2-AR信号通路参与调节多种肿瘤发生和进展的细胞过程, 激活后广泛调节肿瘤相关的通路, 一方面可以直接作用于含β2-AR的肿瘤细胞, 另一方面可以调节肿瘤微环境中含β2-AR的其他类型细胞, 如Kupffer细胞、HSC和血管内皮细胞.

3.1 心理应激 心理因素与肿瘤的发生发展密切相关, 恶性肿瘤患者抑郁和焦虑的发生率可高达60%, 并直接影响到疗效和疾病的预后[19]. 2015年台湾国民健康保险研究数据库的研究表明[20], 在HCC患者中抑郁症的发病率是2.5%, 为6.13每千人每年, 而同期台湾普通人群则为1.89-2.58每千人每年, HCC患者中抑郁症的发病率明显升高. 紧张的心理因素及不良情绪会使人体肾上腺和交感神经末端释放大量儿茶酚胺类物质, 正常人循环血浆中NE的水平仅为l nmol/L, 应激情况下可升至100 nmol/L, 而在肿瘤微环境中, 儿茶酚胺的浓度可高达10000 nmol/L, 儿茶酚胺类物质可刺激肿瘤细胞增殖, 并提高肿瘤细胞的侵袭转移及促血管生成能力[21].

长期慢性应激可导致DNA损伤, 并诱发肿瘤; 慢性应激产生的儿茶酚胺类物质与β2-AR结合, 促进Gs蛋白依赖的PKA的活化, 并进一步募集β-arrestin至细胞膜表面, 从而削弱DNA的损伤修复功能并降低p53的表达水平[22,23]. 随着肝纤维化进展, β2-AR mRNA及蛋白的含量均明显增加, 慢性应激通过β2-AR的介导, 能加速慢性肝炎和肝硬化病程, 促进实验动物肝癌的形成[24]. 慢性行为应激可使组织儿茶酚胺的水平增高, 主要通过β2-AR-cAMP-PKA信号通路介导, 促进肿瘤生长[25].

3.2 促进血管生成 β2-AR-cAMP-PKA信号通路是慢性应激时主要的肿瘤血管生成机制, 使血管生成明显增加, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、金属基质蛋白(matrix metalloproteinase 2, MMP 2) 和MMP 9的表达增强; 而β2-AR阻滞剂能有效逆转在此基础上的血管形成, 提示β2-AR介导的信号通路与肿瘤血管生成密切相关[25]. 儿茶酚胺通过β2-AR刺激肿瘤细胞释放促血管生成因子或作用于肿瘤微环境从而诱导肿瘤新生血管形成[26]. 新近研究表明, 儿茶酚胺激活β2-AR-PKA-mTOR信号通路, 诱导乳腺癌细胞Jagged-1表达上调, 进而激活与肿瘤细胞相邻的血管内皮细胞中Notch信号通路活化, 从而促进了肿瘤新生血管生成[27].

VEGF是促进肿瘤血管生成的重要因子, HCC中主要的分泌类型为VEGF 165和VEGF 121. 在HCC患者中VEGF表达明显增加[28]. VEGF可以促进HCC的血管生成, 肝癌组织中VEGF的表达与术后复发、肝外转移、临床分期、门静脉癌栓、肿瘤直径有关, 且其表达水平与肝癌组织的微血管密度正相关[29]. VEGF的水平与HCC预后相关, 过表达VEGF的HCC死亡率升高[30]. 在黑色素瘤肝转移的模型中也检测到由肿瘤细胞激活的HSC高表达VEGF, 促进转移瘤的生长发展[31]. 晚期肝癌的靶向治疗药物索拉非尼是多激酶抑制剂, 可以通过VEGFR抑制肿瘤血管生成, 发挥抗肿瘤作用.

3.3 促进细胞增殖 NE和肾上腺素(epinephrine, E)以β-AR依赖的方式刺激肿瘤细胞增殖, 上调VEGF、MMP-9水平[32]. β-AR促进细胞增殖作用中, β2-AR发挥了主要作用. 研究发现安替洛尔(β1-AR阻滞剂)和ICI 118551(β2-AR阻滞剂)能阻断NE、异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)促进HT-29细胞株增殖的作用, 当ISO作用于细胞后, 激活AC, 使cAMP浓度升高, 而这一作用能被ICI 118551阻断[33].

HCC中, E通过激活β2-AR能够促进DEN诱导的HCC的发生及进展; 阻断β2-AR信号通路能够在体外抑制肝癌细胞系的增殖和存活[14]. 研究显示, 肾上腺素显著促进人肝癌细胞HepG2和MHCC97H的增殖, 癌细胞中β2-AR表达明显增高, 使用ISO可以通过β2-AR激活MAPK/ERK1/2通路, 通过类似有丝分裂的方式促进肝癌细胞增殖; 这种促细胞增殖作用可以被β2-AR特异性的阻断剂ICI 118551阻断[13,34].

Oben等[35]发现肾上腺素活性降低可以抑制HSC的活化, 而给予NE后HSC活化增加, NE对体外培养的HSCs具有明显的促增殖、促

创新盘点

β2肾上腺素能信号通路与肝癌的发生、发展的密切相关, β2-肾上腺素能受体有望成为肝癌诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一, 阻断β2-肾上腺素能受体可能为肝癌的治疗提供新的思路和方法.

应用要点
我国肝癌多是在肝硬化基础上发展而来, 长期以来β受体阻滞剂已经用于肝硬化伴食管胃静脉曲张破裂出血的一线治疗, 同时β受体阻滞剂也是抗血管源性的, 有可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物以降低肝癌的发生率.

活化作用; 而加入β受体抑制剂普萘洛尔可使HSC数量下降20%, 抑制HSC增殖. 国内刘娜等[36]的研究与Oben结论一致, 不同浓度的NE均对HSCs增殖均具有明显的促进作用; NE作用于HSCs 24、48和72 h检测, 发现NE的促增殖作用亦呈时间依赖性.

3.4 抑制细胞凋亡 凋亡参与肿瘤的发病机制. ISO通过与β2-AR的相互作用减少了肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 这种抗凋亡效应包括通过cAMP依赖的蛋白激酶作用的前凋亡蛋白BAD的磷酸化和失活[37]. 儿茶酚胺能够通过激活β2-AR诱导肝细胞癌的侵袭和凋亡抑制, 同时激活EGFR信号通路[38]. 国内刘娜等[36]使用β2-AR特异性阻滞剂ICI 118551可以明显拮抗 NE对HSCs的凋亡抑制作用, 证实了NE通过β2-AR实现抗凋亡作用. 分离肝癌的瘤内肝星状细胞(intratumoral HSC, tHSC), 并在体外与T淋巴细胞进行相互作用研究, tHSC通过促进凋亡抑制T细胞反应[39].

3.5 促进肿瘤转移 结肠癌肝转移时[40]肝脏的β2-AR-cAMP通路受损, 通过放射性配基结合和竞争性结合分析方法, 研究肝转移灶组织、转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织和结肠癌组织以及正常结肠组织, 结果发现β2-AR在肝转移组织较转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织的最大结合能力明显降低, 在结肠癌组织以及正常结肠组织中也得到相同的结论, 并且ICI-118551的抑制浓度曲线与β2-AR分布呈现相关性.

NE可以驱动肿瘤细胞转移, 而β-AR阻滞剂具有抗肿瘤侵袭转移的作用[41]. 研究[42]发现β-AR在SW480结肠癌细胞中表达, 用NE治疗将肿瘤细胞的自发移动从25%增加到65%; 使用普萘洛尔可以增强抑制, 而使用β1受体的阻滞剂阿替洛尔则没有这样的效果. 这也说明了β2受体在肿瘤中的重要作用.

3.6 细胞自噬 细胞自噬对维持细胞稳态及代谢应激下细胞的存活至关重要; 自噬的异常调节与许多病理状态密切相关, 包括肿瘤[43]. 细胞自噬对肿瘤具有抑制作用, Beclin 1是一个很重要的自噬相关基因, 在自噬诱导和肿瘤生长抑制过程中起了非常重要的作用[44]. 最近的研究也显示通过EGFR通路或PI3K-AKT通路介导Beclin 1的磷酸化和肿瘤的抑制相关联[45,46].

在肝细胞癌中, 通过Hedgehog信号通路或Toll样受体2激活均可通过细胞自噬对于HCC发挥抑制作用[47,48]. 邬福全[14]研究证实, ADRB2信号通路能够依赖AKT的激活促进Beclin 1同源二聚体的形成, 从而负调控自噬. 而自噬活性的抑制又进一步导致HIF 1A表达的稳定, 进而引起肿瘤的生长和进展.

4 临床研究

临床流行病学观察可知, 压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的. 交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 可考虑作为肿瘤辅助治疗干预的目标. 在HCC患者β2-AR表达升高, 研究表明仅仅β2-AR单独激活对于肿瘤的进展可能就已经足够[3]. 王美冰等[49]对138例肝癌组织及癌旁组织检测发现β2-AR阳性表达率为63.8%, 肝癌组织中β2-AR蛋白的表达高于癌旁组织, 且β2-AR蛋白的表达与患者术前AFP水平、肝癌中主瘤大小、卫星结节、缺乏肿瘤包膜、侵犯血管及肿瘤分化程度有关, 提示β2-AR蛋白的表达与肿瘤发展、转移和复发相关; β2-AR表达水平是肝癌患者术后总生存期与无复发生存期的独立危险因素之一. 通过选择性抑制β2-AR, 抑制肝癌细胞的生长及转移, 从而延长HCC患者的生存期和减少复发率.

在对使用β受体阻滞剂(Beta blockers, BB)与减少肿瘤进展的临床流行病学研究中, 人们发现BB减少乳腺癌[50]、肺癌[51]、直结肠癌[52]、前列腺癌[53]的进展、转移、复发及肿瘤相关的死亡率, BB联合常规治疗对抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用[54], 为BB作为一种临床肿瘤学的新的辅助治疗奠定了基础. 在这些研究中, 以对非选择性β受体阻滞剂(non-selective beta blocker, NSBB)普萘洛尔研究为主. 除了传统的治疗高血压、心律失常、缺血性心脏病等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程[55]、诱导微血管内皮细胞的凋亡[56]等作用机制, 对处于增殖期与消退期的婴幼儿血管瘤均有显著疗效[57], 已被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物[58]. 40 多年临床实践证实普萘洛尔安全、耐受性好, 因其对β-AR尤其是β2-AR的阻断作用, 在肿瘤的治疗中应有进一步的发展.

我国的HCC多是在肝硬化尤其是乙型肝炎肝硬化基础上发展而来, 而肝硬化患者交感

神经系统活性升高、NE及E的含量明显升高, 存在儿茶酚胺代谢紊乱[59], NSBB可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物有独到之处. 肝脏炎症促进肿瘤生成, NSBB减少细菌异位, 因此减少来自于肠道的前炎症细胞因子进入肝脏. NSBB抑制驱动肿瘤细胞的迁移、肿瘤血管生成、侵袭和增生的儿茶酚胺. NSBB是抗血管源性的, 因此可以抑制HCC生长. 一项Meta分析也显示NSBB减少肝硬化患者的死亡率, 不仅仅是通过减少胃肠道出血率可以解释的, 一部分好处可能在于降低HCC的发生率[60].

目前在HCC 中的临床研究多为回顾性研究. 回顾分析291例代偿期丙肝相关肝硬化患者, 在使用和未使用普萘洛尔治疗组HCC的3年和5年发生率分别为4%和4%, 10%和20%; 普萘洛尔的治疗减少了HCC的发生率(HR = 0.25; 95%CI: 0.09-0.65; P = 0.004), 是伴有食管静脉曲张患者发生HCC唯一独立的预测因素[61]. 新近的一个Meta分析纳入在肝硬化患者中评价NSBB的23个随机实验, 694例随机实验使用NSBB患者中有47例进展为HCC, 而对照组697例中有65例发展为HCC, 得出结论NSBB可能预防肝硬化患者的HCC[62]. 我们可以看出, 目前针对β2-AR信号通路及NSBB如普萘洛尔在HCC中的研究急需大规模的前瞻性临床研究来证实.

5 结论

肾上腺素能信号通路与HCC的发生、发展的密切相关, 基础研究和临床研究初步揭示了β-AR尤其是β2-AR, 参与了促进HCC血管生成、细胞增殖、凋亡、自噬和细胞转移等多个过程, β2-AR有望成为HCC诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一. HCC的治疗虽然近年来有了长足的进展, 但是目前的治疗方案包括手术等仍面临着肝癌复发率高、生存期短等问题; 且HCC发病隐匿, 多数患者就诊时已为进展期, 治疗方案有限. 而是否可以以β2-AR及其通路为治疗靶向, 使用临床应用多年、药理机制清楚、安全性高、耐受良好的BB如普萘洛尔等药物作为HCC辅助治疗的药物, 尚需进一步深入研究, 但也有望成为HCC治疗上的新的方向.

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1201-1206 [PMID: 22186256 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641]

3 Wang H, Hao B, Chen X, Zhao N, Cheng G, Jiang Y, Liu Y, Lin C, Tan W, Lu D, Wei Q, Jin L, Lin D, He F. Beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphism and risk for lung adenocarcinoma: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Lett* 2006; 240: 297-305 [PMID: 16289313 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.09.018]

4 Zhang X, Odom DT, Koo SH, Conkright MD, Canettieri G, Best J, Chen H, Jenner R, Herbolsheimer E, Jacobsen E, Kadam S, Ecker JR, Emerson B, Hogenesch JB, Unterman T, Young RA, Montminy M. Genome-wide analysis of cAMP-response element binding protein occupancy, phosphorylation, and target gene activation in human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4459-4464 [PMID: 15753290 DOI: 10.1073/pnas.0501076102]

5 de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, Cool RH, Nijman SM, Wittinghofer A, Bos JL. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP. *Nature* 1998; 396: 474-477 [PMID: 9853756 DOI: 10.1038/24884]

6 Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 430-433 [PMID: 17312398]

7 Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, Della Rocca GJ, Lin F, Kawakatsu H, Owada K, Luttrell DK, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science* 1999; 283: 655-661 [PMID: 9924018]

8 Hirsch E, Ciraolo E, Ghigo A, Costa C. Taming the PI3K team to hold inflammation and cancer at bay. *Pharmacol Ther* 2008; 118: 192-205 [PMID: 18420279 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.004]

9 Chida Y, Sudo N, Takaki A, Kubo C. The hepatic sympathetic nerve plays a critical role in preventing Fas induced liver injury in mice. *Gut* 2005; 54: 994-1002 [PMID: 15951548 DOI: 10.1136/gut.2004.058818]

10 Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706 [PMID: 20508839 DOI: 10.1155/2010/539706]

11 Kassahun WT, Guenl B, Ungemach FR, Jonas S, Abraham G. Expression and functional coupling of liver β2 - adrenoceptors in the human hepatocellular carcinoma. *Pharmacology* 2012; 89: 313-320 [PMID: 22584966 DOI: 10.1159/000337381]

12 Bevilacqua M, Norbiato G, Chebat E, Baldi G, Bertora P, Regalia E, Colella G, Gennari L, Vago T. Changes in alpha-1 and beta-2 adrenoceptor density in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2543-2551 [PMID: 1849789]

13 Yuan A, Li Z, Li X, Yi S, Wang S, Cai Y, Cao H. The mitogenic effectors of isoproterenol in human

名词解释

普萘洛尔的应用: 除了传统的治疗高血压、心律失常、缺血性心脏病等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程、诱导微血管内皮细胞的凋亡等作用机制, 被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物.

同行评价

本文抓住当前肝癌研究领域的热点问题, 从基础研究和临床实验研究阐明了β2肾上腺素受体在肝癌发生发展中的作用, 选题很好, 有一定的新颖性, 组织结构合理, 为肝癌的研究提供更具价值的方案.

hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 151-157 [PMID: 19956875]

14 邬福全. ADRB2信号通路调控肝癌发生及发展的机制研究. 上海: 第二军医大学, 2015: 1-100

15 Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7500-7514 [PMID: 24282342 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7500]

16 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]

17 盛尧慧. COX-2 shRNA对大鼠肝星状细胞肾上腺素受体表达的影响. 湖南: 南华大学, 2011: 1-50

18 Zhao W, Zhang L, Yin Z, Su W, Ren G, Zhou C, You J, Fan J, Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 2651-2661 [PMID: 21213212 DOI: 10.1002/ijc.25920]

19 Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 269-282 [PMID: 12893103]

20 Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Risk of Developing Depressive Disorders following Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0135417 [PMID: 26295711 DOI: 10.1371/journal.pone.0135417]

21 Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Speca M, Tillotson L, Bultz BD. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297-2304 [PMID: 15162149 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601887]

22 Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, Rajagopal S, Strachan RT, Grant W, Towers AJ, Williams B, Lam CM, Xiao K, Shenoy SK, Gregory SG, Ahn S, Duckett DR, Lefkowitz RJ. A stress response pathway regulates DNA damage through β2-adrenoreceptors and β-arrestin-1. *Nature* 2011; 477: 349-353 [PMID: 21857681 DOI: 10.1038/nature10368]

23 Hara MR, Sachs BD, Caron MG, Lefkowitz RJ. Pharmacological blockade of a β(2)AR-β-arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model. *Cell Cycle* 2013; 12: 219-224 [PMID: 23287463 DOI: 10.4161/cc.23368]

24 Refsnes M, Sager G, Sandnes D, Sand TE, Jacobsen S, Christoffersen T. Increased number of beta-adrenoceptors in hepatocytes from rats treated with 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res* 1986; 46: 2285-2288 [PMID: 3008984]

25 Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12: 939-944 [PMID: 16862152 DOI: 10.1038/nm1447]

26 Shi M, Liu D, Duan H, Qian L, Wang L, Niu L, Zhang H, Yong Z, Gong Z, Song L, Yu M, Hu M, Xia Q, Shen B, Guo N. The β2-adrenergic receptor and Her2 comprise a positive feedback loop in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 351-362 [PMID: 20237834 DOI: 10.1007/s10549-010-0822-2]

27 陈泓宇. 肾上腺素能信号调控肿瘤血管生成的机制研究. 上海: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014: 1-60

28 Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, Lee DG, Yu HC, Yeum JH, Koh GY, Tarnawski AS. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol* 2003; 16: 552-557 [PMID: 12808060 DOI: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69]

29 李丽萍, 杨春, 刘会英, 曹骥, 陈军, 段小娴, 李瑗, 苏建家. CD146与VEGF在人肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. 中华肝胆外科杂志 2008; 14: 310-313 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2008.05.009]

30 Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1705-1708 [PMID: 15786555]

31 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685 [PMID: 12601365 DOI: 10.1053/jhep.2003.50068]

32 Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, Zhang M. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol Rep* 2009; 22: 825-830 [PMID: 19724861]

33 Wu WK, Wong HP, Luo SW, Chan K, Huang FY, Hui MK, Lam EK, Shin VY, Ye YN, Yang YH, Cho CH. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone from cigarette smoke stimulates colon cancer growth via beta-adrenoceptors. *Cancer Res* 2005; 65: 5272-5277 [PMID: 15958573 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0205]

34 袁爱华, 李宗芳, 王书奎, 曹红勇, 卞建民. 应激激素肾上腺素激活ERK1/2促进人肝癌细胞生长. 中华实验外科杂志 2010; 27: 1828-1831 [doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2010.12.022]

35 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531]

36 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. 基础医学与临床 2008; 1: 66-69

37 Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S, Smith AJ, Essau B, Gersappe A, Carson JP, Weber MJ, Register TC, Chen YQ, Penn RB, Kulik G. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 14094-14100 [PMID: 17353197 DOI: 10.1074/jbc.M611370200]

38 Li J, Yang XM, Wang YH, Feng MX, Liu XJ, Zhang YL, Huang S, Wu Z, Xue F, Qin WX, Gu

JR, Xia Q, Zhang ZG. Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling. *J Hepatol* 2014; 60: 1225-1234 [PMID: 24607627 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.025]

39 Xia Y, Chen R, Ye SL, Sun R, Chen J, Zhao Y. Inhibition of T-cell responses by intratumoral hepatic stellate cells contribute to migration and invasion of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 661-674 [PMID: 21717117 DOI: 10.1007/s10585-011-9399-3]

40 Kassahun WT, Ungemach FR, Gottschalk J, Hauss J, Abraham G. Colorectal cancer metastases affect the biochemical characteristics of the human liver beta-adrenoceptor-G-protein-adenylate cyclase system. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 259-266 [PMID: 16300899 DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.10.006]

41 Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell TL, Masur K, Zaenker KS, Entschladen F. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2744-2749 [PMID: 16381019 DOI: 10.1002/ijc.21723]

42 Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res* 2001; 61: 2866-2869 [PMID: 11306460]

43 Ávalos Y, Canales J, Bravo-Sagua R, Criollo A, Lavandero S, Quest AF. Tumor suppression and promotion by autophagy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 603980 [PMID: 25328887 DOI: 10.1155/2014/603980]

44 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]

45 Wei Y, Zou Z, Becker N, Anderson M, Sumpter R, Xiao G, Kinch L, Koduru P, Christudass CS, Veltri RW, Grishin NV, Peyton M, Minna J, Bhagat G, Levine B. EGFR-mediated Beclin 1 phosphorylation in autophagy suppression, tumor progression, and tumor chemoresistance. *Cell* 2013; 154: 1269-1284 [PMID: 24034250 DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.015]

46 Wang RC, Wei Y, An Z, Zou Z, Xiao G, Bhagat G, White M, Reichelt J, Levine B. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation. *Science* 2012; 338: 956-959 [PMID: 23112296 DOI: 10.1126/science.1225967]

47 Wang Y, Han C, Lu L, Magliato S, Wu T. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013; 58: 995-1010 [PMID: 23504944 DOI: 10.1002/hep.26394]

48 Lin H, Hua F, Hu ZW. Autophagic flux, supported by toll-like receptor 2 activity, defends against the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2012; 8: 1859-1861 [PMID: 22996042 DOI: 10.4161/auto.22094]

49 王美冰, 陈东泰, 畅易, 欧阳汉栋, 曾维安. 肝癌组织β2肾上腺素受体表达与临床意义. 广东医学 2012; 33: 1425-1429

50 Sørensen GV, Ganz PA, Cole SW, Pedersen LA, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Christiansen PM, Lash TL, Ahern TP. Use of β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2265-2272 [PMID: 23650417 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.9190]

51 Aydiner A, Ciftci R, Karabulut S, Kilic L. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6109-6114 [PMID: 24289634]

52 Jansen L, Hoffmeister M, Arndt V, Chang-Claude J, Brenner H. Stage-specific associations between beta blocker use and prognosis after colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 1178-1186 [PMID: 24415516 DOI: 10.1002/cncr.28546]

53 Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, Taskén KA. Association between use of β-blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol* 2014; 65: 635-641 [PMID: 23351721 DOI: 10.1016/j.eururo.2013.01.007]

54 Ji Y, Chen S, Xiao X, Zheng S, Li K. β-blockers: a novel class of antitumor agents. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 391-401 [PMID: 23226026 DOI: 10.2147/OTT.S38403]

55 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651 [PMID: 18550886 DOI: 10.1056/NEJMc0708819]

56 Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304 [PMID: 12418927 DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BBIAIC>2.0.CO;2]

57 Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1168-1172 [PMID: 19481268 DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.04.025]

58 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 口腔颌面部血管瘤治疗指南. 中国口腔颌面外科杂志 2011; 9: 61-67

59 朱继业, 杜如昱, 冷希圣, 赵华, 韩建德. 肝硬变门静脉高压症患者血肾上腺素、去甲肾上腺素浓度测定. 中华外科杂志 1996; 3: 17-19

60 Thiele M, Wiest R, Gluud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013; 81: 871-874 [PMID: 24060485 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.026]

61 Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Vicaut E, Beaugrand M. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res* (Phila) 2012; 5: 1007-1014 [PMID: 22525582 DOI:

10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450]
62 Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL, Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2015; 35: 2009-2016 [PMID: 25581713 DOI: 10.1111/liv.12782]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3607

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3607-3611
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋, 柳州市人民医院重症医学科 广西壮族自治区柳州市 545006

朱晓雯, 主治医师, 主要从事重症医学, 尤其是外科重症的监护与治疗研究.

作者贡献分布: 朱晓雯负责课题实施与论文撰写; 卢五昌负责课题实施与资料收集; 潘光栋负责课题设计与组织协调.

基金项目: 广西青年科学基金资助, No. 0728102; 广西自然科学基金资助, No. 0832276; 柳州市应用技术研究与开发技术项目资助, No. 2008031424.

通讯作者: 潘光栋, 主任医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院重症医学科. pgdhx@126.com
电话: 0772-2662012

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-20
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats

Xiao-Wen Zhu, Wu-Chang Lu, Guang-Dong Pan

Xiao-Wen Zhu, Wu-Chang Lu, Guang-Dong Pan, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Science Foundation for Young Scholars of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0728102; Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0832276; Applied Technology Research and Development Foundation of Liuzhou City, No. 2008031424.

Correspondence to: Guang-Dong Pan, Chief Physician, Intensive Care Unit, Hospital of Liuzhou City, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pgdhx@126.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-20
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate whether portal infusion of insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats.

METHODS

Rats that underwent partial hepatectomy were assigned into an insulin group, a hepatocyte growth factor group, an insulin plus hepatocyte growth factor group, and a control group, which were treated with insulin alone, hepatocyte growth factor alone, insulin plus hepatocyte growth factor, and 0.9% sodium chloride via the portal vein, respectively. Liver volume, speed of liver regeneration, liver function, serum tumor necrosis factor α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) were measured after operation.

RESULTS

Recovery of liver function in the insulin plus hepatocyte growth factor group was faster than that in the insulin group and hepatocyte growth factor group ($P < 0.01$).The speed of liver regeneration was slower in the control group than in hepatocyte growth factor group and insulin group, but was faster in the hepatocyte growth factor than in the insulin

背景资料
影响肝切除术后肝再生的因素, 包括药物的促再生效应、用药途径、联合用药、并存肝硬化等. 肝细胞生长因子和胰岛素是目前促肝再生作用确切的药物, 通过门静脉联合用药直接作用于肝细胞, 可能有高效的促进肝再生作用.

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院; 张达矜, 副研究员, 北京市海军总医院基础医学中心

研发前沿
寻找具有高效促肝再生的药物是肝切除术后肝功能恢复的关键, 经门静脉用药较周围静脉用药作用显著, 但需经门静脉置管. 因此, 促肝再生因子促肝再生的分子途径及其调控是研究其促肝再生效应的关键.

group and hepatocyte growth factor group. Serum levels of TNF-α and IL-6 were higher in the three treatment groups than in the control group, and in the hepatocyte growth factor and insulin group than in the hepatocyte growth factor group and insulin group.

CONCLUSION
Infusion of insulin and hepatocyte growth factor via the portal vein can significantly improve posthepatectomy liver regeneration.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocyte growth factor; Insulin; Liver regeneration; Hepatectomy; Portal

Zhu XW, Lu WC, Pan GD. Insulin combined with hepatocyte growth factor improves posthepatectomy liver regeneration in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3607-3611 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3607.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3607

摘要

目的
观察经门静脉联合灌注胰岛素和肝细胞生长因子是否比单一用药显著促进肝切除术后肝再生.

方法
将实验用新西兰兔随机分为胰岛素(insulin, INS)治疗组、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)治疗组、联合用药组(INS+HGF)、对照组, 行肝脏部分切除、门静脉置管, 测定残肝体积, 术后分别经门静脉置管微泵胰岛素、肝细胞生长因子、胰岛素和肝细胞生长因子、生理盐水, 治疗结束时处死动物, 测定肝脏体积, 计算肝脏再生速度. 术后监测肝功能、血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6).

结果
联合治疗组较对照组及胰岛素组、肝细胞生长因子组肝功能恢复快(P<0.01), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快(P<0.05). 术后残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快(P<0.05), 联合用药组较对照组和单一用药组显著增快(P<0.01). 实验组TNF-α、IL-6均较对照组升高, 联合用药组较对照组和单一用药组统计学比较有显著性差异.

结论
经门静脉联合灌注胰岛素和肝细胞生长因子能显著促进肝切除术后肝再生.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞生长因子; 胰岛素; 肝再生; 肝切除; 门静脉

核心提要: 肝切除术后肝再生是影响肝功能恢复的重要因素, 多数文献只局限于周围静脉用药促肝细胞再生, 促再生效应有限. 通过门静脉联合灌注肝细胞生长因子和胰岛素显著促进肝切除术后肝再生可能成为高效促肝再生途径.

朱晓雯, 卢五昌, 潘光栋. 胰岛素联合肝细胞生长因子对肝切除术后肝再生的促进作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3607-3611 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3607.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3607

相关报道
近年来, 肝切除术后肝再生促进药物的报道多为周围静脉用药, 且多为单一用药, 促再生效应有限. 肝切除术后经门静脉联合用药具有高效的促进肝再生作用, 门静脉置管可以术中实施, 具有可行性.

0 引言

临床实践中, 常常遇到需要促进肝细胞再生的挑战, 比如极限肝切除术后、急性肝功能衰竭、肝硬化需要行肝切除术等. 但目前尚无有效的促进肝细胞再生的措施, 肝部分切除术后余肝获得更多的门静脉血流灌注和门静脉血流中所携带的营养因子及相关激素, 可能是肝再生的原因[1], 经门静脉补充相关激素和营养因子促肝再生对肝切除术后患者有着更为重要的意义. 胰岛素是肝细胞再生的必要因子, 肝细胞生长因子能促进肝细胞再生. 本研究探讨经门静脉灌注胰岛素和肝细胞生长因子是否能显著促进肝切除术肝再生.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组: ♂新西兰兔120只(由广西医科大学医学动物中心、桂林医学院实验动物中心提供), 体质量接近、健康, 采用复合饲料和水喂养. 随机分为4组, 分别为胰岛素治疗组、肝细胞生长因子组、胰岛素和肝细胞生长因子联合治疗组、空白对照组各30只.

1.2 方法

1.2.1 实验方法: 实验前禁食8 h, 将兔固定在手

表 1　4组动物的资料 (n = 30)

资料	胰岛素组	HGF组	联合组	对照组	P值
体质量(kg)	4.7±0.6	4.7±0.5	4.8±0.8	4.9±0.7	0.06
失血量(mL)	11.2±2.3	12.0±2.5	12.5±2.8	12.4±2.7	0.07
手术时间(min)	27.8±3.6	20.2±3.1	19.7±2.9	20.3±3.0	0.21
切肝质量(g)	26.6±5.5	30.9±6.3	0.6±7.1	30.9±6.9	0.15

术台上, 2.5%硫喷妥钠按照3 mg/kg腹腔内注射麻醉. 剪去腹部手术野长毛, 并用脱毛剂(8%硫化钠)脱毛, 消毒后铺无菌巾. 取上腹正中切口, 显露肝脏, 测量肝脏各叶径线, 以便计算肝脏体积. 切除肝左叶, 称质量, 残端用园针4号线缝扎止血. 各组显露门静脉下段, 切肝后置入介入造影用微导管(强生公司生产)约2 cm, 结扎固定, 并引出体外固定在兔子耳后. 关腹后给予流质饮食, 2 d后恢复正常饮食, 继续饲养.

1.2.2 药物治疗: 各组接受相应药物治疗, 对照组接受生理盐水治疗, 均为经门静脉插管微泵注入, 胰岛素2 U/h, 肝细胞生长因子2 mg/kg, 生理盐水2 mL/h, 连用7 d, 监测血糖在7-8 mmol/L.

1.2.3 动物处理及观察指标测定: 治疗期间每天外周静脉抽血测定炎症细胞因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α). 药物治疗后1 wk, 开始在B超引导下行肝脏断面肝活检, 每1次病理切片观察肝细胞核分裂情况, Proplus-image软件对各组进行比较, 评价肝细胞再生. 药物治疗后1、2 wk检测肝功能, 评价肝功能恢复情况. 术后1、2以及4 wk分别处死每组动物10只, 并立即将肝脏切除, 测量肝脏体积, 计算肝脏再生体积和相对质量, 根据公式计算肝脏再生速度. 肝再生速度 = (治疗后肝脏体积-治疗前肝脏体积)/治疗前肝脏体积×100%.

统计学处理 数据以mean±SD差表示, 采用非配对t检验作统计学分析.

2 结果

2.1 动物模型建立 均能成功建立新西兰兔门静脉置管模型, 无动物死亡.

2.2 相关资料比较 4组相关资料比较如表1. 分别统计了体质量、失血量、手术时间、切除肝脏质量等指标, 各组在体质量、失血量、手术时间、切除肝脏质量等均无统计学差异. 说明各组有可比性.

2.3 肝功能变化比较 各组肝功能变化的比较如表2. 分别统计了各组术前0 d、术后3、7以及14 d的肝功能指标. 术前各组肝功能指标比较无统计学差异, 术后3 d的肝功能指标差别也不大; 术后14 d复查肝功能指标, 胰岛素组和肝细胞生长因子组肝功能指标比较无统计学差异, 联合治疗组较对照组及胰岛素组、肝细胞生长因子组肝功能恢复快(P<0.01), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快(P<0.05).

2.4 残肝再生速度比较 各组残肝再生速度比较如表3和4. 术后残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快(P<0.05), 联合用药组较对照组和单一用药组显著增快(P<0.01).

2.5 术后血清TNF-α、IL-6浓度比较 各组术后血清TNF-α、IL-6浓度比较如表5. TNF-α、IL-6作为肝再生的刺激因子, 实验组TNF-α、IL-6均较对照组升高, 联合用药组较对照组和单一用药组统计学比较有显著性差异, 说明联合用药组的肝再生比较活跃.

3 讨论

肝切除术后残肝体积不足是限制肝肿瘤根治性切除的主要因素, 部分患者失去手术治疗机会. 正常肝脏可以耐受70%的切除量, 合并肝硬化的肝脏只能耐受50%的切除量, 与肝硬化的程度及肝功能储备情况也有关联[2]. 在我国, 原发性肝癌的患者往往合并肝硬化, 肿瘤切除术后残肝量不足时易发生小肝综合征, 导致急性肝功能衰竭.

为了寻求促进肝切除术后肝细胞的再生, 实验室及临床实践中均有探讨, 但成熟的报道不多. 研究[1,3]表明, 肝部分切除术后余肝获得更多的门静脉血流灌注和门静脉血流中所携带的营养因子和相关激素, 可能是肝细胞得以再生的原因. 结扎一侧的门静脉后, 对侧肝脏

创新盘点

经门静脉联合应用高效促肝再生的药物, 具有比周围静脉用药更显著的促再生效应, 对于肝癌患者还可以术后经门静脉化疗, “一管二用”. 门静脉置管术中即可实现, 将门静脉化疗泵的使用赋予更有用的价值.

应用要点
原发性肝癌行肝切除术毕即可完成门静脉植入化疗泵, 术后经门静脉联合灌注肝细胞生长因子和胰岛素, 利用其显著促进肝细胞再生的效应, 促进肝切除术后肝功能恢复. 后期还可以经门静脉泵行门静脉化疗.

表 2　4组肝功能资料 (n = 10)

检测指标	胰岛素组	HGF组	联合组	对照组	H值	P值
术前1 d						
总胆红素	16.5±5.2	11.0±6.5	12.3±5.6	15.3±8.2	224	0.06
谷草转氨酶	26.1±10.2	28.2±13.3	25.6±12.3	28.2±11.8	235.3	0.15
谷丙转氨酶	21.4±8.6	26.1±12.8	32.3±15.6	25.1±12.5	258	0.08
白蛋白	41.2±20.6	38.9±18.9	37.2±18.9	36.4±17.2	0.952	0.09
术后7 d						
总胆红素	21.3±11.2	26.7±12.5	20.6±9.8	18.9±8.8	224	0.07
谷草转氨酶	101.4±52.3	98.6±45.7	58.3±29.4	59.3±28.1	165.3	0.04
谷丙转氨酶	308.7±89.1	97.1±60.0	120.6±52.0	68.4±31.2	165.4	0.04
白蛋白	36.9±11.8	37.1±22.3	32.1±14.5	31.8±16.3	154.8	0.12
术后14 d						
总胆红素	14.0±6.8	18.1±8.9	10.6±4.2	14.2±6.2	154.8	0.02
谷草转氨酶	43.3±20.8	58.9±30.1	40.3±19.8	26.4±12.5	236.4	0.04
谷丙转氨酶	47.8±23.6	59.3±29.1	28.5±14.2	22.3±10.8	118.2	0.03
白蛋白	37.4±19.9	37.1±18.7	36.3±16.8	35.2±16.8	115.4	0.18

HGF: 肝细胞生长因子.

表 3　4组残肝体积变化 (n = 10)

肝脏体积(cm^3)	术后0 d	术后7 d	术后14 d	术后1 mo
胰岛素组	81.6±33.6[a]	90.4±40.3[a]	120.1±56.3[a]	150.2±51.2[a]
HGF组	78.9±38.2[a]	89.3±36.8[a]	109.3±45.8[a]	145.1±45.9[a]
联合组	80.2±35.1[bc]	115.6±50.2[bc]	131.5±62.1[bc]	160.3±72.1[bc]
对照组	75.3±36.8	81.8±38.1	98.4±45.3	130.1±53.4

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组比较; [c]P<0.05 *vs* 联合组(胰岛素组、HGF组). HGF: 肝细胞生长因子.

表 4　各组肝再生速度 (n = 10, %)

肝再生速度	术后7 d	术后14 d	术后1 mo
胰岛素组	10.7[a]	47.1[a]	84.1[a]
HGF组	13.1[a]	38.5[a]	83.9[a]
联合组	44.1[bc]	63.9[bc]	99.8[bc]
对照组	8.6	30.6	72.7

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组比较; [c]P<0.05 *vs* 联合组(胰岛素组、HGF组). HGF: 肝细胞生长因子.

代偿性肥大的原因也是门静脉所供应的激素.

目前有部分药物和激素可以促进肝细胞再生, 包括胰岛素、胰高血糖素、肝细胞生长因子、肝细胞刺激物质、甲强龙、前列腺素E1和某些中药等, 其中以胰岛素和肝细胞生长因子的作用较为肯定. 胰岛素被认为是肝脏的营养因子, 肝部分切除术后经门静脉灌注胰岛素较经周围静脉用药的促肝细胞再生效应更显著. 经门静脉用药能维持较高的胰岛素浓度, 持续灌注的药物浓度较稳定, 促肝细胞再生作用明显, 对血糖影响也小[4,5]. 联合应用肝细胞生长因子和胰岛素是否能更有效促进肝细胞再生, 是本研究的重点. 其他的可能促进肝切除术后肝再生的物质和因子还有VEGF、转化生长因子-β1、IL-10、左旋谷氨酸单钠以及成纤维细胞生长因子15等[6-9], 但在不同的研究有不同的促进肝细胞再说作用, 甚至是负促进作用.

本研究结果显示, 经门静脉灌注胰岛素和肝细胞生长因子能显著促进肝切除术后肝再生, 表现在术后肝功能更快恢复、残肝再生速度更快. 分别测定术后当时、术后1 、2 wk、1 mo的残肝体积, 计算残肝再生速度, 胰岛素组和肝细胞生长因子组均较对照组快(P<0.05), 联合用药组较对照显著增快(P<0.01). 术前各组肝

表 5　各组血清TNF-α、IL-6浓度

项目	分组/时间	1 d	3 d	5 d	7 d
TNF-α	胰岛素组(n = 20)	42.9±20.1[a]	40.4±18.6[a]	31.2±14.8[a]	16.9±6.8[a]
	HGF组(n = 10)	39.3±26.3[a]	41.2±20.4[a]	29.6±16.3[a]	18.3±7.5[a]
	联合组(n = 10)	48.9±20.8[bc]	52.6±26.1[bc]	39.8±22.7[bc]	29.2±12.9[bc]
	对照组(n = 10)	33.0±16.2	32.98±14.8	29.2±13.5	17.9±7.9
IL-6	胰岛素组(n = 10)	62.7±28.6[a]	60.7±29.4[a]	31.8±15.2[a]	26.9±11.5[a]
	HGF组(n = 10)	57.3±257[a]	56.8±25.7[a]	29.6±22.6[a]	27.2±13.1[a]
	联合组(n = 10)	65.2±30.8[bc]	76.4±32.1[bc]	45.5±21.8[bc]	39.8±22.8[bc]
	对照组(n = 10)	44.9±22.1	46.5±22.6	23.4±12.4	16.6±7.2

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组比较; [c]P<0.05 *vs* 联合组(胰岛素组、HGF组). HGF: 肝细胞生长因子; IL-6: 白介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

功能指标比较无统计学差异, 术后3 d的肝功能指标差别也不大; 术后14 d复查肝功能指标, 胰岛素组和肝细胞生长因子组肝功能指标比较无统计学差异, 联合治疗组较对照组肝功能恢复快(P<0.01), 肝细胞生长因子组和胰岛素组较对照组肝功能恢复快(P<0.05). 说明联合用药较单一用药的促肝细胞再生作用显著.

研究报道, 肝切除术后肝再生的启动刺激因子包括等[10,11]. IL-6、TNF-α通过激活不同的转录因子(NF-κB、STAT3等)促进肝细胞的DNA合成, 虽然这些多功能细胞因子并不具有特异性[12,13]. 术后6 h即启动肝细胞再生, 因此早期用药促进肝细胞再生有其理论依据. 本组研究测定的IL-6、TNF-α也反映了相似的结果, 不同组别间术后的浓度比较均有统计学差异.

总之, 经门静脉联合应用促肝细胞再生因子较单一用药和外周血管用药能更明显促进肝切除术后肝再生.

4　参考文献

1 Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002; 89: 1089-1095 [PMID: 12190672]
2 Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54: 289-296 [PMID: 15647196 DOI: 10.1136/gut.2004.046524]
3 张雪峰, 陈宪英, 蒋会勇, 金红旭, 吴国强, 宗修锟, 景在平.肝再生时经门静脉营养对胰岛素和高血糖素的影响. 肠内与肠外营养 2003; 10: 18-20
4 徐明清, 严律南, 李 波, 曾勇, 文天夫, 赵纪春, 王文涛, 杨家印, 马玉奎, 程哲宇, 张中伟. 胰岛素经门静脉灌注促进活体肝移植术后肝再生的临床研究. 中华外科杂志 2009; 47: 821-825
5 蒋鹏, 赵景明, 张忠涛. 门腔分流术后经门静脉输入肝营养因子对肝功能的保护作用. 中华医学杂志 2010; 90: 3440-3448
6 赵闯, 王维, 曹阳, 戴朝六. 外源性白细胞介素-10对梗阻性黄疸大鼠肝再生的作用. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 452-455
7 潘斌杰, 焦作义, 张冬红, 张有成. 血管内皮生长因子和转化生长因子-β1在再生过程中的表达. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 767-770
8 李佳, 彭创. 成纤维细胞生长因子15与肝再生. 医学综述 2014; 20: 1567-1570
9 Vergnes L, Lee JM, Chin RG, Auwerx J, Reue K. Diet1 functions in the FGF15/19 enterohepatic signaling axis to modulate bile acid and lipid levels. *Cell Metab* 2013; 17: 916-928 [PMID: 23747249 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.007]
10 李存占, 张智, 段斐. LED-蓝光对大鼠肝再生TNF-α、IL-6的影响. 医学研究与教育 2013; 30: 20-22
11 陈峰, 王学浩, 华志元, 黄蓬. IL-6和TNF-α在大鼠部分肝移植术后肝再生的作用. 南京医科大学学报(自然科学版) 2007; 27: 1267-1230
12 Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322: 1490-1494 [PMID: 19056973 DOI: 10.1126/science.1161431]
13 Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007; 213: 286-300 [PMID: 17559071 DOI: 10.1002/jcp.21172]

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

同行评价

本文探讨了经门静脉联合灌注胰岛素和肝细胞生长因子促肝细胞再生的效应, 对肝切除术后肝再生的药物和途径提供了更多的选择, 具有一定的现实意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3612

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3612-3617
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁 笑, 刘 虎

背景资料
近年来, 食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率逐年升高, 目前对AEG的分型仍存在争议, 且AEG缺乏独立的TNM分期系统, 学者们对AEG处于深入研究阶段. 本研究立足于临床, 希望借助简单、方便的诊断对AEG的术前评估提供有效方案, 达到有利于患者的效果.

丁柏成, 徐阿曼, 袁笑, 刘虎, 安徽医科大学第四附属医院普外科 安徽省合肥市 230000

徐阿曼, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 安徽医科大学第一附属医院普外科 安徽省合肥市 230000

叶早群, 安徽医科大学第一附属医院超声科 安徽省合肥市 230022

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572350.

作者贡献分布: 丁柏成与徐阿曼对此文所作贡献均等; 此课题由丁柏成、徐阿曼及叶早群设计; 研究过程由叶早群、韩文秀、韦之见、袁笑及刘虎操作完成; 数据分析由丁柏成与陈章明完成; 论文写作由丁柏成与徐阿曼完成.

通讯作者: 徐阿曼, 主任医师, 230000, 安徽省合肥市屯溪路372号, 安徽医科大学第四附属医院普外科.
xuaman166@sina.com

收稿日期: 2016-07-03
修回日期: 2016-07-22
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

Value of transabdominal ultrasoud in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction

Bai-Cheng Ding, A-Man Xu, Zao-Qun Ye, Wen-Xiu Han, Zhi-Jian Wei, Zhang-Ming Chen, Xiao Yuan, Hu Liu

Bai-Cheng Ding, A-Man Xu, Xiao Yuan, Hu Liu, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

A-Man Xu, Wen-Xiu Han, Zhi-Jian Wei, Zhang-Ming Chen, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

Zao-Qun Ye, Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572350.

Correspondence to: A-Man Xu, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 372 Tunxi Road, Hefei 230000, Anhui Province, China. xuaman166@sina.com

Received: 2016-07-03
Revised: 2016-07-22
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To assess the value of transabdominal ultrasound (TUS) in the preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG).

METHODS

A total of 65 patients who underwent TUS and computed tomography (CT) preoperatively and were pathologically diagnosed with AEG after surgery from December 2014 to May 2016 were included in this study. The TUS or CT results were compared with pathological findings.

RESULTS

With regard to Siewert's classification, the diagnostic accuracy of TUS in AEG was 90.8% (85.7% for type Ⅰ and 92.2% for non-type Ⅰ). The accuracy of TUS and CT in T-staging of AEG was 33.8% and 63.1%, respectively, and there was a significant difference between the two diagnostic modalities ($P < 0.05$),

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 危安, 主任医师, 湖南省人民医院超声科

although there was no significant difference in accuracy of N-staging and M-staging between CT and TUS ($P > 0.05$). For those who were preoperatively diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma, there was no significant difference in the accuracy of T-staging of AEG between TUS and CT ($P > 0.05$).

CONCLUSION

TUS is an available tool for the typing of AEG, which is useful for deciding surgical approaches. TUS has high value in preoperative N- and M-staging, and for patients who are preoperatively diagnosed with poorly differentiated adenocarcinoma, both TUS and CT can be used in preoperative TNM-staging.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transabdominal ultrasoud; AEG; Type; TNM staging; Degree of differentiation

Ding BC, Xu AM, Ye ZQ, Han WX, Wei ZJ, Chen ZM, Yuan X, Liu H. Value of transabdominal ultrasoud in preoperative assessment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3612-3617 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3612.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3612

摘要

目的

探究经腹体表超声(transabdominal ultrasoud, TUS)在食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)术前评估的临床应用价值.

方法

2014-12/2016-05接受手术切除的65例经胃镜初诊的AEG患者, 所有研究对象均于术前行TUS和电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查, 结合术后病理进行分析对比.

结果

参照Siewert分型, TUS对AEG临床分型诊断正确率为90.8%, 其中Ⅰ型85.7%, 非Ⅰ型92.2%.TUS及CT对AEG T分期的诊断准确率分别为33.8%、63.1%, 其中T_{1-3} 29.4%、52.9%; T_4 35.4%、66.7%, 两者在T分期诊断中差异有统计学意义($\chi^2 = 10.85$, $P = 0.001$), 但在术前诊断为低分化的腺癌的AEG患者中, TUS与CT在T分期诊断中差异无统计学意义($\chi^2 = 0.26$, $P = 0.61$).TUS及CT对AEG N分期的诊断准确率分别为38.5%、50.8%, 其中N_0 87.5%、91.7%; N^+ 9.8%、26.8%, 两者在N分期诊断中差异无统计学意义($\chi^2 = 0.07$, $P = 0.79$).TUS及CT对AEG M分期的诊断一致.

结论

术前TUS能准确判断AEG的分型, 有助于临床制定手术路径; TUS对AEG的N、M分期有较高的临床应用价值; 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化腺癌时, TUS和CT均可用于术前TNM分期.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经腹体表超声; 食管胃结合部腺癌; 分型; TNM分期; 分化程度

核心提要: 经腹体表超声(transabdominal ultrasoud, TUS)作为廉价、无创、无风险的检查方法可作为食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)临床分型的一种有效补充手段从而对部分病例术前制定出手术路径, 且对N、M分期有较高的临床价值, 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化的腺癌时, TUS诊断术前TNM分期价值与CT相当.

丁柏成, 徐阿曼, 叶早群, 韩文秀, 韦之见, 陈章明, 袁笑, 刘虎. 经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的应用价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3612-3617 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3612.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3612

0 引言

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是有别于食管癌和胃癌的独立疾病, 发病率呈现逐年上升趋势[1-3]. 目前AEG仍以手术治疗为主[4], 术前影像学检查可以对AEG进行分型和TNM分期, 有助于制定手术方案、判断预后. 术前对AEG分型诊断意见尚不统一, 且多使用CT对AEG进行TNM分期诊断[5], 但CT在患者胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者的诊断上有局限性[6]. AEG位于食管和胃交界的特殊相对固定部位, 经腹体表超声(transabdominal ultrasoud, TUS)诊断时受胃内气体影响较小, 并具有廉价、快速、非侵入性、安全等优势. 本研究以

研发前沿

临床对AEG的术前评估常用CT. 本研究从AEG的分型, 分期和分化三方面介绍经腹体表超声(transabdominal ultrasoud, TUS)对AEG进行术前评估, 希望可以弥补CT的不足之处, 使两者可以共同应用于临床.

创新盘点
既往鲜有报道TUS和CT对AEG术前TNM分期的比较, 另外TUS对AEG的诊断价值也少有研究. 本研究系统介绍了TUS在AEG术前评估中的应用价值.

表 1 患者临床基本特征

临床特征	Ⅰ型(*n* = 14)	Ⅱ型(*n* = 35)	Ⅲ型(*n* = 16)	*P*值
男/女	9/5	27/8	13/3	-
年龄(岁)	68±8	65±6	61±10	0.032
CEA(ng/mL)	3.5(1.9, 8.1)	3.4(1.8, 8.2)	4.1(1.5, 24.0)	0.917
CA199(U/mL)	7.83(4.43, 23.66)	9.45(3.92, 21.36)	16.68(6.93, 22.98)	0.431
胸骨下角(°)	77±13	80±12	82±12	0.557
手术方式[*n*(%)]				
食管次全切除术	7(50)	0	0	-
全胃+远端食管切除术	2(14)	27(77)	14(88)	-
近端胃+远端食管切除术	5(36)	8(23)	2(13)	-
经胸手术	11(79)	0	0	-
胸腹联合手术	3(21)	2(6)	0	-
经腹手术	0	33(94)	16(100)	-

术后病理为金标准, 分析TUS和CT对AEG的术前诊断, 探讨TUS在AEG术前评估的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-12/2016-05安徽医科大学第一附属医院AEG患者102例, 纳入标准: (1)胃镜活检病理初诊为AEG; (2)拟行根治性切除或姑息性切除手术; (3)无CT检查禁忌证(如目前患有甲状腺功能亢进或重症肌无力; 曾有对含碘对比剂过敏的病史; 妊娠等); (4)肾功能正常(肾小球滤过率≥30 mL/min). 排除标准: (1)术后病理证实非AEG; (2)术前未同时行TUS及CT; (3)术前行化、放疗. 剔除无效数据后, 余65例纳入研究. 其中男49例, 女16例, 年龄35-80岁, 平均65岁±8岁. 患者术前均签署知情同意书, 术后均有病理证实. 日本东芝Sario超声诊断仪, 凸阵探头, 频率3.0-5.0 MHz; 德国西门子Siemens Sensation 64层螺旋CT机, 扫描参数: 200 mAs, 120 kv, 层厚0.625 mm.

1.2 方法 TUS扫描前受检者禁食、水12 h并经排便后检查, 先观察空腹腹腔有无腹腔淋巴结肿大及周围脏器转移情况, 然后饮水500-800 mL检查胃部, 发现肿瘤后, 观察肿瘤形态、大小、内部血流分布, 病灶处胃壁厚度、浸润深度等[7]; CT检查时所有病例检查前空腹8 h, 扫描前10 min肌注盐酸山良菪碱20 mg, 饮水800-1000 mL, 先平扫, 然后注射对比剂碘海醇80 mL扫描. 分型根据肿瘤的解剖位置进行Siewert分型[8]; 临床TNM分期根据1987年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)公布的胃癌TNM分期法[9]; 术后病理TNM分期采用2010年美国癌症联合委员会及UICC共同颁布的胃癌TNM分期(第七版)[10].

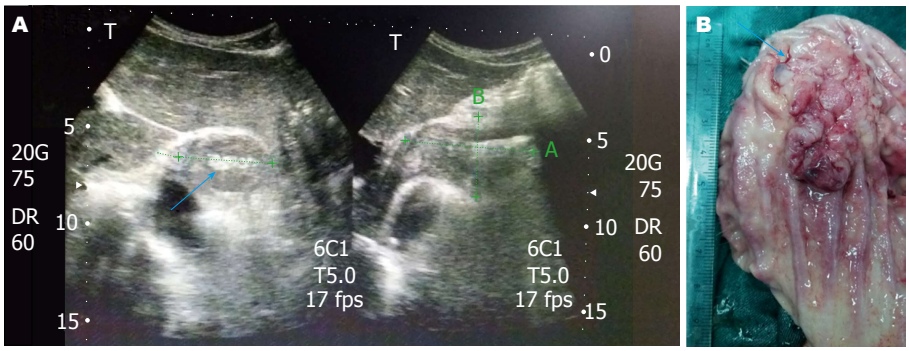
统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件, 连续型变量采用Kolmogorov-Smirnov正态性检验. 定性资料多组间比较采用配对样本χ^2检验, 配对资料的差值分析采用Wilcoxon符号秩和检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者临床基本特征 AEG各型的临床基本特征如. 65例AEG患者, 参照Siewert分型, Ⅰ型14例(21.6%), Ⅱ型35例(53.8%), Ⅲ型16例(24.6%). 在手术方式的选择上, Ⅰ型多采用食管次全切除术和近端胃切除术+远端食管切除术, Ⅱ型和Ⅲ型多采用全胃切除+远端食管切除术. Ⅰ型AEG手术入路主要经胸, Ⅱ型和Ⅲ型多经腹(表1).

2.2 TUS对AEG分型的诊断价值 TUS对AEG患者分型诊断的总正确率为90.8%, Ⅰ型诊断正确率为85.7%, 非Ⅰ型诊断正确率为92.2%. 其中2例Ⅰ型误诊为非Ⅰ型, 4例非Ⅰ型误诊为Ⅰ型(表2). 图1展示了TUS诊断AEG分型且和术后标本进行比较.

2.3 TUS及CT检查TNM分期正确率的比较 TUS对AEG T分期的诊断准确率为33.8%; CT对AEG T分期诊断准确率为63.1%, 两者在T分期诊断中差异有统计学意义(P<0.05). TUS对AEG N分期的诊断准确率为38.5%; CT对AEG N分期的诊断准确率为50.8%, 两者在N分期诊断中差异无统计学意义. TUS及CT对AEG M



应用要点
CT在患者胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者的诊断上有局限性, TUS弥补了这些不足, 且对于分化程度差的AEG诊断TNM分期与CT相当.

图 1　TUS术前诊断AEG和术后标本. A: TUS术前诊断AEG; B: 术后标本. 箭头指向处为贲门. AEG: 食管胃结合部腺癌; TUS: 经腹体表超声.

表 2　TUS诊断临床分型与病理结果对照

病理分型	*n*	TUS		正确率(%)
		Ⅰ型	非Ⅰ型	
Ⅰ型	14	12	2	85.7
非Ⅰ型	51	4	47	92.2
合计	65	16	49	90.8

TUS: 经腹体表超声.

分期的诊断准确率均为98.5%(表3, 4).

2.4 不同分化程度的肿瘤T分期中TUS及CT检查准确性比较　65例AEG患者, 其中8例高级别上皮内瘤变, 24例中分化腺癌, 26例低分化腺癌, 2例差分化腺癌, 4例中分化腺癌伴部分黏液腺癌, 1例印戒细胞癌. 表4提示术前进行TUS及CT检查在低分化组腺癌(低分化腺癌、差分化腺癌、印戒细胞癌)患者的T分期诊断上差异无统计意义, 在非低分化组腺癌(高级别上皮内瘤变、中分化腺癌)当中差异有统计学意义(P<0.05).

3 讨论

近年来, AEG的发病率以每年5%-10%增长速度逐年升高, AEG的治疗仍然是以手术为主的综合治疗, 预后也与肿瘤大小、TNM分期密切相关. 因此, 术前准确的了解肿瘤分型、大小、浸润深度、局部淋巴结转移和远处转移情况对于指导手术和评估预后具有重大意义. 目前多采用CT行术前评估, 但TUS作为廉价、快速、非侵入性、安全的诊断方法, 可以补充CT在胃肠道内残存钡剂、碘过敏以及危重患者诊断上的局限性.

AEG的分型还存在争议[11-13], 本研究采用Siewert分型. TUS在诊断AEG分型时, 患者取仰卧位或头低脚高位加压腹部动态观察肿瘤, 凸阵探头探查垂直于剑突水平或斜向下(凸阵探头与前正中线向下水平呈钝角)可见肿瘤上缘时, 定义为Ⅱ型、Ⅲ型(非Ⅰ型); 凸阵探头在剑突水平斜向上(凸阵探头与前正中线向下水平呈锐角)观察到肿瘤上缘, 则定义为Ⅰ型. 本研究2例Ⅰ型误诊为非Ⅰ型当中, 胸骨下角为90°、86°; 4例非Ⅰ型误诊为Ⅰ型当中, 胸骨下角为70°、70°、75°以及68°. 分析原因可能是胸骨下角越大, 食管胃交界部(esophagogastric junction, EGJ)偏离了剑突水平越往下, 导致误差, 反之亦然. 另外, TUS观察到AEG肿瘤上缘与右侧膈肌位置关系: 如肿瘤上缘在右侧膈肌上方, 则指导术者可能需经胸手术, 如肿瘤上缘在右侧膈肌下方, 则术者应综合考虑各种因素决定手术方式[14-18].

肿瘤是否侵犯浆膜层直接影响患者术后五年生存率, 故将T_1、T_2、T_3纳入一组研究, 表3、4比较提示CT在T分期诊断的正确率高于TUS, TUS对T分期的总体诊断正确率为33.8%, 较张艳华等[19]的研究略低, 原因可能为超声在T分期的诊断中仍然存在着过深或者过浅的现象, 过深判断因癌肿周围炎症水肿和疤痕形成所致; 过浅可能与病变侵犯程度、病变部位、扫查的切面有关. 廖盛日等[20]研究也表明: TUS在对胃壁浸润深度的判断中, T_1的符合率最低, 而对T_2、T_3、T_4的总符合率较高. 另外, 淋巴结的诊断决定着手术清扫范围[14,21-23], TUS和CT的正确率分别为38.5%、50.8%, 差异无统计学意义.两种检查方法对M分期的诊断正确率均较高.

肿瘤分化程度越差, 浸润程度越深, 伴随

名词解释

食管胃结合部腺癌(AEG): 介于贲门齿状线上下5 cm的肿瘤; Siewert分型: 是单纯基于肿瘤中心的解剖位置, 该肿瘤中心可以应用纵向胃黏膜皱襞的近端作为镜下贲门(零点)的有效参考来确定. 远端食管腺癌(>1到+5 cm)是指起源于专门的肠化生区域(Barrett食管)的肿瘤, 被归类为Ⅰ型; Ⅱ型肿瘤是指直接起源于胃食管交界部的贲门癌(+1到-2 cm); Ⅲ型肿瘤(-2到-5 cm)是指贲门下胃癌从下方侵犯到食管胃交界部或远端食管.

表 3 AEG术前TUS及CT检查TNM分期正确率 [*n*(%)]

分组	T分期			N分期			M分期	
	$T_{总}$	T_{1-3}	T_4	$N_{总}$	N_0	N_+	M_0	M_1
病理	65	17	48	65	24	41	63	2
TUS	22(33.8)	5(29.4)	17(35.4)	25(38.5)	21(87.5)	4(9.8)	63(100)	1(50)
CT	41(63.1)	9(52.9)	32(66.7)	33(50.8)	22(91.7)	11(26.8)	63(100)	1(50)

AEG: 食管胃结合部腺癌; CT: 电子计算机断层扫描; TUS: 经腹体表超声.

表 4 不同分化程度的腺癌TUS及CT检查诊断T分期差异性比较

分化程度	TUS	CT		合计	χ^2值	*P*值
		T_{1-3}	T_4			
低分化	T_{1-3}	7	12	19	0.26	>0.05
	T_4	2	8	10		
	合计	9	20	29		
非低分化	T_{1-3}	20	5	25	13.02	<0.05
	T_4	1	10	11		
	合计	21	15	36		
低分化+非低分化	T_{1-3}	27	17	44	10.85	<0.05
	T_4	3	18	21		
	合计	30	35	65		

TUS: 经腹体表超声; CT: 电子计算机断层扫描.

着预后也越差[23]. 其机理可能是肿瘤分化程度差, 缺乏细胞连接, 一般不形成腺管, 癌细胞广泛和弥散地浸润胃壁各层. 本组资料将患者按照胃镜病理分为低分化腺癌组和非低分化腺癌组, 在非低分化腺癌组, CT在T分期的诊断正确率要高于TUS. 而在低分化的腺癌组, TUS及CT在T分期诊断中差异无统计学意义, 提示此时TUS和CT均可以进行T分期检查.

TUS对AEG术前评估是具有局限性的. 首先, 本研究是一个小样本量的研究; 其次, 本研究的超声由2名高年资副主任医师进行TNM分期, 存在一定主观性差异.

总之, TUS作为廉价, 无创, 无风险的检查方法可作为AEG临床分型的一种有效补充手段从而对部分病例术前制定出手术路径, 且对N、M分期有较高的临床价值, 当AEG患者术前胃镜初诊为低分化的腺癌时, TUS诊断术前TNM分期价值与CT相当.

4 参考文献

1 Yamashita H, Seto Y. [Optimal surgical approach for esophagogastric junction carcinoma]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2015; 116: 40-44 [PMID: 25842812]

2 Sehdev A, Catenacci DV. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging. *Discov Med* 2013; 16: 103-111 [PMID: 23998446]

3 Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 3-9 [PMID: 23207041 DOI: 10.1016/j.semradonc.2012.09.008]

4 Lerut T, Decker G, Coosemans W, De Leyn P, Decaluwé H, Nafteux P, Van Raemdonck D. Quality indicators of surgery for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Recent Results Cancer Res* 2010; 182: 127-142 [PMID: 20676877 DOI: 10.1007/978-3-540-70579-6_11]

5 Kim JW, Shin SS, Heo SH, Choi YD, Lim HS, Park YK, Park CH, Jeong YY, Kang HK. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual. *Eur Radiol* 2012; 22: 654-662 [PMID: 21965037 DOI: 10.1007/s00330-011-2283-3]

6 Rossi C, Reginelli A, D'Amora M, Di Grezia G, Mandato Y, D'Andrea A, Brunese L, Grassi R, Rotondi A. Safety profile and protocol prevention of adverse reactions to uroangiographic contrast media in diagnostic imaging. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28: 155-165 [PMID: 24750802]

7 王会宝, 刘百灵. 自然或空腹状态下胃的显示方法及其常见病变的超声表现. 中国现代医生 2010; 48: 72-73

8 Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457-1459 [PMID: 9823902 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x]

9 吴在德, 吴肇汉, 郑树, 安洪, 汪建平. 外科学. 第7版. 人民卫生出版社, 2008: 439

10 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]

11 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, Das P, Denlinger C, Fanta P, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Jasperson K, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Poultsides GA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Washington MK, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 194-227 [PMID: 25691612]

12 Suh YS, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim YT, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 2012; 255: 908-915 [PMID: 22504190 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824beb95]

13 Kim HI, Cheong JH, Song KJ, An JY, Hyung WJ, Noh SH, Kim CB. Staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: comparison of AJCC 6th and 7th gastric and 7th esophageal staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2713-2720 [PMID: 23456315 DOI: 10.1245/s10434-013-2898-5]

14 Huang L, Xu AM. Adenocarcinoma of esophagogastric junction: controversial classification, surgical management, and clinicopathology. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 226-230 [PMID: 25035645 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.06.14]

15 Xiao JW, Liu ZL, Ye PC, Luo YJ, Fu ZM, Zou Q, Wei SJ. Clinical comparison of antrum-preserving double tract reconstruction vs roux-en-Y reconstruction after gastrectomy for Siewert types II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9999-10007 [PMID: 26379405 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9999]

16 Nai C, Liu Z, Lian X, Liu S, Guo M, Xiao S, Liu J, Yang X, Zhang H. [Survival rate of proximal and total gastrectomy in treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma (Siewert II(Types)]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2016; 19: 195-199 [PMID: 26831885]

17 Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Daiko H, Nishimura M, Katsumata K, Sugiyama Y, Kinoshita T. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 677-683 [PMID: 21822549 DOI: 10.1245/s10434-011-1983-x]

18 Wang W, Chen XL, Zhao SY, Xu YH, Zhang WH, Liu K, Chen XZ, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Prognostic significance of preoperative serum CA125, CA19-9 and CEA in gastric carcinoma. *Oncotarget* 2016 Apr 16. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27097114 DOI: 10.18632/oncotarget.8770]

19 张艳华, 郭存丽, 顾秀娟, 潘丽霞. 体表超声判定胃癌生物学行为的意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2098-2101

20 廖盛日, 陈敏华, 霍苓, 严昆, 张晖, 张琳. 体表超声对胃癌浸润深度的判断. 中国超声医学杂志 2003; 19: 601-605

21 Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, Shigaki H, Yamaguchi T. Thoracic lymph node involvement in adenocarcinoma of the esophagogastric junction and lower esophageal squamous cell carcinoma relative to the location of the proximal end of the tumor. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1596-1601 [PMID: 24531703 DOI: 10.1245/s10434-014-3548-2]

22 Turkington RC, Parkes E, Kennedy RD, Eatock MM, Harrison C, McCloskey P, Purcell C. Clinical tumor staging of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1088 [PMID: 25646194 DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2402]

23 Zhang WH, Chen XZ, Liu K, Anil K, Yang K, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Comparison of the clinicopathological characteristics and the survival outcomes between the Siewert type II/III adenocarcinomas. *Med Oncol* 2014; 31: 116 [PMID: 25023054 DOI: 10.1007/s12032-014-0116-3]

同行评价

本文探讨了经腹体表超声对食管胃结合部腺癌术前评估的价值, 选题新型, 具有一定的临床价值.

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3618

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3618-3621
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效

耿光庆

耿光庆, 青海省中医院皮肤科 青海省西宁市 810000

耿光庆, 主治医师, 主要从事皮肤病学方面工作.

作者贡献分布: 本文由耿光庆独立完成.

通讯作者: 耿光庆, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城中区七一路338号, 青海省中医院皮肤科. 2849289005@qq.com
电话: 0971-8456222

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-23
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

背景资料
系统性红斑狼疮在临床中属于常见的免疫性系统疾病, 经常会因为疾病的发展而累及其他脏器官功能的损害, 尤其肝功能损害相对比较严重. 因此, 临床中加强对系统性红斑狼疮肝损害的临床治疗在临床中具有重要的意义.

Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus

Guang-Qing Geng

Guang-Qing Geng, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Guang-Qing Geng, Attending Physician, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xining 810000, Qinghai Province, China. 849289005@qq.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-23
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony (TGP) for treatment of liver injury associated with systemic lupus erythematosus.

METHODS

Ninety-two systemic lupus erythematosus patients with liver injury treated at our hospital from June 2013 to June 2015 were included and randomly divided into either a study group or a control group, with 46 cases in each group. The control group received conventional prednisone acetate therapy, and the study group received TGP and prednisone acetate. The efficacy, liver function status and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the study group than in the control group (93.5% *vs* 73.9%, $P < 0.05$). After treatment, serum ALT, γ-GT and AST were significantly lower in the study group than in the control group (31.7 ± 7.4 *vs* 62.4 ± 10.5; 21.7 ± 4.8 *vs* 35.7 ± 5.8; 88.4 ± 9.1 *vs* 121.6 ± 10.7, $P < 0.05$). The incidence of adverse events was significantly lower in the study group than in the control group (8.7% *vs* 23.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with conventional glucocorticoid therapy, oral prednisone acetate combined with TGP has better curative effect, can significantly improve liver function and is associated with fewer adverse reactions in patients with liver injury associated with systemic lupus erythematosus.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng

同行评议者
张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科; 程明亮, 教授, 博士生导师, 贵州医科大学附属医院感染科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Systemic lupus erythematosus; Liver injury; Glucocorticoids; Total glucosides of peony; Efficacy

Geng GQ. Clinical curative effects of oral prednisone acetate combined with total glucosides of peony for liver injury associated with systemic lupus erythematosus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3618-3621 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3618.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3618

摘要

目的

探讨白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗系统性红斑狼疮肝损害的临床疗效, 为提高该病治疗效果提供参考.

方法

收集医院2013-06/2015-06 92例系统性红斑狼疮肝损害患者作为研究对象, 依据随机对照组表法分为联合组与对照组, 各46例. 对照组给予常规糖皮质激素治疗, 联合组给予白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗, 观察两组患者治疗总有效率、肝功能改善状况以及不良反应.

结果

联合组总有效率高于对照组(93.5% *vs* 73.9%), 差异有统计学意义(P<0.05). 治疗后联合组ALT、γ-GT、AST均明显的低于对照组, (31.7±7.4 *vs* 62.4±10.5)、(21.7±4.8 *vs* 35.7±5.8)、(88.4±9.1 *vs* 121.6±10.7), 组间差异有统计学意义(P<0.05). 联合组治疗不良反应发生率明显的低于对照组(8.7% *vs* 23.9%), 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

系统性红斑狼疮肝损害患者在常规糖皮质激素治疗上加用白芍总苷片治疗效果明显, 显著改善患者肝功能, 且不良反应少, 安全性高, 值得应用推广.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 系统性红斑狼疮; 肝损害; 糖皮质激素; 白芍总苷片; 疗效

核心提要: 系统性红斑狼疮肝损害在临床中具有较高的发病率, 临床中应用白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果显著, 不仅可以改善其肝功能, 还可以降低治疗中的不良反应, 用药安全性高, 值得临床中应用.

耿光庆. 口服醋酸泼尼松片联合给药治疗SLE肝损害的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3618-3621 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3618.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3618

0 引言

系统性红斑狼疮是临床中常见的免疫系统疾病之一, 在临床中具有较高的发病率, 且女性多于男性. 患者常常表现为自身免疫功能异常, 常常会累及皮肤和内脏以及结缔组织等器官组织, 而多数患者合并肝损伤的情况, 表现为肝脏功能异常, 加重病情恶化[1,2]. 临床中常常采取糖皮质激素药物进行抑制患者自身免疫反应, 但是治疗中不良反应相当比较明显, 导致整体效果并不是很理想. 因此, 本次研究拟定白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗系统性红斑狼疮肝损害的临床疗效, 具体分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 临床资料收集2013-06/2015-06 92例系统性红斑狼疮肝损害患者, 符合美国风湿病协会(American Rheumatism Association, ARA)制定的系统性红斑狼疮肝损害诊断标准, 且均经过医院伦理委员会批准同意, 将其按照随机数字表法分为联合与对照两组, 各46例. 性别、年龄和病程时间以及系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)分级等方面两组数据比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性(表1). 纳入标准: (1)符合临床中系统性红斑狼疮的诊断标准, 且伴有肝损害; (2)患者病毒肝炎标志检查为阴性; (3)患者知情同意, 愿意参加此次研究. 排除标准: (1)伴有严重的心肝肾等器官疾病; (2)出现精神功能障碍患者; (3)伴有其他的风湿性疾病; (4)妊娠期与哺乳期女性患者; (5)出现对此次研究实验中药物过敏的患者; (6)不同意此次临床研究. 口服醋酸泼尼松片(生产批号: 20100930, 生产单位: 江苏鹏鹞药业有限公司); 甘草酸二铵注射液(生产批号: 20100805, 生产单位: 浙江普洛康裕天然药物有限公司); 白芍总苷片(生产批号: 20050518, 生产单位: 宁波立华制药有限公司).

研发前沿
系统性红斑狼疮肝损害一直以来是临床医师们关注的重要问题, 加强对该病的治疗对提高患者生活质量有着显著的优越性. 但是, 长期使用糖皮质激素治疗会导致不良反应的发生, 如何提高该病的治疗效果是临床中急需解决的问题.

相关报道
系统性红斑狼疮肝损害的治疗在临床中已经相关的报道, 多数研究治疗中以糖皮质激素药物进行治疗, 但是总体效果并不是很理想. 本次研究中对白芍总苷片与糖皮质激素联合用药效果进行探讨, 旨在更好的了解其临床治疗效果及作用.

创新盘点
本文研究对白芍总苷片与糖皮质激素药物联合治疗方案进行探讨，重点分析其在系统性红斑狼疮肝损害治疗中的应用优越性，从主客观指标进行分析，从而了解白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗的效果，对该病治疗有较好的作用.

应用要点
本研究在临床中的实际应用价值相对比较高，且对系统性红斑狼疮肝损害的治疗有较好的指导作用. 同时，白芍总苷片与糖皮质激素联合用药方案在临床中的应用具有可行性，且更值得未来临床大范围的使用.

表 1　联合组与对照组患者临床资料对比

项目	联合组	对照组	χ^2/t值	P值
性别(男/女)	16/30	14/32	0.308	>0.05
年龄(岁)	34.6±4.6	35.1±4.1	0.128	>0.05
病程(年)	2.4±0.4	2.5±0.3	0.547	>0.05
SLEDAI分级			0.216	>0.05
轻度	16	15		
中度	20	22		
重度	10	9		

表 2　联合组与对照组临床治疗总有效率对比 (n = 46)

治疗效果	联合组	对照组	χ^2值	P值
痊愈	24	16		
显效	8	10		
有效	8	8		
无效	3	12		
总有效率[n(%)]	43(93.5)	34(73.9)	5.371	<0.05

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均给予糖皮质激素治疗，口服醋酸泼尼松片，15.0 mg/次，3次/d. 待患者病情稳定之后调整剂量为30.0-40.0 mg/d，静脉滴注150.0 mg甘草酸二铵注射液+10.0%葡萄糖注射液250.0 mL，1次/d，连续治疗3 mo. 联合组在此基础上口服白芍总苷片，0.6 g/次，2次/d，连续治疗3 mo[3].

1.2.2 观察指标: (1)临床治疗总有效率[依据《中药新药临床研究指导原则》(试行)中疗效标准进行评估[4]，将其分为4个等级: 痊愈: 治疗后临床症状与体征均消失，且肝功能指标检查也达到标准范围; 显效: 治疗后临床症状与体征均明显的改善，肝功能指标检查也基本达到标准范围; 有效: 治疗后临床症状与体征有所改善，肝功能指标检查也逐渐趋于标准; 无效: 治疗后临床症状与体征未见改善，肝功能指标检查也未见改善，甚至加重. 临床治疗总有效率为痊愈、显效和有效比例之和]; (2)治疗前后肝功能变化，包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl trans peptidase, γ-GT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)，主要采取酶速率法-IFCC法进行测定[5]，做好详细的记录; (3)不良反应.

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理，用mean±SD表示，t检验，计数资料(%)表示，χ^2检验，P<0.05差异有统计学意义.

表 3　联合与对照两组患者治疗前后肝功能指标变化对比 (n = 46, mean ± SD)

时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ-GT(U/L)
联合组			
治疗前	254.5±32.7	55.2±7.4	208.6±28.5
治疗后	31.7±7.4[a]	21.7±4.8[a]	88.4±9.1[a]
对照组			
治疗前	255.6±35.1	54.1±8.3	214.5±27.9
治疗后	62.4±10.5[ac]	35.7±5.8[ac]	121.6±10.7[ac]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [c]P<0.05 *vs* 联合组. ALT: 谷丙转氨酶; γ-GT: γ-谷氨酰转肽酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶.

表 4　联合与对照两组患者治疗不良反应发生率对比 (n = 46)

分组	血压升高	血糖升高	低血钾	消化道溃疡	发生率[n(%)]
联合组	2	1	1	0	4(8.7)
对照组	4	3	2	2	11(23.9)
χ^2值					4.805
P值					<0.05

2 结果

2.1 两组临床治疗总有效率对比 联合组患者总有效率显著高于对照组(93.5% *vs* 73.9%)，组间数据差异有统计学意义(P<0.05，表2).

2.2 两组治疗前后肝功能指标变化 治疗前联合与对照两组肝功能指标对比无统计学意义(P>0.05); 治疗后两组患者肝功能指标ALT、γ-GT、AST均较治疗前明显的改善，组间差异有统计学意义(P<0.05，表3).

2.3 两组患者治疗中不良反应观察 联合组治疗不良反应发生率显著低于对照组的(8.7% *vs* 23.9%)，组间数据差异有统计学意义(P<0.05，表4).

3 讨论

系统性红斑狼疮在临床中具有较高的发病率，对患者的身体健康具有重要的影响. 该病经常会累及肝脏损害，加强对该病的治疗在临床中具有重要的意义[6]. 系统性红斑狼疮在中医中属于“阴阳毒”和“日晒疮”病症，主要是由于先天禀赋不足和精血不足以及肝肾阴亏所导致的，加之情志内伤和劳倦过度引

起血脉不通和皮肤受损, 逐渐累及关节和筋骨以及脏腑而引发该病[7-9]. 临床研究[10]中认为, 以提高机体免疫和改善肝功能为主. 临床中常常给予糖皮质激素药物进行治疗, 但是这种治疗药物会随着患者用药时间的增加, 从而引起不同程度的不良反应, 影响整体治疗效果. 临床研究[11]显示, 糖皮质激素的长期使用会引起口干和盗汗以及潮热等不良反应. 经过此次的临床研究也显示, 临床中对于系统性红斑狼疮合并肝损害患者给予白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果明显的优于单一糖皮质激素治疗效果. 数据显示, 联合组患者的临床治疗总有效率达到93.5%, 显著优于对照组的73.9%. 进一步说明, 联合用药方案在该病治疗的优越性, 二者协同作用加强. 白芍总苷片在系统性红斑狼疮合并肝损害治疗中的作用. 其中, 白芍总苷片的主要成分为白芍总苷, 这种药物具有较强的补血养血和通络止痛以及柔肝的作用, 尤其在自身免疫性疾病和风湿类疾病以及肝硬化等疾病中的应用相对比较广泛[12]. 研究[13,14]显示, 白芍总苷在免疫细胞增殖与分泌的过程中发挥着重要的作用, 可以较好的改善系统性红斑狼疮患者的临床症状, 从而提高临床疗效. 临床数据还显示, 联合组患者治疗后肝功能改善程度优于对照组, 且不良反应也相对比较低. 进一步说明, 白芍总苷片联合糖皮质激素可以有效地改善患者肝功能状况, 并通过调节肝脏功能, 减轻其损害, 并促进坏死肝细胞的修复作用, 大大提高患者临床疗效, 降低糖皮质激素治疗中的不良反应, 提高临床用药安全. 临床中相关研究[15]也显示, 白芍总苷片联合糖皮质激素在系统性红斑狼疮肝损害中的应用优越性, 提高患者用药安全性.

总之, 临床中对于系统性红斑狼疮肝损害患者应用白芍总苷片与糖皮质激素联合治疗效果显著, 改善其肝功能, 且不良反应少, 临床用药安全, 值得临床中应用推广.

4 参考文献

1 李青, 李雪, 张欣. 系统性红斑狼疮消化系统受累临床特点分析. 中国现代医学杂志 2015; 25: 80-82
2 王立, 杨云娇, 张烜, 永哲, 张奉春. 原发性胆汁性肝硬化合并系统性红斑狼疮的临床特点. 中华临床免疫和变态反应杂志 2013; 7: 36-40
3 刘笑芬, 孔耀中, 叶佩仪. 系统性红斑狼疮性肝损害临床分析. 中国实用医药 2013; 8: 127
4 万琦兵, 杨惠琴. 白芍总苷联合甲强龙片治疗系统性红斑狼疮肝损害62例. 中西医结合肝病杂志 2009; 19: 181-182
5 姚月蓉, 王晗敏, 黄洁, 朱炜敏, 赵婕. 中西药联合治疗系统性红斑狼疮并发双眼重度干眼1例体会. 中国中医眼科杂志 2014; 24: 396-397
6 张洪峰, 肖卫国, 侯平. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床研究. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 476-479
7 磨红, 陈雅迪. 白芍总苷治疗并发血白细胞减少系统性红斑狼疮患者的临床研究. 中国中西医结合急救杂志 2014; 21: 104-107
8 赵明, 梁功平, 罗双艳, 陆前进. 白芍总苷对系统性红斑狼疮CD4+ T细胞ITGAL基因表达和启动子甲基化修饰的影响. 中南大学学报(医学版) 2012; 37: 463-468
9 王丹, 王上上. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的疗效及对CD11 a表达的影响. 中国麻风皮肤病杂志 2015; 31: 659-661
10 钟益萍, 米向斌, 张苑, 张堂德, 孙乐栋. 白芍总苷辅助治疗系统性红斑狼疮的Meta分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 10186-10191
11 王健, 刘国强, 王信, 陈琳洁, 李志军. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者外周血B细胞内TLR9表达的影响. 医药导报 2015; 34: 589-593
12 徐芳. 环磷酰胺结合白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果研究. 陕西医学杂志 2015; 44: 1081-1082
13 钟益萍, 米向斌, 张堂德, 孙乐栋. 白芍总苷辅助治疗SLE对患者外周血CD4+CD25+T细胞表达的影响. 重庆医学 2014; 43: 4311-4313
14 王振杰, 王菁, 刘丽萍. 白芍总苷治疗系统性红斑狼疮的临床效果分析. 浙江临床医学 2013; 15: 369-371
15 Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, Daniel L, Vuiblet V, Bardin N, Bertin D, Terrier B, Amoura Z, Andrés E, Rondeau E, Hamidou M, Pennaforte JL, Halfon P, Daugas E, Dussol B, Puéchal X, Kaplanski G, Jourde-Chiche N. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3748 [PMID: 27258503 DOI: 10.1097/MD.0000000000003748]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

名词解释

系统性红斑性狼疮是一种机转类似风湿性关节炎的发炎性疾病, 是因人体之免疫系统失调导致人体自己形成抗体来对抗自己的器官或组织;
肝损害: 指在肾损害的同时由于各种致病因素所致的肝细胞变性坏死引起肝功能异常.

同行评价

本文观点鲜明、可行性强, 具有较好的指导作用. 同时, 文章的摘要清晰, 目的明确, 方法可行, 结果真实可信, 结论正确, 值得临床中应用推广.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3622

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3622-3628
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳

吴萍, 俞汀, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

吴萍, 盛红艳, 南京市青龙山精神病院 江苏省南京市 210029

吴萍, 主治医师, 主要从事慢性便秘的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由吴萍与林琳设计; 研究过程、数据分析由吴萍与俞汀操作完成; 本论文写作吴萍与盛红艳完成.

通讯作者: 林琳, 教授, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科. lin9100@aliyun.com
电话: 025-68136255

收稿日期: 2016-06-15
修回日期: 2016-07-14
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-08-28

背景资料
功能性便秘(functional constipation, FC)患者多伴有排便次数减少, 粪便干硬, 排便困难及腹痛、腹胀等腹部症状. 研究表明, FC患者不仅存在结肠动力障碍, 还可能伴有上消化道动力异常. 小肠动力异常可诱发小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO). SIBO是指小肠内细菌数量增加和/或结肠型细菌移位引起的小肠内厌氧菌过度生长, 可导致营养吸收不良、腹胀、腹痛等症状.

同行评议者
张宏, 教授, 中国医科大学附属盛京医院外科

Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation

Ping Wu, Ting Yu, Hong-Yan Sheng, Lin Lin

Ping Wu, Ting Yu, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Ping Wu, Hong-Yan Sheng, Qinglongshan Mental Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Lin Lin, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@aliyun.com

Received: 2016-06-15
Revised: 2016-07-14
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To explore the association between upper and lower gastrointestinal (GI) motility, as well as that between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and abdominal symptoms in patients with functional constipation (FC).

METHODS

Consecutive patients with FC who met Rome III criteria were enrolled. The symptoms of constipation were assessed by the patient assessment of constipation symptom (PAC-SYM) questionnaire. All subjects underwent lactulose hydrogen breath test (LHBT) and colonic transit test. The association between delayed colonic transit time (CTT) and delayed orocecal transit time (OCTT), as well as that between delayed OCTT and SIBO were investigated. Abdominal symptom scores were compared between the SIBO positive and negative groups.

RESULTS

Forty-five patients were enrolled. Twenty-five patients had delayed CTT and 19 had delayed OCTT. The SIBO positive rate in FC patients was 44.4%. The frequency of delayed OCTT was significantly higher in the delayed CTT group than in the normal CTT group (P = 0.036). The delayed OCTT group rated more occurrence of SIBO (P < 0.001). There was a significant difference in bloating symptom score between the SIBO positive and negative groups (P = 0.043).

CONCLUSION

FC patients may also have upper GI dysmotility.

SIBO may be associated with delayed OCTT and may aggravate the bloating symptom in FC patients.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Functional constipation; Colonic transit time; Orocecal transit time; Small intestinal bacterial overgrowth; Bloating

Wu P, Yu T, Sheng HY, Lin L. Upper gastrointestinal dysmotility and small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional constipation. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3622-3628 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3622.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3622

摘要

目的

探索功能性便秘(functional constipation, FC)患者结肠动力障碍与上消化道动力障碍的关系, 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)发生率及其与腹部症状的关系.

方法

纳入符合功能性胃肠病罗马III标准的FC患者, 利用便秘患者症状自评量表(Patient Assessment of Constipation Symptom, PAC-SYM)评估其便秘症状, 通过乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)检测其SIBO情况及口盲传输时间(orocecal transit time, OCTT), 并利用结肠转运实验检测其结肠传输时间(colonic transit time, CTT). 比较CTT延长组与正常组之间OCTT延长比例, OCTT延长组与正常组之间SIBO阳性率, 及SIBO阳性组与阴性组之间的腹部症状评分.

结果

45例FC患者CTT延长25例, OCTT延长19例, SIBO阳性20例. CTT延长组OCTT延长比例显著高于CTT正常组(P = 0.036); OCTT延长组SIBO阳性率显著高于OCTT正常组(P<0.001); SIBO阳性组腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组(P = 0.043).

结论

FC患者多伴有小肠动力障碍, 小肠动力异常可能导致SIBO发生, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 功能性便秘; 结肠传输; 口盲传输; 小肠细菌过度生长; 腹胀

核心提要: 本研究提示伴有结肠传输延缓的功能性便秘(functional constipation, FC)患者多同时伴有小肠动力障碍, 小肠动力异常可能导致小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)发生, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关.

吴萍, 俞汀, 盛红艳, 林琳. 慢性便秘患者上消化道动力异常及小肠细菌过度生长情况. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3622-3628 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3622.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3622

0 引言

便秘是最常见的消化系统疾病之一, 表现为排便次数减少, 粪便干硬和/或排便困难, 症状持续6 mo称为慢性便秘(chronic constipation, CC)[1]. 我国CC总体患病率约8.2%, 60岁以上老年人群中则高达18.1%[2], 多数为功能性便秘(functional constipation, FC). 近年来的流行病学资料表明, FC患者除有排便症状外, 还伴有严重的腹痛、腹部不适、腹胀等腹部症状[3,4]. 南京医科大学第一附属医院2007-2011就诊的151例FC患者中, 腹胀发生率为70.9%, 高于排便次数减少、肛门坠涨、排便费时等症状[5].

结肠动力障碍是FC的机制之一[6], 研究[7,8]表明, FC患者不仅存在结肠动力障碍, 可能还伴有小肠、胃, 乃至食管动力异常. 小肠动力障碍易诱发小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), SIBO是指小肠内细菌数量增加和/或结肠型细菌移位引起的小肠内厌氧菌过度生长, 可导致营养吸收不良、腹胀、腹痛等症状[9]. 目前, 已有大量研究[10]表明, SIBO与肠易激综合征、功能性腹胀、功能性腹泻等功能性胃肠道疾病相关, SIBO可能是此类患者出现腹部不适的重要原因. 然而, FC患者中SIBO的研究较少. 因此, 本研究旨在探索FC患者结肠动力与上消化道动力; 上消化道动力与SIBO及SIBO与腹部症状的关系.

研发前沿

伴有结肠传输延缓的FC患者是否同时伴有口盲传输时间(orocecal transit time, OCTT)延长? OCTT延长是否会导致SIBO发生, 从而引起或加重FC患者的腹痛、腹胀等腹部症状? 目前尚未见研究报道.

相关报道
Penning等观察13例FC患者的口盲肠传输时间与对照组比有显著延长. 周红梅等发现FC患者SIBO发生率显著高于健康对照组. Shimura等发现SIBO阳性的功能性胃肠病患者腹胀更加严重.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2015-12于南京医科大学第一附属医院消化内科胃肠动力中心就诊的FC患者. 纳入标准: (1)年龄≥18岁; (2)FC诊断需符合功能性胃肠病罗马III标准; (3)既往无胃肠道或其他腹部外科手术史者; (4)无影响胃肠道动力和功能的疾病, 如: 心肺疾病、肾功能不全、慢性肝病、糖尿病、甲状腺疾病以及硬皮病等; (5)无精神类疾病及抗精神病药物服用史. 排除标准: (1)确诊或者疑诊乳糖不耐受症患者; (2)近4 wk内有使用抗菌素、益生菌制剂、泻剂或促胃肠动力药物史者; (3)近4 wk内有结肠镜检查、钡餐造影以及灌肠史者; (4)妊娠及哺乳期妇女.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 患者一般资料(姓名、性别、年龄等)、便秘症状评估: (1)平均每周自发排便(spontaneous complete bowel movement, SCBM)次数; (2)便秘患者症状自评量表PAC-SYM, 从腹部症状、直肠症状、粪便症状三个方面评估, 共12个问题, 每个问题得分为0-4分, 该量表信效度较高[11]、便秘病程、服用泻剂史.

1.2.2 乳果糖氢呼气试验: 患者于试验前14 h开始禁食(或隔夜), 试验前1 d不吃粗粮, 不喝牛奶果汁, 禁烟酒, 不吃葱、韭菜、大蒜、白菜、酸菜或豆类制品, 试验当日晨起刷牙, 排便后饮温水一杯, 不做剧烈运动. 试验采用EC60Gastrolyzer手持式氢呼气检测仪(英国Bedfont公司产品, 测定H_2浓度范围为0-500 ppm, 灵敏度为l ppm, 精度±5%)校准后, 收集基础呼气H_2浓度, 然后快速饮服40 g/L乳果糖溶液250 mL(即10 g乳果糖)之后2.5 h内每10 min测定呼气氢浓度, 每个时间点连续测2次, 取最高值. 操作者在呼气试验结束后描绘时间一呼气H_2浓度曲线, 以时间为横坐标, H_2浓度为纵坐标. 本实验规定H_2浓度的本底值为0-12 ppm. 符合下面1项者判为SIBO阳性: (1)基础呼气浓度>12 ppm. 若试验者基础呼气浓度超过12 ppm, 则暂不服用乳果糖, 30 min后复测基础呼气浓度, 如果仍>12 ppm则可直接诊断SIBO, 若差异较大, 则需改日检查; (2)基础呼气浓度在0-12 ppm的患者, 60 min以内出现较小的波峰, 并且60 min以后出现较大的波峰, 双峰之间有波谷, 或者双峰在早期出现融合, 可判定为SIBO. 口盲传输时间(orocecal transit time, OCTT)延长诊断标准: 以第一次出现H_2持续升高的时间即为OCTT, 出现双峰的受试者, 以第二峰出现的时间为准. OCTT>120 min则定义为OCTT延长.

1.2.3 结肠传输实验: 患者于检查前3 d停用影响胃肠动力的药物和刺激性食物. 检查当日8:00吞服20枚不透X线标志物, 分别于服用后48、72 h摄腹部X线平片. 检查期间生活习惯和饮食习惯正常. 采用Prokesch等的读片方法[12]: 从胸椎棘突到第五腰椎棘突作连线, 再从第五腰椎棘突向骨盆出口两侧作切线, 将结直肠分为右侧结肠区、左侧结肠区、直肠乙状结肠区. 记录右、左半结肠及直乙部的标志物残留个数. 结果判断: 结肠排空率 = (20-肠道内剩余标志物数目)/20, 72 h排出80%以上的标志物为结肠传输时间正常, 否则为结肠传输时间延长.

1.2.4 高分辨率肛门直肠测压: 患者保持正常的生活和饮食习惯, 检查前排空粪便. 设备采用ManoScanTM高分辨率肛门直肠测压系统(美国Given公司), 检查时取左侧屈膝卧位, 经肛门插入测压电极, 当导管进入肛门括约肌高压带时, 常规记录肛管静息压, 缩榨压(用力紧缩肛门时的最大肛管压力), 排便压(模拟用力排便时最大直肠内压力), 力排时肛管剩余压(模拟用力排便时最低肛管压力)以及试图排便时是否存在不协调排便. 从10 mL开始, 先后向气囊内按每次10 mL梯度注气, 检测直肠最初感觉阈值, 排便感觉阈值和最大耐受容量.

统计学处理 采用SPSS21.0统计软件包进行统计学分析. 符合正态分布的定量资料采用mean±SD表示并行成组比较*t*检验, 非正态分布的定量资料采用中位数(极值)表示并行Mann-Whitney *U*检验; 计数资料用频数(率)表示, 比较采用χ^2检验. 采用Spearman相关系数行相关性分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入45例FC患者, 其中女性31例, 男性14例, 平均年龄53.4岁±18.4岁, 病程3.0年(0.6-15.0)年. FC患者中, 28例(62.2%)在近2年内完全失去便意, SCBM为0; 35例(77.8%)有泻剂服用史, 其中, 21(46.7%)例长期服用大黄、酚酞、蒽醌类等刺激性泻剂辅助排便.

45例FC患者PAC-SYM问卷胃痛、腹部

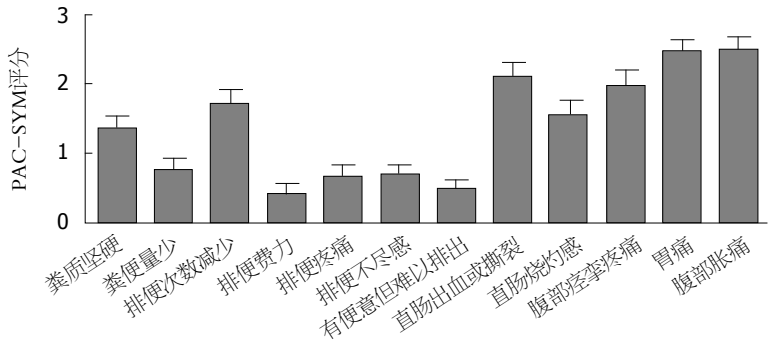


图 1　FC患者PAS-SYM量表各症状评分. FC: 功能性便秘.

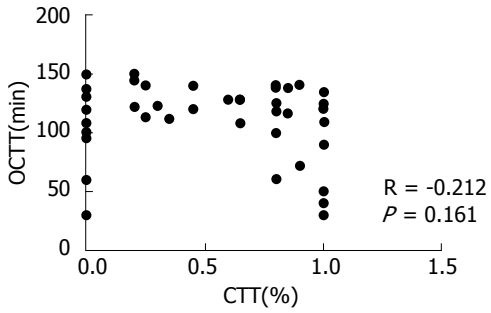


图 2　FC患者结肠排空率与OCTT之间的相关性分析. FC: 功能性便秘; OCTT: 口盲传输时间.

痉挛疼痛、腹部胀满评分分别为2.0(0-4.0)、3.0(0-4.0)、3.0(1.0-4.0), 高于多数直肠症状及粪便症状评分(图1).

2.2 CTT与OCTT, HR-ARM与OCTT, OCTT与SIBO的关系　45例FC患者72 h结肠排空率平均为43.46%±39.83%, 结肠传输实验(colonic transit test, CTT)延长25例(55.6%), CTT正常20例(44.4%); 根据高分辨率肛门直肠测压(high resoluation anorectal manometry, HR-ARM)结果, 31例(68.9%)患者存在不协调排便, 18例(40%)存在直肠推进力不足, 具体参数如表1; OCTT平均为113.51 min±32.23 min, OCTT延长19例(42.2%), OCTT正常26例(57.8%); SIBO阳性20例(44.4%), SIBO阴性25例(55.6%). 结肠排空率与OCTT之间无显著相关性(图2), 但CTT延长组OCTT延长例数显著多于CTT正常组患者(P<0.05)(表2). 不协调排便组与正常组OCTT延长例数无显著差异, 直肠推进力不足组与正常组OCTT延长例数亦无显著差异(表2). OCTT延长组SIBO阳性例数显著多于OCTT正常组患者(P<0.05)(表2).

将FC患者分为长期服用刺激性泻剂及未长期服用泻剂两亚组, 各组内CTT延长患者伴有OCTT延长可能性均显著多于CTT正常患者(P<0.05, P<0.05)(表2).

表 1　纳入FC患者HR-ARM参数

参数	FC患者
肛管静息压	80.22±28.4
缩榨压	234.29±65.63
直肠排便压	49.67±20.10
肛门残余压	83.20±25.73
初始感觉阈值	60.0(20.0-220.0)
排便感觉阈值	100.0(40.0-350.0)
最大耐受容量	150.0(80.0-350.0)

HR-ARM: 高分辨率肛门直肠测压; FC: 功能性便秘.

2.3 SIBO与腹部症状的关系　45例FC患者中, SIBO阳性与SIBO阴性组患者的年龄、性别、便秘病程及SCBM均无显著差异(表3). SIBO阳性组患者腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组(P<0.05), 腹部痉挛疼痛评分高于SIBO阴性组, 但无显著差异, 胃痛评分无显著差异(表3).

3 讨论

本研究结果显示, FC患者胃痛、腹部痉挛疼痛、腹部胀满等腹部症状严重度高于直肠、粪便症状; CTT延长组OCTT延长比例显著高于CTT正常组, 提示FC患者同时伴有上消化道动力异常; OCTT延长组SIBO阳性率显著高于OCTT正常组, 提示小肠蠕动减弱是SIBO的重要原因; SIBO阳性组腹部胀满评分显著高于SIBO阴性组, 提示SIBO可能是FC患者出现腹部症状的原因之一.

目前, FC的发病机制尚不明确, 以往研究多局限于结肠、肛门直肠部分, 并认为结肠慢传输及肛门直肠不协调排便是FC的主要病理

创新盘点

本研究证实了伴有结肠传输延缓的FC患者多同时伴有小肠动力障碍, OCTT延长与SIBO密切相关, 并首次发现FC患者SIBO可能与腹胀症状相关, 为FC患者腹胀治疗提供靶点.

应用要点
慢传输型便秘患者治疗前应该行乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)上消化道动力检查, 对同时伴有上消化道动力异常的患者予以相应治疗, 并积极治疗SIBO阳性的患者, 以减轻腹胀症状.

表 2 CTT与OCTT, HR-ARM与OCTT, OCTT与SIBO的关系

项目	OCTT正常	OCTT延长	*P*值
CTT			0.036
正常	15	5	
延长	11	14	
不协调排便			0.478
阴性	7	7	
阳性	19	12	
直肠推进力			0.139
足	8	10	
不足	18	9	
SIBO阳性	23	2	<0.0001
SIBO阴性	3	17	
长期服用泻剂组(n = 21)			0.045
CTT正常	6	1	
CTT延长	4	10	
未长期服用泻剂组(n = 24)			0.014
CTT正常	12	1	
CTT延长	4	7	

OCTT: 口盲传输时间; CTT: 结肠传输时间; SIBO: 小肠细菌过度生长.

表 3 SIBO阳性组与阴性组资料比较

项目	SIBO阳性(n = 20)	SIBO阴性(n = 25)	*P*值
年龄(岁)	56.5±22.4	52.3±19.6	0.328
性别(女/男)	13/7	18/7	0.082
病程(年)	3.0(1.0-15.0)	4.0(0.6-10.0)	0.625
SCBM(次/wk)	1.0(0-3.0)	1.0(0-3.0)	0.744
胃痛	2.0(0-4.0)	2.0(0-4.0)	0.820
腹部痉挛疼痛	3.0(0-4.0)	2.0(1.0-4.0)	0.215
腹部胀满	3.0(2.0-4.0)	2.0(1.0-4.0)	0.043

SIBO: 小肠细菌过度生长; SCBM: 平均每周自发排便.

生理机制[1,13]. 近年来有研究表明, FC患者同时存在食管、胃、小肠动力障碍. Penning等[14]观察13例FC患者的口盲肠传输时间与对照组比有显著延长; van der Sijp等[15]观察12例重度FC女性患者, 发现胃、小肠的排空时间与对照组比延长; 动物实验也证实便秘模型小鼠的胃液体排空率下降、小肠推进率、结肠推进率下降, 提示整个胃肠道动力下降. 本研究结果与文献报道结果相一致, CTT延长的FC患者同时可能伴有OCTT延长, 提示FC可能是全消化道动力障碍性疾病. 国内外CC诊治指南均表明, 如果所有的保守疗法都对慢传输型CC患者不起作用, 手术疗法就成为一种重要的治疗手段[1,16]. 手术疗法的实施要严格地选择病例, 排除盆底功能障碍以及食管、胃、和小肠的动力失常. 如果上述类型的便秘患者选择手术治疗, 有报道仍有50%的患者便秘症状复发或出现其他腹部症状[17]. 因此, 慢传输型便秘患者手术治疗前应该行乳果糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)等上消化道动力检查.

SIBO是一种由于各种原因引起的小肠内细菌种类及数量异常而导致的一组临床综合征. 本研究发现, OCTT延长患者多伴有SIBO, 阳性率显著高于OCTT正常的患者, 这与文献所报道的小肠蠕动减慢是SIBO最主要的病因

之一相符[18]. 既往研究多集中于探索SIBO与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的关系, 并发现: 与健康者相比, IBS患者更易发生SIBO; 利用抗生素治疗SIBO后, 超过1/3的IBS患者不适症状能够获得缓解[19], 因此认为SIBO可能是IBS的重要病因之一. 近年来国内外研究发现: 除IBS外, 功能性腹胀、功能性腹泻等其他功能性胃肠病患者SIBO发生率也显著高于健康人[10,20]. 然而, 同样伴有腹痛、腹胀症状的FC患者中, SIBO研究较少. Ojetti等[8]的前瞻性研究纳入脊髓脊膜膨出所致便秘的患儿, 发现该类患儿SIBO发生率高于健康儿童; 周红梅等[21]发现FC患者SIBO发生率为41.1%, 而健康对照组SIBO全为阴性. 本研究所纳入FC患者SIBO发生率为44.4%, 高于采用同类型LHBT检测仪的国内研究中健康对照者的SIBO发生率(3.3%-33.3%)[22,23]. 同时, 本研究发现SIBO阳性的FC患者PAC-SYM量表中腹部胀满评分显著高于SIBO阴性者, 提示: FC患者的腹胀可能是SIBO导致的.

SIBO导致腹胀发生的可能机制有: (1)SIBO减慢小肠动力. 两餐之间上消化道存在特征性的周期性蠕动波, 即主要移行性复合波(MMC). 其中主要移行性复合波Ⅲ相(MMC Ⅲ)是从胃或十二指肠移行到末端回肠的功能主要收缩波, 具有“清道夫”作用, 可将小肠内残留物和致病菌向前推动. SIBO阳性患者消化间期MMCⅢ的频率和持续时间均低于健康对照组, 导致小肠动力减弱; 抗菌治疗后患者口-盲传输时间能够恢复正常; (2)SIBO产生过量气体: SIBO阳性的患者小肠内产生较多的氢气、甲烷和二氧化碳等气体, 而小肠动力减弱导致肠道菌群发酵产生的气体转运发生障碍, 肠道气体清除减慢, 最终出现腹胀等症状. 本研究利用PAC-SYM量表发现FC患者胃痛、腹部痉挛疼痛、腹部胀满等腹部症状严重度高于直肠、粪便症状; Johanson等[24]的研究纳入了557例CC患者, 结果发现71%的患者认为腹胀是降低其生活质量的首要症状, 与本文的结果一致. 因此, 从治疗SIBO从而减少FC患者的腹胀症状入手, 可能是提高FC患者生活质量的重要手段.

SIBO的诊断方法较多, 其中抽取小肠液进行细菌培养曾作为诊断SIBO的金标准. 但是该方法需要插管检查, 耐受性较差, 部分患者无法配合; 同时小肠液标本在获取或储存过程中均可能受到人体口腔或其他部位细菌的污染, 故直接细菌培养诊断SIBO并不准确. 而氢气呼吸试验作为一种无创检查, 具有准确、简便、无污染的优势. 研究证实LHBT诊断SIBO的其敏感性及特异性均较高, 分别为85.7%和90.9%[25]. 但是, 也有研究证实LHBT中氢气峰值出现的时机受肠传输速度影响较大, 因此建议联用LHBT和核素闪烁扫描检测患者[26], 这也是本研究的缺陷之一.

总之, SIBO可能与FC患者的腹胀症状相关, 需要更多大样本研究来证实SIBO在FC患者腹部症状发生发展中的意义.

同行评价
本文立题较新颖, 研究内容有一定临床应用价值.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297

2 Chu H, Zhong L, Li H, Zhang X, Zhang J, Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in china. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 532734 [PMID: 25386187 DOI: 10.1155/2014/532734]

3 Cremonini F, Lembo A. IBS with constipation, functional constipation, painful and non-painful constipation: e Pluribus…Plures? *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 885-886 [PMID: 24896758 DOI: 10.1038/ajg.2014.119]

4 Baker J, Eswaran S, Saad R, Menees S, Shifferd J, Erickson K, Barthelemy A, Chey WD. Abdominal Symptoms Are Common and Benefit from Biofeedback Therapy in Patients with Dyssynergic Defecation. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e105 [PMID: 26225863 DOI: 10.1038/ctg.2015.30]

5 李苗苗, 汤玉蓉, 王美峰, 林琳. 功能性便秘患者的症状与生活质量的相关性分析. 国际消化病杂志 2013; 33: 273-275, 287

6 Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 18-25; quiz 26 [PMID: 21989145 DOI: 10.1038/ajg.2011.349]

7 Soares AC, Tahan S, Morais MB. Effects of conventional treatment of chronic functional constipation on total and segmental colonic and orocecal transit times. *J Pediatr* (Rio J) 2009; 85: 322-328 [PMID: 19668908 DOI: doi: 10.2223/JPED.1912]

8 Ojetti V, Bruno G, Paolucci V, Triarico S, D'aversa F, Ausili E, Gasbarrini A, Rendeli C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth and methane production in patients with myelomeningocele and constipation. *Spinal Cord* 2014; 52: 61-64 [PMID: 24247567 DOI: 10.1038/sc.2013.131]

9 Gupta A, Chey WD. Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Means to Enrich Rifaximin Responders in IBS Patients? *Am*

J Gastroenterol 2016; 111: 305-306 [PMID: 26925880 DOI: 10.1038/ajg.2016.32]
10 Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Aimi M, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Refractory Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 60-68 [PMID: 26554916 DOI: 10.5056/jnm15116]
11 宋玉磊, 林征, 林琳, 王美峰. 中文版便秘患者症状自评量表的信度与效度研究. 护理学杂志 2012; 27: 73-76
12 Prokesch RW, Breitenseher MJ, Kettenbach J, Herbst F, Maier A, Lechner G, Mahieu P. Assessment of chronic constipation: colon transit time versus defecography. *Eur J Radiol* 1999; 32: 197-203 [PMID: 10632558 DOI: 10.1016/S0720-048X(99)00037-6]
13 Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1582-191; quiz 1581, 1592 [PMID: 21606976 DOI: 10.1038/ajg.2011.164]
14 Penning C, Gielkens HA, Hemelaar M, Delemarre JB, Bemelman WA, Lamers CB, Masclee AA. Prolonged ambulatory recording of antroduodenal motility in slow-transit constipation. *Br J Surg* 2000; 87: 211-217 [PMID: 10671930 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01349.x]
15 van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, Britton KE, Granowska M, Mather SJ, Akkermans LM, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 837-844 [PMID: 8482182 DOI: 10.1007/BF01295909]
16 刘宝华. 慢性便秘手术治疗的适应证和注意事项. 中华内科杂志 2015; 54: 590-593
17 Redmond JM, Smith GW, Barofsky I, Ratych RE, Goldsborough DC, Schuster MM. Physiological tests to predict long-term outcome of total abdominal colectomy for intractable constipation. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 748-753 [PMID: 7733081]
18 Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci* 2015; 60: 118-124 [PMID: 25657082 DOI: 10.1016/j.advms.2014.09.001]
19 Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 718-721 [PMID: 20372119 DOI: 10.1038/ajg.2009.678]
20 张靖娟, 王承党. 功能性肠病患者小肠细菌过度生长及其预测因素分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 148-150
21 周红梅, 王为. 功能性肠病患者小肠细菌过度生长情况的研究. 湖南师范大学学报(医学版) 2013; 10: 34-36
22 李宁宁, 王智凤, 费贵军, 朱丽明, 陈伟光, 李晓青, 郑家驹, 柯美云, 方秀才. 氢气结合甲烷气呼气试验检测肠易激综合征患者小肠细菌过度生长. 中华医学会北京分会消化系病学术年会, 2013
23 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 小肠细菌过度生长与糖尿病的关系. 实用临床医药杂志 2014; 18: 172-173
24 Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 599-608 [PMID: 17305761 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x]
25 Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J, Villanueva D. [Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test]. *Biomedica* 2007; 27: 325-332 [PMID: 18320098]
26 Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, Fox M, Dai N. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 794-802 [PMID: 24641100 DOI: 10.1111/nmo.12331]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3629

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3629-3634
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素

许玉玲, 顾小红, 戴若以

许玉玲, 顾小红, 戴若以, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所健康管理科 重庆市 400042

许玉玲, 护士, 主要从事重庆市民健康相关生命质量研究.

基金项目: 解放军总后勤部卫生部保健专项科研基金资助项目, No. 14BJZ53.

作者贡献分布: 此课题由顾小红与许玉玲设计; 研究过程由顾小红与许玉玲操作完成; 数据分析由戴若以完成; 本论文写作由许玉玲完成.

通讯作者: 顾小红, 副主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所健康管理科. 286628359@qq.com
电话: 023-68757891

收稿日期: 2016-06-29
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-28

Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing

Yu-Ling Xu, Xiao-Hong Gu, Ruo-Yi Dai

Yu-Ling Xu, Xiao-Hong Gu, Ruo-Yi Dai, Department of Health Management, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: Special Foundation of health care of the General Logistics Department of People's Liberation Army, No. 14BJZ53.

Correspondence to: Xiao-Hong Gu, Associate Chief Physician, Department of Health Management, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Changjiang River Road, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. 286628359@qq.com

Received: 2016-06-29
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To assess the depressive state and health related quality of life (HRQOL) in army cadres with irritable bowel syndrome (IBS) in Chongqing, and to identify the factors influencing health related quality of life.

METHODS

The Self-rating Depression Scale (SDS) was used to assess the degree of depression in Army cadres with IBS in Chongqing, and the SF-36 scale was used to assess the HRQOL. One-way analysis of variance and stepwise regression analysis were used to identify the factors influencing HRQOL.

RESULTS

Analysis of SDS scores showed that there were 125 persons with depressive symptoms (60.1%), including mild depression in 69 (33.1%) patients, moderate depression in 39 (18.7%), and severe depression 17 (8.1%). Stepwise regression analysis showed that SDS score, spicy diet, age, sex, treatment, education, administrative level, physical exercise, smoking and alcohol consumption significantly influenced the HRQOL scores of patients with IBS. Treatment, SDS score, physical exercise, age and spicy diet were main influencing factors with unstandardized partial coefficients of 19.34,

背景资料
随着医务工作者对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的认识从单一的生物医学模式转变为生物-心理-社会医学模式, 治疗目标也从单纯缓解症状到同时重视症状指标和生活质量的改善. 而且由于IBS目前还没有客观的检验、影像学方面的诊断和评价疗效的指标, 肠镜检查也一般为阴性, 因此对IBS生活质量进行测评能为判断病情严重程度及评价治疗效果提供依据.

同行评议者
杨会, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院消化内科

研发前沿

IBS是一个多因素决定的症候群, 其病因和发病中涉及生物学、社会心理学等因素, 与结肠的动力和敏感性的改变、不良的饮食生活方式以及精神心理状态有关, 越来越多的研究显示精神心理因素在其发生与发展中密切相关. SF-36量表应用于IBS人群具有良好的信度和效度, 且SF-36的重复性好, 能适用我国IBS患者生活质量评价, 有助于综合评价患者生活质量. 与正常人群相比IBS患者生活质量显著下降, 主要表现在多个方面, 其中又以躯体疼痛、总体健康和由于身体健康问题引起的活力及疲劳、角色限制等方面的影响最为突出.

-17.22, 15.74, -12.24 and -10.65, respectively.

CONCLUSION

Most of army cadres with IBS in Chongqing suffered from depressive symptoms, and their HRQOL scores were not satisfactory. More attention must be paid to elderly persons, those with higher education, leaders and women. Quitting spicy food, quitting smoking and drinking, pharmaceutical treatment, psychological counseling and physical exercise can improve patients' HRQOL.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Quality of life; Army cadres; Depression

Xu YL, Gu XH, Dai RY. Factors influencing health related quality of life in army cadres with irritable bowel syndrome in Chongqing. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3629-3634 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3629.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3629

摘要

目的

分析驻渝军队干部肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者抑郁状况和健康相关生命质量(health related quality of life, HRQOL)结果, 并研究患者健康相关生命质量的影响因素.

方法

使用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评估军队干部IBS患者抑郁状况, 使用生活质量评价量表(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)量表测量军队干部IBS患者的HRQOL分数, 并使用单因素方差分析和多元逐步线性回归统计方法对HRQOL的影响因素进行分析.

结果

SDS评分结果显示抑郁症状125例(60.1%), 其中轻度抑郁69例(33.1%), 中度抑郁39例(18.7%), 重度抑郁17例(8.1%). 统计结果显示SDS评分、辛辣饮食、年龄、性别、治疗处理、文化程度、行政级别、锻炼、吸烟、饮酒可影响健康相关生命质量评分, 其中治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食是主要影响因素, 偏回归系数分别为19.34、-17.22、15.74、-12.24、-10.65.

结论

驻渝军队干部IBS患者大部分有抑郁症状, 整体健康相关生命质量不容乐观. 重视中老年、高学历、领导和女性的防治、戒除辛辣饮食、戒烟、戒酒、对症药物治疗、加强锻炼、心理疏导可以改善患者健康相关生命质量.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠易激综合征; 生命质量; 军队干部; 抑郁

核心提要: 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)在军队干部群体中发病较常见, 且由于部队工作繁重, 压力较大, 症状较普通人群重, 对生活质量造成明显影响, 并导致心理障碍. 过去对IBS病情的判断仅依据腹部不适及排便习惯改变程度, 忽略了对患者自身主观感觉和心理舒适度的观察. 而健康相关生命质量是对人群的健康状况和主观感受的综合评价, 主要分为角色活动、生理功能、社会适应能力、心理功能以及对自身健康状况的总体感觉等维度, 可全方位的评估IBS对患者的影响, 并分析其影响因素.

许玉玲, 顾小红, 戴若以. 驻渝军队干部肠易激综合征患者健康相关生命质量的影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3629-3634 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3629.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3629

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一组持续或间歇的发作, 以腹痛、腹胀、大便性状改变或者排便习惯为主要临床表现, 但是缺乏胃肠道器质性和生化异常的肠道功能紊乱性疾病, 目前认为本病是一种功能性肠道疾病[1]. Ljótsson等[2]报道在西方国家IBS的发病率为10%-15%, 赵靖等[3]报道在北京地区IBS的发病率为0.82%, 广州地区则为5.6%. IBS的病因和发病因素目前尚未明确, 张鸣鸣等[4]认为可能和神经免疫、感染、内脏神经感觉异常、遗传以及精神心理因素等方面相关. IBS在军队干部群体中发病较常见, 且由于部队工作繁重, 压力较大, 症状较普通人群重, 对生活质量造成明显影响, 并导致心理障碍. 这亟需对军队干部IBS患者生活质量、抑

郁程度进行量化和分析影响因素, 以助于防治和改善生活质量. 世界卫生组织针对病患对机体生命质量的影响提出了健康状态的量化指标-健康相关生命质量(health related quality of life, HRQOL), 他是对人群的健康状况和主观感受的综合评价, 主要分为角色活动、生理功能、社会适应能力、心理功能以及对自身健康状况的总体感觉等维度, 可全方位的评估某种疾病或者医疗手段对患者的影响[5]. 抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)则可以直观地反映患者心理状态. 本研究中采用SDS量表评估重庆地区军队干部IBS患者抑郁状况, 使用生活质量评价量表(Short Form 36 Questionnaire, SF-36)量表测量HRQOL分数, 并对HRQOL的影响因素进行分析, 从而为IBS的防治提供参考, 改善军队干部IBS患者生命质量.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究对2013-01/2015-05在大坪医院健康管理科体检的1967名重庆地区在职军队干部体检结果进行回顾, 内科检查共确诊213例IBS, 患病率为10.8%. 对患者进行问卷调查. 依据罗马Ⅲ诊断标准确定IBS纳入标准: 在最近的3 mo内每月至少有3 d具有反复发作的腹痛或不适, 并有下列症状中的2个或以上: (1)排便后症状改善; (2)伴随排便频率的改变; (3)伴随粪便性状的改变. 且钡剂灌肠或纤维结肠镜检查排除肠道器质性疾患, 腹部B超等排除肝、胆、胰、甲状腺疾病及其他全身疾病者. 排除标准: 有确定的器质性肠道疾病、身体原因无法参与调查及拒绝接收问卷调查的患者. 本次调查共发放问卷213份, 回收有效问卷187份, 有效回收率为87.8%.

1.2 方法

1.2.1 调查工具: (1)SF-36量表:用于相关检测人群的生命质量评估、临床治疗效果评价以及卫生政策的反馈评价. SF-36作为简明健康调查问卷, 包括有36个条目, 8个维度, 包括生理机能(physical function, PF)、生理职能(role physical, RP)、躯体疼痛(bodily pain, BP)、一般健康状况(general health, GH)、精力(vitality, VT)、社会功能(social function, SF)、情感职能(role emotional, RE)、精神健康(mental health, MH)[6]. 各维度得分在0-100分之间, 总分800分. 得分越高说明生活质量越好, 反之生活质量越差; (2)SDS量表[7]: 直观地反映抑郁患者的主观感受. 含有20个项目, 分为4级评分的自评量表, 包括4个部分: 精神病性情感症状(2个项目), 躯体性障碍(8个项目), 精神运动性障碍(2个项目), 抑郁的心理障碍(8个项目). 其中50-59分为轻度抑郁, 60-69分为中度抑郁, 70分以上为重度抑郁.

1.2.2 资料收集: 经大坪医院伦理委员会批准, 征得本人同意后以上门向调查者发放SF-36量表和SDS量表并交代填写注意事项, 须患者本人填写, 填写好后即回收; 同时询问记录患者的一般情况, 包括年龄(划分为<35岁、35-50岁、≥50岁)、行政级别(划分为正副连级、正副营级、正副团级、副师级以上)、性别、饮食是否辛辣、是否吸烟、饮酒史、是否锻炼、文化程度(划分为初中及以下、高中及中专、专科及本科、硕士及以上)、婚姻状况、是否曾接受治疗处理、身体质量指数(body mass index, BMI)、居住地(主城或区县)、是否晚睡.

统计学处理 使用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 数据以mean±SD表示, 相关分析采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 多重比较采用LSD法(least significant difference), HRQOL影响因素分析采用多元逐步线性回归法. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 SDS抑郁量表结果 结果显示SDS平均评分为57.4分±15.6分. 其中无抑郁情绪(SDS评分<50分)为68例, 占36.4%, 平均得分为48.1分±7.7分; 轻度抑郁情绪(SDS评分介于50-59分)为87例, 占46.5%, 平均得分为53.5分±5.4分; 中度抑郁情绪(SDS评分介于60-69分)为25例, 占13.3%, 平均得分为63.6分±6.1分; 重度抑郁情绪(SDS评分≥70分)为7例, 占3.8%, 平均得分为75.1分±4.5分. 将SDS评分结果作为HRQOL的影响因素进行下一步分析.

2.2 HRQOL总分与各影响因素的方差分析 方差分析结果(表1)显示: 是否结婚、不同居住地区、是否晚睡的患者的HRQOL总分差异无统计学意义($P>0.05$); 是否规则锻炼、不同BMI值的患者HRQOL总分差异具有统计学意义($P<0.05$); 年龄、性别、文化程度、行政级

相关报道 在侯煜等研究中, IBS患者的多个方面的生活质量受症状影响明显下降, 特别是健康忧虑和饮食限制2个方面表现最为严重. 根据患者的一般特征进行单因素分析结果显示, 性别、年龄、病程、居住状态、婚姻状态、医疗费用等因素对于IBS患者生活质量均有不同程度的影响. 男性、独居、无配偶、医疗自费的IBS患者生活质量更差. 提示对于这部分患者, 应当给予更多的关注, 加强健康教育、药物治疗及心理干预等措施.

创新盘点

本文除了常规统计IBS患者SF-36评分评判生活质量, 还运用抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)量表了解IBS患者心理抑郁程度. 并采用多元线性回归分析法对可能影响因素进行相关性分析, 并按相关性大小进行排列. 研究可见IBS患者生活质量降低, 大多伴发抑郁心理. 治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食这五个因素同生活质量相关性最大.

表 1 IBS患者生命质量单因素方差分析

因素	*n*(%)	HRQOL总分	*F*值	*P*值
年龄(岁)			4.69	0.00
<35	46(24.6)	514.85±114.14		
35-50	83(44.4)	495.14±101.34		
≥50	58(31.0)	478.66±114.75		
性别			3.63	0.01
男	114(60.9)	498.53±120.31		
女	73(39.1)	485.19±94.00		
文化			4.85	0.00
初中及以下	27(14.4)	521.46±117.31		
高中及中专	57(30.5)	500.35±97.45		
专科及本科	79(42.2)	491.61±103.17		
硕士及以上	24(12.9)	474.15±87.68		
婚姻状况			3.33	0.25
无配偶	38(20.3)	501.53±95.41		
有配偶	149(79.7)	502.24±106.24		
行政级别			4.13	0.00
正副连级	85(45.5)	513.52±123.62		
正副营级	53(28.3)	503.75±100.35		
正副团级	37(19.8)	489.54±86.24		
副师级以上	12(6.4)	471.10±76.41		
居住地区			3.25	0.31
主城	145(77.5)	504.16±107.81		
区县	42(22.5)	501.77±108.37		
吸烟与否			4.43	0.00
吸烟	86(45.9)	477.46±85.14		
不吸烟	101(54.1)	519.36±121.62		
饮酒与否			4.09	0.00
经常饮酒	59(31.5)	467.63±86.13		
偶尔饮酒	85(45.5)	503.75±93.96		
不饮酒	43(23.0)	511.24±110.38		
辛辣饮食			4.45	0.00
经常食用	98(52.4)	471.45±75.46		
偶尔食用	46(24.6)	503.54±91.31		
不食用	43(23.0)	514.21±102.24		
规律锻炼			3.97	0.02
是	82(43.8)	514.64±86.42		
否	105(56.2)	492.53±95.31		
是否晚睡			2.76	0.76
是	86(45.9)	505.75±99.54		
否	101(54.1)	501.31±86.17		
BMI(kg/m^2)			3.78	0.01
<18.5	54(28.9)	495.35±108.52		
18.5-28.0	67(35.8)	512.54±125.25		
≥28.0	66(35.3)	485.90±106.45		
SDS评分(分)			5.01	0.00
<50	68(36.4)	522.64±125.00		
50-59	87(46.5)	496.36±98.36		
60-69	25(13.3)	488.09±86.75		
≥70	7(3.8)	473.86±70.54		
是否治疗处理			4.74	0.00
是	79(42.2)	522.14±123.42		
否	108(57.8)	481.35±111.34		

HRQOL: 健康相关生命质量; BMI: 体质量指数; SDS: 抑郁自评量表.

别、是否吸烟、是否饮酒、食用辛辣饮食、SDS分数、是否治疗处理这些因素的不同维度导致患者HRQOL总分差异有显著统计学意义(P<0.01). 其中35-50岁、≥50岁者HRQOL总分低于35岁以下者; 专科及本科、硕士及以上者HRQOL总分低于初中及以下和高中及中专者; 团级和师级患者HRQOL总分低于连级和营级患者; SDS抑郁评分>50分者的HRQOL低于SDS抑郁评分<50分者; 男性HRQOL总分高于女性; 吸烟、饮酒、常吃辛辣食物会降低HRQOL总分; 锻炼、接受治疗处理会改善提高HRQOL总分; BMI过高或者过低均会降低HRQOL总分, 体质量适中者HRQOL总分较高.

2.3 HRQOL相关因素多元逐步线性回归分析

根据单因素方差分析结果筛选出有统计学意义的变量, 以这些变量作为自变量, 将HRQOL总分作为因变量进行赋值: 年龄(<35岁 = 1, 35-50岁 = 2, ≥50岁 = 3); 性别(男性 = 1, 女性 = 2); 文化程度(初中及以下 = 1, 高中及中专 = 2, 专科及本科 = 3, 硕士及以上 = 4); 行政级别(正副连级 = 1, 正副营级 = 2, 正副团级 = 3, 副师级以上 = 4); 吸烟情况(不吸烟 = 1, 吸烟 = 2); 饮酒情况(不饮酒 = 1, 偶尔饮酒 = 2, 经常饮酒 = 3); 辛辣饮食(不食用 = 1, 偶尔食用 = 2, 经常食用 = 3); 锻炼(未规律锻炼 = 1, 规律锻炼 = 2); 治疗处理(未接受治疗 = 1, 接受治疗 = 2); SDS评分(<50岁 = 1, 50-59岁 = 2, 60-69岁 = 3, ≥70岁 = 4)(对以上数据采用多元逐步线性回归法分析, 结果显示影响HRQOL总分的5个最主要因素为治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食, 其中治疗处理和锻炼和HRQOL总分呈正相关(P<0.05)(表2). SDS评分、年龄和辛辣饮食和HRQOL总分呈负相关(P<0.05). 多元线性回归方程: HRQOL = 645.42+19.34×治疗处理-17.22×SDS评分+15.74×锻炼-12.24×年龄-10.65×辛辣饮食.

3 讨论

军队干部作为部队战备训练及行政管理的承担者, 在从严治军和军队改革的大背景下, 工作压力较大, 从而导致IBS之类的心身疾病处

表 2　健康相关生命质量相关因素多元逐步线性回归分析

因素	回归系数	标准误	标准回归系数	*t*值	*P*值
常数	645.42	3.96		12.24	0.00
治疗处理	19.34	1.40	0.38	5.24	0.00
SDS评分	-17.22	1.35	-0.31	-4.85	0.00
锻炼	15.74	1.20	0.23	4.54	0.01
年龄	-12.24	1.08	-0.19	-4.19	0.00
辛辣饮食	-10.65	0.85	-0.12	-3.54	0.01

SDS: 抑郁自评量表.

应用要点

本研究选择SF-36及SDS量表全方位评估驻渝军队干部IBS患者的生命质量、心理状态及各因素对患者主观感受的影响, 从而协助IBS患者康复、指导临床治疗, 促进部队整体健康水平.

于高发状态[8]. IBS属于一种功能性的胃肠疾病, 他的特点为反复发作的腹痛和肠道功能的改变, 且缺乏生化或器质性病理变化[9]. 目前对IBS的发病机制还不清楚, 可能的发病机制包括蠕动障碍、内脏高敏感性、基因和环境因素、社会心理学因素、脑-肠轴紊乱以及肠内细菌改变等[10]. 本研究可见驻渝军队干部IBS患病率为10.8%, 这一数据高于广州和北京普通人群患病率[3]. 较高的IBS患病率会严重影响患者生命质量和心理健康, 降低工作效能. 这亟需我们对驻渝军队干部IBS患者健康相关生命质量和心理状态进行量化评估. 而HRQOL采用整体的、综合的指标来评估健康, 更强调个体、社会适应能力在健康中的作用, 更注重个体的主观感受[11], 故特别适合IBS的病情观察. 本研究选择SF-36及SDS量表全方位评估驻渝军队干部IBS患者的生命质量、心理状态及各因素对患者主观感受的影响, 从而协助患者康复、指导临床治疗.

本研究对患者一般资料进行分析可见, 驻渝军队干部IBS患者年龄越大、职务越高、文化程度越高, 其HRQOL总分越低. 这可能与年龄越大, 患者身体机能和抵抗力下降, 导致生命质量下降有关. 而职务和文化程度越高, 在单位承担的责任和担子越重, 同时面临的各方面压力和工作量也更大, 这客观上也会减低生命质量. 所以在医疗工作中应该重点关注大龄、高学历、领导岗位的IBS患者, 在治疗处理同时也应建议患者适当工作减负. 男性HRQOL总分高于女性, 可能与体质和内分泌的性别差异导致, 所以在医疗工作中应对女性IBS患者投入更多的关注. 吸烟、饮酒、常吃辛辣食物均会大幅降低HRQOL总分, 而锻炼、接受治疗处理会改善提高HRQOL总分, 同时BMI过高或者过低均会降低HRQOL总分, 体质量适中者HRQOL总分较高. 由于工作繁忙, 缺乏锻炼, 且重庆地区饮食习惯以辛辣为主, 吸烟、喝酒均较普遍, 同时患病后医院就治率低, 这些因素可能是军队干部群体IBS的发病率偏高的原因之一, 所以在今后医疗工作中应该重点教育患者戒除以上不良生活习惯, 尤其是良好的饮食习惯对于控制IBS的症状有显著意义[12]. 积极锻炼, 同时要指导BMI过轻或过重的患者调节自身体质量, 提高就医意识, 这些措施都能大幅改善患者生命质量. SDS评分可见仅39.9%的IBS患者抑郁评分正常, 大多数IBS患者均有不同程度的抑郁症状, 特别是8.1%的患者处于重度抑郁状态. 这说明IBS与精神心理因素密切相关, 患者大多伴发心理抑郁情绪. 瞿勇等[13]研究发现IBS患者焦虑、抑郁发生率高于正常人, 负性生活事件对IBS患者精神心理有重要影响. IBS患者具有内向、神经质、易于焦虑等心理特征, 心理因素与肠道功能紊乱互相影响, 导致恶性循环, 严重降低生活质量[14]. 在临床治疗中我们应充分考虑患者心理状况, 可采取恰当的心理干预和抗抑郁药物治疗改善生命质量[15].

HRQOL相关影响因素结果可见, 治疗处理、SDS评分、锻炼、年龄、辛辣饮食这五个因素相关性最大, 治疗和锻炼是正性影响因素, 而SDS评分、年龄、辛辣饮食是负性影响因素. 这提示我们在对军队干部IBS患者进行治疗的过程中, 对伴发抑郁情绪者、大龄、喜食辛辣菜品的患者应愈加重视. 同时消除患者“讳疾忌医”心理, 让患者认识到IBS是可治可防, 通过治疗可以明显改善病情. 并劝导患者养成锻炼的习惯, 增强体质.

本研究结果对驻渝军队干部IBS患者一般

同行评价
本文结构完整, 思路严谨, 层次明确, 讨论清楚.

状况、抑郁状态、HRQOL总分进行统计分析, 可见驻渝军队干部IBS患者发病率偏高, 普遍伴发抑郁症状, 整体健康相关生命质量不容乐观. 医疗保健中应重视中老年、高学历、高行政级别者和女性的防治、戒除辛辣饮食、吸烟、饮酒、积极治疗处理, 重视心理疏导, 加强锻炼, 以上措施可显著改善军队干部IBS患者健康相关生命质量.

4 参考文献

1 Chey WD, Eswaran S, Kurlander J. JAMA patient page. Irritable bowel syndrome. *JAMA* 2015; 313: 982 [PMID: 25734751 DOI: 10.1001/jama.2015.0958]
2 Ljótsson B, Andersson G, Andersson E, Hedman E, Lindfors P, Andréewitch S, Rück C, Lindefors N. Acceptability, effectiveness, and cost-effectiveness of internet-based exposure treatment for irritable bowel syndrome in a clinical sample: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 110 [PMID: 21992655 DOI: 10.1186/1471-230X-11-110]
3 赵靖, 郑驰, 刘曦, 许贲. 肠易激综合症药物治疗的研究进展. 西南军医 2012; 14: 134-137
4 张鸣鸣, 姜敏. 肠易激综合征发病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2484-2490
5 Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia* 2013; 27: 1959-1969 [PMID: 23783393 DOI: 10.1038/leu.2013.185]
6 胡彩平, 林毅, 李秋萍. SF-36量表与QLQ-C30量表在老年癌症病人生活质量评估中的应用及其相关性研究. 护理研究 2015; 29: 2968-2972
7 林雁娟, 许乐, 黄惜珍, 江菲, 郭元, 林健玲. 社会支持和认知行为干预对心脏移植患者等待期生存质量的影响. 第三军医大学学报 2014; 36: 1416-1420
8 范欣欣, 陈立明, 许军. 公务员亚健康状况影响因素的有序多分类logistic回归分析. 中国卫生统计 2014; 31: 770-773
9 Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11353-11361 [PMID: 26525775 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11353]
10 Rusu F, Dumitrascu DL. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the former communist countries from Eastern Europe: a systematic review. *Clujul Med* 2015; 88: 146-151 [PMID: 26528063 DOI: 10.15386/cjmed-449]
11 Blakemore A, Dickens C, Guthrie E, Bower P, Kontopantelis E, Afzal C, Coventry PA. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 501-512 [PMID: 24876770 DOI: 10.2147/COPD.S58136]
12 贺星, 崔立红, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东. 饮食习惯与肠易激综合征相关性调查. 解放军医药杂志 2014; 26: 14-17
13 瞿勇, 李敏丽, 缪应雷. 肠易激综合征与精神心理因素的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1029-1034
14 陈丽娜, 夏亮, 哈琳琳, 郭建英, 张瑶. 肠易激综合症的人格特征及心理健康影响因素. 中国健康心理学杂志 2013; 21: 1165-1167
15 Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1350-165; quiz 1366 [PMID: 24935275 DOI: 10.1038/ajg.2014.148]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i24.3635

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): 3635-3640
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化

颜 展, 陈飞群

颜展, 陈飞群, 永康市第一人民医院检验科 浙江省永康市 321300

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由颜展完成; 临床资料收集整理、数据分析及论文写作由颜展与陈飞群完成.

通讯作者: 颜展, 主管检验师, 321300, 浙江省永康市金山西路599号, 永康市第一人民医院检验科. bingoyz@gmail.com

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-26
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-28

Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus

Zhan Yan, Fei-Qun Chen

Zhan Yan, Fei-Qun Chen, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhan Yan, Laboratorian-in-Charge, Clinical Laboratory, Yongkang People's Hospital, Yongkang 315040, Zhejiang Province, China. bingoyz@gmail.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-26
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-28

Abstract

AIM

To investigate the variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and discuss the influencing factors.

METHODS

Three hundred and sixty patients with NAFLD were included in an observation group, and they were divided them into 196 patients with NAFLD accompanied by T2DM and 164 patients with NAFLD alone. One hundred and seventy healthy people were included as a control group. Serological indexes were compared among the three groups.

RESULTS

The levels of serum total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein (LDL), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), γ-glutamyl transpeptidase (GGT), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), and hemoglobin A1c (HbA1c) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while serum total protein (TP) and albnmin (ALB) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of TC, TG, LDL, ALT, AST, GGT, HbA1c and UA in patients with NAFLD and T2DM were significantly higher than those in patients with NAFLD alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Obesity, lipid metabolic disorder, insulin resistance and so on have a close relationship with the pathogenesis of NAFLD combined with (or not) T2DM. Changing the life style reasonably, reducing weight, correcting abnormal blood lipids and improving insulin resistance have important clinical significance

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肥胖、T2DM、高血压、高脂血症等代谢综合征密切相关. 糖尿病患者脂肪肝的发病风险显著增高, 大多数T2DM患者合并有非酒精性脂肪肝. NAFLD发病机制仍未阐明, 临床上也缺乏可靠的特异性治疗方法.

同行评议者
郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系; 邸阜生, 主任医师, 天津市第三中心医院内分泌科

■研发前沿
目前, NAFLD临床上一律给予降脂药物治疗, 而忽视了其他可能的致病因素. 本文分析了NAFLD合并与未合并T2DM患者的某些临床特征及血清学指标, 以初步探讨NAFLD合并/不合并T2DM的发病机制, 为其防治提供依据.

for prevention and treatment of NAFLD combined with (or not) T2DM.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Serological index

Yan Z, Chen FQ. Variations of serological indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(24): 3635-3640 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3635.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3635

摘要

目的

分析非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的临床特征及血清学指标变化, 以初步探讨NAFLD合并T2DM的发病机制.

方法

收集2014-01/2016-01于永康市第一人民医院接受治疗的NAFLD患者360例(其中合并T2DM 196例, 单纯NAFLD患者164例)和健康体检者170例(对照组), 比较3组患者血脂、肝肾功能、血糖、尿酸(uric acid, UA)等血清学检验指标的差异.

结果

NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, GGT)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)、UA水平均高于健康对照组, 总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albnmin, ALB)均明显低于健康对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组TC、TG、LDL、ALT、AST、GGT、HbA1c、UA水平均高于单纯NAFLD组的, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论

肥胖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗等与NAFLD合并/不合并T2DM患者的发病密切相关. 合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、纠正血脂异常、改善胰岛素抵抗等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 2型糖尿病; 血清学指标

核心提要: 肥胖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗等与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和NAFLD合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的发病密切相关. 因此, 合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、控制血压、纠正血脂异常、改善胰岛素抵抗等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施.

颜展, 陈飞群. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病患者的血清学指标变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3635-3640 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3635.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3635

0 引言

近年来, 由于人们生活水平的提高、饮食结构的变化及生活习惯的改变, 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)在全球范围内发病率逐年上升, 目前已是危害公众健康的一种主要疾病[1]. 据报道[2,3], 该病已经成为西方社会最常见的慢性肝脏疾病, 调查显示在美国约750-1000万可能患有NAFLD[4], 而其他国家有更高的比例[5]. 据相关调查资料显示[6], NAFLD与肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压、高脂血症等代谢综合征密切相关. 糖尿病患者脂肪肝的发病风险显著增高, 大多数T2DM患者合并有NAFLD[7]. 目前, NAFLD发病机制仍未阐明, 也缺乏可靠的特异性治疗方法, 临床上一律给予降脂药物治疗, 而忽视了其他可能的致病因素. 本文分析了NAFLD合并与未合并T2DM患者的某些临床特征及血清学指标, 以初步探讨NAFLD合并/不合并T2DM的发病机制, 为其防治提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2016-01于永康市第一

表 1 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组一般资料比较

指标	NAFLD合并T2DM组(n = 196)	单纯NAFLD组(n = 164)	健康对照组(n = 170)
男性	99	96	91
女性	97	68	79
年龄(岁)	57.10±15.01	55.93±13.86	45.93±13.86
NAFLD病程(年)	6.39±3.14	6.43±3.27	-
BMI(kg/m^2)	28.27±1.72	28.72±1.95	23.05±1.38

BMI: 体质量指数; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病.

人民医院就诊的NAFLD患者360例和健康体检者170例, 其中, NAFLD患者中男性205例, 女性155 例, 年龄26-80岁, 平均年龄50.5岁±13.21岁; NAFLD病程29 d-38年, 中位数病程6.9年. 根据是否合并T2DM分为NAFLD合并T2DM组196例, 单纯NAFLD组(不合并其他任何疾病)164例. NAFLD合并T2DM组男性99例、女性97例; 平均年龄57.10岁±15.01岁; 中位数病程3.9年. 单纯NAFLD组中男性96例、女性68例; 平均年龄55.93岁±13.86岁, 中位数病程4.2年. 3组性别、年龄、病程比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)(表1). T2DM均符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)1999年糖尿病诊断标准; NAFLD诊断符合中华医学会肝脏病学会的NAFLD肝病诊疗指南(2010年修订版)[8]. 排除病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病、酒精性肝炎、胆道梗阻、妊娠及肝癌、急性心脑血管意外、临床肾病、急性感染、胆道疾病、甲亢以及其他明确病因引起肝功能异常者和肾功能不全者等. 被调查对象均知情同意. 全自动生化分析仪, 德国SIEMENS公司, 型号advia2400; Nycocardreader Ⅱ仪器BIO-RAD, 型号: D-10; 全自动化学发光免疫分析仪, 德国SIEMENS公司, 型号: advia2400.

1.2 方法 指标检测: 生化指标包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、肝功能: 总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、肾功能、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C)、血清尿酸(uric acid, UA). FPG、肝功能、肾功能和血脂用全自动生化分析仪测定; HbA1C应用Nycocardreader Ⅱ仪器通过干化学法测定; FINS采用全自动化学发光免疫分析仪通过化学发光法测定, 由专业的影像医师对所有患者进行腹部B超检查.

统计学处理 采用SPSS19.0软件对数据进行统计分析. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较用t检验. 计数资料以百分率表示, 计数资料的比较用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组血脂的比较 NAFLD合并T2DM组、NAFLD组与健康对照组的血脂相比, NAFLD合并T2DM 组与单纯NAFLD组的TC、TG、LDL水平均高于健康对照组, HDL均低于健康对照组, 差异有统计学意义(P<0.05); 而NAFLD合并T2DM组的TC、TG、LDL水平明显高于NAFLD组, 差异有统计学意义(P<0.05), 而两组的HDL相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.2 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肝功能的比较 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的肝功能相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的TBIL、DBIL、ALT、AST、GGT水平均高于健康对照组, TP、ALB均低于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组的ALT、AST水平均高于单纯NAFLD组的, 差异具有统计学意义

相关报道
腹型肥胖、脂代谢紊乱是中心性胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的标志, 总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)增高与肝脏脂肪沉积有关, 也增加了肝脏的IR. 糖尿病患者血糖水平与TG水平呈现平行增高趋势, 其可能间接反映患者体内脂质代谢紊乱情况趋势. 高胰岛素血症患者常常伴有高尿酸血症, 并伴有糖、脂代谢紊乱.

创新盘点

与健康人相比, 所有NAFLD患者血脂水平、肝功能指标、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血红蛋白A1c(hemoglobin A1c, HbA1c)及尿酸(uric acid, UA)水平均会明显升高, 且NAFLD合并T2DM组的血脂水平、肝功能指标、HbA1c和UA水平变化更大, 说明NAFLD和T2DM分别或联合对人体的各项指标均有着一定的影响.

表 2 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组血脂的比较(mean±SD)

指标	NAFLD合并T2DM组(n = 196)	单纯NAFLD组(n = 164)	健康对照组(n = 170)
TC	5.96±1.35[ac]	4.82±1.05[a]	3.90±1.60
TG	2.96±1.21[ac]	1.89±1.01[a]	1.09±1.03
LDL-C	2.92±1.23[ac]	2.01±0.83[a]	1.02±0.91
HDL-C	1.01±0.41[a]	1.34±0.35[a]	2.19±0.64

[a]P<0.05 *vs* 健康对照组; [c]P<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油.

表 3 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肝功能的比较(mean±SD)

指标	NAFLD合并T2DM组(n = 196)	单纯NAFLD组(n = 164)	健康对照组(n = 170)
TBIL	21.96±1.61[a]	20.59±1.03[a]	15.84±2.05
DBIL	7.96±1.01[a]	6.54±1.43[a]	4.52±1.06
TP	55.84±5.05[a]	56.53±4.35[a]	70.72±3.52
ALB	29.91±3.39[a]	28.59±4.15[a]	37.96±2.45
ALT	47.41±16.73[ac]	29.32±15.95[a]	14.28±10.99
AST	55.46±16.14[ac]	34.21±15.25[a]	17.25±13.29
GGT	36.01±12.19[ac]	34.04±10.91[a]	27.05±15.01

[a]P<0.05 *vs* 健康对照组; [c]P<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

(P<0.05), 而两组的TBIL、DBIL、TP、ALB水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

2.3 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组FBG、INS、HbA1c的比较 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM 组与单纯NAFLD组的FBG、INS、HbA1c水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组HbA1c水平高于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 而两组的FBG、FINS水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表4).

2.4 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肾功能的比较 NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的UA水平均高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05); NAFLD合并T2DM组UA水平高于单纯NAFLD组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 而两组的BUN、Cr水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05)(表5).

3 讨论

NAFLD是一种明确排除乙醇和其他原因肝损伤的脂肪肝病, 是一组与遗传、环境以及代谢应激相互作用的临床代谢综合征, 病理特点是弥漫性大细胞性肝细胞脂肪变[9]. 根据肝组织脂肪变性、炎症和纤维化的程度, NAFLD被分为非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝硬化三个病理阶段, 且各病理阶段的发病机制各不相同, 目前被大多数学者所认可的“二次打击学说”可以解释其颇为复杂的病理机制. “第一次打击”主要是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症, 导致肝细胞脂质沉积, 并诱导肝脏对各种内外源性损害因子的敏感性增高. “第二次打击”为活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多, 导致脂质过氧化伴线粒体损伤及炎症性细胞因子活化, 导致肝细胞发生炎症、坏死, 持续存在的肝细胞炎症-坏死的恶性循环诱导进展性肝纤维化、肝硬化, 而IR正是T2DM的基本特征之一.

表 4　NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组及健康对照组FPG、INS、HbA1c的比较(mean±SD)

指标	NAFLD合并T2DM组(n = 196)	单纯NAFLD组(n = 164)	健康对照组(n = 170)
FPG(mmol/L)	8.97±1.28[a]	8.42±1.19[a]	5.72±1.20
FINS(μIU/L)	13.31±3.61[a]	12.91±3.59[a]	10.02±3.51
HbAlc(%)	11.02±0.64[ac]	9.13±0.71a	6.91±0.72

[a]P<0.05 *vs* 健康对照组; [c]P<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; HbA1c: 血红蛋白A1c.

表 5　NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组以及健康对照组肾功能的比较(mean±SD)

指标	NAFLD合并T2DM组(n = 196)	单纯NAFLD组(n = 164)	健康对照组(n = 170)
BUN(mmol/L)	5.12±1.05	5.19±1.02	4.98±1.23
Cr(μmol/L)	80.64±17.99	79.98±21.04	66.94±19.52
UA(μmol/L)	354.65±66.13[ac]	317.68±64.98[a]	156.86±68.61

[a]P<0.05 *vs* 健康对照组; [c]P<0.05 *vs* 单纯NAFLD组. NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; T2DM: 2型糖尿病; BUN: 血尿素氮; Cr: 肌酐; UA: 尿酸.

应用要点

合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、控制血压、纠正血脂异常、改善IR等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施.

T2DM患者易于发生肝脏的TG沉积, 并通过某些途径促使损伤因素的产生, 促进NAFLD病情的发展[10].

研究[11]指出, 腹型肥胖、脂代谢紊乱是中心性IR的标志, TC、TG、LDL增高与肝脏脂肪沉积有关, 也增加了肝脏的IR. 本文研究显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组BMI、TC、TG、LDL等指标水平明显高于健康对照组, 说明以肥胖、脂代谢紊乱为标志的中心性IR, 可能是导致NAFLD的原因; 而合并T2DM组的TC、TG、LDL水平均高于单纯NAFLD组, 说明NAFLD合并T2DM更易出现脂代谢紊乱和IR.

NAFLD患者的肝脏会有不同程度的损害, 而ALT、AST、GGT升高可反映肝脏脂肪的变化, 当脂肪在肝内堆积过多时, 会损害肝细胞功能, 导致ALT、AST、GGT水平的升高. 本文调查结果显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组的血清ALT、AST、GGT水平较健康对照组明显升高(P<0.05), 这与边树伟等[12]、王昌壁[13]报道相一致. 本文结果显示, NAFLD合并T2DM组的血清ALT、AST、GGT水平较单纯NAFLD组也显著升高(P<0.05), 说明合并有T2DM会加重NAFLD患者的肝细胞损害, T2DM与NAFLD可能会对肝脏损害产生协同作用, 肝功能指标变化(升高)更加显著.

本研究中, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM 组与单纯NAFLD组的FBG、INS、HbA1c水平均显著高于健康对照组(P<0.05), FBG与INS水平可反映机体胰岛素的分泌能力, NAFLD患者有较高的胰岛素分泌水平, 但存在IR, 胰岛素降血糖作用下降, FBG水平升高, 因此两组NAFLD患者的FBG、INS、HbA1c水平均显著高于健康对照组; NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组HbA1c水平相比, 前者显著高于后者(P<0.05), 而两组的FBG、FINS水平相比, 两者水平并无差异(P>0.05), 与边树伟[12]报道一致, 而罗惠辛等[14]报道NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组HbA1c水平并无差异, 可能原因是T2DM与NAFLD尽管对肝脏损害有协同作用, 但对空腹血糖和INS并未产生明显变化. HbA1c能够反映患者较长时间内的血糖水平, 既往研究结果显示, 糖尿病患者血糖水平与TG水平呈现平行增高趋势, 其可能间接反映患者体内脂质代谢紊乱情况趋势.

本研究显示, NAFLD合并T2DM组、单纯NAFLD组与健康对照组的相比, NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组的UA水平均显著高于健康对照组(P<0.05); NAFLD合并T2DM组与单纯NAFLD组UA水平相比, 前者明显高于后者(P<0.05). 出现这一结果的原因可能是NAFLD患者经常摄取高热量、高蛋白和高脂

同行评价
本研究通过检测其血清学指标, 旨在探讨NAFLD合并T2DM患者其水平的变化, 为NAFLD合并T2DM的临床诊断和早期治疗提供一定依据.

肪饮食超出人体代谢能力造成的营养过剩有关, 导致UA升高. 李明珍等[15]研究认为对于T2DM患者, 血清UA升高的程度与发展成为NAFLD的概率, 二者呈正相关. 赵莹莹等[16]研究证明高胰岛素血症患者常常伴有高尿酸血症, 并伴有糖、脂代谢紊乱, 这和本研究结果一致.

总之, 与健康人相比, 肥胖、脂代谢紊乱和IR、尿酸水平增高等与NAFLD和NAFLD合并T2DM患者的发病密切相关. 因此, 合理改变NAFLD患者的生活方式、减轻体质量、控制血压、纠正血脂异常、改善IR等措施, 对于防治NAFLD合并T2DM具有重要的临床意义, 应积极倡导并实施.

4 参考文献

1 Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 392-407 [PMID: 27134667 DOI: 10.1177/1756283X16638830]

2 Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelias ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916-1922 [PMID: 21109302 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X]

3 Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016 Jun 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27091791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005]

4 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263-2273 [PMID: 26057287 DOI: 10.1001/jama.2015.5370]

5 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725.e6 [PMID: 22326434 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003]

6 Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 575-594, ix [PMID: 15331065]

7 Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia* 2016; 59: 1112-1120 [PMID: 27101131 DOI: 10.1007/s00125-016-3952-1]

8 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-166

9 陈祎, 历有名. 非酒精性脂肪肝病与果糖. 中华肝脏病杂志 2014: 22: 383-384

10 Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; 36: 197-209 [PMID: 15925010]

11 Souza-Mello V, Gregório BM, Cardoso-de-Lemos FS, de Carvalho L, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin Sci* (Lond) 2010; 119: 239-250 [PMID: 20415664 DOI: 10.1042/CS20100061]

12 边树伟, 周志安, 张杰, 贺宇. 2型糖尿病非酒精性脂肪性肝病患者血清脂联素及内脂素的变化及其临床意义的研究. 中国糖尿病杂志 2015; 23: 131-134

13 王昌壁. 脂肪肝与血脂、血糖、血清酶的关系. 职业与健康 2007; 23: 922-923

14 罗惠辛, 王瑶. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的危险因素及其与下肢血管病变的相关性. 中国慢性病预防与控制 2016; 24: 54-55

15 李明珍, 郝久营, 孙丽荣. 2型糖尿病患者血尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志 2012; 28: 215-216

16 赵莹莹, 郝久营, 李凤敏, 刘春梅, 李明珍, 孙丽荣. 伴非酒精性脂肪肝的2型糖尿病患者的临床特点与血清尿酸水平的关系. 中国慢性病预防与控制 2011; 19: 57-59

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年8月28日; 24(24): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈平 教授
江苏省苏北人民医院外科

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

陈贻胜 教授
福建省立医院

迟雁 副教授
北京大学第一医院

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

荚卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

康春博 副主任医师
航天中心医院

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

梁道明 副教授
昆明医科大学第二附属医院胃肠外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

毛华 教授
南方医科大学珠江医院消化内科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

牛伟新 教授
复旦大学附属中山医院普外科

饶圣祥 副主任医师
复旦大学附属中山医院放射科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

志谢

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

陶然 主管护师
上海市第一人民医院

王宝根 副主任医师
山西省晋城市第三人民医院肝病科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王成锋 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

王阁 教授
第三军医大学第三附属医院

王学美 研究员
北京大学第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

王志荣 教授
同济大学附属同济医院消化内科

吴晓玲 副主任医师
成都军区总医院消化内科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 9 月 8 日　第 24 卷　第 25 期　(Volume 24 Number 25)



25/2016

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 25>

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年九月八日 第二十四卷 第二十五期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木·阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蕻教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年9月8日 第24卷 第25期 (总第537期)

述评

3641 超声内镜在胃癌TNM分期中的作用

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震

3647 关注缺血性结肠炎的诊断与治疗

张李霞, 陈凤媛

3657 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望

肖卫东, 彭科, 杨桦

3666 消化系恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素

项金峰, 刘亮

3673 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展

孙静媛, 马丽娜, 高凌

基础研究

3683 脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林

3689 紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制

沈淼

临床研究

3696 加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊

研究快报

3705 Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡

刘梅, 李树杰, 李阳, 解瑞金, 汲书生

临床经验

3712 血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎

3717 双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例

王宝香, 彭军鸣

3723 延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响

朱秀琴, 李荣香, 陈帆

3729 麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响

施秀亚, 周培贤

3733 Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素

耿光庆

病例报告

3737 误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例

张莎, 张玉洁, 曹亮, 梁洁, 李增山, 陈玲, 王文

附　　录　　Ⅰ－Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ－Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3656 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3682 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3688 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3722 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3728 《世界华人消化杂志》正文要求
3732 《世界华人消化杂志》栏目设置
3736 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 周建奖, 教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学分子生物学重点实验室. 主要从事幽门螺杆菌感染导致胃癌的分子发病机制的研究. 现担任中国生物化学与分子生物学会医学分会理事. 2004年获四川大学生命科学院生物化学与分子生物学理学博士; 主持国家自然科学基金项目4项、贵州省各类省级科研项目10余项; 获贵州省科技进步三等奖1项; 以第一作者或通讯作者在国内、外学术期刊发表科学论文60余篇; 参编医学分子生物学教材1部(副主编); 担任多家国际、国内杂志的编委及审稿人.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-09-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 25 September 8, 2016

EDITORIAL

3641 Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer

Tang XL, Lin R, Han CQ, Ding Z

3647 Diagnosis and treatment of ischemic colitis

Zhang LX, Chen FY

3657 Enteric glial cells: An emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions

Xiao WD, Peng K, Yang H

3666 Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy

Xiang JF, Liu L

3673 New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2

Sun JY, Ma LN, Gao L

BASIC RESEARCH

3683 Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice

Lu HJ, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Qiao XJ, Huo XL, Li XP, Hou SL

3689 Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved

Shen M

CLINICAL RESEARCH

3696 Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery

Wei Q, Chen QP, Ou K, Zhang XY, Guan QH, Zhang F, Cheng Y, Lv XQ, Zhou XH, Lu YM, Zhao BL

RAPID COMMUNICATION

3705 Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential

Liu M, Li SJ, Li Y, Xie RJ, Ji SS

CLINICAL PRACTICE

3712 Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function

Shao ZY, Su SS, Bao LS

3717 Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children

Wang BX, Peng HM

3723 Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease

Zhu XQ, Li RX, Chen F

3729 Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery

Shi XY, Zhou PX

3733 Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus

Geng GQ

CASE REPORT

3737 Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Zhang S, Zhang YJ, Cao L, Liang J, Li ZS, Chen L, Wang W

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 25 September 8, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Jiang Zhou, Professor, Department of Key Laboratory of Molecular Biology of Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 8, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3641

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3641-3646
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

超声内镜在胃癌TNM分期中的作用

唐雪莲, 蔺 蓉, 韩超群, 丁 震

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

丁震, 副教授, 副主任医师, 主要从事超声内镜、消化系统疾病的内镜诊治相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470039.

作者贡献分布: 唐雪莲负责查阅文献起草文章; 蔺蓉与韩超群负责查阅文献并对文章进行修改; 丁震负责文章设计并审校.

通讯作者: 丁震, 副教授, 副主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科. docd720@126.com
电话: 027-87543437

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-16
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer

Xue-Lian Tang, Rong Lin, Chao-Qun Han, Zhen Ding

Xue-Lian Tang, Rong Lin, Chao-Qun Han, Zhen Ding, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470039.

Correspondence to: Zhen Ding, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. docd720@126.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-16
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

Gastric cancer is a common malignancy that has a poor prognosis and high mortality. Cancer staging is the optimal method for evaluating prognosis. Endoscopic ultrasonography (EUS) has been considered the first-choice imaging modality for regional staging of gastric cancer because different structural layers of the gastric wall show remarkable differences in their echogenic appearance. However, the results of recent studies about the accuracy of EUS for staging of gastric cancer are contradictory. The aim of this article is to review the role of EUS in preoperative TNM staging of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic ultrasonography; Gastric cancer; TNM staging

Tang XL, Lin R, Han CQ, Ding Z. Role of endoscopic ultrasonography in TNM staging of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3641-3646 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3641.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3641

摘要

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 其预后差, 死亡率高. 判断胃癌的预后主要依赖于胃癌的分期. 由于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能够区分胃壁的各层结构, 所以他被认为是术前判断胃癌原位浸润深度的首选方法. 然而, 近年来越来越多的研究认为EUS对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议. 本文将对EUS在胃癌TNM分期中

背景资料
胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 其预后差, 死亡率高, 判断胃癌的预后主要依赖于胃癌的分期. 由于超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)能够区分胃壁的各层结构, 所以他被认为是术前判断胃癌原位浸润深度的首选方法. 然而, 近年来越来越多的研究认为EUS对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议, 尤其是对胃癌T分期的作用争议较多.

同行评议者
张德奎, 主任医师, 兰州大学第二医院消化科

研发前沿
EUS在消化系肿瘤中的应用价值、早期胃癌筛查、规范化的消化系早癌内镜下的治疗、胃癌的治疗手段等是该领域研究热点, 早期胃癌的筛查、规范化的消化系早癌内镜下的治疗是亟待研究的问题.

的作用作一综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声内镜; 胃癌; TNM分期

核心提要: 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)对T1期和T4判断的正确率较高, 对T2期和T3期及早期胃癌浸润深度判断欠佳, 但EUS仍是胃癌术前T分期重要的检查项目, 具有较高的临床应用价值, 但他对术前N和M分期, 特别是M分期存在一定的局限性.

唐雪莲, 蔺蓉, 韩超群, 丁震. 超声内镜在胃癌TNM分期中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3641-3646 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3641.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3641

0 引言

胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 其发病率位居癌症第2位, 其预后差、病死率高, 严重威胁着人类的健康[1,2]. 其预后的主要因素依赖于癌肿原位浸润深度(T分期), 淋巴结转移情况(N分期)以及远处转移(M分期), 5年生存率5%-95%, 所以准确的胃癌术前分期非常重要[1-4]. 并且, 过去外科手术治疗是胃癌最主要、最根本的手段, 然而随着新的治疗方法, 如早期胃癌仅限于黏膜层, 可行内镜下黏膜剥离切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 进展期胃癌可以结合新辅助化疗等, 所以, 精确的胃癌术前分期显得更为重要, 合理的胃癌分期对临床治疗决策的制定和判断患者的预后具有重要的意义[5-9].

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)由于其能清晰地显示消化道管壁结构及其周围邻近脏器的关系, 目前已普遍应用于癌肿浸润深度的判断、周围淋巴结的转移以及邻近脏器的侵犯情况, 被认为是术前估计病情、选择合理手术方式及评价预后的有效手段[10]. 然而近几年来, 越来越多的研究认为EUS在胃癌分期中存在分期不足或过度分期的现象, 其对胃癌TNM分期准确性和敏感性存在争议. 本文旨在探讨EUS在胃癌TMN分期中的临床诊断价值.

1 EUS在胃癌T分期中的作用

EUS能够清晰地显示与组织学相对应的胃壁的5个层次结构, 即第1层为高回声带, 代表黏膜界面回声及浅表黏膜; 第2层为低回声带, 相当于其余的黏膜层; 第3层为高回声带, 相当于黏膜下层; 第4层为低回声带, 相当于固有肌层; 第5层为高回声带, 相当于浆膜层及浆膜下层.

在EUS图像中, 黏膜癌(T1a期)累及黏膜肌层, 表现为第1-2层结构模糊、增厚、欠规则、变薄或缺损, 第3层结构完整; 黏膜下癌(T1b期)表现为第1-3层结构模糊、增厚、内部回声不均匀, 边界欠清, 第4层结构完整无增厚; T2期, 表现为第1-4层胃壁结构病变, 表现为从第4层起的不规则突向腔内的低回声肿块, 或呈大面积局限性管壁增厚伴中央凹陷, 伴1-3层结构消失; T3期, 表现5层胃壁结构的破坏、回声带分层不清; T4期, 表现为低回声肿块突破第5层高回声带侵入外周组织等明显向邻近脏器浸润的征象[11].

以往报道[12]认为EUS对胃癌T分期诊断具有很高的准确性, 平均准确率在80%以上, 并在各期都保持了较高的敏感性和特异性. 随着对EUS的研究越来越深入, 有关其在胃癌T分期中的作用出现了不同的观点. EUS对胃癌T分期的作用在各个国家的报道中不尽相同. 一项包含116例德国患者的前瞻性研究显示, EUS对胃癌T分期的总准确率为78%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别为: 80%、63%、95%、83%[13], 在各期中, 以T2期准确性最低; 在韩国的一项前瞻性研究中, EUS对胃癌T分期的总准确率为87.5%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别: 87.1%、50.0%、92.2%、100%[14]; Ang等[15]认为在新加坡EUS对胃癌T分期的总准确率为77.2%, 对T1期、T2期、T3期、T4期胃癌的诊断准确率分别为: 82.9%、57.0%、57.1%、81.8%, 同样认为EUS对T2期的准确性欠佳; 而在日本EUS对胃癌T分期的总准确率最低, 只有71%[16]. Meta分析结果显示EUS对胃癌T分期的总准确率为65.0%-92.1%, 并且在判断浆膜层侵犯时其灵敏度和特异度分别为77.8%-100%、67.9%-100%[17]. 最新一项美国胃癌协会的多中心研究[18]显示EUS与术后病理结果对比, 其对T分期总的准确性非常低, 仅

有46.2%; 但是当按时间进行亚组分析时发现, EUS对T1期胃癌的诊断敏感性在过去20年里提升明显(1986-1994年为56.3%, 1995-1999年为82.2%, 2000-2006年为84.8%)[19].

尽管研究显示EUS对T1期胃癌诊断的敏感性有提升, 但目前EUS对早期胃癌浸润深度的判断准确率尚存在很多争议. 在早期胃癌的治疗中, ESD是安全、有效的治疗手段之一, 能够通过ESD手术移除的病变一般要求是黏膜下浸润不深, 无淋巴及血行浸润、转移的病灶[9,12,20]. 目前, 早期胃癌ESD的适应证: 肿瘤直径≤20 mm, 无合并溃疡的未分化型黏膜内癌; 无论病灶大小, 无合并溃疡的分化良好的黏膜内癌(M); 直径≤30 mm, 伴有溃疡的分化良好的黏膜内癌(M); 直径≤30 mm, 无合并溃疡的分化良好的黏膜下SM1癌[21]. 所以, 对早期胃癌浸润深度的准确判断很大程度上决定了患者是否可以内镜下微创治疗. 传统观点认为EUS是消化系肿瘤T分级的重要手段, 包括早癌的判断, 但现在有不同观点, 很多学者提出了相反的意见[12,22-24]. 有研究[25,26]认为EUS对早癌诊断的准确性低, 仅有70%; Mocellin等[27]的荟萃分析结果显示EUS对T1-4期的胃癌的检测的准确性高, 尤其是区分T1-2期胃癌和T3-4期胃癌, 敏感度为86%, 特异度为91%, 但是其在早期胃癌黏膜及黏膜下浸润深度的检测中效果不佳, 难以区分T1a和T1b期肿瘤; 甚至有研究[24,25]提出EUS对早癌的分期并不比普通内镜有优势. 近期有一项Meta分析同样认为EUS对胃早癌浸润深度的判断的准确率较低: EUS对早期胃癌黏膜层(M)病变诊断的敏感度和特异度分别为76%和72%, 对黏膜下层病变(SM)诊断的准确性和特异度分别为62%和78%, 而对M/SM1诊断的敏感度和特异度分别为90%和67%[25]. 而且, EUS对不同类型的早期胃癌判断能力有所不同, 对隆起型和平坦型早期胃癌浸润深度判断准确率为100%, 对凹陷型的准确率仅为58.6%; 对分化和未分化的早期胃癌浸润深度判断准确率分别为71.4%和57.9%; 对早期胃癌浸润深度判断的准确率随肿瘤直径的增大而降低, 直径<10 mm为100%, 10-20 mm为80.0%, >20 mm仅为41.2%[28]. 除EUS外, 多层螺旋CT(multislice spiral computed tomography, MSCT)也是胃癌术前分期常用的技术. 他用来判断胃癌分期的准确性也一直被用来与EUS相比较[14,29-31], 近期有研究显示: EUS和MSCT对胃癌术前T分期总的准确性分别为76.7%和78.2%, 差别无统计学意义; 但进行分层分析时发现, EUS对T1、T2期胃癌判断的准确性明显高于MSCT, 而对T3、T4期胃癌判断准确性不如MSCT[32]. 对于早期胃癌, 窄带成像结合放大内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)判断其浸润深度准确率较EUS高[33-35], 研究[36]显示ME-NBI对早期胃癌诊断的准确性可达97.8%, 敏感度和特异度分别为87.2%、98.6%.

EUS对胃癌的T分期确实存在一些不足, 尤其是在早期胃癌浸润深度方面的判断. 对T1期和T4判断的正确率较高, 考虑可能因为EUS下黏膜下层与固有肌层分界较清晰, 容易判断, 浆膜外结构紊乱或腹水的形成也易于判断; 对T2期和T3期胃癌诊断正确率较低, 可能是因为浆膜层薄, 且受周边结构和脏器的影响, 其病变深度难以判断; 对早期胃癌浸润深度的判断准确率也较差, 可能是因为黏膜层和黏膜下层内病变较难通过EUS区分病变层次, 且受炎症水肿等多方面因素的影响. EUS判断T分期过浅可能与肿瘤的局部微小浸润或EUS扫描角度不全有关; 而癌旁组织炎性细胞浸润和纤维化可能是导致分期过深的主要原因; 超声探头的不同也会影响判断的准确性. 总的来说, 他仍然是目前现有的评估胃癌浸润深度较为准确的方法, 我们可以将EUS和CT、ME-NBI等其他检查相结合以提高术前胃癌T分期的准确性.

创新盘点

本文系统阐述了EUS在胃癌TNM分期中的作用, 并综合大量研究针对近几年争议较多的EUS在胃癌T分期中的作用进行了较为系统的概述.

2 EUS在胃癌N分期中的作用

癌周淋巴结转移多表现为直径>1 cm的圆形、界限清楚的低回声结节影[11]. EUS可根据淋巴结回声类型、界限及大小判断转移情况. 关于EUS在判断胃癌淋巴结转移方面, Puli等[19]研究显示EUS对胃癌N分期的诊断准确率欠佳, 对N1期胃癌诊断的灵敏度和特异度分别为58.2%和87.2%, N2期分别为64.9%和92.4%, 美国胃癌协会的一项研究中认为EUS对N分期的准确率为66.7%, 敏感度和特异度分别为48.6%、83.8%[37]. 新近的Meta分析认为EUS判断的准确率仅为64%[38].

EUS对胃癌具体N分期的准确性虽然不高, 但对直径0.5 cm以上的转移淋巴结诊断的准确率仍有较高的准确率, 对直径在0.5-1.0 cm

应用要点
EUS对胃癌T分期仍具有较高的准确性, 对NM分期的价值有限, 因此对胃癌进行术前分期, EUS仍要结合CT、窄带成像结合放大内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)等其他检查综合判断, 以选择最佳的手术方式及治疗方案.

的转移淋巴结判断率为86%, 对1 cm以上的转移淋巴结判断的准确率约为90%, 而对于直径在0.5 cm以下, 尤其是<0.3 cm的小淋巴结不易探及[39].

对于胃癌N分期, MSCT也是常用的检查手段, 各项研究中关于两者在胃癌N分期中的作用也不尽相同[10,12,14,19,31,32,40,41]. 近期有研究显示: 以国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)第六版胃癌TNM分期为标准, EUS对胃癌术前N分期中N0、N1、N2、N3判断的准确性分别为75.7%、58.6%、27.8%、6.0%、MSCT判断的准确性分别为61.1%、48.5%、38.9%、8.4%, EUS对N0、N1期胃癌判断的准确性高于MSCT, 对N3期胃癌判断的准确性低于MSCT, 对N4期胃癌判断的准确性虽低于MSCT, 但不具有统计学意义[32]. 总体而言, MSCT和EUS对胃癌N分期的诊断准确性不够高, 但各有可取之处, MSCT对淋巴结转移判断的敏感度较高, 而EUS判断的特异度相对较高[14-16,23,41-44].

癌组织的微小浸润不易被EUS发现, 或病灶较大线阵EUS扫描范围较小可能是分期过浅的主要原因. 炎症引起的淋巴结改变和肿瘤转移性淋巴结难以区分、超声无法探测距离病变较远处的转移淋巴结等原因使得EUS在胃癌术前N分期中判断的准确性不太令人满意[12,18,40,43].

3 EUS在胃癌M分期中的作用

Meta分析认为EUS对远处转移的敏感度为73.2%, 特异度88.6%[39]. EUS对M0期胃癌判断的准确性与MSCT相当, 但对M1期胃癌诊断准确性(10.6%)明显低于MSCT的准确性(59.1%)[32]. 正电子发射扫描(positron emission tomography, PET)无法判断肿瘤浸润深度, 对胃癌淋巴结转移诊断的正确率也较低, 但可以用于判断肿瘤远处转移情况[45-49], Seevaratnam等[47]的Meta分析显示, PET-CT与MSCT对胃癌M分期诊断的准确性无明显差异(分别为88.2%和82.2%). 而对于判断腹膜转移, EUS的灵敏度和特异度分别为34%、96%, 与CT(灵敏度和特异度分别为33%和99%)、PET-CT(灵敏度和特异度分别为28%和97%)无明显差别[50]. 但胃癌腹腔转移形成腹水时, 在胃壁周围形成液性暗区, EUS探查腹水的敏感性(87.1%)明显高于传统体表超声和CT结合的敏感性(16.1%), 也高于术中发现腹水的敏感性(40.9%)[51].

EUS虽然可以直接显示邻近脏器的影像, 但由于受到超声穿透性的限制, 不能清晰地探及远处病灶, 故无法对腹膜后及远处脏器是否有转移做出准确的判断, 因此一般认为EUS不能对胃癌进行准确的M分期, 需要结合CT、PET-CT、腹腔镜等其他检查[30].

4 结论

EUS对胃癌T分期仍具有较高的准确性, 对NM分期的价值有限, 因此对胃癌进行术前分期, EUS仍要结合CT、ME-NBI、PET-CT等检查综合准确判断, 以选择最佳的手术方式及治疗方案.

5 参考文献

1 Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55: 621-628 [PMID: 25630323 DOI: 10.11622/smedj.2014174]
2 de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 219-240 [PMID: 23639638 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.003]
3 Oda I, Oyama T, Abe S, Ohnita K, Kosaka T, Hirasawa K, Ishido K, Nakagawa M, Takahashi S. Preliminary results of multicenter questionnaire study on long-term outcomes of curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2014; 26: 214-219 [PMID: 23826719 DOI: 10.1111/den.12141]
4 Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc* 2014; 47: 497-503 [PMID: 25505714 DOI: 10.5946/ce.2014.47.6.497]
5 Cho JW. Current Guidelines in the Management of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin Endosc* 2016; 49: 235-240 [PMID: 26898512 DOI: 10.5946/ce.2015.096]
6 Menges M, Hoehler T. Current strategies in systemic treatment of gastric cancer and cancer of the gastroesophageal junction. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 29-38 [PMID: 18523800 DOI: 10.1007/s00432-008-0425-z]
7 Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 561-569 [PMID: 16891890 DOI: 10.1097/01.mog.0000239873.06243.00]
8 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840]
9 Kume K. Endoscopic therapy for early gastric cancer: standard techniques and recent advances in ESD. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6425-6432

[PMID: 24914364 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6425]
10 Cho JW. The Role of Endosonography in the Staging of Gastrointestinal Cancers. *Clin Endosc* 2015; 48: 297-301 [PMID: 26240802 DOI: 10.5946/ce.2015.48.4.297]
11 金震东, 李兆申. 消化超声内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2011: 285-300
12 Hwang SW, Lee DH. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13775-13782 [PMID: 25320515 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13775]
13 Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14: 951-954 [PMID: 11080410 DOI: 10.1007/s004640010040]
14 Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 619-626 [PMID: 15114303 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)00169-5]
15 Ang TL, Ng TM, Fock KM, Teo EK. Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 191-196 [PMID: 17054580 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2006.00270.x]
16 Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, Tatsutomi Y, Aoki F, Mafune K, Kaminishi M. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 50-55 [PMID: 15229425]
17 Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, Chu WC, Sung JJ. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005; 54: 1541-1545 [PMID: 15955787 DOI: 10.1136/gut.2004.055772]
18 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107-2116 [PMID: 17513817 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5224]
19 Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4011-4019 [PMID: 18609685 DOI: 10.3748/wjg.14.4011]
20 Lee WS, Cho JW, Kim YD, Kim KJ, Jang BI. Technical issues and new devices of ESD of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3585-3590 [PMID: 21987604 DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3585]
21 Fernández-Esparrach G, Calderón A, de la Peña J, Díaz Tasende JB, Esteban JM, Gimeno-García AZ, Herreros de Tejada A, Martínez-Ares D, Nicolás-Pérez D, Nogales O, Ono A, Orive-Calzada A, Parra-Blanco A, Rodríguez Muñoz S, Sánchez Hernández E, Sánchez-Yagüe A, Vázquez-Sequeiros E, Vila J, López Rosés L. Endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014; 46: 361-370 [PMID: 24671864 DOI: 10.1055/s-0034-1364921]
22 Lee HH, Lim CH, Park JM, Cho YK, Song KY, Jeon HM, Park CH. Low accuracy of endoscopic ultrasonography for detailed T staging in gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 190 [PMID: 22978534 DOI: 10.1186/1477-7819-10-190]
23 Repiso A, Gómez-Rodríguez R, López-Pardo R, Lombera MM, Romero M, Aranzana A, Abad S, Rodríguez-Merlo R, López L, Carboles JM. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative gastric cancer staging: diagnostic yield and therapeutic impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 413-420 [PMID: 20617861 DOI: 10.4321/S1130-01082010000700003]
24 Mouri R, Yoshida S, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Chayama K. Usefulness of endoscopic ultrasonography in determining the depth of invasion and indication for endoscopic treatment of early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 318-322 [PMID: 19077733 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181775966]
25 Pei Q, Wang L, Pan J, Ling T, Lv Y, Zou X. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1566-1573 [PMID: 26094975 DOI: 10.1111/jgh.13014]
26 Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy* 2010; 42: 705-713 [PMID: 20652857 DOI: 10.1055/s-0030-1255617]
27 Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1122-1134 [PMID: 21444080 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.030]
28 严超, 朱正纲, 诸琦, 燕敏, 陈军, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 内镜超声检查在早期胃癌术前分期的应用. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 78-81
29 Cho JW. The role of endoscopic ultrasonography in T staging: early gastric cancer and esophageal cancer. *Clin Endosc* 2013; 46: 239-242 [PMID: 23767033 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.239]
30 Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jung SH, Kim NY, Kim YH, Lee KH, Kim HH, Park do J, Lee HS, Jung HC, Song IS. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 512-518 [PMID: 20370729 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06106.x]
31 Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, Germer C, Deutschmann C, Riecken EO. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 604-610 [PMID: 8504959 DOI: 10.1136/gut.34.5.604]
32 Feng XY, Wang W, Luo GY, Wu J, Zhou ZW, Li W, Sun XW, Li YF, Xu DZ, Guan YX, Chen S, Zhan YQ, Zhang XS, Xu GL, Zhang R, Chen YB. Comparison of endoscopic ultrasonography and multislice spiral computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer - results of a single institution study of 610 Chinese patients. *PLoS One* 2013; 8: e78846 [PMID: 24223855 DOI: 10.1371/journal.pone.0078846]

同行评价
本文选题紧跟临床前沿, 文献收集完整, 层次清晰, 综述全面, 有实用价值.

33 Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric Cancer* 2013; 16: 140-146 [PMID: 22592604 DOI: 10.1007/s10120-012-0160-7]

34 Hirata I, Nakagawa Y, Ohkubo M, Yahagi N, Yao K. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the diagnosis of gastric and colorectal lesions. *Digestion* 2012; 85: 74-79 [PMID: 22269282 DOI: 10.1159/000334642]

35 Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ohno A, Ito T, Chiba H, Gunji T, Fukushima J, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas. *Gastric Cancer* 2012; 15: 414-418 [PMID: 22252155 DOI: 10.1007/s10120-011-0133-2]

36 Yu H, Yang AM, Lu XH, Zhou WX, Yao F, Fei GJ, Guo T, Yao LQ, He LP, Wang BM. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9156-9162 [PMID: 26290643 DOI: 10.3748/wjg.v21.i30.9156]

37 Huntington CR, Walsh K, Han Y, Salo J, Hill J. National Trends in Utilization of Endoscopic Ultrasound for Gastric Cancer: a SEER-Medicare Study. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 154-163; discussion 163-164 [PMID: 26553265 DOI: 10.1007/s11605-015-2988-8]

38 Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, Law C, Yong E, Tinmouth J. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S19-S26 [PMID: 22237654 DOI: 10.1007/s10120-011-0115-4]

39 徐国良, 高晓燕, 单宏波, 罗广裕, 黎建军, 张蓉, 李茵, 林世永. 超声内镜检查在胃癌术前分期中的临床应用价值. 中山大学学报(医学科学版) 2009; 30: 611-614

40 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 6-22 [PMID: 19390927 DOI: 10.1007/s10120-008-0492-5]

41 Marrelli D, Mazzei MA, Pedrazzani C, Di Martino M, Vindigni C, Corso G, Morelli E, Volterrani L, Roviello F. High accuracy of multislices computed tomography (MSCT) for para-aortic lymph node metastases from gastric cancer: a prospective single-center study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2265-2272 [PMID: 21267792 DOI: 10.1245/s10434-010-1541-y]

42 Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99: 20-27 [PMID: 18937292 DOI: 10.1002/jso.21170]

43 Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47 [PMID: 16440415 DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.43]

44 Xi WD, Zhao C, Ren GS. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 254-257 [PMID: 12532442 DOI: 10.3748/wjg.v9.i2.254]

45 Smyth EC, Shah MA. Role of ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in upper gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5059-5074 [PMID: 22171140 DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5059]

46 Yang QM, Kawamura T, Itoh H, Bando E, Nemoto M, Akamoto S, Furukawa H, Yonemura Y. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 782-785 [PMID: 18613454]

47 Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, Law C, Paszat L, Coburn N. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S3-S18 [PMID: 21837458 DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6]

48 Li B, Zheng P, Zhu Q, Lin J. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 9-16 [PMID: 22864063 DOI: 10.1620/tjem.228.9]

49 Yang QM, Bando E, Kawamura T, Tsukiyama G, Nemoto M, Yonemura Y, Furukawa H. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1817-1821 [PMID: 17212117]

50 Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthy SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF, Forcione D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3678-3684 [PMID: 23801872 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3678]

51 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3647

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3647-3656
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

关注缺血性结肠炎的诊断与治疗

张李霞, 陈凤媛

张李霞, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈凤媛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病诊治方向的研究.

作者贡献分布: 论文写作由张李霞完成; 陈凤媛校审.

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科.
cfy429@163.com
电话: 021-24289561

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-16
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Diagnosis and treatment of ischemic colitis

Li-Xia Zhang, Feng-Yuan Chen

Li-Xia Zhang, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-16
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

Ischemic colitis (IC) is a common reason of acute lower gastrointestinal bleeding, and it is frequently seen in elderly people. In recent years, both the incidence and prevalence of IC have been rising. Most episodes of IC are transient and self-limited and only a minority of cases are severe. IC often has missed and delayed diagnosis. This review mainly focuses on the progress in the understanding of the diagnosis and therapy of IC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ischemic colitis; Diagnosis; Therapy; Advances

Zhang LX, Chen FY. Diagnosis and treatment of ischemic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3647-3656 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3647.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3647

摘要

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是急性下消化道出血的常见病因, 近年来的检出率和患病率逐年上升. 多见于老年人, 大多数IC病例为一过性和自限性, 仅有少数病例为重症, 容易被误诊或漏诊. 为提高对该病的认识, 本文着重对IC诊断与治疗的研究进展作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 缺血性结肠炎; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)可发生于各个年龄段, 常见于50岁以上中老年人, 多见于女性. 许多病例开始时被误诊为炎症性肠病或感染性肠炎, 尤其是在50岁以下的年轻患者. 由于部分患者一过性病程而未就诊及临床上许多病例被误诊或漏诊, 其真实发病率尚不清楚.

背景资料
大部分缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者呈自限性, 无需治疗或只需内科保守治疗即可痊愈, 预后较好. 但部分重度缺血患者可出现爆发性穿透性结肠坏疽, 引起肠坏死、穿孔、腹膜炎及感染中毒性休克, 可导致患者死亡.

同行评议者
霍丽娟, 主任医师, 山西医科大学第一医院消化科

同行评价
IC目前在临床上较为多见, 本文对进一步认识IC有重要的临床意义.

张李霞, 陈凤媛. 关注缺血性结肠炎的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3647-3656 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3647.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3647

0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)又称结肠缺血, 是由各种原因所引起的结肠黏膜供血相对或绝对不足而导致的结肠缺血性疾病, 1963年最早由Boley等[1]提出, 1966年Marston等[2]将其命名为缺血性结肠炎. 2015年《美国胃肠病学杂志》在线发表了由美国胃肠病协会(American College of Gastroenterology, ACG)制定的《ACG临床指南: 结肠缺血的流行病学、危险因素、临床表现形式、诊断方法和处理》(简称《结肠缺血的临床指南》)[3], 该指南首次就IC的相关问题提出了明确的推荐建议, 是一个具有权威性的循证指南. 该指南将IC定义为由于各种原因引起结肠某肠段血供减少不足以维持细胞正常代谢功能从而引起肠壁缺血的疾病状态. 不同于以往从肠系膜缺血、缺血性结肠炎等角度讨论缺血性肠病, 该指南直接针对缺血引起的效应器官: 结肠损伤提出诊治建议. 本文将结合文献就IC的诊断与治疗现状作一综述.

1 发病情况

IC为下消化道出血的第二大常见病因[4], 占急性下消化道出血中的8.7%-23.7%[4-6]. 可发生于各个年龄段, 常见于50岁以上中老年人, 多见于女性[7]. 许多病例开始时被误诊为炎症性肠病或感染性肠炎[8,9], 尤其是在50岁以下的年轻患者. 由于部分患者一过性病程而未就诊及临床上许多病例被误诊或漏诊, 其真实发病率尚不清楚. 2014年发表的一项基于人群回顾性队列研究[10]表明, 经年龄和性别因素校正后, IC总体发病率为16.3/10万人年(95%CI: 14.8-17.8), 1976-1980年发病率为6.1/10万人年(95%CI: 3.2-9.1), 2006-2009年发病率为22.9/10万人年(95%CI: 18.6-27.3), 在过去34年间升高约4倍. 我国关于IC的文献数量及病例数在2002年以后开始逐渐升高[7], 90%以上患者>60岁[11].

2 发病机制和危险因素

内脏循环正常情况下接受25%的心输出量的血液, 餐后为35%或更多. 大约70%的血流进入黏膜, 这里是肠道新陈代谢最活跃的地方, 绒毛顶端最容易受缺血损伤的影响. 供应肠道的血管包括腹主动脉、肠系膜上动脉和肠系膜下动脉. 腹腔干血流供给胃和十二指肠, 肠系膜上动脉血流供给起自十二指肠末端的小肠到横结肠中段, 肠系膜下动脉血流供给横结肠至直肠. 血管吻合存在于主要血管的分支, 如果一支动脉血流受阻, 一些血流可以通过侧支血管供给. 当一支主要动脉闭塞, 侧支循环立即开放以回应阻塞导致的末梢动脉压力下降. 结肠脾区Griffith点和直肠乙状结肠交接Sudeck点属于结肠血供的 “分水岭流域”, 是缺血常发生的位置.

肠缺血主要由肠道血流减少引起, 常见于血管闭塞、血管痉挛或肠系膜循环灌注不足. 结肠缺血的直接病因源于肠道局部灌注不足和再灌注损伤, 体循环变化或肠系膜器质性或功能性病变均可导致IC. IC可无结肠的主干血管的闭塞, 通常发生在突然和短暂的血流减少导致的低流量状态之后, 有血管和肠管的多种因素参与[3]. 大多数患者找不到缺血的明确病因, 为局部血管非闭塞性缺血(小血管病变), 此类患者称之为有Ⅰ型疾病; 而具有Ⅱ型疾病的患者病因相对明确, 多继发于全身性低血压、心输出量下降或大动脉手术等情况[3].

以往资料[10,12-14]提示本病常有一定相关基础疾病, 阮水良等[7]荟萃分析了1982-2013年我国报道的9202例IC患者, 伴随疾病以高血压、心血管疾病、糖尿病、高脂血症和便秘多见. Añón等[15]报道重症IC患者较轻症发病时有明显的血流动力学改变, 表现为血压下降和心率增快, 说明血液动力学变化越明显, 病情越重. 对于年龄<50岁的年轻患者, 需要关注结肠缺血的诱发因素. IC的主要危险因素[3]有: (1)冠心病和糖尿病导致肠系膜动脉粥样硬化、狭窄、闭塞或微小血栓形成, 致肠壁血液灌流减少或中断; (2)肠易激综合征和便秘病史; (3)心源性栓塞; (4)慢性肾病及慢性阻塞性肺疾病; (5)年轻患者和所有复发性IC患者, 均应评估血栓形成风险; (6)腹部手术后, 术中损伤或结扎了肠系膜下动脉, 致肠壁供血不足; (7)使用可导致便秘的相关药物、免疫调节剂和违禁药物.

3 临床表现

典型的IC临床表现为突发的痉挛性腹痛, 多位

于左下腹, 随后出现排便紧迫感, 第一个24 h内出现轻度到中度血性腹泻或便血. 体检发现受累肠管区域有轻度到中度压痛, 多数在左侧. 腹痛、直肠出血/便血、腹泻/频繁便意为常见症状, 其他少见症状有恶心呕吐、厌食、低热等[7,12]. 孤立性右半结肠缺血(isolated right-colon ischemia, IRCI)患者更多地表现为腹痛, 很少便血或血性腹泻[13]. 坏疽性IC肠道损伤严重, 表现为急性暴发性缺血伴透壁性梗死, 这类患者最常见的是不伴直肠出血的急性腹痛及非血性腹泻, 突发性进行性加重, 伴有腹膜炎征象, 体检可发现进行性加重的腹部压痛、肌卫、反跳痛、体温升高及麻痹性肠梗阻.

直肠出血或便血的出血量通常为轻度, 患者很少会有休克的表现, 需要输血治疗的患者不足5%[12,13]. 便血通常为非IRCI的表现[3], 当IRCI出现便血症状时, 通常提示病情严重. 严重出血的病例见于全结肠IC、爆发性全结肠炎和IRCI[13].

症状持续的时间因缺血持续的时间和程度而异, 大多数患者病变为可逆性, 症状不严重, 持续2-3 d. 80%的IC病例为自限性, 结肠病变1-2 wk可以愈合, 病变严重的愈合时间可达6 wk, 愈合期患者通常无症状[13,16]. 仅有少数患者病情严重, 坏疽性结肠炎和爆发性全结肠炎的发生率分别为9.9%和2.5%[13]. 症状超过2 wk的多为急性并发症或不可逆病变所致, 如肠坏疽、肠穿孔、节段性溃疡性肠炎或狭窄[13].

按结肠缺血程度, 1966年Marston等[2]将IC分为一过型、狭窄型和坏疽型, 后为了更准确地反映结肠缺血的严重程度, 又将其分为坏疽型和非坏疽型[2]. 非坏疽型包括一过性型和狭窄型. 一过性型可以不留任何瘢痕而治愈, 狭窄型的治愈期可见管状狭窄, 溃疡长期迁延伴有明显狭窄的, 坏疽型往往病情严重.

4 诊断

4.1 实验室检查 实验室检查可出现外周血白细胞升高, 血红蛋白不同程度下降、血淀粉酶升高、*D*-二聚体升高、乳酸脱氢酶升高、血清HCO_3水平下降[3]. 需要进行粪便检查以排除细菌感染, 包括与出血性肠炎有关的大肠杆菌O157:H17、弯曲杆菌肠炎、产酸克雷伯杆菌、志贺氏菌、难辨梭状芽胞杆菌等. 这些检查结果均为非特异性表现, 但血红蛋白下降、低蛋白血症、代谢性酸中毒等可有助于预测IC的严重程度[3].

4.2 影像学检查

4.2.1 腹部平片: 表现为腹胀及积气, 仅见于严重缺血的病例. 当结肠穿孔时, 可见腹内游离气体积聚, 需行急诊剖腹探查术. 腹部平片对IC通常没有诊断性, 主要起到排除急腹症的作用, 目前已被随时可得到且更精确的计算机断层扫描(computed tomography, CT)所取代.

4.2.2 钡剂灌肠: 对于IC、炎症性肠病、肠结核和憩室炎有一定的辅助诊断价值. 20%-25%的IC病例可出现较特异的“拇指压痕征”, 提示黏膜下出血或水肿. 但重症病例, 该项检查有加重病情或诱发中毒性巨结肠的可能, 急性期患者应谨慎选择. 曾是20世纪60年代IC主要的检查手段, 但后来逐渐被结肠镜所取代.

4.2.3 腹部血管超声多普勒检查: IC可以导致结肠节段性病变, 严重时很难与急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)鉴别. 而AMI起病急, 病情进展迅速, 死亡率高, 肠耐受完全缺血的时间为12 h, 故早期诊断、及时治疗、重建血运是降低死亡率的关键, 有必要尽早鉴别这两种疾病. 对于疑似罹患肠系膜动脉疾病的患者, 血管超声多普勒适于作为首选检查, 可以了解肠系膜上动脉主干有无狭窄, 其敏感性、特异性可达80%[17]. 该技术实际应用与操作人员经验和技术水平关系密切, 且对肠系膜上动脉的分支病变和非阻塞性肠系膜上动脉缺血的诊断价值有限.

4.2.4 腹部CT: 主要表现为肠壁增厚、肠周脂肪间隙模糊、偶尔有肠壁积气. CT因无创、不需做肠道清洁准备, 已较多的用于IC的诊断及鉴别诊断. 急性腹痛患者在急诊就诊时通常需要进行腹部CT检查以评价病情, IC患者可发现结肠壁增厚, 通常是由于上皮下水肿和/或出血所致, 可反应缺血程度和缺血发生的时间[18,19]. 急性期患者可伴有腹水表现[18-20]. 有研究[21]认为IC患者肠壁均匀对称性增厚、增强后黏膜层强化与黏膜出血及炎症相关. 急性期患者表现为黏膜下水肿, 所以肠壁分层、肠周脂肪间隙模糊, 黏膜下层CT值较低. 非急性期间质组织增生及纤维化, 所以肠壁分层改变不明显、肠周脂肪间隙清晰, 黏膜下层CT值较急性期高.

大多数IC患者表现为一过型, 与局限性非

闭塞性缺血有关, 并无大血管闭塞, CT表现可能仅为肠壁增厚. 但结肠壁增厚不是IC的特异性表现, 需要进一步结肠镜检查以明确. Wolff等[22]随访了107例急诊腹部CT发现结肠壁增厚患者的结肠镜和临床资料提示, 36.4%为IC, 15.0%为肠道感染, 9.3%为新发的炎症性肠病, 7.4%为结肠腺癌.

CT检查的其他表现还包括“拇纹征”、“靶眼征”、“双晕轮征”、肠腔扩张、系膜的条束状影和血管淤血等. 这些表现多数无特异性, 均可出现于结肠缺血的进展阶段, 也可出现于许多其他肠病. 气腹、门静脉积气和结肠气囊肿是IC病情严重的征兆, 提示透壁性结肠缺血[23-25]. Alturkistany等[24]报道的一组IC患者不同时期CT表现, 28.1%急性期(发病37 h以内)和86.4%亚急性期(发病37 h-21 d)表现为肠壁增厚, 慢性期(起病21 d后)无肠壁增厚表现.

目前尚无关于IC的CT诊断标准, ACG《结肠缺血的临床指南》[3]推荐静脉和口服CT造影为可疑IC患者的首选影像学检查方法, 以评估结肠炎的分布和时期(强烈推荐, 中等水平证据). 基于CT检查结果(如肠壁增厚、水肿和“拇纹征”)可提示结肠缺血诊断(强烈推荐, 中等水平证据). CT发现患者结肠气囊肿和门静脉-肠系膜静脉气体, 可预测透壁结肠梗死的发生(强烈推荐, 中等水平证据).

CTA技术及多种后处理重建, 可以判断是否有血管阻塞的存在. 一项Meta分析[26]表明CTA对于IC患者的血管评估有很高敏感性和特异性, 在这项Meta分析中的3个前瞻性研究和3个回顾性研究显示CTA在诊断肠系膜动脉栓塞和肠系膜静脉栓塞(主要是急性肠系膜缺血)的敏感性和特异性分别是93.3%(95%CI: 82.8%-97.6%)和95.9%(95%CI: 91.2%-98.2%). 故推荐任何可疑IRCI或无法排除AMI患者均应接受CTA检查[3].

4.2.5 腹部核磁共振检查: 对血管成像作用更大, 尤其是对于肾功能相对受损的患者更为适用. Iacobellis等[27]进行的一项动物模型的研究显示核磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)在诊断和评估IC病情方面可能替代有创检查. Mazzei等[28]的一项小型研究报道了MRI对急性IC的检查结果, 并同结肠镜和CT做了比较, MRI与CT表现相似, 可见结肠壁增厚. 已证实MRI及CT对肠道缺血诊断的敏感性相当, MRI更大的优点在于没有电离辐射, 在诊断肠壁改变及肠系膜静脉异常方面作用更大[29]. 但是MRI成像时间较长, 不适合于急诊检查, 目前还缺乏大规模病例的临床资料.

4.2.6 肠系膜血管造影术: 选择性肠系膜动脉造影是诊断AMI金标准, 并能进行血管再通治疗, 当高度怀疑伴有小肠缺血或梗死时应考虑进行肠系膜血管造影术. IC通常没有结肠的主干血管的闭塞, 肠系膜血管造影检查对IC患者并无明显的阳性表现, 在IC的评价中通常不需要行肠系膜血管造影术. 推荐当结肠缺血表现可能为AMI先兆(如IRCI、无出血的严重腹痛、房颤), 并且在经多排CT排除血管闭塞性疾病的患者中, 应考虑用传统的肠系膜血管造影术进一步评估[3].

4.3 结肠镜检查 结肠镜检查是确诊IC的有效手段, 只要临床怀疑, 就应尽早进行结肠镜检查[3,11,29]在确定肠黏膜变化方面, 结肠镜较钡剂灌肠敏感性高, 而且能获得活组织进行病理学检查, 可以完全取代钡剂灌肠检查[3,11,29].

4.3.1 结肠镜表现: 特点是: (1)病变呈节段性分布, 病变与正常肠段之间界限清晰; (2)病变为一过性, 黏膜下出血很快被吸收或上覆黏膜脱落形成溃疡; (3)有迅速痊愈的倾向. 结肠镜下表现取决于缺血持续时间及缺血严重程度. 早期或轻症患者可表现为出血性结节[13]、黏膜苍白水肿伴瘀点和“单个条纹征”[30]. 随着缺血时间延长, 表现为不同程度的充血、水肿、黏膜呈暗红色、血管网消失, 局部黏膜由于严重水肿, 皱襞增厚呈隆起性改变, 形态如肿块, 称“假瘤征”. 病变可呈全周性, 病变周边部分多见纵行溃疡, 由于结肠带上的缺血程度最严重, 纵行溃疡多位于结肠带. 纵行溃疡较浅, 有自愈的倾向. 重症患者可表现为青紫黏膜结节和出血性溃疡. 发病2 wk后, 结肠黏膜大多恢复正常, 少数留有慢性炎症, 黏膜呈颗粒状, 可见纵行溃疡瘢痕及肠腔狭窄[29]. 在结肠镜检查中如果见到肠壁为黑色, 提示肠壁坏疽, 要及时停止肠镜并行剖腹探查. 有腹膜炎体征或不可逆缺血损伤证据(如坏疽或积气)时, 应避免行结肠镜检查.

病变可累及结肠任何节段, 乙状结肠、降结肠和脾区等左半结肠是病变的最好发病部位, 约为32.6%-87.0%[10,12-14]. 这是因为脾区至乙状结肠是结肠血供的“分水岭流域”, 血管

发育不良, 易缺血; 另外, 左半结肠是肠系膜下动脉供血, 他与腹主动脉呈锐角, 也影响血液灌注. 左半结肠受累时, 病变多为一过型, 病情较轻. 而孤立性右半结肠受累多为坏疽型, 病情较重[12-14,31], 重症患者的比率明显高于其他受累部位(51.52% *vs* 32.05%, $P = 0.026$)[31].

病理改变取决于缺血损伤的时间和程度. 最轻的改变是黏膜和黏膜下出血、水肿, 有时伴黏膜坏死. 中度结肠缺血能发生慢性溃疡, 溃疡间为正常肠管所分开, 这种改变很像炎症性肠病, 有时可见隐窝脓肿和假息肉. 缺血更重或持续更久时, 固有肌层受累, 代之以纤维组织, 从而发生狭窄, 活检可见广泛透壁纤维化形成及黏膜萎缩. 最严重的缺血是发生贯壁梗死、坏疽和穿孔. 这些病理表现通常是非特异性的, IC特征性表现是梗死形成和“鬼影细胞”(即: 有细胞轮廓而无细胞内容物), 但发现率不高[32]. Montoro等[13]报道的297例结肠镜活检标本中, 仅7%发现梗死形成和“鬼影细胞”, 25例外科手术切除标本中, 梗死形成和“鬼影细胞”的发现率分别为63%和20%. 尽管IC诊断不能依赖病理活检, 但对于排除其他病变非常有帮助, 因此对于非坏疽性IC患者, 推荐结肠黏膜活检[3].

4.3.2 *早期结肠镜检查的安全性*: 发病后48 h内进行结肠镜检查, 对于本病的早期诊断非常重要[3]. 一项在西班牙进行的包含有364例IC患者的开放性前瞻性多中心研究提示, 48 h内进行结肠镜检查, 47.1%的患者可见典型的出血性结节; 2-5 d进行结肠镜检查, 33.3%的患者有明显表现; 而5 d以后结肠镜检查时, 仅9.7%会有阳性发现[13]. 此类患者全结肠镜检查是相对安全的, 因为多数IC病例发生在左半结肠[10,12-14]. 对于疑似IC的患者进行结肠镜检查时, 可不进行肠道准备, 以防止脱水性泻剂引起的低灌注状态. 为预防肠穿孔的发生, 肠镜检查时应尽量少注气. CT已发现异常的患者, 限制性结肠镜检查安全且实用, 发现有病变的肠管即可, 不必完全越过病变肠管[29].

目前尚无关于IC患者结肠镜检查时肠穿孔率的报道, 在两个较大样本的临床研究所报道的251例和424例IC患者中, 进行结肠镜检查均未见肠穿孔发生[12,14]. 二氧化碳气已被推荐作为注入气体用于结肠镜检查[33-37], 肠吸收二氧化碳的速度是普通室内气体的10倍. 除了易于吸收, 动物试验还表明二氧化碳具有血管扩张、增加血流量的作用. 狗肠腔内充入二氧化碳时, 肠系膜血流量增至109%-155%, 而注入空气时无改变甚至减少[38]. 尽管目前尚缺乏二氧化碳用于IC患者结肠镜检查的研究, 如果有条件, 疑似IC患者的结肠镜检查时最好使用二氧化碳作为注入气体[3].

4.3.3 *复查结肠镜的依据及时间*: IC肠黏膜病变变化快, 短期可恢复正常, 根据此特点在短期内复查结肠镜, 更有助于确诊本病. 治疗1-2 wk复查结肠镜, 大部分IC患者肠黏膜可基本恢复正常, 可进一步确定IC诊断[25]. 另外, 有些炎症性肠病的病例, 经抗炎治疗后, 短期内肠黏膜病变也可消失, 但以后会有再次发作. 所以起病3-6 mo后仍有症状发作患者, 有必要再次复查结肠镜, 以明确有无炎症性肠病的存在[39,40].

5 治疗

5.1 *病情评估* 根据病情轻重将IC分为轻、中、重度3型[3]. 轻度患者具有典型的IC症状, 病变为非孤立性右半结肠的节段性肠炎, 没有中度患者的危险因素. 中度患者是指具备3个危险因素的IC患者, 危险因素指: 男性、低血压(收缩压<90 mmHg)、心动过速(心率>100次/min)、腹痛但不伴有直肠出血、血尿素氮>20 mg/dL、血红蛋白<12 g/dL、LDH>350 U/L、血清钠<136 mmol/L、白细胞>15×10^9/L、结肠镜发现黏膜溃疡. 重度患者有3个以上中度患者的危险因素, 或者具有以下情况之一: 体格检查发现腹膜刺激征、影像学检查发现结肠气囊肿或门静脉积气、结肠镜检查发现肠坏疽和结肠镜或影像学检查发现全结肠病变或IRCI.

5.2 *一般治疗* 大部分IC呈自限性, 仅密切观察和对症支持治疗即可[3,11,29]. 有2个系统综述分别回顾了841例和1049例IC患者的治疗情况[41,42], 在这些临床报道中, 均没有统一的治疗方案. 非手术治疗患者通常需要“结肠休息”, 禁食可以减少肠道的氧耗, 防止肠黏膜的进一步损伤, 同时给予静脉补液、经验性应用抗生素、稳定血液动力学、停用任何引起血管收缩和加重缺血的药物(如地高辛、血管加压素和利尿剂). 患者需要随访一系列腹部检查, 监测出血、发热、白细胞计数和电解质异常. IC患者的出血量一般不大, 通常不需要输血治疗. 另外, 吸氧有助于减轻肠道的缺氧损伤.

5.3 抗生素应用 目前没有RCT研究提示抗生素可以降低发病率和病死率, 有一些小型的临床报道显示, 在IC时应用广谱抗生素可减轻肠道缺血和病情严重程度[10,43,44]. 动物实验发现, 肠道缺血时可使肠黏膜失去完整性, 此时应用抗生素有利于减轻内毒血素症, 减少肠损伤的时间和损伤程度, 应用甲硝唑或甲硝唑联合庆大霉素的小鼠, 生存率明显提高[45-47]. 因此, 推荐使用广谱抗生素用于IC治疗, 尤其是中度和重度患者. 抗生素需要兼顾革兰氏阴性杆菌和厌氧菌, 推荐使用抗厌氧菌抗生素联合喹诺酮类或三代头孢菌素. 一旦应用抗生素, 应连续使用72 h, 如果患者症状改善, 疗程为7 d; 如果患者症状无改善, 需要咨询感染科专家调整抗生素[3].

5.4 抗血小板药物和抗凝治疗 抗血小板药物对于IC无治疗价值, 一般不需使用. 以往对于已证实有高凝状态的患者可使用抗凝药, 但高凝状态在IC发病中的作用尚不明确, 目前也未证实抗凝治疗对IC有益. 如果凝血功能正常, 抗凝药仅用于复发性IC病例, 或缺乏明确病因的年轻重症患者. 对于已证实的心脏梗死患者也应使用抗血小板药物和抗凝药[29].

5.5 手术治疗 病情严重患者需要手术治疗, O'Neill等[42]的系统综述共纳入了11个临床研究1049例患者, 80.3%的患者非手术治疗, 死亡率为6.2%, 19.6%的患者手术治疗, 死亡率为39.3%. 所有临床报道均认为有腹膜炎表现和血液动力学不稳定的IC患者需要手术治疗. 急诊手术指征有: (1)腹膜炎; (2)大量出血; (3)伴或不伴中毒性巨结肠的爆发性结肠炎; (4)影像学提示门静脉积气或肠壁气囊肿; (5)临床症状恶化. 亚急性手术指征为: (1)连续治疗2-3 wk无效的节段性IC或蛋白丢失性肠病; (2)IC有愈合表现, 但反复发作脓毒血症. 慢性手术指征为: (1)有症状的结肠狭窄; (2)有症状的节段性IC[3,11].

急诊手术死亡率较高, 约为37%-47%[48-50]. 这些患者多数有肠坏疽, 61%为IRCI或全结肠病变, 病情通常比较危重[12]. 缺血性结肠炎死亡风险评分(Ischemic Colitis Mortality Risk Score, ICMR)推荐用于评价IC急诊手术风险[3]. 围手术期死亡的危险因素有低输出量性心力衰竭(如: 超声心动图提示心射血分数<20%)、急性肾功能衰竭、大部分或全结肠切除、乳酸盐>2.5 mmol/L、术前或术中接受儿茶酚胺治疗等. ICMR是指每增加一个危险因素, 风险评分从0增加至5, 死亡率从10.5%增加至100%, 分别为10.5%、28.9%、37.1%、50.0%、76.7%和100%[48].

5.6 介入治疗 选择性肠系膜动脉造影一旦确诊闭塞性肠缺血, 可经造影导管向动脉内灌注血管扩张剂. 罂粟碱是一种安全可靠的药物, 如果灌注给药后, 血管痉挛缓解, 腹痛逐渐减轻或消失, 可逐渐停止给药. 如果灌注给药后病情无缓解, 出现腹膜炎体征, 应行剖腹探查术.

5.7 内镜治疗 经内镜球囊扩张和/或金属支架置入术治疗结直肠狭窄, 已取得良好效果, 是手术的替代治疗方法[51-54]. Solt等[51]报道了在57例良性狭窄的患者中行气囊扩张术的狭窄, 70%的患者长期预后良好, 避免了手术治疗. 内镜下金属支架置入术在治疗克罗恩病所致的结构性狭窄中已取得了良好效果, 对于首次球囊扩张术失败的患者是可替代的方法[52,53].

5.8 诊断与治疗流程 ACG《结肠缺血的临床指南》提出不同程度的IC患者临床处理方法不同(图1)[3], 对临床工作有很大的指导意义. 轻度IC患者可自行恢复, 仅需密切观察和支持治疗, 中度和重度患者需要给予广谱抗生素, 重度患者需要手术治疗. 特别强调对IRCI患者应注意与AMI相鉴别.

6 关于IRCI的特点及处理

关于IC病变呈节段性分布的特征于数十年前即被人们所认识, 但直至近期才发现IRCI患者临床表现与其他结肠节段受累患者不同, 预后差, 死亡率高[12-14,31,55,56]. Sotiriadis等[55]连续随访评估了273例经病理证实的IC患者后发现, 与其他肠段受累相比, IRCI的30 d死亡率高(22.5% *vs* 11.9%, $P = 0.03$), 需要手术治疗者多(54.9% *vs* 10.9%, $P<0.001$), 预后不理想者多(59.2% *vs* 17.3%, $P<0.001$). Brandt等[14]在的研究中共纳入了313例IC患者, IRCI住院时间长平均(10 d *vs* 6 d, $P = 0.003$)、手术治疗者多(44.3% *vs* 11.5%, $P<0.0001$), 死亡率高(20.3% *vs* 9.0%, $P<0.05$), 不良预后的OR = 2.58(95%CI: 1.27-5.23). Longstreth等[12]的研究纳入了424例IC患者, 右半结肠或双侧受累是重度IC的危险因素, 其校正的OR = 14.64(95%CI: 4.82-44.50, $P<0.0001$). Montoro等[13]的研究纳入了364例IC患者, IRCI与非

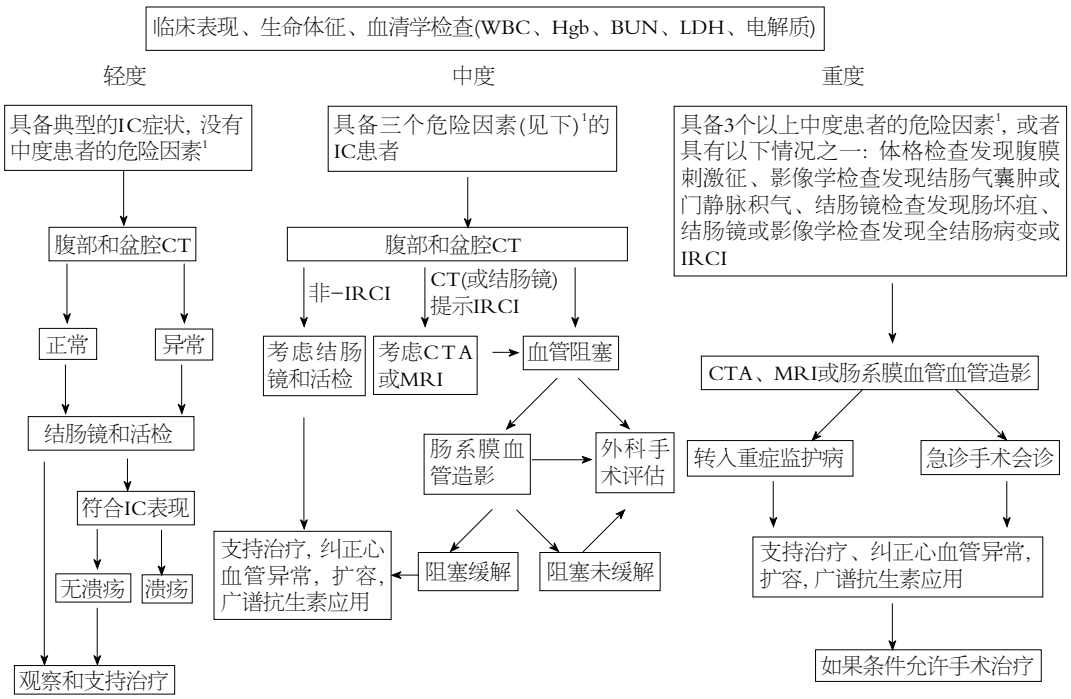


图 1　结肠缺血的诊断与治疗. [1]危险因素指: 男性、低血压(收缩压<90 mmHg)、心动过速(心率>100次/min)、腹痛但不伴有直肠出血、血尿素氮>20 mg/dL、血红蛋白<12 g/dL、LDH>350 U/L、血清钠<136 mmol/L、白细胞>15×10^9/L、结肠镜发现黏膜溃疡. WBC: 白细胞; Hgb: 血红蛋白; BUN: 尿素氮; LDH: 乳酸脱氢酶; IC: 缺血性结肠炎; CT: 计算机断层扫描; IRCI: 孤立性右半结肠缺血; MRI: 磁共振成像.

IRCI发生不良预后的比例分别为40.9%、10.3%(P<0.0001).

IRCI患者主要表现为不伴有直肠出血的急性严重腹痛[13]. 仅有25%-46%的IRCI患者出现直肠出血[12,13], 通常为病情进展加重后的表现. 多数患者合并房颤、冠心病及慢性肾脏病, 发病与血液透析、脓毒血症、低血流量、凝血功能障碍、心脏受损或者行腹主动脉手术等有关[12,13,55]. 因此当患者出现上述临床表现, 尤其是合并以上相关临床疾病时, 应考虑IRCI[3].

IRCI通常与肠系膜上动脉狭窄或闭塞有关, 可能是急性肠系膜缺血的先兆, 病情严重, 死亡率高, 早期诊断和积极治疗尤为重要[3,56]. 当CT或者结肠镜检查提示IRCI时, 需进一步行CTA或MRA检查. 若发现血管闭塞, 则行肠系膜血管造影术并行介入治疗使血管再通, 再通之后按轻型IC处理; 若血管未再通, 则考虑外科手术治疗(图1)[3].

7　预后

大部分IC患者呈自限性, 无需治疗或只需内科保守治疗即可痊愈, 预后较好. 但部分重度缺血患者可出现爆发性穿透性结肠坏疽, 引起肠坏死、穿孔、腹膜炎及感染中毒性休克, 可导致患者死亡. 预后不良的因素包括男性、心动过速(心率>100次/min)、低血压(收缩压<90 mmHg)、不伴直肠出血的腹痛、血红蛋白<12 g/dL、低钠血症(血清钠<136 mmol/L)、LDH>450 U/L、BUN>28 mmol/L、WBC>15×10^9/L、腹膜炎体征、IRCI及全结肠型IC[3], 其中IRCI是IC不良预后的最强预测因子[12,13,55].

8　结论

IC是下消化道出血的常见原因, 多见于老年人, 疑似患者首选静脉或口服CT造影检查, 确诊依赖于早期结肠镜和病理检查. 大多数病例为一过性和自限性, 通过保守治疗可缓解, 中度和重度患者需要给予广谱抗生素. 仅有少数病例为重症, 需要手术治疗. 右半结肠缺血的预后较其他部分的结肠缺血差, 早期发现对于改善预后和降低死亡率有重要意义.

9　参考文献

1　Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V. Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116: 53-60 [PMID: 13968597]
2　Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC.

Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]
3 Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 18-44; quiz 45 [PMID: 25559486 DOI: 10.1038/ajg.2014.395]
4 Hreinsson JP, Gumundsson S, Kalaitzakis E, Björnsson ES. Lower gastrointestinal bleeding: incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 37-43 [PMID: 23013623 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835948e3]
5 Arroja B, Cremers I, Ramos R, Cardoso C, Rego AC, Caldeira A, Eliseu L, Silva JD, Glória L, Rosa I, Pedrosa J. Acute lower gastrointestinal bleeding management in Portugal: a multicentric prospective 1-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 317-322 [PMID: 21394032 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328344ccb5]
6 Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424 [PMID: 9068461]
7 阮水良, 顾小江, 官俏兵. 缺血性结肠炎流行病学和临床特征国内文献分析. 中华老年医学杂志 2015; 34: 565-569
8 张浩, 田怡, 冯莉, 赵娟, 刘建生, 陈世耀. 缺血性结肠炎与溃疡性结肠炎临床特征、内镜特点比较分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 609-611
9 仲华, 潘文胜, 陈丽荣, 汪春付, 李青松, 徐翔. 缺血性结肠炎与溃疡性结肠炎的对比分析. 中华消化杂志 2009; 29: 97-100
10 Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ, Sandborn WJ, Loftus EV. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 731-738.e1-e6; quiz e41 [PMID: 25130936 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.061]
11 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). 中华老年医学杂志 2011; 30: 1-6
12 Longstreth GF, Yao JF. Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1075-1080.e1-e2; quiz 1023 [PMID: 19500689 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.026]
13 Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, Bujanda L, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martinez B, Gisbert JP, Chaparro M, Jimenez Bernadó A, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Casal Nuñez E. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 236-246 [PMID: 20961178 DOI: 10.3109/00365521.2010.525794]
14 Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszka MC. Anatomic patterns, patient characteristics, and clinical outcomes in ischemic colitis: a study of 313 cases supported by histology. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2245-2252; quiz 2253 [PMID: 20531399 DOI: 10.1038/ajg.2010.217]
15 Añón R, Boscá MM, Sanchiz V, Tosca J, Almela P, Amorós C, Benages A. Factors predicting poor prognosis in ischemic colitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4875-4878 [PMID: 16937472 DOI: 10.3748/wjg.v12.i30.4875]
16 Glauser PM, Wermuth P, Cathomas G, Kuhnt E, Käser SA, Maurer CA. Ischemic colitis: clinical presentation, localization in relation to risk factors, and long-term results. *World J Surg* 2011; 35: 2549-2554 [PMID: 21882031 DOI: 10.1007/s00268-011-1205-5]
17 Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851-2906 [PMID: 21873417 DOI: 10.1093/eurheartj/ehr211]
18 Balthazar EJ, Yen BC, Gordon RB. Ischemic colitis: CT evaluation of 54 cases. *Radiology* 1999; 211: 381-388 [PMID: 10228517 DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma28381]
19 Romano S, Romano L, Grassi R. Multidetector row computed tomography findings from ischemia to infarction of the large bowel. *Eur J Radiol* 2007; 61: 433-441 [PMID: 17157468 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.11.002]
20 Iacobellis F, Berritto D, Fleischmann D, Gagliardi G, Brillantino A, Mazzei MA, Grassi R. CT findings in acute, subacute, and chronic ischemic colitis: suggestions for diagnosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 895248 [PMID: 25247191 DOI: 10.1155/2014/895248]
21 卢良骥, 杨光钊, 许茂盛, 阳阳, 汪银玉. 多层螺旋CT和CTA在缺血性结肠炎诊断与分期中的价值探讨. 临床放射学杂志 2014; 33: 1214-1218
22 Wolff JH, Rubin A, Potter JD, Lattimore W, Resnick MB, Murphy BL, Moss SF. Clinical significance of colonoscopic findings associated with colonic thickening on computed tomography: is colonoscopy warranted when thickening is detected? *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 472-475 [PMID: 18344892 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31804c7065]
23 Milone M, Di Minno MN, Musella M, Maietta P, Iaccarino V, Barone G, Milone F. Computed tomography findings of pneumatosis and portomesenteric venous gas in acute bowel ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6579-6584 [PMID: 24151384 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6579]

24 Alturkistany S, Artho G, Maheshwari S, Blaichman J, Kao E, Mesurolle B. Transmural colonic ischemia: clinical features and computed tomography findings. *Clin Imaging* 2012; 36: 35-40 [PMID: 22226441 DOI: 10.1016/j.clinimag.2011.02.002]

25 Taourel P, Garibaldi F, Arrigoni J, Le Guen V, Lesnik A, Bruel JM. Cecal pneumatosis in patients with obstructive colon cancer: correlation of CT findings with bowel viability. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1667-1671 [PMID: 15547208 DOI: 10.2214/ajr.183.6.01831667]

26 Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101 [PMID: 20574087 DOI: 10.1148/radiol.10091938]

27 Iacobellis F, Berritto D, Somma F, Cavaliere C, Corona M, Cozzolino S, Fulciniti F, Cappabianca S, Rotondo A, Grassi R. Magnetic resonance imaging: a new tool for diagnosis of acute ischemic colitis? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1496-1501 [PMID: 22509081 DOI: 10.3748/wjg.v18.i13.1496]

28 Mazzei MA, Guerrini S, Cioffi Squitieri N, Imbriaco G, Chieca R, Civitelli S, Savelli V, Mazzei FG, Volterrani L. Magnetic resonance imaging: is there a role in clinical management for acute ischemic colitis? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1256-1263 [PMID: 23483002 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1256]

29 Elder K, Lashner BA, Al Solaiman F. Clinical approach to colonic ischemia. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: 401-409 [PMID: 19570972 DOI: 10.3949/ccjm.76a.08089]

30 Zuckerman GR, Prakash C, Merriman RB, Sawhney MS, DeSchryver-Kecskemeti K, Clouse RE. The colon single-stripe sign and its relationship to ischemic colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2018-2022 [PMID: 14499781 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07633.x]

31 Choi SR, Jee SR, Song GA, Park SJ, Lee JH, Song CS, Park HU. Predictive Factors for Severe Outcomes in Ischemic Colitis. *Gut Liver* 2015; 9: 761-766 [PMID: 26347510 DOI: 10.5009/gnl15167]

32 Mitsudo S, Brandt LJ. Pathology of intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 43-63 [PMID: 1731389]

33 Memon MA, Memon B, Yunus RM, Khan S. Carbon Dioxide Versus Air Insufflation for Elective Colonoscopy: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 102-116 [PMID: 26841319 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000243]

34 Cadoni S, Liggi M, Falt P, Sanna S, Argiolas M, Fanari V, Gallittu P, Mura D, Porcedda ML, Smajstrla V, Erriu M, Leung FW. Evidence to suggest adoption of water exchange deserves broader consideration: Its pain alleviating impact occurs in 90% of investigators. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 113-121 [PMID: 26839651 DOI: 10.4253/wjge.v8.i2.113]

35 Xu X, Zhu H, Chen D, Fan L, Lu T, Shen Q, Chen C, Deng D. Carbon dioxide insufflation or warm-water infusion for unsedated colonoscopy: A randomized controlled trial in patients with chronic constipation in China. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 18-24 [PMID: 26831602 DOI: 10.4103/1319-3767.173754]

36 Chen SW, Hui CK, Chang JJ, Lee TS, Chan SC, Chien CH, Hu CC, Lin CL, Chen LW, Liu CJ, Yen CL, Hsieh PJ, Liu CK, Su CS, Yu CY, Chien RN. Carbon dioxide insufflation during colonoscopy can significantly decrease post-interventional abdominal discomfort in deeply sedated patients: A prospective, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 808-813 [PMID: 26421801 DOI: 10.1111/jgh.13181]

37 詹磊磊, 周红梅, 张志坚, 程树红. 二氧化碳在常规结肠镜检查中的应用研究. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 111-113

38 Lo SK, Fujii-Lau LL, Enestvedt BK, Hwang JH, Konda V, Manfredi MA, Maple JT, Murad FM, Pannala R, Woods KL, Banerjee S. The use of carbon dioxide in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 857-865 [PMID: 26946413 DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.046]

39 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). 中华消化杂志 2012; 32: 796-813

40 薛林云, 欧阳钦. 世界胃肠病组织推荐的IBD全球实践指南. 国际消化病杂志 2010; 30: 195-199

41 Díaz Nieto R, Varcada M, Ogunbiyi OA, Winslet MC. Systematic review on the treatment of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 744-747 [PMID: 20374265 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02272.x]

42 O'Neill S, Yalamarthi S. Systematic review of the management of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 2012; 14: e751-e763 [PMID: 22776101 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03171.x]

43 Mosele M, Cardin F, Inelmen EM, Coin A, Perissinotto E, Sergi G, Terranova O, Manzato E. Ischemic colitis in the elderly: predictors of the disease and prognostic factors to negative outcome. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 428-433 [PMID: 20030571 DOI: 10.3109/00365520903513225]

44 Matsumoto S, Tsuji K, Shirahama S. Clinical investigation of 41 patients with ischemic colitis accompanied by ulcer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1236-1239 [PMID: 17451205 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1236]

45 Redan JA, Rush BF, McCullough JN, Machiedo GW, Murphy TF, Dikdan GS, Smith S. Organ distribution of radiolabeled enteric Escherichia coli during and after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1990; 211: 663-666; discussion 666-668 [PMID: 2192693 DOI: 10.1097/00000658-199006000-00003]

46 Luo CC, Shih HH, Chiu CH, Lin JN. Translocation of coagulase-negative bacterial staphylococci in rats following intestinal ischemia-reperfusion injury. *Biol Neonate* 2004; 85: 151-154 [PMID: 14646338 DOI: 10.1159/000075065]

47 Plonka AJ, Schentag JJ, Messinger S, Adelman MH, Francis KL, Williams JS. Effects of enteral and intravenous antimicrobial treatment on survival following intestinal ischemia in rats. *J Surg Res* 1989; 46: 216-220 [PMID: 2921861]

48 Castleberry AW, Turley RS, Hanna JM, Hopkins TJ, Barbas AS, Worni M, Mantyh CR, Migaly J. A 10-year longitudinal analysis of surgical

management for acute ischemic colitis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 784-792 [PMID: 23242848 DOI: 10.1007/s11605-012-2117-x]
49 Reissfelder C, Sweiti H, Antolovic D, Rahbari NN, Hofer S, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Ischemic colitis: who will survive? *Surgery* 2011; 149: 585-592 [PMID: 21247611 DOI: 10.1016/j.surg.2010.11.008]
50 Antolovic D, Koch M, Hinz U, Schöttler D, Schmidt T, Heger U, Schmidt J, Büchler MW, Weitz J. Ischemic colitis: analysis of risk factors for postoperative mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 507-512 [PMID: 18286300 DOI: 10.1007/s00423-008-0300-z]
51 Solt J, Hertelendy A, Szilágyi K. Long-term results of balloon catheter dilation of lower gastrointestinal tract stenoses. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1499-1505 [PMID: 15486747]
52 Keränen I, Lepistö A, Udd M, Halttunen J, Kylänpää L. Outcome of patients after endoluminal stent placement for benign colorectal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 725-731 [PMID: 20205505 DOI: 10.3109/00365521003663696]
53 Loras Alastruey C, Andújar Murcia X, Esteve Comas M. The role of stents in the treatment of Crohn's disease strictures. *Endosc Int Open* 2016; 4: E301-E308 [PMID: 27014743 DOI: 10.1055/s-0042-101786]
54 Kim EJ, Kim YJ. Stents for colorectal obstruction: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 842-852 [PMID: 26811630 DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.842]
55 Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN. Ischemic colitis has a worse prognosis when isolated to the right side of the colon. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2247-2252 [PMID: 17561968 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01341.x]
56 Longstreth GF, Hye RJ. Right-Side Colon Ischemia: Clinical Features, Large Visceral Artery Occlusion, and Long-Term Follow-Up. *Perm J* 2015; 19: 11-16 [PMID: 26263388 DOI: 10.7812/TPP/15-024]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3657

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3657-3665
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望

肖卫东, 彭 科, 杨 桦

肖卫东, 彭科, 杨桦, 第三军医大学附属新桥医院普通外科 重庆市 400037

杨桦, 教授, 主任医师, 教育部“长江学者”特聘教授, 主要从事肠稳态与肠屏障调控的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81470803, 81270451, 81330013; 教育部创新团队发展计划基金资助项目, No. 教技函[2013]59号; 重庆市应用开发合作基金资助项目, No. CSTC2014YYKFA110016.

作者贡献分布: 本文由肖卫东与彭科综述与写作; 杨桦修改并审校.

通讯作者: 杨桦, 教授, 主任医师, 400037, 重庆市沙坪坝区新桥正街183号, 第三军医大学附属新桥医院普通外科.
weidong.xiao@126.com
电话: 023-68774405

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Enteric glial cells: An emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang

Wei-Dong Xiao, Ke Peng, Hua Yang, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81470803, 81270451, and 81330013; Innovation Team Development Program of the Ministry of China Education, No. [2013]59; Application and Development Cooperation Projects of Chongqing, No. CSTC2014YYKFA110016.

Correspondence to: Hua Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Xinqiao Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, 183 Xinqiaozheng Street, Shapingba District, Chongqing 400037, China. weidong.xiao@126.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

The intestine contains multiple components including epithelial cells, microbiome as well as various neuroendocrine pathways, all of which are essential for maintaining dynamic mucosal homeostasis through complex interactions among different components in the gastrointestinal tract. Beyond the basic neurosupportive and neurotrophic effects, growing evidence reveals the key role of enteric glial cells (EGCs) in the modulation of bowel movement, nutrient absorption and secretion, intestinal immunity as well as barrier function. As well, abnormally activated EGCs are believed to be a vital player in the pathogenesis of a variety of diseases including inflammatory bowel disease, intestinal barrier dysfunction and infections. Here we provide a brief overview of recent research progress about the precise role and the molecule mechanisms of EGCs in modulating intestinal homeostasis, and highlight the critical role of EGC in various intestinal diseases.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enteric glial cell; Intestinal homeostasis; Intestinal epithelial barrier; Enteric nerve system

Xiao WD, Peng K, Yang H. Enteric glial cells: An

背景资料
肠稳态是通过肠道内外多种因素参与肠道及机体稳态的一种复杂的动态平衡状态, 其关键调控机制仍不明确. 近年来大量研究显示肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)在肠稳态的多个环节调控中发挥着关键作用.

同行评议者
汪昱, 主任医师, 上海市第六人民医院普外科

研发前沿
既往肠稳态研究多关注于肠黏膜屏障、肠道菌群及肠道免疫等领域, 对肠道神经系统特别是EGC在肠稳态调控中的作用机制仍研究较少, 现已逐步认识到EGC可能在肠稳态调控中处于关键地位.

emerging key player in intestinal homeostasis modulation under physiological and pathological conditions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3657-3665 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657

摘要
肠稳态是由包括肠上皮细胞在内的多种肠道成分、肠道内环境以及大量神经内分泌调控通路相互作用所构成的动态平衡状态. 近年来研究显示, 作为肠道神经系统(enteric nervous system, ENS)的核心, 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)可能通过参与调控肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御等多种肠道功能在肠稳态调节机制中发挥关键作用. 同时, 异常活化的EGC也可能是炎症性肠病、肠道感染、肠道功能紊乱等肠道疾病以及代谢性疾病、帕金森病等肠外疾病的重要致病因素. 本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠胶质细胞; 肠稳态; 肠黏膜屏障; 肠神经系统

核心提要: 肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)在包括营养吸收与分泌、肠道免疫与防御等多种肠道生理机制中发挥着关键作用; EGC异常也是炎症性肠病在内的多种肠道疾病和肠外疾病的重要致病因素. 系统阐明EGC的复杂作用机制是当前研究重点.

肖卫东, 彭科, 杨桦. 肠胶质细胞在肠稳态调控中的作用机制与研究展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3657-3665 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3657.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3657

0 引言
稳态是指机体或器官在应对不同环境变化时保持自身生理功能稳定性的能力, 而近年来提出的“肠稳态”概念则主要是指多种肠道组分(肠上皮细胞、肠免疫细胞、血管内皮细胞等)、肠道内环境(肠道菌群、营养和代谢产物)以及大量神经内分泌调节机制等, 通过复杂的相互作用所构成的动态平衡状态, 是肠道通过肠腔、细胞因素及神经调节机制共同作用展现的一种维持自身功能的能力[1]. 这一概念的提出纠正了既往人们对肠道功能的偏见: 即肠道的主要功能就是消化与吸收, 从而忽视了肠道在机体稳态维持中的关键作用. 随着研究对内毒素移位、肠黏膜屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)障碍、肠道菌群、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发生机制和肠内营养及代谢失调等领域研究的逐步拓展, 人们已经认识到, 肠稳态失衡不仅是大量急慢性肠道疾病发生发展的关键机制, 也是多种肠外疾病发生的重要原因, 同时还是决定严重感染、休克、大面积烧伤及严重战创伤、多器官功能障碍(multiple organ failure, MOF)等外科疾病预后的关键因素[2-5].

作为人体的“第二大脑”, 肠道自身拥有人体第二大神经系统-肠神经系统(enteric nerve system, ENS)[5]. ENS由纵行肌、环形肌组成的肠肌间神经丛及环形肌、黏膜层之间的黏膜下丛组成, 并以网络结构的形式广泛分布于整个消化道, 机体则通过ENS调节包括肠道运动、营养吸收与分泌、肠道免疫、肠道防御在内的重要肠道功能[6]. 肠道神经元和肠胶质细胞(enteric glial cell, EGC)是构成ENS的两个主要成分. 在既往研究中研究人员主要聚焦于肠道神经元对肠道功能的影响, 忽略了EGC在肠稳态调控中的重要作用. 而近年来的大量研究已充分表明, EGC在肠稳态调控中发挥着极其重要的作用. EGC的功能并非只是单纯为肠神经元提供结构支撑和营养功能, 还在IEB结构与功能、肠道运动、肠道菌群与微生态的调控中扮演着关键角色, 与肠道炎症及病毒感染、肠道肿瘤以及多种神经退变性疾病等的发生发展关系密切[2,5-7]. 本文就近年来EGC相关研究进展结合本课题组的研究工作进行简要综述, 以期推动国内在这一领域研究的进一步发展.

1 EGC分布、分类与鉴定
作为ENS的主要组分之一, EGC数量大约是肠道神经元的4倍, 但目前对于EGC在消化道生理及病理生理机制中的研究仍远少于对肠神经元的了解[8,9]. 随着近年来研究的逐步深入, 目前认为EGC是ENS的关键组分, 甚至有研究

将之称为肠道的小脑, 以凸显其在自主调节多种肠道功能诸如肠道内外分泌、肠道运动、肠血流调节以及肠免疫/炎症反应中的独特而重要的作用[5]. 与分布于中枢神经系统(central nerve system, CNS)的星形胶质细胞类似, EGC体积小于肠道神经元, 胞体也带有大量胶质纤维以及不同形状和大小的突触, 用于与肠神经节及神经链上的神经元细胞膜进行直接作用[5,9]. EGC主要围绕神经节、神经节内纤维束以及神经纤维等肠道神经元结构分布在肠道的所有分层内, 包括肌肉、血管及上皮层内[10]. 根据EGC的形态及其在肠壁内的分布, 目前将EGC分为4型[6,11-13]: Ⅰ型是神经节内型EGC, 也称为原浆型, 与原浆型星形胶质细胞相似; Ⅱ型是纤维型EGC, 主要分布在纤维束中, 与脑白质中的纤维型星形胶质细胞类似; Ⅲ型是黏膜型EGC, 主要分布在上皮下方; Ⅳ型是肌间型EGC, 这种EGC主要分布于肌肉层的神经纤维附近. 有关这4个EGC亚群的具体功能区分仍不甚清楚, 但目前根据各亚群的所在部位, 大致将其功能作了以下区分: Ⅰ型EGC通过与周围神经元相互作用来提供神经营养支持以及参与胶质细胞分化和神经元再生, 位于肠上皮区域的Ⅲ型EGC对于维持IEB功能至关重要, Ⅳ型EGC可能与调节肠道运动有关, 而Ⅱ型EGC的功能仍不甚了解[6,13-15].

与星形胶质细胞类似, 胶质细胞纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、钙结合蛋白S100β等是最常用的成熟EGC标志物[9]. 除此之外, 还有p75NTF、Sox8/9/10也被用于标记EGC, 特别是EGC发育早期及EGC前体细胞的鉴定[16]. 目前各种标志物与EGC功能及亚群划分之间的关系仍不明确. 由于Sox10的选择性核分布表达, 多用于EGC定量观察[16]. 目前研究集中于GFAP与S100β两种标志物. 已证实成熟EGC内GFAP表达水平与细胞分化、肠道炎症、外界损伤刺激以及EGC功能状态密切相关[9]. 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)及溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)在内的IBD患者肠道炎症区域均可观察到GFAP的表达显著上调, 而在非炎症区域则只观察到了CD患者GFAP表达增强[16-19]. 有研究[5]认为这可能是与CNS中星形胶质细胞类似的胶质细胞活化现象. 近来还有研究[20-22]显示, 帕金森病患者结肠活检标本中GFAP表达及其Ser13位点磷酸化水平均明显上升, 提示这类患者可能诱导EGC的反应性胶质细胞增生, 这被认为可能是帕金森病患者ENS功能失调以及便秘发生的重要原因. 本课题组也观察到小肠缺血再灌注损伤早期EGC的明显活化: 肠黏膜内EGC活化标志GFAP表达明显增高, GFAP阳性EGC数量明显增多[23]. 与GFAP不同, S100β是一种EGC特异性表达并可释放到肠黏膜的EGC标记蛋白. 近年来有关S100β在EGC功能转换中的双重作用(Janes-faced)备受关注: 研究表明, 低浓度S100β可协助EGC参与调节肠道微环境稳态, 而在高浓度时却是EGC参与肠道炎症及多种肠道疾病的重要介质; S100β可以与晚期糖基化终末产物受体(the receptor for advanced glycation end products, RAGE)作用, 通过诱导下游MAPK磷酸化以及核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化来上调多种促炎症因子及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达上调, 由此导致的NO在肠道过度积聚可能是导致IBD患者肠道炎症及IEB障碍的重要机制[5,9,24-26]. 需要指出的是, 尽管所有亚群EGC均来源于肠神经嵴祖细胞, 肠道各层独特的微环境可导致不同EGC亚群的表达及典型标志物存在不同程度的变化, 例如已发现只表达GFAP、S100β和/或Sox8/9/10的EGC亚群, 但目前对其具体功能区分仍不清楚[5,27].

2 EGC与IEB功能调控

IEB通常是指由肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)为结构基础构成的消化系屏障. 作为机体最大的与外界环境进行物质及能量交换的界面, IEB拥有两个主要功能: (1)进行肠腔内营养成分吸收; (2)形成屏障抵御肠内的有害物质如细菌和毒素穿过肠黏膜进入人体内其他组织、器官和血液循环. IEB的屏障功能主要通过紧密连接(tight junction, TJ)、缝隙连接、黏附连接和桥粒组合等形成IEC连接复合体来保持IEC连续性, 从而限制病原体、毒素和外源性化学物质对宿主的侵犯[28,29].

近年来, 大量研究已经注意到, 作为ENS中分布最丰富的组分, EGC不仅发挥着对肠神经元营养支持、调节神经活动的功能, 还通过多种分泌性介质维护着肠上皮黏膜完整性, 参与修复损伤的肠黏膜屏障结构与功能[1,13,23,25]. 包括本课题组在内的多项研究已

相关报道
既往有关EGC方面的研究主要关注于EGC在肠神经系统特别是肠道运动中的作用, 近年来EGC在肠稳态调控中的作用机制研究已迅速成为研究重点, 已有多项EGC重要研究在*Neuron*、*Gastroenterology*等核心期刊发表.

创新盘点
本文结合自身研究工作, 较全面地概括性总结了EGC在肠稳态调控机制中的关键作用, 并对下一步的研究方向进行了展望.

充分表明, 无论是在正常生理条件下, 还是在缺氧再复氧、缺血再灌注、内毒素及促炎症因子等多种病理刺激下, EGC均可通过上调IEC occludin、ZO-1等多种TJ蛋白表达, 上调IEC上皮层的跨上皮电阻值, 降低其胞间通透性, 有效维持IEB功能完整性[23,25,28,30]. 条件性敲除GFAP阳性EGC, 可明显增加该转基因小鼠肠黏膜通透性, 影响黏膜完整性, 产生IEB功能障碍及促炎症因子释放, 并诱发暴发性肠道炎症[31]. 还有研究[2,32]表明, EGC条件培养液(EGC conditioned medium, ECM)也具有与EGC相似的作用, 这说明EGC可通过分泌某些屏障调节因子(barrier-inducing factor, BIF)来增强上皮屏障功能. 这也得到后续研究的证实: EGC可通过分泌GSNO(S-nitrosoglutathione)、GDNF等因子参与维持IEB功能[23,33]. GSNO已被证实可以无论在体内还是体外研究中均具有IEB保护功能: GSNO可通过下调抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)以及白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等多个促炎症因子的表达、上调多个TJ蛋白以及F-actin的表达来增强IEB功能, 避免肠黏膜通透性增加; EGC还可通过释放GSNO来抑制肠道致病菌福氏志贺菌对IEB的损伤破坏[33,34]. 本课题组近来研究也表明, 亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNO reductase, GSNOR)是GSNO代谢过程中的一个关键性还原酶, 能通过还原GSNO成为氧化型GSH(oxidized GSH, GSSG)控制细胞内NO水平, 而外界病理刺激下EGC的IEB保护功能受损可能与EGC细胞GSNOR表达异常有关[35]. 此外, 我们的研究[23]还显示, GDNF在EGC的IEB保护机制中也扮演着重要角色: 缺血再灌注及缺氧再复氧刺激均可诱导EGC细胞GDNF表达上调, 外源性GDNF可发挥与EGC相似的IEB保护功能, 通过上调IEC细胞TJ蛋白表达而增强IEB功能; 而RNA干扰阻断EGC细胞GDNF表达可显著抑制EGC的这种保护作用. EGC还可通过分泌转化生长因子-β1(transforming growth factor beta 1, TGF-β1)控制IEC细胞增殖及黏附, 增加IEC细胞的顶端面积[36]. EGC也参与了肠黏膜的损伤修复机制: 在使用葡聚糖硫酸酯钠和双氯芬酸诱导肠道炎症条件下, 条件性敲除EGC可加剧肠道损伤, 延迟肠道病损的损伤修复[37]. EGC可通过分泌表皮生长因子前体(pro-epidermal growth factor, pro-EGF)以及活化黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)信号通路来促进肠上皮的损伤修复[32].

3 EGC与肠道炎症

前已述及, EGC敲除小鼠及自身免疫抑制EGC均可诱发严重的致死性出血坏死性肠炎, 充分表明了EGC与肠道炎症发生发展之间的潜在联系[19,27,31]. 已经有多个临床研究发现了EGC与肠道炎症的重要关系: CD患者的肠黏膜内EGC分布密度较正常人明显下降, CD患者术后复发与肠道神经节炎的发生有密切关系, 而肠易激综合征及巨结肠患者均可发现肠肌间神经丛的炎症及淋巴细胞浸润; 此外, 新生儿坏死性肠炎的一个典型特征就是肠道内神经元及EGC明显缺失[17,19,38-41].

目前有多个研究[5]提示: 包括CD和UC在内的IBD发生发展与EGC活化之间存在着密切联系, 但其中的因果关系仍存在着诸多不确定性. 与正常对照组相比, UC患者肠道EGC活化标志物GFAP、S100β及GDNF均呈现出表达明显上调, 同时伴随着iNOS的活化及NO大量产生, 提示UC病变过程中可诱导EGC活化, 促进肠道炎症进程[1,17,18,41]. 与之对应, 由艰难梭菌感染引发的结肠炎症也可发现肠黏膜GFAP及GDNF的表达上调, 说明EGC活化可能是UC及感染性肠道炎症的一个共同特征[10,17]. 值得注意的是, 与UC不同, CD患者肠黏膜GFAP表达低于正常对照组, 同时其GFAP及GDNF表达均低于UC患者, CD患者的肠道内胶质细胞增生现象也相较UC患者明显降低[17]. 有研究认为在CD与UC的疾病进程中EGC可能发挥着不同的重要作用: CD患者肠道内的持续炎症刺激可能导致EGC功能受损, GFAP表达下降, EGC分泌的保护因子如GDNF减少, 从而抑制了EGC的肠保护功能[5,10].

近年来研究还显示, EGC可能通过肠免疫途径来参与肠道炎症进程. EGC具有类似抗原递呈细胞的作用: 与IBD发病机制密切相关的致病性黏附侵袭大肠杆菌(adherent-invasive escherichia coli, AIEC)可激活EGC cFos蛋白及主要组织相容性复合物Ⅱ(major histocompatibility complexⅡ, MHCⅡ), 提示IBD中EGC可在AIEC诱导下通过表达MHCⅡ

直接介导肠道免疫损伤; 还有研究显示EGC可完全激活抗原特异性T细胞例如肠黏膜$CD8^+$细胞[42,43]. 这些实验结果提示EGC与肠黏膜免疫细胞存在直接的作用联系, 而肠黏膜免疫细胞也通过分泌细胞因子等反作用于EGC[19,37]. 此外, EGC还可通过自身分泌的GDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经多肽及多种细胞因子直接作用于肠黏膜免疫细胞: GDNF可抑制TNF-α、IL-1β等促炎症细胞因子的分泌, 导致p38 MAPK信号通路失活、加速IEC更新与成熟以减弱小鼠结肠炎症反应; NGF可增强有丝分裂原诱导的单核细胞增生、诱导外周血单核细胞粒细胞趋化因子和IL-2受体表达等多种免疫相关效应[33,44,45].

综合现有研究, 我们认为EGC可能在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能, 一方面EGC扮演着“肠道保护者”的角色: 在生理条件下及内毒素、TNF-α等炎症刺激、多种病理刺激下EGC可分泌包括GDNF、GSNO、TGF-β、EGF等大量保护性因子, 参与肠黏膜屏障保护, 促进损伤肠上皮增殖与修复[23,32,34,36]; 而另一方面, 也有大量研究显示EGC也是肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者: 在炎性刺激下EGC本身可大量分泌IL-1β、TNF-α、iNOS等促炎症因子参与肠道炎症损伤; 抑制EGC细胞iNOS表达或活性可明显增强EGC的屏障保护功能, EGC活化后可通过EGC特异的S100B-TLR4通路放大炎症反应, 上调趋化因子CCL20表达, 促成炎症性肠病及坏死性小肠炎发生; 近来还有研究[18,24,25,46]显示EGC可能通过依赖IL-1R-MyD88的IL-1通路参与术后肠梗阻的发生.

4 EGC与肠道菌群

肠道菌群研究已成为近年来肠稳态研究的热点. 越来越多的研究已充分证实, 肠稳态的维持依赖于肠道菌群的组成、功能及与宿主之间的动态平衡, 肠道菌群通过形成复杂的肠道微生态系统, 来参与营养物质吸收、能量代谢、肠道屏障与防御以及肠道免疫等几乎所有消化系功能的调节[4,47]. 而肠道菌群紊乱已被证实不仅与IBD、消化系肿瘤、肠易激综合征等消化系统疾病的发生密切相关, 还在包括肥胖症、糖尿病等代谢性疾病以及多种心血管疾病、自身免疫疾病的发生发展中扮演着非常重要的角色[48].

近年来肠道菌群与ENS特别是EGC之间的潜在联系备受关注. 有多个研究显示, 肠道菌群可能在ENS的发育进程和功能发挥中起着重要作用: 肠黏膜可通过大量的模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)来分别识别不同的肠道菌群组分, 这在肠道先天免疫及肠防御屏障形成和功能发挥中起重要作用; 同时, 在这些菌群刺激下, IEC以及先天免疫细胞可分泌不同因子来影响ENS的发育和功能发挥[49,50]. 肠道菌群也可明显影响肠道运动功能: 无菌小鼠肠道环形肌自发性收缩明显异常, 小肠神经密度明显下调, 感觉神经元兴奋性下降, 而给予正常菌群定植后明显恢复[51]. 此外, 通过饮食调理也可恢复肠道菌群组成, 促进肠道蠕动. 肠道菌群的代谢产物如丁酸等短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)可通过促使EGC释放5-羟色胺来增强肠神经元的兴奋性, 同时还可促进神经元合成乙酰胆碱来加强肠道运动[7].

最近有研究显示了肠道菌群在EGC发育和功能发挥中起关键作用的直接证据: 通过诱导性细胞谱系示踪技术(inducible lineage tracing)发现, 肠黏膜内EGC是从肠黏膜下方的神经丛内通过不断迁移而进行持续更新的; 通过对比无菌小鼠、菌群定植小鼠以及抗菌素处理小鼠, 研究者发现肠道菌群是调节肠黏膜EGC发育和稳态的关键因素, 无菌小鼠的EGC数量与密度显著低于对照组, 而给予无菌小鼠添加菌群饮食后其EGC数量明显恢复, 此外肠道菌群也参与了肠黏膜EGC的更新与维持, 抗菌素可显著破坏EGC沿肠神经丛向肠隐窝及肠绒毛区的移动更新[7,49,51]. 有意思的是, 近来还有研究显示肠道菌群还可促进CNS中小胶质细胞的成熟和功能: 无菌小鼠表现出脑部小胶质细胞未成熟表型比例明显上升, 细胞功能发生显著变化, 先天免疫功能明显受损; 影响肠道菌群组成也可引起明显的小胶质细胞功能缺陷, 而给予重新定植菌群或给予SCFA则可部分恢复小胶质细胞的正常特征和功能[52,53]. 以上表明, 肠道菌群可能对于ENS和CNS的发育和功能发挥均起着重要作用.

5 EGC与肠道功能紊乱

肠道功能紊乱(functional gastrointestinal

应用要点

本文重点强调了EGC在肠道营养吸收与分泌、肠道屏障、肠道免疫及微生态调控等肠稳态调节的多个机制中的关键作用, 对国内学者能更深入了解肠稳态调控的研究进展有所帮助.

同行评价

本文研究内容紧贴临床实际, 充分综述了EGC在肠道多种复杂情况中发挥的作用及其作用机制, 视角独特, 选题新颖, 引用文献翔实、可靠, 对临床实践具有较好的提示和指导意义.

disorders, FGID)是指因肠道神经系统功能失常而引起的胃肠道综合征, 主要表现为肠道的运动与分泌机制失常, 临床上最常见于慢传输性便秘(slow transit constipation, STC)、巨结肠、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等多种疾病. 近来多项研究显示, EGC功能异常可能与FGID的发生存在密切关系. STC患者结肠切除标本中可以发现肠神经元和EGC形态和分布的明显变化, 同时在先天性巨结肠和憩室病患者均可检测出EGC异常[54,55]. 南美洲锥虫病巨结肠研究发现, 通过对比扩张与非扩张结肠标本发现, GFAP阳性EGC的存在可抑制结肠扩张、抑制肠神经元破坏和肠道炎症[56]. IBS研究[5,57]也显示, IBS模型中可以发现GFAP阳性EGC结构变化, EGC异常活化可能是IBS发病过程中应激诱导结肠高收缩力的重要原因, 而高剂量的胶霉毒素(gliotoxin)可以抑制EGC活化和结肠收缩. 还有研究[5,46]显示EGC活化可能也参与腹部术后炎性肠梗阻的发生, 腹部手术操作可能刺激EGC活化, 通过IL-1R-MyD88介导的IL-1通路造成IL-6及单核细胞趋化蛋白1表达上调, 这可能是造成术后肠蠕动减弱的重要机制. 此外, 还有研究显示EGC是病毒感染的靶细胞, 这也是造成慢性假性肠梗阻的重要原因: 临床研究发现70%的严重肠动力障碍患者可检测出JV病毒相关T抗原表达, JV病毒可能是造成慢性假性肠梗阻的重要致病因素, JV病毒包膜蛋白VP-1可与EGC特异性结合, 提示JV病毒可能通过感染肠间EGC来抑制肠道运动[1,58].

还有研究显示, EGC可能也与代谢性疾病以及帕金森病、朊病毒病等肠外疾病引起的肠道功能紊乱密切相关. 已有研究[59-62]显示饮食构成因素及年龄因素均可影响肠道内EGC分布, 提示肠外环境因素与EGC之间的潜在联系: 高脂饮食诱导糖尿病研究中发现十二指肠黏膜及黏膜下丛EGC密度明显下降, 而对肌间丛EGC无明显影响. 此外, 还有研究显示EGC可能也参与了帕金森病的病理进程: 帕金森病患者常伴发肠道功能失调及便秘发生, 帕金森病患者结肠活检标本发现GFAP、S100β、Sox10以及多种促炎症因子表达水平明显升高及GFAP丝氨酸13位点磷酸化水平明显下降, 提示帕金森病患者存在EGC活化现象; 同时, 帕金森病患者的CNS及ENS内神经元及胶质细胞中均发现了帕金森病致病相关蛋白α-突触核蛋白的聚集表达, 提示EGC异常活化可能是帕金森病导致肠道功能失调的重要机制[21,63-65].

6 结论

越来越多的研究已充分表明, 作为ENS的骨干细胞, EGC的作用已远远超过了肠道神经营养与调节的范畴, 而被当作协调肠道运动、肠道营养吸收与分泌、肠道免疫以及屏障防御的核心组分. 特别是随着近年来对于肠道稳态研究的逐步深入, EGC在肠稳态调控中的复杂而关键的作用被日益凸显. 如前所述, 大量证据支持EGC在生理及外界病理刺激下肠黏膜稳态维持中发挥着复杂的双重功能: 肠道保护者与肠黏膜炎症损伤机制的积极参与者. 那么EGC是如何在“肠道保护者”与“炎症损伤参与者”之间进行功能转换的? 其分子或信号转导调控机制是什么? 这也是我们后续研究中着重探讨的问题. 下一步研究中, 如何通过在体实验、转基因动物、活体显像及示踪技术, 进一步深入观察EGC在生理及不同急慢性病理刺激下中的复杂作用及其调控机制是EGC研究的重点内容. 同时, 站在转化医学角色, 如何基于现有对EGC关键作用的观察及靶点筛选, 为临床防治诸如肠衰竭、炎症性肠病、肠道功能紊乱乃至帕金森病等肠外疾病提供新的治疗思路、新的治疗药物也是EGC研究的当务之急.

7 参考文献

1 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]

2 Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glial-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]

3 Goll R, van Beelen Granlund A. Intestinal barrier homeostasis in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 3-12 [PMID: 25523551 DOI: 10.3109/00365521.2014.971425]

4 Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15163-15176 [PMID: 25386066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163]

5 Ochoa-Cortes F, Turco F, Linan-Rico A, Soghomonyan S, Whitaker E, Wehner S, Cuomo R, Christofi FL. Enteric Glial Cells: A New Frontier in Neurogastroenterology and Clinical Target for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 433-449 [PMID: 26689598 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000667]

6 Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 625-632 [PMID: 22890111 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138]

7 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. The gut microbiota keeps enteric glial cells on the move; prospective roles of the gut epithelium and immune system. *Gut Microbes* 2015; 6: 398-403 [PMID: 26558327 DOI: 10.1080/19490976.2015.1109767]

8 Boesmans W, Lasrado R, Vanden Berghe P, Pachnis V. Heterogeneity and phenotypic plasticity of glial cells in the mammalian enteric nervous system. *Glia* 2015; 63: 229-241 [PMID: 25161129 DOI: 10.1002/glia.22746]

9 Rühl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 777-790 [PMID: 16336493 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00687.x]

10 Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Veríssimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V. The enteric glia: identity and functions. *Glia* 2015; 63: 921-935 [PMID: 25703790 DOI: 10.1002/glia.22795]

11 Gulbransen BD, Sharkey KA. Purinergic neuron-to-glia signaling in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2009; 136: 1349-1358 [PMID: 19250649 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.058]

12 Hanani M, Reichenbach A. Morphology of horseradish peroxidase (HRP)-injected glial cells in the myenteric plexus of the guinea-pig. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 153-160 [PMID: 7954696 DOI: 10.1007/BF00305787]

13 Van Landeghem L, Mahé MM, Teusan R, Léger J, Guisle I, Houlgatte R, Neunlist M. Regulation of intestinal epithelial cells transcriptome by enteric glial cells: impact on intestinal epithelial barrier functions. *BMC Genomics* 2009; 10: 507 [PMID: 19883504 DOI: 10.1186/1471-2164-10-507]

14 Boesmans W, Martens MA, Weltens N, Hao MM, Tack J, Cirillo C, Vanden Berghe P. Imaging neuron-glia interactions in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 183 [PMID: 24155689 DOI: 10.3389/fncel.2013.00183]

15 Laranjeira C, Sandgren K, Kessaris N, Richardson W, Potocnik A, Vanden Berghe P, Pachnis V. Glial cells in the mouse enteric nervous system can undergo neurogenesis in response to injury. *J Clin Invest* 2011; 121: 3412-3424 [PMID: 21865647 DOI: 10.1172/JCI58200]

16 Hoff S, Zeller F, von Weyhern CW, Wegner M, Schemann M, Michel K, Rühl A. Quantitative assessment of glial cells in the human and guinea pig enteric nervous system with an anti-Sox8/9/10 antibody. *J Comp Neurol* 2008; 509: 356-371 [PMID: 18512230 DOI: 10.1002/cne.21769]

17 von Boyen GB, Schulte N, Pflüger C, Spaniol U, Hartmann C, Steinkamp M. Distribution of enteric glia and GDNF during gut inflammation. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 3 [PMID: 21235736 DOI: 10.1186/1471-230X-11-3]

18 Cirillo C, Sarnelli G, Esposito G, Turco F, Steardo L, Cuomo R. S100B protein in the gut: the evidence for enteroglial-sustained intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1261-1266 [PMID: 21455324 DOI: 10.3748/wjg.v17.i10.1261]

19 Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, Deng WL, Colombel JF, Lassmann H, Desreumaux P, Liblau RS. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311 [PMID: 11687633 DOI: 10.1073/pnas.231474098]

20 Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, Hol EM, Derkinderen P. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 130: 805-815 [PMID: 24749759 DOI: 10.1111/jnc.12742]

21 Blandini F, Balestra B, Levandis G, Cervio M, Greco R, Tassorelli C, Colucci M, Faniglione M, Bazzini E, Nappi G, Clavenzani P, Vigneri S, De Giorgio R, Tonini M. Functional and neurochemical changes of the gastrointestinal tract in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; 467: 203-207 [PMID: 19835930 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.035]

22 Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46: 559-564 [PMID: 22048068 DOI: 10.1016/j.nbd.2011.10.014]

23 Xiao W, Wang W, Chen W, Sun L, Li X, Zhang C, Yang H. GDNF is involved in the barrier-inducing effect of enteric glial cells on intestinal epithelial cells under acute ischemia reperfusion stimulation. *Mol Neurobiol* 2014; 50: 274-289 [PMID: 24878766 DOI: 10.1007/s12035-014-8730-9]

24 Cirillo C, Sarnelli G, Turco F, Mango A, Grosso M, Aprea G, Masone S, Cuomo R. Proinflammatory stimuli activates human-derived enteroglial cells and induces autocrine nitric oxide production. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: e372-e382 [PMID: 21762414 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01748.x]

25 Xiao WD, Chen W, Sun LH, Wang WS, Zhou SW, Yang H. The protective effect of enteric glial cells on intestinal epithelial barrier function is enhanced by inhibiting inducible nitric oxide synthase activity under lipopolysaccharide stimulation. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46: 527-534 [PMID: 21182950 DOI: 10.1016/j.mcn.2010.12.007]

26 Esposito G, Cirillo C, Sarnelli G, De Filippis D, D'Armiento FP, Rocco A, Nardone G, Petruzzelli R, Grosso M, Izzo P, Iuvone T, Cuomo R. Enteric glial-derived S100B protein stimulates nitric oxide production in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 918-925 [PMID: 17678654 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.009]

27 Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* 2015; 125: 918-925 [PMID: 25689252 DOI: 10.1172/JCI76303]

28 Yu YB, Li YQ. Enteric glial cells and their role in the intestinal epithelial barrier. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11273-11280 [PMID: 25170211 DOI:

10.3748/wjg.v20.i32.11273]
29 Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
30 Cheadle GA, Costantini TW, Lopez N, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Enteric glia cells attenuate cytomix-induced intestinal epithelial barrier breakdown. *PLoS One* 2013; 8: e69042 [PMID: 23840906 DOI: 10.1371/journal.pone.0069042]
31 Bush TG, Savidge TC, Freeman TC, Cox HJ, Campbell EA, Mucke L, Johnson MH, Sofroniew MV. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 1998; 93: 189-201 [PMID: 9568712 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81571-8]
32 Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
33 Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, Schlegel N. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G613-G624 [PMID: 26294673 DOI: 10.1152/ajpgi.00357.2014]
34 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
35 许彭科, 于敏, 孙力华, 肖卫东, 杨桦. S-亚硝基谷胱甘肽对小鼠肠急性缺血再灌注损伤后肠屏障功能的影响. 重庆医学 2015; 6: 724-726
36 Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF-beta1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
37 Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M. Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut* 2006; 55: 630-637 [PMID: 16236773 DOI: 10.1136/gut.2005.067595]
38 Sigge W, Wedel T, Kühnel W, Krammer HJ. Morphologic alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8: 87-94 [PMID: 9617607 DOI: 10.1055/s-2008-1071128]
39 Wedel T, Krammer HJ, Kühnel W, Sigge W. Alterations of the enteric nervous system in neonatal necrotizing enterocolitis revealed by whole-mount immunohistochemistry. *Pediatr Pathol Lab Med* 1998; 18: 57-70 [PMID: 9566283]
40 Sokol H, Polin V, Lavergne-Slove A, Panis Y, Treton X, Dray X, Bouhnik Y, Valleur P, Marteau P. Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1218-1225 [PMID: 19625280 DOI: 10.1136/gut.2009.177782]
41 De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-G893 [PMID: 22878122 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2012]
42 Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1277-1283 [PMID: 17476674 DOI: 10.1002/ibd.20176]
43 Turco F, Sarnelli G, Cirillo C, Palumbo I, De Giorgi F, D'Alessandro A, Cammarota M, Giuliano M, Cuomo R. Enteroglial-derived S100B protein integrates bacteria-induced Toll-like receptor signalling in human enteric glial cells. *Gut* 2014; 63: 105-115 [PMID: 23292665 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302090]
44 Zhang DK, He FQ, Li TK, Pang XH, Cui de J, Xie Q, Huang XL, Gan HT. Glial-derived neurotrophic factor regulates intestinal epithelial barrier function and inflammation and is therapeutic for murine colitis. *J Pathol* 2010; 222: 213-222 [PMID: 20632386 DOI: 10.1002/path.2749]
45 von Boyen GB, Steinkamp M, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Nerve growth factor secretion in cultured enteric glia cells is modulated by proinflammatory cytokines. *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 820-825 [PMID: 17026531]
46 Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146: 176-187.e1 [PMID: 24067878 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.030]
47 Gagliani N, Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Inflammasomes and intestinal homeostasis: regulating and connecting infection, inflammation and the microbiota. *Int Immunol* 2014; 26: 495-499 [PMID: 24948595 DOI: 10.1093/intimm/dxu066]
48 Koboziev I, Reinoso Webb C, Furr KL, Grisham MB. Role of the enteric microbiota in intestinal homeostasis and inflammation. *Free Radic Biol Med* 2014; 68: 122-133 [PMID: 24275541 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.008]
49 Kabouridis PS, Pachnis V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *J Clin Invest* 2015; 125: 956-964 [PMID: 25729852 DOI: 10.1172/JCI76308]
50 Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, Mortha A, Leboeuf M, Li XM, Mucida D, Stanley ER, Dahan S, Margolis KG, Gershon MD, Merad M, Bogunovic M. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell* 2014; 158: 300-313 [PMID: 25036630 DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.050]

51 Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, Pettersson S, Pachnis V. Microbiota controls the homeostasis of glial cells in the gut lamina propria. *Neuron* 2015; 85: 289-295 [PMID: 25578362 DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.037]

52 Cryan JF, Dinan TG. Gut microbiota: Microbiota and neuroimmune signalling-Metchnikoff to microglia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 494-496 [PMID: 26215386 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.127]

53 Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mahlakoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18: 965-977 [PMID: 26030851 DOI: 10.1038/nn.4030]

54 Bassotti G, Villanacci V, Cathomas G, Maurer CA, Fisogni S, Cadei M, Baron L, Morelli A, Valloncini E, Salerni B. Enteric neuropathology of the terminal ileum in patients with intractable slow-transit constipation. *Hum Pathol* 2006; 37: 1252-1258 [PMID: 16949932 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.04.027]

55 Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S, Varrica LM, Bilder CR, Munoz JP, Liserre B, Morelli A, Villanacci V. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 460-468 [PMID: 17325489 DOI: 10.1097/01.pas.0000213371.79300.a8]

56 da Silveira AB, Freitas MA, de Oliveira EC, Neto SG, Luquetti AO, Furness JB, Correa-Oliveira R, Reis Dd. Glial fibrillary acidic protein and S-100 colocalization in the enteroglial cells in dilated and nondilated portions of colon from chagasic patients. *Hum Pathol* 2009; 40: 244-251 [PMID: 18835625 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.04.025]

57 Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Enteric glial cells are associated with stress-induced colonic hyper-contraction in maternally separated rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1010-1023 [PMID: 25960044 DOI: 10.1111/nmo.12577]

58 Selgrad M, De Giorgio R, Fini L, Cogliandro RF, Williams S, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Corinaldesi R, Genta RM, Domiati-Saad R, Meyer R, Goel A, Boland CR, Ricciardiello L. JC virus infects the enteric glia of patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2009; 58: 25-32 [PMID: 18593810 DOI: 10.1136/gut.2008.152512]

59 Baudry C, Reichardt F, Marchix J, Bado A, Schemann M, des Varannes SB, Neunlist M, Moriez R. Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system: involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Physiol* 2012; 590: 533-544 [PMID: 22124147 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219717]

60 McClain JL, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leinninger GM, Sévigny J, Parpura V, Gulbransen BD. Ca2+ responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]

61 Stenkamp-Strahm C, Patterson S, Boren J, Gericke M, Balemba O. High-fat diet and age-dependent effects on enteric glial cell populations of mouse small intestine. *Auton Neurosci* 2013; 177: 199-210 [PMID: 23726157 DOI: 10.1016/j.autneu.2013.04.014]

62 Kujala P, Raymond CR, Romeijn M, Godsave SF, van Kasteren SI, Wille H, Prusiner SB, Mabbott NA, Peters PJ. Prion uptake in the gut: identification of the first uptake and replication sites. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002449 [PMID: 22216002 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002449]

63 Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 42-48 [PMID: 23017648 DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007]

64 Braga CA, Follmer C, Palhano FL, Khattar E, Freitas MS, Romão L, Di Giovanni S, Lashuel HA, Silva JL, Foguel D. The anti-Parkinsonian drug selegiline delays the nucleation phase of α-synuclein aggregation leading to the formation of nontoxic species. *J Mol Biol* 2011; 405: 254-273 [PMID: 21050861 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.10.027]

65 Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27: 716-719 [PMID: 22550057 DOI: 10.1002/mds.25020]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3666

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3666-3672
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

消化系恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素

项金峰, 刘 亮

背景资料
消化系恶性肿瘤是危害人类健康最主要的因素之一. 尽管治疗策略不断进步, 使生存期有了很大改善. 但仍有部分患者无法获益. 癌症诊治将进入到精准治疗时代, 肿瘤免疫状态检测和免疫治疗将成为研究、治疗肿瘤的新手段.

项金峰, 刘亮, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺癌研究所 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科 上海市 200032

刘亮, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺癌及肝癌的转移复发机制与干预的临床转化型研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81472670.

作者贡献分布: 项金峰参与相关研究工作, 负责本述评拟题目、提纲设计及文字部分的撰写; 刘亮主持了本文的选题、提纲决策、指导及修订文稿.

通讯作者: 刘亮, 副教授, 副主任医师, 200032, 上海市徐汇区东安路270号, 复旦大学附属肿瘤医院胰腺癌研究所; 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科. liuliang@fudanpci.org

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-08

Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy

Jin-Feng Xiang, Liang Liu

Jin-Feng Xiang, Liang Liu, Institute of Pancreatic Cancer, Shanghai Cancer Center, Fudan University; Department of Pancreatic Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472670.

Correspondence to: Liang Liu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Institute of Pancreatic Cancer, Shanghai Cancer Center, Fudan University; Department of Pancreatic Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, 270 Dong'an Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. liuliang@fudanpci.org

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-08

Abstract

Digestive malignant tumors have become a major threat to human health. In recent years, the advances in surgical technique, radiation and chemotherapy strategies have greatly improved the prognosis of tumor patients. However, some patients are still unable to benefit from current treatments. The classification of tumors has relied on the molecular biological features of tumors more than histopathological characteristics. Analysis of the human immune microenvironment offers a novel paradigm by which the immune response affects clinical outcome. Immunotherapy may be a meaningful treatment in the development of novel cancer therapies.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor immunity; Immune classification; Immunoscore; Prognosis; Immunotherapy

Xiang JF, Liu L. Immune contexture and classification in human digestive malignant tumors: A novel way to evaluate tumors and impact on clinical outcome and therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3666-3672 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3666.htm DOI: http://dx.doi.

同行评议者
许钟, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

org/10.11569/wcjd.v24.i25.3666

摘要

消化系恶性肿瘤目前已成为威胁人类健康最主要的因素之一. 近年来, 随着手术技术、放化疗策略的不断进步, 患者的生存期得到了很大改善. 但仍有部分患者无法从目前的治疗方案中获益. 癌症诊治已逐步从单纯的组织病理分类时代进入到依靠分子生物学手段分型的精准治疗时代. 随着对于肿瘤及其对机体影响的研究的深入, 肿瘤免疫状态可能成为认识肿瘤, 描述肿瘤, 判断预后的新手段. 免疫治疗也可能成为继手术, 化疗, 放疗之后, 肿瘤治疗策略的第四大治疗方式.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤免疫; 免疫分型; 免疫评分; 预后; 免疫治疗

核心提要: 目前, 癌症诊治已逐步从单纯的组织病理分类时代进入到依靠分子生物学手段分型的精准治疗时代. 随着免疫研究的深入和技术的发展, 肿瘤免疫状态将成为描述肿瘤, 判断预后的新手段. 免疫治疗也将成为肿瘤治疗新选择.

顶金峰, 刘亮. 消化系恶性肿瘤的肿瘤免疫状态和分子分型: 描述肿瘤特征及影响临床预后及治疗的重要因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3666-3672 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3666.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3666

0 引言

消化系恶性肿瘤主要包括胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌及胆管癌等, 目前占据恶性肿瘤的前10位. 针对早期消化系恶性肿瘤, 外科手术切除仍是主要的治疗方式, 而对于那些不能手术的患者, 传统放化疗及新兴靶向药物的出现为这类患者带来了生机. 尽管如此, 仍有部分患者无法从目前的治疗策略或治疗方案中获益. 究其原因, 肿瘤异质性及其特殊的生物学性状起到了决定性的作用. 以往临床是依据细胞和组织类型等传统病理分类进行癌症差异性治疗; 随着测序技术的出现, 进一步揭示出不同肿瘤之间, 甚至同类肿瘤的不同“亚群”之间存在重要的基因组、转录组以及表观遗传学异质性, 据此可对肿瘤进行再分类, 开启了以分子靶向治疗为代表的癌症精准治疗时代.

继手术、化疗、放疗之后, 免疫治疗成为肿瘤治疗策略的第四大主流治疗. 近年来无论在研究领域或是临床应用上, 均突飞猛进. 免疫治疗疗效与肿瘤异质性, 免疫治疗靶点及特异性药物的研发, 免疫治疗与传统肿瘤治疗的有效协同是目前关注的焦点.

研发前沿

肿瘤免疫分型很可能是继TNM分期, 分子生物分型后新的肿瘤分型方法. 免疫分型在结直肠癌中初现价值, 但在更多肿瘤类型中应用的意义需研究明确, 相关机制及药物研究仍然有待探索.

1 肿瘤免疫与消化系肿瘤的发生、发展

前期许多研究揭示了免疫状态低下或者年龄相关的免疫衰退与恶性肿瘤的发生、发展密切相关[1,2]. 然而, 异常或增强的免疫效应途径与肿瘤发生的关联和机制却知之甚少, 有许多问题亟待阐明: 免疫系统如何识别组织特异性介质触发点和维持慢性炎症反应? 肿瘤细胞如何在效应T细胞的免疫攻击下幸存下来? 免疫平衡精细而迅速调节的生理机制是什么? 什么样的致癌事件及相关的代谢改变会导致新抗原(neo-antigens)的产生, 进而刺激T细胞应答? 宿主微生物是否会影响肿瘤免疫应答?

体内研究表明, 肿瘤细胞依靠自身多样性和招募辅助细胞以促进自身的发展[3]. 肿瘤体系中辅助细胞目前被认为是“肿瘤细胞的外源性癌症特征”, 这类细胞包括形成血液和淋巴脉管的内皮细胞, 组织间质支持细胞以及髓系和淋巴系免疫细胞. 辅助细胞结合入动态的可溶或非溶基质, 从而最终参与形成复杂的“肿瘤间质”, 滋养并促进肿瘤进展. 辅助细胞与细胞外基质的特殊结构, 以及肿瘤细胞间的相互作用调节了致瘤性的各个方面[4,5]. 事实上, 肿瘤在发生之初完全暴露于宿主免疫监视下的[6], 但整个免疫调控包括监视、消除、平衡在内一系列动态演进的过程, 并且这一过程似乎本身具有“两面性”和“阶段性”: 一方面, 在持续的免疫压力下, 肿瘤抗原被反复不断呈递给T细胞反而最终促成一种“脱敏感”状态, 致使肿瘤细胞免疫逃逸, 并不断增殖[6,7]; 另一方面, 组织中淋巴细胞集落的存在与预后改善密切相关[8], 免疫系统对于肿瘤的影响似乎还具有“阶段性”, 如以抗原特异性T细胞为代表的免疫效应细胞通过对初始高突变负荷肿瘤细胞产生细胞毒作用以“消除”肿瘤,

相关报道
欧洲一系列免疫分型的研究为我们提供了除TNM分期, 分子生物分型以外新的分型思路. Galon等量化组织中肿瘤相关免疫应答是这一领域先驱性的探索, 由此提出的免疫评分的概念更是为大家提供了一个很好的研究范例.

但是这一“消除”过程将会刺激新抗原(neo-antigens)的产生[9], 从而刺激新生代大量免疫效应细胞的繁殖. 随着肿瘤浸润过程的发生发展, 肿瘤微环境中特征性存在的部分慢性炎症组织中会出现大量特殊类型的淋巴细胞(Ⅱ型细胞因子活化的髓样细胞, 抑制性T细胞, B细胞亚群), 逆转了T细胞介导的免疫清除效应. 这种新建立的以免疫抑制效应为主的“促瘤免疫状态”同时伴随新生血管, 淋巴管以及间质重构, 最终构建起肿瘤生长的温床[10]. 宿主免疫局部以及系统性的动态演进、免疫应答的错误歧化在影响肿瘤异质性从而促进克隆存活以及耐药性的产生中发挥重要作用[11].

由此可见, 如果加以更好的利用, 宿主免疫系统将会是一个强大的工具, 能够显著提高细胞毒性疗法的有效性, 改善癌症治疗的结果. 为了实现这一愿景, 有大量的研究工作正在或即将进行, 包括开发中和肿瘤诱导炎症反应的策略, 扩大T细胞库, 阐明免疫肿瘤微环境调节T细胞活性的机制. 这些研究方向将为开发新的靶点铺平道路, 推动联合疗法的发展.

2 消化系肿瘤免疫分子分型与预后

目前, 临床上仍然主要通过TNM分期来判断肿瘤进展的状态, 用来指导治疗模式的选择. 然而, 即使是同一分期的不同患者的预后也存在显著差异, 这说明传统TNM分期只是描述了肿瘤的浸润范围而忽视了机体应答对于癌症的影响. 癌症是一种复杂的疾病, 涉及肿瘤与机体免疫系统之间的相互作用[12]. 先前有研究报道, 在人类结直肠癌组织中心及侵袭边缘组织中大量协调性Th1细胞和细胞毒性免疫细胞的浸润与良好的临床预后相关联. 相对应的, 组织中较低的T细胞分布密度与肿瘤不良预后相关[13,14]. 实际上, 目前已有不少来自消化系肿瘤的人群研究发现, 以T细胞为主的免疫细胞浸润与临床预后密切相关[15,16]. 生存周期与免疫特征的相关性在动物学试验中同样获得有力佐证[17,18]. 然而, 在消化系肿瘤中, 癌及癌旁组织中浸润的细胞成分是具有高度异质性的, 浸润的免疫细胞中除T细胞外尚包括其他类型的髓性和淋巴细胞成分. 但是这些复杂的免疫细胞成分与临床预后的相关性却在不同类型研究中获得彼此矛盾的结果. 一个崭新的观点指出, 宿主的“免疫应答网络”和肿瘤进展是会在基因和蛋白水平上反映出微妙的扰动, 相关调节网络随着时间的推移而改变, 并与肿瘤临床预后密切相关[19,20]. 基于此, 以Fridman为首的一批国外科学家尝试在以结直肠癌为代表的消化系肿瘤中建立一套以肿瘤免疫应答为基础的新分型手段. 在对105例结直肠癌患者中主要的固有免疫和适应性免疫细胞亚群的mRNA转录谱的概况分析, 研究者建立了一套名为“免疫组学”的新型肿瘤免疫预后分型手段[21]. 发现包括Th细胞(Th1、Th2、Th17)、B细胞、T细胞(特别是$CD8^+CD45RO^+$ T cells)Treg细胞等大多数免疫细胞的瘤内及瘤旁浸润状态对结直肠癌患者生存产生影响: 在TNM分期为Ⅰ-Ⅲ期的结直肠癌患者中, 以细胞毒性T细胞、记忆性T细胞和Th1细胞为代表的免疫细胞在癌组织或癌旁组织的高分布密度是一项独立于TNM分期的强预后预测因子, 而其他一些淋巴细胞如Treg细胞、NK细胞、Th2细胞等于组织中的密度与癌症预后的关系尚未十分明确[22]. 并且, 不同类型免疫细胞在不同种消化系肿瘤中与预后的相关性也具有差异, 如Th17细胞在结直肠癌中与不良预后相关[23], 但在胃癌或食管癌中却预示着更长的生存期[24,25]. Treg细胞在结直肠癌中与较好预后有关[26], 而在胰腺癌中却与不良预后关系密切[27]. 与此同时, 相关研究还对免疫网络中出现的大量趋化因子和趋化因子受体与癌细胞的染色体不稳定性进行了相关性分析, 阐明了主要免疫细胞浸润与结直肠癌进展的机制联系,并指出肿瘤免疫在结直肠癌进展过程特有的“空间”和“时间”动态变迁的特点[21,22]. 随着研究的深入, 更多的实验发现在肿瘤发生的不同时期, 不同类型的细胞占据“阶段性”优势并具有与预后相关的分布特点, 而部分免疫细胞在癌症发生早期的出现能够帮助人们更早的监视肿瘤发生发展[28,29]. 为了推进肿瘤免疫状态的概念实用化的进程, Galon等[14]量化了组织中肿瘤相关免疫应答反应, 并由此提出了免疫评分(immunoscore, IS)的概念. 在该项评分体系中, 研究者在结直肠癌及癌旁组织中, 通过计数$CD3^+$ T细胞及$CD45RO^+$ T细胞(高密度者1分, 低密度者0分)最终得到5个免疫评分等级(IS 0-4级). 并且发现此分级可以很好的区分开患者预后(IS = 4分者, 5年RFS为95.2%, 而IS-0者仅为25%)[30]. 此评价系统颇具创新意

义及应用前景, 很有可能改变未来以结直肠癌为代表的消化系肿瘤分型分期的模式, 相关验证试验也在积极开展[31]. 由此可见, 通过对肿瘤免疫分“成分”、分“时相”, 分“空间相”的系统分析, 可以形成一整套颇具应用前景的新型肿瘤分型模式, 而对于伴随肿瘤发生进展演变的免疫应答网络的动态分析, 能够方便我们更好地认知肿瘤、监测肿瘤、预测预后及评估治疗.

3 多种模式的免疫治疗在消化系肿瘤中的应用

3.1 肿瘤疫苗在消化系肿瘤的应用 目前, 许多肿瘤疫苗或抗体免疫药物是以消化系肿瘤高表达的蛋白(如CEA、K-ras、BRAF和PI3K等)作为靶点发挥作用. 全细胞疫苗是指肿瘤细胞经过特殊处理, 使其丧失增殖能力而保留其免疫原性, 从而能够被抗原提呈细胞摄取, 诱导抗肿瘤免疫反应. 肿瘤细胞的全细胞蛋白为免疫系统提供了全面、丰富和特异性的肿瘤信息, 避免了很多传统疫苗特异性差, 效能低的缺点. 可以高效而特异性地激活免疫系统发挥抗肿瘤效应. 此类疫苗细胞可以是自体肿瘤细胞, 也可以是同种异体肿瘤细胞. 而一种被使用在胰腺癌中的GM-CSF修饰的全细胞抗肿瘤疫苗(GM-CSF gene modified tumor vaccine, GVAX)近期显示出很好的治疗效果. 一项关于CRS-207联合GVAX的Ⅱ期临床试验显示患者生存时间可显著延长, CRS-207是经基因工程修饰能够表达间皮素的减毒李斯特菌疫苗. 90例转移性胰腺癌患者随机分为2组, 分别接受2次CY/GVAX(GVAX前1 d给予环磷酰胺)治疗后序贯4次CRS-207疫苗治疗或者6次CY/GVAX治疗. 中期分析的结果显示两种疫苗的联合使用能够延长患者的中位生存时间(6.1 mo *vs* 3.9 mo, $P = 0.011$), 特别对于既往接受2线及以上治疗的转移性胰腺癌患者总生存的改善更为明显(5.1 mo *vs* 3.7 mo, $P = 0.011$)[32]. 而对于术前给予患者GVAX+低剂量环磷酰胺的胰腺癌患者, 术后的标本分析显示这类患者的癌及癌旁组织伴有大量淋巴细胞浸润, 提示其机制可能是通过免疫治疗将如胰腺癌这样的低免疫原性肿瘤转变为免疫原性肿瘤, 诱导T细胞浸润, 改变肿瘤微环境从而提高辅助治疗的疗效. 此外, 一种名为algenpantucel-L的免疫疫苗也在最近的临床试验中显示出可喜的结果, 该免疫疫苗制剂来源于经基因工程修饰的低分化胰腺癌细胞系, 在对70例接受根治性手术的胰腺癌患者进行术后化疗联合免疫治疗的Ⅱ期临床试验中, 患者术后接受以吉西他滨和5-Fu为主的辅助放化疗以及algenpantucel-L免疫治疗后, 其中位随访时间, 1年无病生存率, 1年生存率都得到了显著改善. 提示在标准辅助放化疗基础上联合应用algenpantucel-L免疫治疗可能改善胰腺癌患者预后[33].

3.2 免疫抗体

3.2.1 靶向免疫监测点抗体: 自从抗CTLA-4抗体ipilimumab在2011年被批准用于晚期黑色素瘤的治疗后, 诱导机体免疫系统抗肿瘤就成为癌症治疗的新兴手段[34]. 另外两种抗PD-1抗体药物pembrolizumab和nivolumab也于近期获得批准用于治疗转移性黑色素瘤[35]. 与此同时, 抗PD-1抗体用于治疗包括肺癌、乳腺癌、膀胱癌和肾癌在内的多种肿瘤的研究正在积极开展[36-39]. 针对其他一些免疫监测点的抗体药物, 如阻断LAG-3、TIM-3等负性免疫调节分子的药物即将进入临床[40]. 此外, 这类靶向免疫监测点的药物联合传统化疗、放疗、小分子抑制剂以及其他免疫疗法的疗效还有待进一步阐明. 遗憾的是, 此类靶向免疫监测点抗体药物在消化系肿瘤中没有获得期望的同样显著的疗效. 一项纳入27例患者的应用ipilimumab治疗晚期胰腺癌的Ⅱ期临床实验结果显示, 肿瘤对治疗并无反应[41]. 在另一项应用PD-L1抗体(BMS-936559)治疗207例实体瘤患者(其中包括18例结直肠癌、14例胰腺癌、7例胃癌)的临床试验中, 尽管其他类型肿瘤均有影像学缓解, 但消化系肿瘤却无显著的疗效获益[42]. 这可能归因于大多数消化系肿瘤并不诱导T细胞免疫. 另一方面, 消化系肿瘤中往往存在大量间质成分, 其产生“阻挡效应”抑制了杀伤性T细胞的浸润. 因此, 诱导T细胞反应并同时联合免疫检测点抗体治疗(如拮抗因IFN-γ上调的肿瘤PD-L1), 成为消化系肿瘤免疫治疗的新思路[40].

3.2.2 靶向共刺激分子抗体: 共刺激因子是一类参与免疫反应的辅助性分子, 存在于T、B细胞、抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)及靶细胞表面. 主要包括: APC上的: CD80、

创新盘点

以往, 肿瘤免疫的研究往往着眼于特定通路或分子靶点药物的研究. 肿瘤免疫综合状态与肿瘤系统性关联的研究却十分缺乏. 以免疫状态为基础提出的免疫分型突显了宿主免疫对肿瘤应答反应对于肿瘤检测, 预后判断的价值.

应用要点

免疫分子分型集中反映除了宿主免疫应答与肿瘤的关系, 以“免疫评分”为代表的新型免疫分型方法的提出将极大拓展人们描述肿瘤、评价肿瘤的方式. 肿瘤免疫研究的深入也将使大家对于癌症治疗的把握和信心进一步加强.

CD86; T细胞表面的CD28, CD152(CTLA-4), CD40L; B细胞上的CD40. 在细胞对抗原的识别中通过细胞表面共刺激因子的特异结合, 可有效增强T细胞与其他细胞的黏附, 传导抗原刺激信息, 参与细胞的免疫活化过程, 在细胞抗原识别及免疫应答过程中起着重要作用[43-46]. 最近的临床试验结果显示通过联合使用增强共刺激信号或者下调抑制信号的抗体能够使GVAX发挥更好的抗肿瘤效果[47]. 经典的共刺激因子如CD40能够招募抗原递呈细胞、上调MHC、协同刺激T细胞激活等, 并且联合使用CD40共刺激因子激动剂辅助治疗实体肿瘤的多项临床试验正在开展[48,49].

3.3 淋巴细胞过继治疗 新兴的淋巴细胞过继治疗是通过分离肿瘤浸润T细胞进行体外扩增培养, 体外识别肿瘤抗原或转染重组DNA使T细胞获得靶向肿瘤抗原能力后重新回输至患者体内进行的免疫疗法. 有证据表明人类机体会对上皮源性肿瘤产生特殊突变的T细胞免疫反应. 基于全外显子测序的方法, 证明转移性胆管癌患者的肿瘤浸润淋巴细胞中包含有能够识别癌症表达的突变蛋白(ERBB2IP)的$CD4^+$TH1细胞. 该患者接受过继免疫治疗后, 疾病稳定期获得了延长. 即使在肿瘤发生进展后,该患者通过接受>95%纯度突变活化TH1细胞过继治疗, 仍然使肿瘤发生了退缩. 这些证据表明, 针对变异抗原的$CD4^+$ T细胞免疫过继疗法在消化系转移性上皮癌中具有极好的应用前景[50].

4 结论

肿瘤免疫在消化系肿瘤发生发展中起着非常重要的作用. 各阶段免疫状态的分析甚至可能为我们提供除传统肿瘤学分型以外崭新的分类分析模型. 免疫微环境状态与癌细胞的相互作用更是为新治疗手段的建立提供新思路. 依托免疫分型分析所建立的新型肿瘤监测模型为我们更好的发现肿瘤, 预测预后, 个体化治疗, 疗效判断提供了崭新而丰富的平台.

5 参考文献

1 de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 24-37 [PMID: 16397525 DOI: 10.1038/nrc1782]

2 Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 354-359 [PMID: 21925603 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.09.001]

3 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322 [PMID: 22439926 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022]

4 Kerbel R. Anti-angiogenesis in cancer; met and unmet goals - an interview with Robert Kerbel by Francesco Bertolini. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 395-398 [PMID: 21858765 DOI: 10.1387/ijdb.103217fb]

5 Gore J, Korc M. Pancreatic cancer stroma: friend or foe? *Cancer Cell* 2014; 25: 711-712 [PMID: 24937454 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.026]

6 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 329-360 [PMID: 15032581 DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803]

7 Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005; 7: 211-217 [PMID: 15766659 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013]

8 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]

9 Gros A, Parkhurst MR, Tran E, Pasetto A, Robbins PF, Ilyas S, Prickett TD, Gartner JJ, Crystal JS, Roberts IM, Trebska-McGowan K, Wunderlich JR, Yang JC, Rosenberg SA. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med* 2016; 22: 433-438 [PMID: 26901407 DOI: 10.1038/nm.4051]

10 Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science* 2013; 339: 286-291 [PMID: 23329041 DOI: 10.1126/science.1232227]

11 Thun MJ, Henley SJ, Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 6-21; discussion 22-28, 49-52, 266-269 [PMID: 15027481]

12 Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008; 358: 2704-2715 [PMID: 18565863 DOI: 10.1056/NEJMra072739]

13 Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964 [PMID: 17008531 DOI: 10.1126/science.1129139]

14 Galon J, Fridman WH, Pagès F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res* 2007; 67: 1883-1886 [PMID: 17332313 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4806]

15 Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 215-222 [PMID: 20207124 DOI: 10.1016/j.coi.2010.02.006]

16 Atreya I, Neurath MF. Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic

strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 561-572 [PMID: 18402523 DOI: 10.1586/14737140.8.4.561]
17 Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, Smyth MJ, Schreiber RD. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007; 450: 903-907 [PMID: 18026089 DOI: 10.1038/nature06309]
18 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
19 Wang E, Worschech A, Marincola FM. The immunologic constant of rejection. *Trends Immunol* 2008; 29: 256-262 [PMID: 18457994 DOI: 10.1016/j.it.2008.03.002]
20 Mlecnik B, Sanchez-Cabo F, Charoentong P, Bindea G, Pagès F, Berger A, Galon J, Trajanoski Z. Data integration and exploration for the identification of molecular mechanisms in tumor-immune cells interaction. *BMC Genomics* 2010; 11 Suppl 1: S7 [PMID: 20158878 DOI: 10.1186/1471-2164-11-S1-S7]
21 Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Waldner M, Obenauf AC, Angell H, Fredriksen T, Lafontaine L, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Becker C, Pagès F, Speicher MR, Trajanoski Z, Galon J. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. *Immunity* 2013; 39: 782-795 [PMID: 24138885 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.10.003]
22 Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 298-306 [PMID: 22419253 DOI: 10.1038/nrc3245]
23 Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, Berger A, Bruneval P, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1263-1271 [PMID: 21303976 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907]
24 Chen JG, Xia JC, Liang XT, Pan K, Wang W, Lv L, Zhao JJ, Wang QJ, Li YQ, Chen SP, He J, Huang LX, Ke ML, Chen YB, Ma HQ, Zeng ZW, Zhou ZW, Chang AE, Li Q. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 53-60 [PMID: 21234303]
25 Lv L, Pan K, Li XD, She KL, Zhao JJ, Wang W, Chen JG, Chen YB, Yun JP, Xia JC. The accumulation and prognosis value of tumor infiltrating IL-17 producing cells in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e18219 [PMID: 21483813 DOI: 10.1371/journal.pone.0018219]
26 Frey DM, Droeser RA, Viehl CT, Zlobec I, Lugli A, Zingg U, Oertli D, Kettelhack C, Terracciano L, Tornillo L. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3(+) regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2010; 126: 2635-2643 [PMID: 19856313 DOI: 10.1002/ijc.24989]
27 Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5423-5434 [PMID: 17000676 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0369]
28 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Che X, Iwashige H, Aridome K, Hokita S, Aikou T. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 577-583 [PMID: 10649250]
29 Zhu LY, Zhou J, Liu YZ, Pan WD. [Prognostic significance of natural killer cell infiltration in hepatocellular carcinoma]. *Aizheng* 2009; 28: 1198-1202 [PMID: 19895742]
30 Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5944-5951 [PMID: 19858404 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147]
31 Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci GV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi PS, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters BG, Roehrl M, Nguyen L, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope FA, Scripcariu V, Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Pagès F. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014; 232: 199-209 [PMID: 24122236 DOI: 10.1002/path.4287]
32 Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, Greten TF, Crocenzi T, Springett G, Morse M, Zeh H, Cohen D, Fine RL, Onners B, Uram JN, Laheru DA, Lutz ER, Solt S, Murphy AL, Skoble J, Lemmens E, Grous J, Dubensky T, Brockstedt DG, Jaffee EM. Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1325-1333 [PMID: 25584002 DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4244]
33 Coveler AL, Rossi GR, Vahanian NN, Link C, Chiorean EG. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Immunotherapy* 2016; 8: 117-125 [PMID: 26787078 DOI: 10.2217/imt.15.113]
34 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
35 Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ,

名词解释

肿瘤免疫分型: 通过系统检测肿瘤患者癌及癌周围组织中免疫细胞成分、时间/空间分布、型别、功能状态的差异, 刻画宿主免疫系统对肿瘤应答的状态, 同时评价不同免疫状态下患者瘤荷及生存的差异所建立的分型模式.

同行评价

本文结合国际上研究前沿及热点问题, 从肿瘤免疫的角度阐释了消化系肿瘤的发生机制, 介绍了肿瘤免疫分型对患者预后评价的探索, 概括了当前免疫治疗在消化系肿瘤中的应用进展, 能给临床提供有益的启示.

Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumeh PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-144 [PMID: 23724846 DOI: 10.1056/NEJMoa1305133]

36 Harvey RD. Immunologic and clinical effects of targeting PD-1 in lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 214-223 [PMID: 24690569 DOI: 10.1038/clpt.2014.74]

37 Schalper KA. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes: Revisiting the antitumor immune response potential in breast cancer. *Oncoimmunology* 2014; 3: e29288 [PMID: 25083339 DOI: 10.4161/onci.29288]

38 Mangsbo SM, Sandin LC, Anger K, Korman AJ, Loskog A, Tötterman TH. Enhanced tumor eradication by combining CTLA-4 or PD-1 blockade with CpG therapy. *J Immunother* 2010; 33: 225-235 [PMID: 20445343 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181c01fcb]

39 Tykodi SS. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: current evidence. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1349-1359 [PMID: 25114573 DOI: 10.2147/OTT.S48443]

40 Shin DS, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 23-35 [PMID: 25621841 DOI: 10.1016/j.coi.2015.01.006]

41 Royal RE, Levy C, Turner K, Mathur A, Hughes M, Kammula US, Sherry RM, Topalian SL, Yang JC, Lowy I, Rosenberg SA. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother* 2010; 33: 828-833 [PMID: 20842054 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181eec14c]

42 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]

43 Depoil D, Dustin ML. Force and affinity in ligand discrimination by the TCR. *Trends Immunol* 2014; 35: 597-603 *[Epub ahead of print]* [PMID: 25466309 DOI: 10.1016/j.it.2014.10.007]

44 Zhu Y, Yao S, Chen L. Cell surface signaling molecules in the control of immune responses: a tide model. *Immunity* 2011; 34: 466-478 [PMID: 21511182 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.04.008]

45 Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009; 229: 152-172 [PMID: 19426221 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x]

46 Jacquot S, Boyer O. [Heterogeneity and function of human B lymphocytes]. *Med Sci* (Paris) 2006; 22: 1075-1080 [PMID: 17156729 DOI: 10.1051/medsci/200622121075]

47 Gerritsen WR. The evolving role of immunotherapy in prostate cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii22-viii27 [PMID: 22918924 DOI: 10.1093/annonc/mds259]

48 Chiorean EG, Coveler AL. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3529-3545 [PMID: 26185420 DOI: 10.2147/DDDT.S60328]

49 Kondo E, Gryschok L, Klein-Gonzalez N, Rademacher S, Weihrauch MR, Liebig T, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M, Draube A, von Bergwelt-Baildon MS. CD40-activated B cells can be generated in high number and purity in cancer patients: analysis of immunogenicity and homing potential. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 249-256 [PMID: 19040609 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03820.x]

50 Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3673

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3673-3682
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

钠–葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展

孙静媛, 马丽娜, 高 凌

孙静媛, 马丽娜, 高凌, 武汉大学人民医院内分泌科 湖北省 武汉市 430060

高凌, 副教授, 副主任医师, 主要从事2型糖尿病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170767, 81571376; 中国糖尿病英才基金和中华医学会临床医学科研专项基金资助项目, No. 13060906481.

作者贡献分布: 本文由高凌构思; 撰写由孙静媛完成; 文献查询由孙静媛与马丽娜完成; 修改指导由高凌完成.

通讯作者: 高凌, 副教授, 副主任医师, 430060, 湖北省武汉市武昌区解放路238号, 武汉大学人民医院内分泌科.
ling.gao@whu.edu.cn
电话: 027-88041911
传真: 027-88042292

收稿日期: 2016-05-19
修回日期: 2015-07-09
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-09-08

New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao

Jing-Yuan Sun, Li-Na Ma, Ling Gao, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81170767 and 81571376; Special Scientific Research Fund of Clinical Medicine of Chinese Diabetes and Chinese Medical Association Excellence Fund, No. 13060906481.

Correspondence to: Ling Gao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuchang District, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ling.gao@whu.edu.cn

Received: 2016-05-19
Revised: 2016-07-09
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-09-08

Abstract

Sodium-glucose cotransporters (SGLTs) are a family of glucose transporters located in the mucosa of the small intestine and the proximal tubule of the nephron. They are important mediators of glucose uptake across cell membranes. According to recent basic studies and clinical trials, SGLT2 controls renal glucose reabsorption and its inhibitors not only act as antihyperglycemia agents *via* increment of urinary glucose excretion but also decrease blood pressure to exert a cardioprotective effect. When SGLT2 is inhibited, SGLT1 compensates for the function of SGLT2 in renal glucose reabsorption, weakening the hypoglycemic action of SGLT2 inhibitors. In the small intestine, SGLT1 also mediates almost the whole sodium-dependent glucose uptake. As a result, SGLT1 inhibitors have therapeutic potential for diabetes. In addition, the expression of SGLT1 is associated with gastrointestinal hormones such as glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and taste receptors. Therefore, it can have an impact on human feeding behaviors and appetite and be involved in the pathogenesis of obesity. This review focuses on the physiological functions of SGLT1 and SGLT2, their interaction with taste receptors and intestinal hormone, and their prospects as new therapeutic targets for diabetes management.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes; Sodium-glucose cotransporters;

背景资料
钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类表达于小肠和肾脏中的葡萄糖转运蛋白, 其功能是介导葡萄糖的跨膜转运. 除了SGLT2, 近几年研究发现SGLT1在吸收葡萄糖过程中同样发挥重要作用, SGLT2抑制后肾脏SGLT1可以代偿前者对葡萄糖的重吸收作用, 肠道中SGLT1对人的摄食行为和食欲产生影响, SGLT1抑制剂可能成为糖尿病治疗新靶点和方向.

同行评议者
李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科

研发前沿
SGLT2抑制剂在糖尿病治疗中作用成为近几年研究热点, 今后对于肾脏中SGLT1对于SGLT2代偿作用, 肠道SGLT1的表达水平的调节以及肠道味觉与SGLT1关系的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点.

Enteroendocrine cells; Taste receptors

Sun JY, Ma LN, Gao L. New perspectives on research of sodium-glucose cotransporters 1 and 2. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3673-3682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3673

摘要
钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类在小肠黏膜和肾近曲小管中发现的葡萄糖转运蛋白家族, 其功能是介导肾脏和肠道中葡萄糖的跨膜转运. 近几年研究表明, SGLT2是控制葡萄糖在肾脏重吸收的重要转运子, 其抑制剂不仅可以增加尿糖的排泄从而控制糖尿病患者血糖, 而且可以降低血压进而起到保护心血管的作用. 而SGLT1在SGLT2抑制后, 可以代偿肾脏对葡萄糖的重吸收而削弱SGLT2抑制剂的降糖疗效, 同时SGLT1也是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 因此SGLT2抑制剂对糖尿病也有治疗前景. 另外, SGLT1的表达受到胃肠激素如胰高血糖素样肽-1的调控, 并与味觉受体相互作用, 从而对人的摄食行为和食欲产生影响, 参与肥胖的发病机制. 本文主要综述了SGLTs的生理功能, 及其与味觉受体、肠道激素相互作用, 并对其作为糖尿病治疗的新靶点进行展望.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 糖尿病; 钠-葡萄糖共转运蛋白; 肠内分泌细胞; 味觉受体

核心提要: 钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是表达于小肠黏膜和肾近曲小管中介导葡萄糖转运的蛋白家族, SGLT2抑制剂已应用于糖尿病治疗. 近年来研究发现SGLT1在肾脏和肠道中对葡萄糖转运也发挥了重要作用, 有望成为糖尿病治疗的新靶点.

孙静媛, 马丽娜, 高凌. 钠-葡萄糖共转运蛋白1和2的研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3673-3682 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3673.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3673

0 引言
正常生理状态下血糖稳态的维持需要肝脏、肌肉、脂肪组织、胰腺和内分泌系统共同参与[1]. 近些年发现, 肾脏在生理和病理状态下对维持血糖稳态也发挥了重要作用. 肾脏对血糖稳态调控包括摄取血液中的葡萄糖满足自身的能量供给, 同时进行糖异生释放糖进入血液循环, 正常情况下肾糖的释放约占人内源性糖输出的20%[2]. 糖尿病患者与非糖尿病患者相比, 肾脏和肝脏葡萄糖输出都增多, 其肾糖的释放增加了近3倍, 而肝糖的释放只增加了30%. 肾脏还负责对血浆进行过滤以及随后在近曲小管水平重吸收超滤液中的葡萄糖, 糖尿病患者对于葡萄糖的摄取也显著增多, 造成肾脏中糖原聚积[3]. 健康受试者血浆葡萄糖浓度达到200-250 mg/dL时, 肾葡萄糖转运体的重吸收能力达到饱和, 多余的葡萄糖从尿中排出, 此时的血浆葡萄糖浓度就是肾糖阈, 即达到肾脏最大转运能力(maximum renal glucose reabsorptive capacity, TmG)范围是260-350 mg/(min•1.73 m^2)[4]. 正常成年人每天产生180 L原尿, 血浆中葡萄糖全部滤过进入原尿, 没有超过肾糖阈的情况下全部由肾脏近曲小管管腔面的钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)(SGLT1和SGLT2)重吸收进入近曲小管细胞胞浆, 随后葡萄糖被上皮细胞基底膜侧的葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUTs)转运至周围毛细血管网中[5]. 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的TmG和肾糖阈显著增加[6,7], 肾脏重吸收的葡萄糖多于正常人, TmG升高与*SGLT2*基因表达和SGLT2转运能力增加有关[6-8]. 因糖尿病患者体内存在慢性高血糖状态, 机体为了减少尿糖排出和葡萄糖的丢失, SGLT2和基底膜侧的GLUT2的表达适应性上调, 使肾小管对葡萄糖重吸收增加了20%, 这进一步促进高血糖的发生和发展[9]. 因此, 对肾糖阈的纠正如抑制SGLT2可以起到对糖尿病的治疗作用. SGLT2负责90%葡萄糖的重吸收, 但使用SGLT2抑制剂后, 每天从尿中排泄的葡萄糖不超过肾小球滤过葡萄糖的50%[10,11]. 除了SGLT2没能完全被抑制外, 其原因可能是SGLT1对SGLT2功能代偿的结果[12]. *SGLT2*单基因敲除的小鼠尿中葡萄糖排出量仅是*SGLT1*/*SGLT2*双基因敲除小鼠的60%(*vs* 90%), 而*SGLT1*基因敲除的小鼠是2%(*vs* 10%)[13], 均提示两者之一受抑, 另一种重吸收功能会有一定程度的提高.

SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重

要作用, SGLT1的表达受到胃肠激素的调控, 并与味觉受体相互作用, 对人的摄食行为和食欲产生影响. SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达 SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用.

1 SGLT1和SGLT2结构和分布

1960年Bob Crane提出钠葡萄糖共转运假说, 后来发现兔肾脏近曲小管的近段和远段对葡萄糖的吸收率和亲和性都不同, 随后证实这种异质性是源于两种不同的转运体, 即SGLT1和SGLT2[14]. 钠葡萄糖共转运蛋白现已发现有12个成员, 6个命名为SGLTs, 其中对SGLT1和SGLT2转运子研究较多. *SGLT1*位于22号染色体的q13.1处, *SGLT2*位于16号染色体p12-p11处, 编码的两种转运体59%的氨基酸具有同源性[14]. 有研究者[14]建立了SGLT1二级结构的新模型, SGLT1是分子量约为75 kDa的膜蛋白, 其二级结构由14个跨膜的α螺旋(transmembrane segments, TMS1-TMS14)组成. N末端位于TMS1的细胞外, C末端位于TMS14的胞质边缘, 靠近C末端有5个连续的跨膜α螺旋, 是葡萄糖结合与转运的结构域(称为C5结构域). 在TMS4(Cys255)和TMS7(Cys511)间的外部环中分别有两个半胱胺酸残基, 他们形成了一个二硫键, 这个二硫键对载体空载时的构象变化起着重要作用[15].

SGLT1主要分布于小肠和肾单位近端小管. SGLT1在小肠吸收葡萄糖过程中发挥重要作用, 肠道中SGLT1表达于小肠上皮细胞刷状缘[14,16], 以2∶1的比率协同转运钠离子和葡萄糖或者半乳糖. 肾脏中SGLT1是高亲和力、低转运力的转运蛋白, 位于近曲小管较远段(S3段), 负责10%葡萄糖的重吸收. 除此之外, SGLT1表达于肠道内分泌细胞、肝胆管细胞、二型肺泡上皮和Clara细胞、心肌细胞以及脑内. *SGLT1*基因突变会引起葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 引起严重腹泻, 而尿中仅有少量葡萄糖.

同SGLT1相比, SGLT2是肾脏最主要的葡萄糖转运蛋白, 其为低亲和力、高转运力的转运蛋白, 主要分布于近端小管S1、S2段, 以钠-葡萄糖(1∶1)的比率转运, 承担了90%以上的葡萄糖重吸收[14,16,17]. 家族性肾性糖尿(familial renal glycosuria, FRG)是由于*SGLT2*基因突变, 导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖. 根据葡萄糖滴定曲线FRG可分为A和B两型, A型肾糖阈及TmG均降低, 是由于因突变而导致正常功能性SGLT2减少, B型肾糖阈降低而TmG仍正常, 是由于个别肾单位对葡萄糖的重吸收功能减低, 其原因可能是突变降低了SGLT2对葡萄糖亲和性. 后又发现有少数个体肾脏对葡萄糖转运能力完全缺失, 被定义为O型[18]. FRG患者血糖维持在正常范围内,没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变[19].

相关报道

Powell等发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高, 而*SGLT2*基因敲除小鼠无现象, 说明此结果是通过抑制肠道中SGLT1而产生. 与选择性SGLT2抑制剂相比, 双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制了肠道中SGLT1对葡萄糖转运.

2 SGLT1和SGLT2在肾脏中的作用机制及应用前景

最初研究人员从苹果树皮中分离出的根皮苷是天然的非选择性SGLTs抑制剂, 在动物中有平衡血糖的作用. 根皮苷有严重胃肠道不良反应限制了其临床使用, 因此许多研究以SGLT2作为分子靶点特异性抑制SGLT2, 成为不依赖胰岛素治疗糖尿病的新途径. 随后研究发现正常情况下肾脏重吸收葡萄糖过程中SGLT1对葡萄糖的转运是次要因素, 但是使用SGLT2抑制剂后, 因机体代偿作用SGLT1对葡萄糖转运能力增强. 并且实验中*SGLT1*基因敲除的纯合子小鼠, 饮食中含有葡萄糖会出现葡萄糖-半乳糖吸收不良症, 而杂合子小鼠则不会出现严重的胃肠道不良反应[20], 提示部分抑制SGLT1机体可以耐受. 相对于仅仅抑制SGLT2, 如果抑制剂可以同时抑制30%的SGLT1, 尿中葡萄糖可以增加80%[12]. SGLT1还是肠道吸收葡萄糖的主要转运子, 与肾脏过表达 SGLT2 相似, T2DM患者胃肠道也过表达SGLT1, 抑制SGLT1还可以减少肠道葡萄糖吸收. 因此抑制SGLT2同时部分抑制SGLT1, 可以增加尿中葡萄糖排出并且抑制胃肠对葡萄糖的吸收, 不增加严重的不良反应基础上更好的控制血糖, 成为治疗T2DM的又一新希望.

3 SGLT1与肠促胰素

胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)是由肠道内分泌L细胞合成、分泌的一种肠促胰岛素, 以葡萄糖依赖性方式促进胰岛β细胞分泌胰岛素,并减少胰岛α细胞分泌胰高血糖素. 葡萄糖是促进GLP-1分泌的重要因素之一,

创新盘点

本文将重点放在肠道激素和肠道味觉受体对SGLT1表达的调控作用上, 探讨前两者分别与后者之间的关系, 并对SGLT1对SGLT2在肾脏中代偿作用以及双靶点抑制剂作用机制进行了综述.

目前认为由葡萄糖介导的GLP-1分泌主要有3条途径: (1)胰岛中β细胞的葡萄糖应答与ATP敏感型K离子(K_{ATP})通道关闭有关[21]; (2)味觉受体通路, 实验发现分泌GLP-1的肠道内细胞同样表达甜味受体; (3)由SGLT1介导来实现, 这条途径得到较多认可但其作用机制仍存在争议.

L细胞中表达SGLT1[22], 在GLUTag和原代培养的小鼠肠道内分泌L细胞的实验中发现[23,24], L细胞分泌GLP-1的过程是一种电生理活动. SGLT1介导钠离子和葡萄糖分子以2∶1比例同向转运进胞内, 钠离子内流引起细胞去极化, 电压门控钙通道开放, 细胞内钙离子聚集, 引起GLP-1分泌, 而ATP敏感型K离子通道的关闭可能会进一步促进GLP-1分泌[25]. GLP-1的分泌依赖SGLT1, 抑制其功能会减少钠离子内流从而降低L细胞动作电位的频率, 抑制葡萄糖介导的GLP-1的分泌. 喂食葡萄糖5 min后, 正常小鼠GLP-1分泌增加, *SGLT1*基因敲除小鼠没有增加[26,27]. 另外, 非营养性的糖甲基-α-D-吡喃葡萄糖苷其为特异的SGLT1底物, 也可以促进GLP-1的分泌并且都可以被SGLT1抑制剂阻断.

然而近几年动物实验[13,28,29]发现*SGLT1*基因敲除或者SGLT1功能被抑制后小鼠体内GLP-1分泌水平却是增加的. Powell等[13]认为葡萄糖介导GLP-1分泌有早晚两时相性, 进食葡萄糖5-10 min后*SGLT1*基因敲除的小鼠或者SGLT1功能被抑制的小鼠相对于对照组GLP-1分泌水平是下降的, 这一短时间的分泌过程需要通过SGLT介导; 进食葡萄糖几小时后SGLT1被抑制的小鼠GLP-1分泌水平升高, 其分泌不依赖于SGLT1对葡萄糖的转运, 而由其他传导信号通路的激活来介导. 近端小肠对葡萄糖吸收减少会使到达结肠的葡萄糖增多, 结肠中细菌的发酵作用葡萄糖分解为短链脂肪酸作用于游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)和FFAR3[30,31], 可引起血浆中GLP-1水平升高. 于此相一致的实验中*FFAR2*和*FFAR3*基因敲除小鼠中, 由此途径介导的GLP-1分泌是减少的[32,33]. 还有观点认为, 使用了SGLT1抑制剂餐后血糖浓度波动减小且血糖的高峰也有延迟, SGLT1抑制剂一过性的抑制了上段小肠葡萄糖的吸收, 更多的小肠到达了下端小肠从而促进GLP-1分泌[34].

对于T2DM患者, GLP-1作用未受影响, 主要是分泌受损, 外源性输入GLP-1能显著增加胰岛素分泌、降低血糖. 糖尿病患者和糖尿病鼠的肠道上皮细胞中SGLT1表达增多[35,36], 但是SGLT1上调后糖尿病患者GLP-1分泌却没有增加. 因此GLP-1分泌机制中SGLT1发挥的作用需要进一步的研究来明确.

4 SGLT-1和味觉受体

人类和哺乳动物味觉受体基因家族有两个: 味觉受体第一家族(taste receptor family 1 members, T1Rs)和T2Rs, 其中T1R2和T1R3结合形成甜味受体, 属于G蛋白偶联受体超家族. 甜味受体不仅存在于口腔中, T1R2、T1R3以及下游信号分子α-gustducin在肠道内分泌K、L细胞中也有表达[37,38], 并且可以直接被肠道中营养物质激活, 调控肠道激素如GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素激素(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)的分泌以及肠道中糖转运体SGLT1和GLUT2的表达, 对人的摄食和食欲产生影响. SGLT1的表达水平的调节对于人体能量供给以及体内葡萄糖平衡的维持有重要意义, T2DM患者肾脏过表达SGLT2同时胃肠道也过表达SGLT1, 肠道味觉的研究有助于揭示肠道消化吸收功能的调控作用, 为糖尿病以及代谢失调等相关疾病的治疗提供新的切入点.

近几年研究[27,39-41]发现葡萄糖和人工甜味剂等可以增加SGLT1表达水平和肠道葡萄糖吸收, 提示甜味受体的激活可以上调SGLT1. α-gustducin或者*TIR3*基因缺失的小鼠甜味受体信号转导障碍, 观察不到高糖饮食导致的SGLT1表达水平提高[42]. 实验同时观察到不管高糖还是低糖饮食, 基因敲除的小鼠的SGLT1表达水平和低糖饮食的野生型小鼠相同. 表明体内基础水平SGLT1的表达不依赖于葡萄糖激活肠道中甜味受体或者α-gustducin, 甜味受体的激活后上调SGLT1的表达需要依赖肠道中的甜味受体转导通路. 高糖低脂饮食可以增加组蛋白H3和H4乙酰化水平, 组蛋白修饰后促使转录因子结合到增强子和启动子上启动转录, 从而上调目标基因*SGLT1*表达[43,44]. 但是高糖低脂饮食上调SGLT1的途径是因为糖类、脂类还是因为高糖环境下的炎症反应还需进一步研究证实.

内分泌细胞中甜味受体激活后上调吸收

细胞中SGLT1, 可能是通过肠道中神经系统的参与来完成. 实验[39]发现, 夹闭空肠前端向十二指肠灌入葡萄糖, 没有直接接触葡萄糖的空肠段的肠上皮细胞中同样检测到SGLT1上调, 且使用神经阻滞剂和5-HT_3受体抑制剂后观察不到SGLT1上调. 实验发现葡萄糖、果糖或者人工甜味剂可以激动肠道中T1R2/T1R3促进GLP-2分泌[38], 并且这一效应可以被gurmarin(小鼠甜味受体抑制剂)抑制. 肠道中甜味受体激活后L细胞分泌GLP-2, GLP-2可以上调SGLT1表达, 增加肠道葡萄糖的吸收[45-47], 于此相一致的GLP-2受体主要位于感觉神经末梢和肠道神经系统中, 肠上皮细胞中没有表达[48]. 所以这一过程是L细胞中甜味受体激活, 分泌GLP-2作用于神经元上的GLP-2受体产生动作电位, 释放神经递质, 增加肠上皮细胞内cAMP浓度, 提高mRNA稳定性, mRNA稳定性在SGLT1转录后水平的调节起了重要作用[49-51], 从而增加SGLT1表达水平.

5 SGLT1/SGLT2双靶点抑制

前期研究发现非选择性的SGLTs抑制剂根皮苷会产生严重腹泻、脱水等不良反应, 随后发现不良反应产生是由根皮苷转化成的根皮素引起, 根皮素会抑制多种蛋白包括GLUTs并且使线粒体氧化磷酸化解偶联. 抑制部分SGLT1机体可以耐受, 动物实验中杂合子的*SGLT1*基因敲除小鼠不会出现葡萄糖乳糖吸收不良症, 但肠道中葡萄糖会吸收延迟, GLP-1、肽YY(peptideYY, PYY)水平会升高[13]. 于此相一致临床研究表明, 一些抑制剂比如卡格列净或者LX4211, 抑制SGLT2同时抑制部分SGLT1可以有效降低血糖而不出现腹泻或者其他胃肠道反应. SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以减少肾脏对葡萄糖重吸收增加尿糖, 还可以抑制肠道SGLT1而减少经胃肠道入血的葡萄糖, 且增加GLP-1和PYY, 从而有效地降低血糖. SGLT2被抑制后近端小管SGLT1转运能力会增强, 所以猜测同时抑制近端小管上皮细胞的SGLT1可能会有更多葡萄糖从尿中排除. 但是给予最大剂量SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂, 其促进尿糖的排泄能力并没有高于选择性SGLT2抑制剂[29]. 原因可能是双靶点抑制剂减少了经肠道入血的葡萄糖, 肾小球滤过的葡萄糖减少, 尿中葡萄糖排出量也降低. 所以与选择性SGLT2抑制剂相比, 双靶点抑制剂控制血糖方面的作用更佳原因主要是抑制肠道中SGLT1对葡萄糖转运.

SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂可以抑制肠道SGLT1增加餐后GLP-1和PYY水平, Powell等[13]发现*SGLT1*基因敲除小鼠给予葡萄糖负荷后总GLP-1及PYY水平显著升高, 而*SGLT2*基因敲除小鼠无此现象. 与此相一致, LX4211给予小鼠葡萄糖负荷3 h后, 总GLP-1, 活性GLP-1及PYY水平显著增加. GLP-1和PYY能促进胰岛素释放, 降低食欲, 抑制胰高血糖素释放和促进胰岛β细胞再生、成长. 而且由胃肠道L细胞正常部位释放的GLP-1和PYY可能比通过GLP-1类似物或DPP-4抑制剂诱导的GLP-1更有益[52].

SGLT2抑制剂可以干预多重心血管危险因素, 诸如降低餐后血糖, 降低血压, 减轻体质量, 降低三酰甘油等, 其中降压效果明显. 糖尿病患者肾小管重吸收葡萄糖增多, 同时也增加了钠离子的重吸收, 细胞外液扩增血压升高. SGLT2被抑制后单个肾的排钠量增加了2-3倍[53], 减少了血容量和降低血压. 除了利尿作用降低血压外, SGLT2被抑制后近端小管前段钠离子吸收减少, 到达球旁器的钠增多, 所以肾素-血管紧张素系统被抑制, 缩血管物质的释放也减少[54,55]. 研究[56]显示, 肾小球滤过率(glomerularfiltration rate, GFR)中重度降低的T2DM患者, 使用LX4211后尽管尿糖排泄量较低, 但收缩压依然显著降低. 另外, 抑制SGLT1也会使血压下降, 这一作用可能与排钠和GLP-1水平升高有关. 实验[57]发现, GLP-1激动剂可以作用于心房的受体增加心房钠尿肽释放, 舒张血管从而降低血压.

选择性SGLT2抑制剂用于肾功能损伤患者有效性会降低, 甚至无效. 因为SGLT2抑制剂降低血糖的作用机制依赖于肾功能. 一旦GFR下降, 经肾小球滤过的葡萄糖减少, 抑制SGLT2降低血糖的效果就会降低. GFR<45 mL/min的患者不能使用SGLT2抑制来控制血糖, 其降糖效果因GFR降低而减弱, 而SGLT1/SGLT2双靶点抑制剂降低餐后血糖、空腹血糖及升高GLP-1水平的作用依然存在且不明显减弱, 而其24 h尿糖排泄仅仅比安慰剂组高20 g/24 h[56]. 并且抑制肾脏钠和葡萄糖的重吸收对肾脏还有保护功能. 糖尿病患者SGLT2的表达增多, 近端

■应用要点

本文详述肾脏SGLT1和SGLT2分布及相关作用, 为SGLTs抑制剂临床使用提供依据, 进一步揭示肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响, 以及甜味受体对于SGLT1表达调控, 为糖尿病以及其他代谢性疾病治疗提供了新方向.

名词解释
家族性肾性糖尿(FRG): 是由于*SGLT2*基因突变而导致血糖浓度正常或低于正常肾糖阈时, 尿中出现葡萄糖. FRG患者血糖维持在正常范围内, 没有明显的临床症状, 并且肾脏以及其他器官系统没有因此有明显病变.

小管钠重吸收作用加强, 使下游致密斑中钠离子和氯离子的浓度降低, 通过管球反馈作用, 引起早期糖尿病患者肾小球高滤过现象. 其次减少了到达球旁器中钠, 激活了肾素血管紧张素系统, 也造成了肾小球高压高滤过. SGLTs被抑制后, 近端小管对钠离子重吸收减少, 肾小球内的高压和高滤过状态得到改善. 提示提示SGLT1/SGLT2双重抑制剂可应用于肾功能损伤T2DM患者并对肾脏有一定保护作用.

6 SGLT2抑制剂的临床应用

SGLT2抑制剂可以降低2型糖尿病患者的HbA1c、空腹血糖和体质量. 临床研究中糖尿病患者分别服用卡格列净100、300 mg/d或安慰剂, 结果3组患者的HbA1c均呈现有临床意义的降低, 分别为-0.77%、-1.03%及0.14%; 治疗1、2组有更多的患者实现HbA1c≤7%(分别为45%和62%, 安慰剂组仅有21%, P<0.001); 治疗组患者FPG显著降低, 与安慰剂组相比, 分别下降36 mg/dL和43 mg/dL; 且治疗组患者体质量显著下降, 与安慰剂组比, 分别下降2.2 kg和3.3 kg[58]. 对二甲双胍单药控制不良的糖尿病患者合用SGLT2抑制剂后HbA1c、空腹血糖、体质量的下降也优于安慰剂组, 且患者发生低血糖的危险性并未增加[59]. SGLT2抑制剂可以增加尿钠, 降低血压, 改善血流动力学和减少心血管并发症. 临床研究结果显示恩格列净可以减少心血管事件, 在常规治疗基础上应用恩格列净治疗可使因心衰引起的住院相对危险度降低35%, 心血管死亡的相对风险降低38%, 任何原因死亡的相对风险降低32%[60].

SGLT-2抑制剂对β细胞具有保护作用, 这可能与其不依赖β细胞分泌胰岛素、减弱高血糖毒性有关, SGLT2抑制可改善胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能[58,61]. 胰岛功能改善后可促进胰岛素分泌, 但也有可能因胰岛β细胞功能改善后减少了对胰岛素分泌的需求, 进而减少胰岛β细胞凋亡、延缓胰岛功能衰退. 由于排糖增加, 造成能量的损失, 因此对患者应该有明显的减重作用. 但是之后患者的防御性进食抵消了一部分效应. 另外, 实验发现使用SGLT2抑制剂后内源性糖产生增多并伴随着胰高血糖素水平升高. 因胰高血糖素不调节肾脏糖异生, 所以增加的内源性糖主要来自肝脏. 推测其原因可能是SGLT2也存在于胰岛细胞, 其中α细胞上SGLT2的抑制引起胰高血糖素水平升高, 胰高血糖素与胰岛素比值增加, 这是增加肝脏输出葡萄糖的重要调控因素. 因而胰高血糖素增高会抵消一部分SGLT2抑制剂排出尿糖增多来控制血糖的作用[62]. 胰岛素绝对缺乏的Ⅰ型糖尿病患者如果SGLT2抑制剂使用不当(胰岛素减量过快), 大量糖分从尿液丢失, 机体动员脂肪分解, 升高的胰高血糖素会增加糖异生, 使肝脏中游离脂肪酸在线粒体中发生氧化反应变成酮体, 所以Ⅰ型糖尿病患者中发生酮症酸中毒风险增高[63,64].

SGLT2转运葡萄糖被抑制后引起尿糖增加而不会损坏肾功能, 因为家族性*SGLT2*基因突变造成的SGLT2缺失的患者没有明显的肾功能受损. 家族性肾性糖尿患者除了多尿, 尿糖排出外, 增加大都健康状况良好, 血糖、血压正常, 终生不出现严重的肾功能不全[65], 而SGLT2抑制剂是否会损害GFR目前没有定论. 因T2DM本身会伴有一定肾功能受损, 但SGLT2抑制对肾功能轻中度受损的患者因其增加尿钠、降压、降血容量、降低蛋白尿和改善肾小球高滤过甚至有一定的获益, 但严重肾功能不全的患者不建议使用. 常见并发症包括生殖系统感染和泌尿系统感染, 以生殖系统感染率略高. 而有泌尿系统感染病史者感染发生率显著增加, 且女性发生率高于男性[66]. 但是在个人卫生习惯良好的患者, 其感染发生率并没有显著增加. 低血糖是口服降糖药常见的不良反应, SGLT2抑制剂由于不通过促进胰岛素分泌或增加胰岛素敏感性来发挥降糖作用, 故SGLT2抑制剂单用其低血糖发生率较低[67]. 达格列净曾因其膀胱癌和乳腺癌风险而被食品药品监督管理局拒绝批准, 临床试验[64]与安慰剂相比服用达格列净患膀胱癌和乳腺癌几率有所增加, 所以高危患者仍应谨慎使用. 该类药物因其独特的作用机制而拥有良好的应用前景, 但临床研究观察期限尚短, 仍需长期临床观察以评估其有效性及安全性. SGLT1抑制剂由于胃肠道严重的不良反应以及易引起营养不良, 其临床应用还在进一步探索中.

7 结论

糖尿病患者有效控制血糖可以延缓疾病的进展并且降低并发症风险. 糖尿病患者肾脏

上SGLT2表达增多葡萄糖重吸收增加, 因此抑制SGLT2可以不依赖胰岛素途径降低血糖. SGLTs抑制剂可用于T2DM各阶段而且对T1DM患者同样有效. 肾脏中SGLT2功能被抑制后揭示了SGLT1对于葡萄糖重吸收的作用, 加上肠道葡萄糖吸收作用, 为SGLT1/SGLT2双重抑制剂最大限度降低血糖提供了理论依据. SGLT1在体内多种细胞组织中表达, SGLTs抑制剂是否会影响这些功能, 以及尿中葡萄糖排出增加对肾脏功能是否有影响等问题还需进一步研究证实. GLP-1能促进胰岛素释放, 降低食欲, 抑制胰高血糖素释放等作用, 肠道中SGLT1对于GLP-1分泌的影响, 以及甜味受体对于SGLT1表达进一步揭示, 为糖尿病治疗提供了新的切入点.

8 参考文献

1 Meyer C, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E419-E427 [PMID: 11788375 DOI: 10.1152/ajpendo.00032.2001]

2 Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-391 [PMID: 11213896]

3 Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 102: 619-624 [PMID: 9691098 DOI: 10.1172/JCI2415]

4 Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 875-883 [PMID: 19324482 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.031]

5 Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994; 74: 993-1026 [PMID: 7938229]

6 Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-238 [PMID: 22528597 DOI: 10.1007/s11892-012-0275-6]

7 DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, Morrow LA, Leslie BR, Boulton DW, Ching A, LaCreta FP, Griffen SC. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3169-3176 [PMID: 23735727 DOI: 10.2337/dc13-0387]

8 Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2011; 32: 515-531 [PMID: 21606218 DOI: 10.1210/er.2010-0029]

9 Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamcis during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 28: 101-109 [PMID: 5093515 DOI: 10.3109/00365517109090668]

10 List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657 [PMID: 19114612 DOI: 10.2337/dc08-1863]

11 Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosch A, Murphy J, Ways K, Schwartz S. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 539-545 [PMID: 22226086 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01558.x]

12 Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes* 2013; 62: 3324-3328 [PMID: 24065789 DOI: 10.2337/db13-0604]

13 Powell DR, DaCosta CM, Gay J, Ding ZM, Smith M, Greer J, Doree D, Jeter-Jones S, Mseeh F, Rodriguez LA, Harris A, Buhring L, Platt KA, Vogel P, Brommage R, Shadoan MK, Sands AT, Zambrowicz B. Improved glycemic control in mice lacking Sglt1 and Sglt2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E117-E130 [PMID: 23149623 DOI: 10.1152/ajpendo.00439.2012]

14 Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011; 91: 733-794 [PMID: 21527736 DOI: 10.1152/physrev.00055.2009]

15 Gagnon DG, Bissonnette P, Lapointe JY. Identification of a disulfide bridge linking the fourth and the seventh extracellular loops of the Na+/glucose cotransporter. *J Gen Physiol* 2006; 127: 145-158 [PMID: 16446504 DOI: 10.1085/jgp.200509439]

16 Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43 [PMID: 17222166 DOI: 10.1111/j.365-2796.2006.01746.x]

17 Dominguez JH, Song B, Maianu L, Garvey WT, Qulali M. Gene expression of epithelial glucose transporters: the role of diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: S29-S36 [PMID: 7873742]

18 Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 133-141 [PMID: 19965550 DOI: 10.2215/CJN.04010609]

19 Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2394-2396 [PMID: 15299100 DOI: 10.1093/ndt/gfh366]

20 Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, Brodehl J, Daschner M, Ehrich JH, Kemper M, Li Volti S, Neuhaus T, Skovby F, Swift PG, Schaub J, Klaerke D. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2873-2882 [PMID: 14569097]

21 Reimann F. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells. *Int Dairy J* 2010; 20: 236-242 [PMID: 20204054 DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.014]

22 Vrhovac I, Balen Eror D, Klessen D, Burger C,

同行评价

本文选题新颖, 内容丰富, 总结了SGLTs的生理学特征及作用, 为糖尿病治疗提供了新的切入点, 临床指导意义重大, 总体很好.

Breljak D, Kraus O, Radović N, Jadrijević S, Aleksic I, Walles T, Sauvant C, Sabolić I, Koepsell H. Localizations of Na(+)-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflugers Arch* 2015; 467: 1881-1898 [PMID: 25304002 DOI: 10.1007/s00424-014-1619-7]

23 Reimann F, Habib AM, Tolhurst G, Parker HE, Rogers GJ, Gribble FM. Glucose sensing in L cells: a primary cell study. *Cell Metab* 2008; 8: 532-539 [PMID: 19041768 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.11.002]

24 Gribble FM, Williams L, Simpson AK, Reimann F. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-1154 [PMID: 12716745]

25 Kuhre RE, Frost CR, Svendsen B, Holst JJ. Molecular mechanisms of glucose-stimulated GLP-1 secretion from perfused rat small intestine. *Diabetes* 2015; 64: 370-382 [PMID: 25157092 DOI: 10.2337/db14-0807]

26 Moriya R, Shirakura T, Ito J, Mashiko S, Seo T. Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E1358-E1365 [PMID: 19808907 DOI: 10.1152/ajpendo.00412.2009]

27 Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, Kipp H, Jaschke A, Klessen D, Friedrich A, Scherneck S, Rieg T, Cunard R, Veyhl-Wichmann M, Srinivasan A, Balen D, Breljak D, Rexhepaj R, Parker HE, Gribble FM, Reimann F, Lang F, Wiese S, Sabolic I, Sendtner M, Koepsell H. Na(+)-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes* 2012; 61: 187-196 [PMID: 22124465 DOI: 10.2337/db11-1029]

28 Dobbins RL, Greenway FL, Chen L, Liu Y, Breed SL, Andrews SM, Wald JA, Walker A, Smith CD. Selective sodium-dependent glucose transporter 1 inhibitors block glucose absorption and impair glucose-dependent insulinotropic peptide release. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G946-G954 [PMID: 25767259 DOI: 10.1152/ajpgi.00286.2014]

29 Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, Ruff D, Shadoan M, Banks P, Mseeh F, Rawlins DB, Goodwin NC, Mabon R, Harrison BA, Wilson A, Sands A, Powell DR. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 158-169 [PMID: 22739142 DOI: 10.1038/clpt.2012.58]

30 Powell DR, Smith M, Greer J, Harris A, Zhao S, DaCosta C, Mseeh F, Shadoan MK, Sands A, Zambrowicz B, Ding ZM. LX4211 increases serum glucagon-like peptide 1 and peptide YY levels by reducing sodium/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated absorption of intestinal glucose. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345: 250-259 [PMID: 23487174 DOI: 10.1124/jpet.113.203364]

31 Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, Sichlau RM, Grunddal KV, Poulsen SS, Han S, Jones RM, Offermanns S, Schwartz TW. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* 2013; 154: 3552-3564 [PMID: 23885020 DOI: 10.1210/en.2013-1142]

32 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-371 [PMID: 22190648 DOI: 10.2337/db11-1019]

33 Wu T, Zhao BR, Bound MJ, Checklin HL, Bellon M, Little TJ, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 78-83 [PMID: 22158727 DOI: 10.3945/ajcn.111.021543]

34 Oguma T, Nakayama K, Kuriyama C, Matsushita Y, Yoshida K, Hikida K, Obokata N, Tsuda-Tsukimoto M, Saito A, Arakawa K, Ueta K, Shiotani M. Intestinal Sodium Glucose Cotransporter 1 Inhibition Enhances Glucagon-Like Peptide-1 Secretion in Normal and Diabetic Rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 354: 279-289 [PMID: 26105952 DOI: 10.1124/jpet.115.225508]

35 Dyer J, Wood IS, Palejwala A, Ellis A, Shirazi-Beechey SP. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G241-G248 [PMID: 11804845 DOI: 10.1152/ajpgi.00310.2001]

36 Burant CF, Flink S, DePaoli AM, Chen J, Lee WS, Hediger MA, Buse JB, Chang EB. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 1994; 93: 578-585 [PMID: 8113395 DOI: 10.1172/JCI117010]

37 Dyer J, Salmon KS, Zibrik L, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 302-305 [PMID: 15667333 DOI: 10.1042/BST0330302]

38 Daly K, Al-Rammahi M, Arora DK, Moran AW, Proudman CJ, Ninomiya Y, Shirazi-Beechey SP. Expression of sweet receptor components in equine small intestine: relevance to intestinal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R199-R208 [PMID: 22552794 DOI: 10.1152/ajpregu.00031.2012]

39 Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Tavakkolizadeh A. Rapid upregulation of sodium-glucose transporter SGLT1 in response to intestinal sweet taste stimulation. *Ann Surg* 2010; 251: 865-871 [PMID: 20395849 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d96e1f]

40 Dyer J, Vayro S, King TP, Shirazi-Beechey SP. Glucose sensing in the intestinal epithelium. *Eur J Biochem* 2003; 270: 3377-3388 [PMID: 12899695]

41 Moran AW, Al-Rammahi MA, Arora DK, Batchelor DJ, Coulter EA, Ionescu C, Bravo D, Shirazi-Beechey SP. Expression of Na+/glucose co-transporter 1 (SGLT1) in the intestine of piglets weaned to different concentrations of dietary carbohydrate. *Br J Nutr* 2010; 104: 647-655 [PMID:

20385036 DOI: 10.1017/S0007114510000954]
42 Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, Salmon KS, Ilegems E, Daly K, Maillet EL, Ninomiya Y, Mosinger B, Shirazi-Beechey SP. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na+-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15075-15080 [PMID: 17724332 DOI: 10.1073/pnas.0706678104]
43 Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T. Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are coordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr* 1999; 129: 953-956 [PMID: 10222385]
44 Inoue S, Mochizuki K, Goda T. Jejunal induction of SI and SGLT1 genes in rats by high-starch/low-fat diet is associated with histone acetylation and binding of GCN5 on the genes. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo) 2011; 57: 162-169 [PMID: 21697636]
45 Ramsanahie AP, Berger UV, Zinner MJ, Whang EE, Rhoads DB, Ashley SW. Effect of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) on diurnal SGLT1 expression. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1731-1737 [PMID: 15628694]
46 Ramsanahie A, Duxbury MS, Grikscheit TC, Perez A, Rhoads DB, Gardner-Thorpe J, Ogilvie J, Ashley SW, Vacanti JP, Whang EE. Effect of GLP-2 on mucosal morphology and SGLT1 expression in tissue-engineered neointestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1345-G1352 [PMID: 12919941 DOI: 10.1152/ajpgi.00374.2002]
47 Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: R1965-R1971 [PMID: 9435650]
48 Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12497-12502 [PMID: 11572941 DOI: 10.1073/pnas.211278098]
49 Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15069-15074 [PMID: 17724330 DOI: 10.1073/pnas.0706890104]
50 Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G708-G714 [PMID: 23370677 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2012]
51 Loflin P, Lever JE. HuR binds a cyclic nucleotide-dependent, stabilizing domain in the 3′ untranslated region of Na(+)/glucose cotransporter (SGLT1) mRNA. *FEBS Lett* 2001; 509: 267-271 [PMID: 11741601]
52 Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 101-110 [PMID: 25690134 DOI: 10.1177/1479164114563304]
53 Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302: R75-R83 [PMID: 21940401 DOI: 10.1152/ajpregu.00357.2011]
54 Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, Lonn EM, Sager PT, Brunelle R, Jiang HH, Threlkeld RJ, Robertson KE, Geiger MJ. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 64: 731-737 [PMID: 24980665 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062]
55 Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2569-2576 [PMID: 10589696]
56 Zambrowicz B, Lapuerta P, Strumph P, Banks P, Wilson A, Ogbaa I, Sands A, Powell D. LX4211 therapy reduces postprandial glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment despite low urinary glucose excretion. *Clin Ther* 2015; 37: 71-82.e12 [PMID: 25529979 DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.10.026]
57 Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, Seino S, Simpson JA, Drucker DJ. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-575 [PMID: 23542788 DOI: 10.1038/nm.3128]
58 Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 372-382 [PMID: 23279307 DOI: 10.1111/dom.12054]
59 Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 2223-2233 [PMID: 20609968 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2]
60 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128 [PMID: 26378978 DOI: 10.1056/NEJMoa1504720]
61 Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508 [PMID: 24463454 DOI: 10.1172/JCI72227]
62 Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-514 [PMID: 24463448 DOI: 10.1172/JCI70704]
63 Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner

JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-1693 [PMID: 26078479 DOI: 10.2337/dc15-0843]

64 Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012; 379: 507 [PMID: 22334883]

65 Calado J, Sznajer Y, Metzger D, Rita A, Hogan MC, Kattamis A, Scharf M, Tasic V, Greil J, Brinkert F, Kemper MJ, Santer R. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3874-3879 [PMID: 18622023 DOI: 10.1093/ndt/gfn386]

66 Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Metab* 2014; 40: S28-S34 [PMID: 25554069 DOI: 10.1016/S1262-3636(14)72693-X]

67 Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-274 [PMID: 24026259 DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3683

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3683-3688
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林, 河南科技大学医学院 肝损伤与修复分子医学重点实验室 河南省洛阳市 471003

卢华杰, 在读硕士, 主要从事肝损伤与修复的研究.

基金项目: 河南省高校科技创新人才支持计划资助项目, No. 13HASTIT025; 河南科技大学创新团队资助项目, No. 2015XTD003.

作者贡献分布: 实验研究与论文初稿由卢华杰完成; 实验设计、指导及论文定稿由李三强完成; 研究过程由卢华杰、张勇勇、王善龙、乔新杰、霍旭磊、李小苹及侯松林操作完成.

通讯作者: 李三强, 教授, 471003, 河南省洛阳市涧西区安徽路31号, 河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室. sanqiangli2001@163.com
电话: 0379-64820863

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-07-29
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice

Hua-Jie Lu, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Xiao-Ping Li, Song-Lin Hou

Hua-Jie Lu, San-Qiang Li, Yong-Yong Zhang, Shan-Long Wang, Xin-Jie Qiao, Xu-Lei Huo, Xiao-Ping Li, Song-Lin Hou, Medical College, Henan University of Science and Technology, Molecular Medicine Key Laboratory of Liver Injury and Repair, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Supported by: Innovative Science and Technology Talent Support Project of Colleges and Universities of He'nan Province, No. 13HASTIT025; Innovative Team Project of He'nan University of Science and Technology, No. 2015XTD003.

Correspondence to: San-Qiang Li, Professor, Key Laboratory of Molecular Medicine of Liver Injury and Repair, Medical College, He'nan University of Science and Technology, 31 Anhui Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. sanqiangli2001@163.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-07-29
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the pathological changes in the process of alcoholic liver injury.

METHODS

Thirty healthy male Kunming mice were randomly divided into a control group (n = 10) and a model group (n = 20). The control group was executed to take the liver tissue at 0 wk. The model group was treated with alcohol of 56 degrees (0.15 mL/20 g•d) for 8 wk, and then executed to take the liver tissue at four and 8 wk. The expression changes of lipid droplets during alcoholic liver injury were assessed by hematoxylin and eosin staining and oil red O staining. The integral optical density of histology samples was analyzed with Image-ProPlus6.0 software.

RESULTS

The content of lipid drops began to increase at 4 wk (20.29 ± 7.07 *vs* 8.06 ± 2.06, P < 0.01), and significantly increased at 8 wk (34.88 ± 15.33 *vs* 8.06 ± 2.06, P < 0.01). Compared to that at 4 wk, the amount of expression of lipid droplets showed a rising trend at 8 wk (34.88 ± 15.33 *vs* 20.29 ± 7.07, P < 0.05).

背景资料
近年来随着经济社会发展, 人们生活压力增加, 酗酒的人数越来越多, 因而由酒精造成的肝损伤也在不断增多. 酒精性肝病已经成为继病毒性肝炎之后导致肝硬化肝癌的第二大病因. 肝细胞损伤是酒精性肝病的病理基础, 因此研究慢性酒精性肝损伤中的病理变化可为临床用药打下基础.

同行评议者
迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科

研发前沿
酒精性肝损伤的发病机制, 细胞凋亡, 治疗与预后是研究的热点, 但关于酒精性肝损伤后肝细胞的脂肪变及肝细胞的自我修复机制尚待研究.

CONCLUSION
The levels of lipid droplets show a growing trend along with the aggravation of hepatic steatosis during alcoholic liver injury in mice.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mice; Alcoholic liver injury; Oil red O staining; Hematoxylin and eosin staining

Lu HJ, Li SQ, Zhang YY, Wang SL, Qiao XJ, Huo XL, Li XP, Hou SL. Expression changes of lipid droplets during alcohol-induced liver injury in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3683-3688 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3683.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3683

摘要

目的
探究小鼠酒精性肝损伤中的病理表现.

方法
健康昆明小鼠♂30只, 随机分为对照组(n = 10), 模型组(n = 20), 对照组于0 wk处死, 取肝脏; 模型组进行适应性喂养1 wk后, 给予56度白酒灌胃(0.15 mL/20 g•d), 连续8 wk, 于4 wk和8 wk, 颈椎脱臼处死小鼠, 取其肝脏待用, 制备石蜡切片和冰冻切片, 采用HE染色和油红O染色, 观察酒精性肝损伤中的脂滴表达变化, 采用Image-ProPlus6.0对病理切片样本进行累计光密度(integral optical density, IOD)定量分析.

结果
与对照组比较, 第4周脂滴含量开始增加(20.29±7.07 *vs* 8.06±2.06, P<0.01), 第8周末脂滴含量明显增多(34.88±15.33 *vs* 8.06±2.06, P<0.01), 8 wk与4 wk相比, 脂滴的表达量呈上升趋势(34.88±15.33 *vs* 20.29±7.07, P<0.05).

结论
8 wk末成功建立了酒精性脂肪肝模型, 可以用来评估酒精性脂肪肝治疗药物的预后作用; 在小鼠酒精性肝损伤中, 随着脂肪变性的发生, 脂滴含量不断增加.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 小鼠; 酒精性肝损伤; 油红染色; 苏木素-伊红染色

核心提要: 小鼠酒精性肝损伤过程中肝组织脂滴的变化与肝细胞的凋亡有密切关系. 实验通过酒精诱导的慢性肝脏损伤动物模型, 观察并分析得出脂滴的表达变化, 随着脂肪变性的发生呈上升趋势, 并与肝脏的损伤修复密切相关, 对今后研究酒精性肝病的发生发展有一定理论意义.

卢华杰, 李三强, 张勇勇, 王善龙, 乔新杰, 霍旭磊, 李小苹, 侯松林. 脂滴在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3683-3688 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3683.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3683

0 引言

酒精依赖被认为是一个世界性的公共卫生问题, 与酒精性肝病的发生发展有直接因果关系. 随着社会的发展, 酒精性肝病成为世界范围内发病率和死亡率持续攀升的主要原因之一, 临床上主要包括: 脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)[1]. 大约60%-90%的人, 每天饮酒超过60 g, 已经被证实有脂肪变性[2]. 近年来人们生活水平提高, 在国内, 酒精性肝脏疾病的发病率呈现年轻化及上升趋势[3]. 其发病原因比较复杂, 包括炎症反应、氧自由基、凋亡等. 其中, 细胞凋亡在慢性肝病的发病机制中扮演重要角色[4]. 脂肪肝变性是酒精性肝病的最早最普遍的表现, 最终可能进展为脂肪肝. 本实验主要通过小鼠酒精灌胃来模拟人类酒精性肝损伤, 并对肝组织进行油红O染色和定量分析, 旨在观察在肝脏损伤的各个阶段发展过程中, 肝细胞内脂滴表达的变化规律.

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级昆明小鼠♂30只, 体质量20 g±5 g, 河南省实验动物科研中心提供, 许可证号: SCXK(豫)2015-0004. 56度北京红星二锅头(生产于北京红星股份有限公司); 油红O(北京索莱宝科技有限公司); 伊红(北京索莱宝科技有限公司); 多聚赖氨酸(北京索莱宝科技有限公司). 载玻片(江苏世泰实验器材有限公司); 石蜡切片机(德国Leica); 切片石蜡(上海标本模型厂); Motic 102M光学显微镜, Moticam Pro 285A显微照相机(生产于麦克奥迪中国实业有

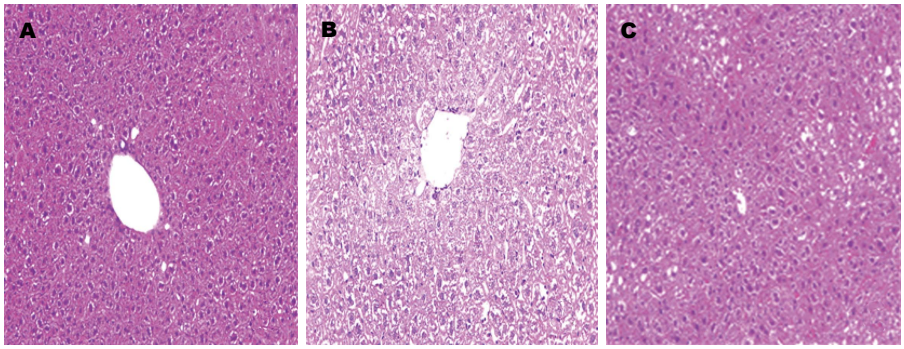


图 1 不同阶段小鼠酒精性肝损伤中HE染色结果(×200). A: 对照组; B: 模型组(4 wk); C: 模型组(8 wk).

相关报道 王东风在D-柠檬烯对大鼠酒精性肝损伤脂质代谢紊乱的影响, 一文中提出“脂质代谢紊乱及脂肪变性是酒精性肝损伤的早期特征, 研究表明肿瘤坏死因子-α在酒精性肝损伤发病中起到促进作用”, 为本文的研究提供了理论依据.

限公司); DW-HW50 -80 ℃超低温冰箱(购自中科美菱低温科技有限公司).

1.2 方法

1.2.1 小鼠酒精性肝损伤模型的建立及取材: 健康♂小鼠30只, 随机分为对照组(n = 10), 模型组(n = 20), 每天给予正常饮食饮水, 0 wk颈椎脱臼处死对照组, 取肝脏备用; 饲养1 wk后, 模型组进行酒精灌胃, 每日1次, 每次0.15 mL/20 g, 分别于第4周和第8周取材, 备用.

1.2.2 HE染色观察各组小鼠酒精性肝损伤过程中肝组织的病理学变化: 取各组肝组织于10%中性甲醛固定, 常规步骤制作石蜡切片; 切片厚度5 μm, 捞片, 烤片; 常规脱蜡至水, 并进行苏木素染液2 min, 盐酸酒精分化30 s, 自来水返蓝, 伊红染液1 min, 蒸馏水洗3 min, 乙醇梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 拍照.

1.2.3 油红染色检测各组小鼠酒精性肝损伤过程中脂滴的表达变化: 取各组小鼠肝组织于液氮环境固定, 并制作冰冻切片, 厚度10 μm, 将切片置于涂有多聚赖氨酸的载玻片上, 并放入10%的甲醛固定液中, 固定10 min; 用蒸馏水稍洗, 待切片干燥, 将切片置于油红工作液中浸染8-10 min; 用60%乙醇分色; 蒸馏水稍洗; 苏木素淡染细胞核30 s; 自来水泛蓝; 用滤纸把周围水分吸干, 甘油明胶封片; 在光学显微镜下观察各组肝组织中脂滴含量的变化, 并按照照相软件统一参数进行拍照, 运用Image-ProPlus6.0软件对图片进行分析.

统计学处理 运用SPSS16.0软件对数据进行分析, 资料以mean±SD表示, 多组间的比较用ANOVA分析, 以P<0.05为差异具有统计学意义, P<0.01为差异具有显著统计学意义.

2 结果

2.1 酒精对实验过程中小鼠存活情况的影响 对照组小鼠精神状态良好, 皮毛有光泽, 行动轻便灵活, 进食量及大便正常; 模型组小鼠表现精神萎靡、活动量减少、消瘦、皮毛粗糙和缺少光泽, 到第4周共有5只死亡, 其中4只死于夜间, 1只于灌胃后表现呼吸急促、眼球放大, 最终死亡, 到第8周又有3只死亡, 1只死于晚上, 有被撕咬痕迹, 另外2只于灌胃后, 次日早上出现腹部膨隆, 呼吸困难而死.

2.2 小鼠酒精性肝损伤中的病理学改变

2.2.1 HE染色结果: 对照组在光学显微镜下, 肝脏形态结构完整, 肝小叶清晰可见, 肝细胞核排列整齐, 位于细胞中央, 肝索围绕中央静脉呈放射状排列(图1A); 模型组分为4 wk和8 wk, 其中4 wk时可见肝细胞核固缩, 并且排列紊乱, 胞质和胞核间空隙增大, 出现水样变, 部分可见炎症细胞浸润, 有局部灶状坏死, 并有脂肪空泡的形成(图1B); 当造模到第8周时, 可见肝细胞内出现大量的圆形脂肪空泡, 与4 wk相比明显增多, 肝小叶轮廓不清晰, 胞核被挤到一侧, 部分区域可见肝细胞核的再生和气球样变(图1C).

2.2.2 油红染色结果: 对照组在光学显微镜下观察可见肝细胞轮廓清晰, 肝索排列整齐, 呈射线状, 细胞内呈现的红色脂肪颗粒极少(图2A); 模型组(4 wk)可见红色脂肪颗粒有所增多, 汇管区出现炎症细胞浸润(图2B), 模型组(8 wk)可见肝细胞核出现明显水肿, 围绕中央静脉有炎细胞的浸润, 出现较多的红色脂肪颗粒聚集(图2C).

2.3 各组小鼠肝组织中油红染色的定量分析及统计学结果 油红染色是反应肝细胞内脂

创新盘点
本文着重研究脂滴在酒精性肝损伤中的含量表达变化, 实验结果表明脂滴的含量变化与肝脏组织的损伤与修复密切相关, 但具体分子机制尚需进一步研究.

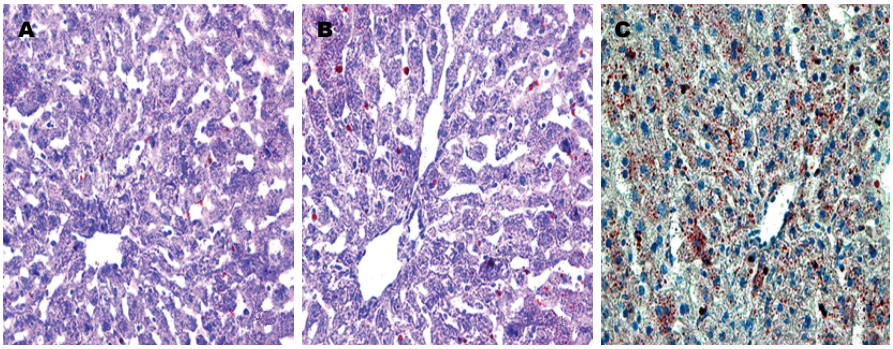


图 2　不同阶段小鼠酒精性肝损伤中脂滴的表达(×400). A: 对照组; B: 模型组(4 wk); C:模型组(8 wk).

肪含量高低的常用指标. 通过运用Image-Pro-Plus16.0软件对其表达的红色颗粒的累计光密度的测量, 并用SPSS16.0对其数据进行统计分析. 在小鼠酒精性肝损伤中, 对照组脂滴含量极低, 在第4周和第8周脂滴表达开始增多(20.29±7.07, 34.88±15.33 *vs* 8.06±2.06, $P<0.01$), 模型组8 wk与4 wk相比, 脂滴的表达量呈上升趋势.

3 讨论

酒精性肝病是长期饮酒导致的肝脏疾病, 生理条件下, 仅有一部分乙醇(10%)通过细胞色素P4502E1(CYP2E1)氧化为乙醛[4-8], 细胞的抗氧化能力, 是可以与产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)相抗衡的, 但长期酒精滥用, 可使CYP2E1表达增多, 从而使ROS产生增多, 一方面加速酒精的消除, 另外也破坏肝细胞的组织结构, 导致肝细胞损伤, 进而引起肝细胞脂肪变性[9,10]. 脂肪变性可能进展为脂肪肝, 脂肪肝的特点是肝细胞损伤, 炎症和纤维化. 并且随着脂肪变性加重, 细胞凋亡和肝纤维化程度也会增加[11]. 本实验采用56度白酒灌胃, 这种造模方式更符合人类的饮酒习惯, 能更好地模拟人类酒精性肝损伤.

应用要点
酒精性肝损伤早期变性出脂肪变性, 最终进展为脂肪肝, 而脂肪肝的特点是肝细胞损伤, 炎症和纤维化. 并且随着脂肪变性加重, 细胞凋亡和肝纤维化程度也会增加. 因此研究肝损伤早期脂滴的变化规律对于临床上及时阻断酒精性肝病的进展有重要参考价值.

酒精性肝病是一种进展性疾病, 在早期病理变化为肝细胞氧化损伤, 进一步可进展为酒精性脂肪肝, 到晚期则无法治愈, 因而在氧化损伤之前干预有重要作用[12-14]. 另外, 酒精过量摄入可造成肝细胞线粒体功能受损, 过氧化物酶增殖体的表达被抑制, 进一步抑制肝脏脂类的氧化利用, 最终导致肝脏TG沉积, 诱发脂代谢紊乱, 发生脂肪变性[15-17]. 该实验中采用HE染色和制作冰冻切片进行油红染色来观察及分析酒精性肝损伤中的脂滴变化规律, 显微镜下观, 模型组可见大量的圆的脂肪颗粒聚集, 并有大量炎细胞浸润, 肝细胞形态不规整. 而且冰冻切片制作方便, 可以节省时间, 病理切片也能更直观反映肝细胞的病理变化. 乙醇可能诱导了相关肝细胞炎症因子的表达增多, 促进了脂肪变性的发生, 该实验结果也与国内外的文献一致[18-22].

在酒精诱导的肝损伤模型中, LPS通过激活TLR-4表达, 激活下游信号通路, 最终激活转录因子, 如: 核因子-κB, 激活子蛋白-1, 进而诱发肝细胞炎症, 主要表现为肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1的释放[23-25]; TNF-α是酒精性肝损伤发生和发展的重要因素, 已有文献报道[26]TNF-α诱导了ROS的增加, 促使氧化应激发生, 在酒精性脂肪肝的发病历程中起到促进作用[27-29]; 在正常肝脏组织中, 脂质代谢保持一种稳定的平衡状态, 当肝脏长期遭受酒精的刺激, 就会打破这种平衡状态, 导致肝细胞内过多的脂肪积累, 增加肝脏负荷, 最终引起脂肪变性和酒精性肝损伤. 在该实验中, 肉眼观察可见对照组肝脏呈现鲜红色, 肝脏边缘较锐, 表面光滑; 模型组肝脏出现肿大, 颜色呈现暗红色, 肝脏边缘较钝, 表面出现白点, 缺少光泽. 油红染色结果提示, 模型组出现肝组织结构疏松和脂肪沉积, 提示随着脂肪变性的发生发展, 脂滴含量呈上升趋势, 并在第8周成功建立酒精性脂肪肝模型. 也有文献报道, 酒精刺激使小鼠肝细胞内磷酯酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)及骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达增多, 而OPN和PI3K可能在肝组织脂肪变的发生发展中扮演重要角色[30,31]; 脂肪变性也可能与CYP2E1表达增多有关, 但具体影响机制尚

需要进一步研究.

总之, 本实验通过酒精诱导的小鼠酒精性肝损伤模型, 观察分析得出随着脂肪变性发生, 脂滴含量呈现上升趋势, 并与肝脏的损伤修复密切相关, 对今后研究酒精性肝损伤的预防与治疗的关系有一定理论意义.

4 参考文献

1 Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 787-793 [PMID: 21284667 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01399.x]

2 Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; 23: 1025-1029 [PMID: 8621128 DOI: 10.1002/hep.510230513]

3 魏红涛, 薛晓伟, 刘冰, 杨立沛, 王俐. 探讨干预小鼠急性酒精性肝损伤细胞凋亡的时间窗. 中华急诊医学杂志 2014; 20: 11-17

4 Miranda-Mendez A, Lugo-Baruqui A, Armendariz-Borunda J. Molecular basis and current treatment for alcoholic liver disease. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1872-1888 [PMID: 20622998 DOI: 10.3390/ijerph7051872]

5 Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 81-90 [PMID: 22489260 DOI: 10.4254/wjh.v4.i3.81]

6 Bell LN, Temm CJ, Saxena R, Vuppalanchi R, Schauer P, Rabinovitz M, Krasinskas A, Chalasani N, Mattar SG. Bariatric surgery-induced weight loss reduces hepatic lipid peroxidation levels and affects hepatic cytochrome P-450 protein content. *Ann Surg* 2010; 251: 1041-1048 [PMID: 20485142 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb572]

7 Jaeschke H. Inflammation in response to hepatocellular apoptosis. *Hepatology* 2002; 35: 964-966 [PMID: 11915046 DOI: 10.1053/jhep.2002.0350964]

8 谭靓, 李珊平, 吴梦茹, 李明进, 向家勇, 袁才佳. 丹参注射液对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用研究册. 现代医药卫生 2013; 29: 2276-2277

9 Kong L, Ren W, Li W, Zhao S, Mi H, Wang R, Zhang Y, Wu W, Nan Y, Yu J. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 246 [PMID: 22208561 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.02.246]

10 Larter CZ, Yeh MM, Van Rooyen DM, Brooling J, Ghatora K, Farrell GC. Peroxisome proliferator-activated receptor-α agonist, Wy 14, 643, improves metabolic indices, steatosis and ballooning in diabetic mice with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 341-350 [PMID: 21929649 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06939.x]

11 韩刚, 姚国贤, 原海忠, 董月. 姜黄素固体分散体对酒精性肝损伤大鼠氧化应激的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 500-503

12 雷红伟, 杨伟峰. 葛花对酒精性肝损伤保护作用的研究. 时珍国医国药 2010; 21: 489-490

13 Wang Y, Liu Y, Kirpich I, Ma Z, Wang C, Zhang M, Suttles J, McClain C, Feng W. Lactobacillus rhamnosus GG reduces hepatic TNFα production and inflammation in chronic alcohol-induced liver injury. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1609-1615 [PMID: 23618528 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.001]

14 Bertola A, Park O, Gao B. Chronic plus binge ethanol feeding synergistically induces neutrophil infiltration and liver injury in mice: a critical role for E-selectin. *Hepatology* 2013; 58: 1814-1823 [PMID: 23532958 DOI: 10.1002/hep.26419]

15 Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2014; 11: 224-231 [PMID: 24633014 DOI: 10.1038/cmi.2014.2]

16 Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res* 2015; 37: 311-322 [PMID: 26695753]

17 韩向晖, 陈珺明, 张莉, 王淼, 王磊, 郑培永, 季光. 清肝活血方对酒精性肝损伤大鼠内质网应激反应性凋亡基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1279-1285

18 田维毅, 王庆学, 王文佳, 杨柱. 葛根散对急性酒精性肝损伤小鼠肝微粒CYP450含量及CYP2E1活性的影响. 中国实验方剂学杂志 2012; 13: 37-38

19 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]

20 Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One* 2014; 9: e96864 [PMID: 24828436 DOI: 10.1371/journal.pone.0096864]

21 Byun JS, Jeong WI. Involvement of hepatic innate immunity in alcoholic liver disease. *Immune Netw* 2010; 10: 181-187 [PMID: 21286378 DOI: 10.4110/in.2010.10.6.181]

22 Sahai A, Pan X, Paul R, Malladi P, Kohli R, Whitington PF. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase and osteopontin in steatosis and aminotransferase release by hepatocytes treated with methionine-choline-deficient medium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G55-G62 [PMID: 16439472 DOI: 10.1152/ajpgi.00360.2005]

23 张频, 龚作炯. 甜菜碱对酒精性肝损伤大鼠凋亡基因caspase-12表达的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2437-2440

24 李伟平, 任浩洋, 张宝阳, 虞朝辉, 厉有名. VEGF在大鼠慢性酒精性肝损伤中的表达. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1766-1770

25 顾芳, 周艳, 杨浩然, 魏彩, 唐宜桂, 李小勤, 秦宜德. β-酪啡肽-7对小鼠酒精性肝损伤防治作用的研究. 中国药理学通报 2013; 29: 397-400

26 王东风, 梁惠, 王文成. D-柠檬烯对大鼠酒精性肝损伤脂质代谢紊乱的影响. 食品科学 2015; 5: 163-167

27 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]

28 Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-

名词解释

脂肪变性: 指除脂肪细胞外的实质细胞内出现脂滴或脂滴明显增多的现象, 脂滴主要是中性脂肪, 也可有磷脂或胆固醇等.

同行评价

本文成功建立了酒精性脂肪肝的小鼠模型, 试验设计合理, 书写规范, 图文并茂, 通过病理学的分析, 在一定程度上可反映脂滴在慢性酒精性肝损伤过程中的变化规律.

nutr-072610-145138]
29 Donohue TM. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4974-4978 [PMID: 17854140 DOI: 10.3748/wjg.v13.i37.4974]
30 李素婷, 张子俊, 杜超, 吴淑彦, 齐天林. 山楂叶总黄酮对酒精性肝损伤小鼠脂质过氧化水平的影响. 中国老年学杂志 2014; 34: 1012-1014
31 曹丹, 刘仲华, 黄建安, 蔡淑娴, 吴香兰, 金莉莎, 林勇. 不同时间给予大红袍水提物对小鼠急性酒精性肝损伤的影响. 茶叶科学 2013; 33: 289-294

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3689

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3689-3695
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制

沈 淼

沈淼, 浙江省人民医院消化内科 浙江省杭州市 310014

沈淼, 住院医师, 主要从事急性肝损伤及肝硬化方面的研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供及数据分析均由沈淼完成.

通讯作者: 沈淼, 住院医师, 310014, 浙江省杭州市下城区上塘路158号, 浙江省人民医院消化内科.
sm19871104@163.com

收稿日期: 2016-07-03
修回日期: 2016-07-28
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-08

Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved

Miao Shen

Miao Shen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Miao Shen, Department of Gastroenterology, Zhejiang Provincial People's Hospital, 158 Shangtang Road, Xiacheng District, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China. sm19871104@163.com

Received: 2016-07-03
Revised: 2016-07-28
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of shikonin on concanavalin A (Con A)-induced acute liver injury in mice and explore the underlying mechanisms.

METHODS

Acute liver injury was induced by Con A in Balb/c mice through tail injection. The mice were randomly divided into five groups of fourteen mice as follows: (1) normal group; (2) Con A-induced model group; (3) low-dose (12.5 mg/kg) shikonin + Con A group; (4) medium-dose (25 mg/kg) shikonin + Con A group; (5) high-dose (50 mg/kg) shikonin + Con A group. Histological grading and the measurement of the levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), nitric oxide (NO), inducible nitric oxide synthase (iNOS), nuclear factor-κB (NF-κB), IκBα and IκBβ were performed.

RESULTS

Compared to the normal group, the histological grade as well as the levels of ALT, AST, NO, iNOS and NF-κB significantly increased in the model group, but the levels of IκBα and IκBβ were decreased. After shikonin (50 mg/kg) treatment, the histological grade and the levels of ALT, AST, NO, iNOS and NF-κB significantly were decreased, and the levels of IκBα and IκBβ were increased. The doses of 12.5 mg/kg and 25 mg/kg worked inefficiently.

CONCLUSION

Shikonin (50 mg/kg) protects against Con A-induced liver injury by decreasing the level of NO, which may correlate with the amelioration of NF-κB activity.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Shikonin; Liver injury; NO; Nuclear factor-κB

背景资料

紫草素, 提取于紫草, 是一种脂溶性很强的萘醌类色素, 具有多种特性, 包括抗、抗氧化、抗肿瘤、抗细菌和组织修复等. 近几年来, 紫草素的抗炎效果在多种炎症动物模型中被证实, 但其在急性肝损伤中的作用及相关机制尚未有报道. 本实验主要针对不同浓度紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的作用及可能机制进行研究.

同行评议者

沈世强, 教授, 武汉大学人民医院普外科; 苏松, 副教授, 四川医科大学附属医院肝胆外科; 王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

研发前沿
一氧化氮是急性肝损伤发生发展过程中的重要损伤因子. 一氧化氮的合成取决于一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的调控和表达. 同时, 在急性肝损伤的炎症反应中, 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路起着重要作用, 调控多种炎症因子, 如白介素(interleukin, IL)-2, IL-6, iNOS等的表达.

Shen M. Effect of shikonin on concanavalin A-induced liver injury and possible mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3689-3695 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3689.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3689

摘要

目的

探索紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的保护作用及其可能机制.

方法

通过尾静脉注射Con A建立急性肝损伤模型. 小鼠随机分为正常组、肝损伤模型组、紫草素低剂量组(12.5 mg/kg)、紫草素中剂量组(25 mg/kg)、紫草素高剂量组(50 mg/kg), 共计5个分组. 检测不同分组之间的谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平; HE染色比较不同分组之间的病理改变; 一氧化氮检测试剂盒检测不同分组之间的一氧化氮水平; Western blot测定一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、IκBα和IκBβ的表达.

结果

与正常组相比, 模型组中血清中的ALT和AST水平显著升高(P<0.05); 模型组肝组织坏死明显, 坏死率差异具有统计学意义; 模型组肝组织中NO的合成增多(P<0.05); 模型组肝组织中iNOS和NF-κB表达增多, IκBα和IκBβ的表达减少. 与模型组相比, 紫草素(50 mg/kg)显著降低小鼠血清中的ALT和AST水平, 并减少肝细胞坏死率; 同时减少iNOS和NF-κB表达, IκBα和IκBβ的表达则增多. 低剂量组(12.5 mg/kg)和中剂量组(25 mg/kg)与模型组比较无统计学差异.

结论

紫草素(50 mg/kg)可以显著改善Con A诱导的急性肝损伤, 且可能是通过抑制NF-κB信号通路激活, 进而减少NO合成来实现的.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 紫草素; 肝损伤; 一氧化氮; NF-κB

核心提要: 紫草素可能是通过抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路激活, 进而减少一氧化氮合酶表达和一氧化氮合成来改善刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤.

沈淼. 紫草素对刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤的作用及初步机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3689-3695 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3689.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3689

0 引言

急性肝损伤可以由各种原因导致, 包括药物, 病毒, 酒精, 高脂饮食和射线等等. 目前来说, 肝脏疾病仍然是一个全球性的问题, 因急性肝损伤所引起的死亡率仍然较高[1,2]. 因此, 迫切需要寻求更多的药物来改善各种原因引起的肝损伤. 同时在发病机制方面, 大量研究表明, 多种炎症因子和调控通路在急性肝损伤的进展中起着重要的角色, 如白介素(interleukin, IL)-1, IL-2, IL-6, 一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)分子和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路等[3-7]. 紫草素, 提取于紫草, 是一种脂溶性很强的萘醌类色素, 分子式为$C_{16}H_{16}O_5$, 具有多种特性, 包括抗、抗氧化、抗肿瘤、抗细菌和组织修复等[8,9]. 近几年来, 紫草素的抗炎效果在多种炎症动物模型中被证实, 同时其可能的抗炎机制也通过体外模型逐步被发现[10-13]. 这些动物模型包括有关节炎、胰腺炎、急性肺损伤和脑缺血再灌注损伤等, 比如在2009年, Dai等[14]发现紫草素可以改善自身免疫性关节炎. 内毒素所诱导的急性肺损伤可以被紫草素改善, 这一作用也在2013年被科学家证实[15]. 同样的, 也有研究指出紫草素可以通过抑制NF-κB途径来改善雨蛙素所诱导的急性胰腺炎[16]. 总而言之, 紫草素的抗炎作用被越来越多的人所熟知, 但其在急性肝损伤中的作用及相关机制尚未有报道. 本实验主要针对不同浓度紫草素对刀豆蛋白A(concanavalin A, Con A)诱导的急性肝损伤的作用及可能机制进行研究.

1 材料和方法

1.1 材料 ♂Balb/c小鼠(6-8 wk, 20-21 g)均购自上海斯莱克动物实验有限公司(上海, 中国). 自由饮食, 饲养环境温度控制在25 ℃. 12 h光照周期. 紫草素(纯度>95%)和Con A购自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, United States). 紫草素和Con A均被保存在4 ℃. 小鼠天冬氨酸氨基

表 1　紫草素对小鼠血清ALT和AST水平的影响 (n = 7, mean ± SD, U/mL)

分组	ALT	AST
3 h		
正常组	161.33 ± 12.33	120.35 ± 11.21
Con A模型组	1143.67 ± 65.11	1040.65 ± 125.31
Con A+紫草素(12.5 mg/kg)	1114.67 ± 92.17	948.86 ± 116.76
Con A+紫草素(25 mg/kg)	1296.25 ± 89.63	902.17 ± 210.16
Con A+紫草素(50 mg/kg)	299.54 ± 15.63	299.84 ± 19.10
6 h		
正常组	123.58 ± 11.21	119.44 ± 10.56
Con A模型组	1900.33 ± 186.31	1753.36 ± 226.33
Con A+紫草素(12.5 mg/kg)	1848.13 ± 251.41	1738.24 ± 211.77
Con A+紫草素(25 mg/kg)	1870.53 ± 200.56	1618.21 ± 209.98
Con A+紫草素(50 mg/kg)	928.11 ± 126.37	820.11 ± 190.19

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ConA: 刀豆蛋白A.

相关报道 有报道指出, 在Con A诱导的急性肝损伤模型中, NF-κB信号通路可以调控HMGB1的合成和释放, 进一步调控自噬的发生发展, 这一机制同样在该疾病模型中起着重要作用.

转移酶(aspartate transaminase, AST)ELISA试剂盒、小鼠谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)ELISA试剂盒和一氧化氮检测试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司. 相关抗体包括NF-κB、IκBα、IκBβ、iNOS和β-actin均购自Cell Signaling Technology Inc.(Beverly, MA, United States).

1.2 方法

1.2.1 动物处理: 小鼠随机分为以下5组, 每组14只. 分组如下, 第1组: 正常组(saline组); 第2组: Con A模型组; 第3组: 紫草素(12.5 mg/kg)+Con A组; 第4组: 紫草素(25 mg/kg)+Con A组; 第5组: 紫草素(50 mg/kg)+Con A组. 实验前2 wk开始将紫草素溶解在花生油中, 设定3个剂量浓度, 分别为12.5、25和50 mg/kg, 通过灌胃的方式预保护小鼠, 每天1次. 正常组和Con A模型组给予同等剂量花生油灌胃. 灌服14 d结束后1 h除正常对照组外各组小鼠均尾静脉注射Con A溶液, 剂量为20 mg/kg, 正常对照组小鼠尾静脉注射同剂量生理盐水. 小鼠分别在Con A注射后3和6 h后进行去眼球采血, 静置2 h后, 3000 r/min, 离心15 min, 取血清保存于-20 ℃冰箱中, 以备测定ALT、AST; 各组小鼠均处死并取肝左叶以液氮速冻后保存于-80 ℃冰箱中, 以备NF-κB、IκB-α、IκB-β和iNOS检测. 取肝右叶置于40 g/L多聚甲醛4 ℃下固定, 用于HE染色.

1.2.2 生化分析: 取小鼠血清, 按试剂盒说明测定血清中AST、ALT含量. NO的测定也按照试剂盒说明书进行操作, 简言之, 精确称取肝组织100 g, 提取总蛋白, 定蛋白含量后, 测定NO水平, 并以每个样品蛋白含量进行含量校正.

1.2.3 病理学检测: 小鼠肝脏组织分离得到后在40 g/L甲醛中固定24 h. 完成的组织蜡块用切片机切成5 μm厚的切片. 切片经HE染色后在光镜下观察. 其中坏死区域面积用Image-pro Plus6.0软件进行定量分析.

1.2.4 Western blot分析: 将储存在-80 ℃的肝组织解冻, 使用蛋白提取试剂盒获得总蛋白. 通过BCA法检测蛋白浓度, 将不同分组间等量的蛋白量加入胶孔内, 经浓缩胶和分离胶分离后, 转膜至PVDF膜上. 转膜完毕后, 非结合位点用5%牛奶进行封闭1 h, 后用相应抗体孵育过夜, 浓度分别为NF-κB(1∶500), IκBα(1∶500), IκBβ(1∶500)和iNOS(1∶500). 在第2天, 所有膜用PBST清洗3次, 每次5 min. 洗毕后, 所有膜用PBST清洗3次, 然后用对应二抗孵育1 h. 洗去二抗后, 予曝光. 用凝胶成像分析系统对NF-κB、IκBα、IκBβ和iNOS蛋白条带与相应得内参造β-actin条带进行灰度扫描, 以两者扫描强度比值作为各目标蛋白的相对表达量.

统计学处理 实验数据利用SPSS17.0软件分析. 实验结果均以mean±SD表示. 各组间比较采用方差分析, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 紫草素对Con A诱导急性肝损伤的影响 如表1, 图1所显示, 在3 h和6 h两个时间点上, 模

创新盘点

本实验首次证明紫草素可以通过抑制NF-κB信号通路激活，使iNOS表达和NO合成减少，从而改善Con A诱导的急性肝损伤.

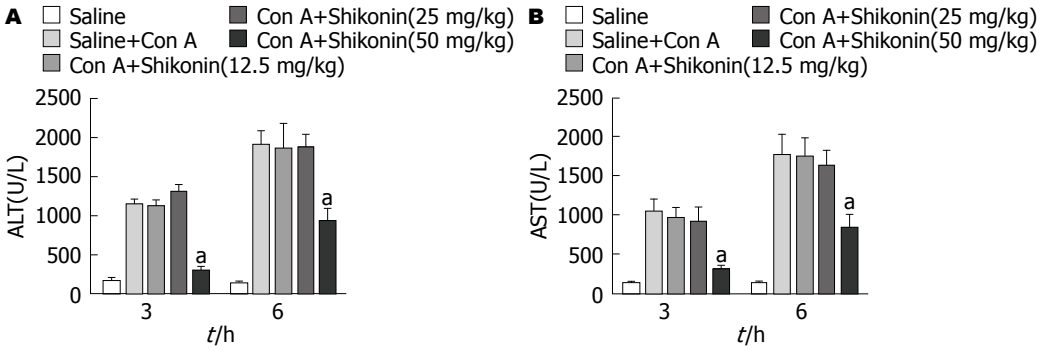


图 1　紫草素对不同分组血清中ALT和AST的作用. A: 紫草素对ALT的作用; B: 紫草素对AST的作用. $^{a}P<0.05$ *vs* Saline+Con A. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

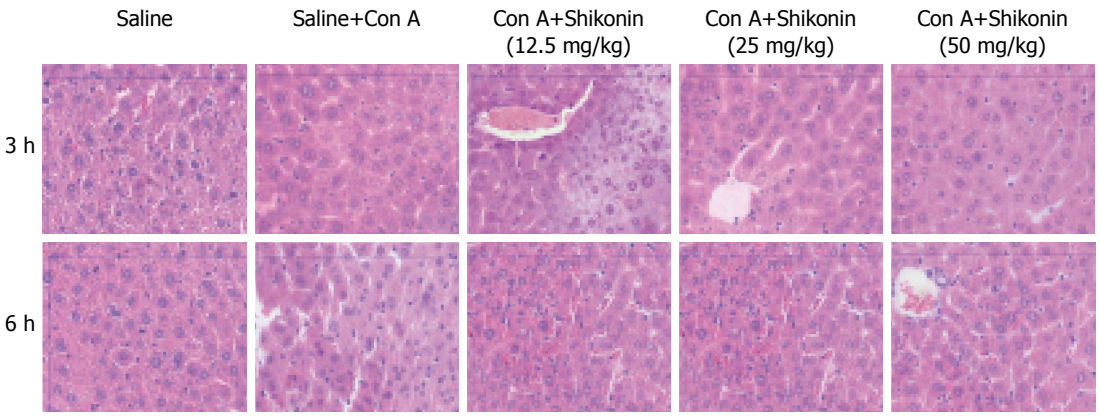


图 2　紫草素对不同分组的病理变化影响(× 200).

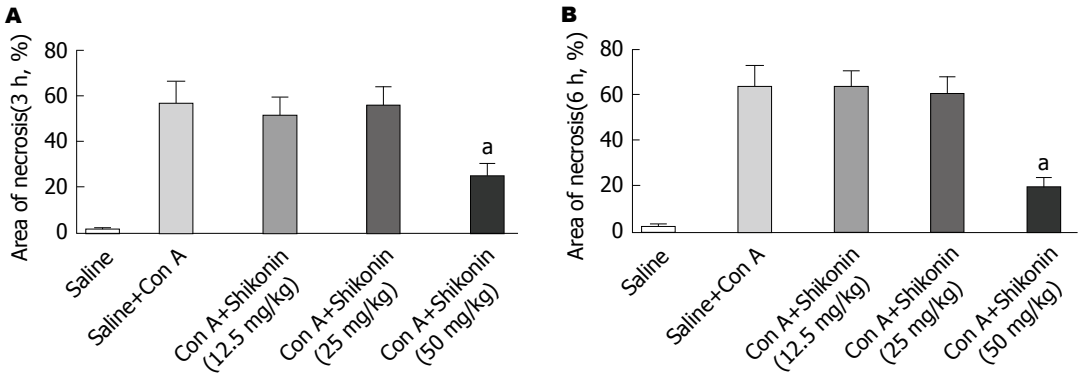


图 3　紫草素对不同分组肝组织坏死率的影响. A: 3 h肝组织坏死率; B: 6 h肝组织坏死率. $^{a}P<0.05$ *vs* Saline+Con A.

型组的ALT和AST水平较正常组明显升高, 表明Con A诱导的急性肝损伤模型建立成功. 同时, 我们发现在紫草素(50 mg/kg)处理分组中, 两个时间点的ALT和AST水平较模型组有明显下降($P<0.05$), 但在12.5 mg/kg和25 mg/kg两个分组中则不明显. 其次我们通过HE染色的方式比较不同分组的病理表现, 如图2. 我们发现在正常组中, 肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列, 细胞界限清晰, 细胞核明显, 结构正常. 在模型组中, 肝细胞肿胀明显并且散乱分布, 存在大量炎性细胞浸润, 小叶中可见大面积片状坏死. 而在紫草素(50 mg/kg)处理组中, 这些表现明显改善, 坏死面积较正常组显著减少, 具有统计学意义. 但在12.5 mg/kg和25 mg/kg两个分组中, 该差异无统计学意义(图3).

2.2 紫草素对小鼠肝组织中iNOS表达和NO合成的影响　我们发现在模型组中, NO的水平较正常组明显上升, 具有统计学意义. 但在两个

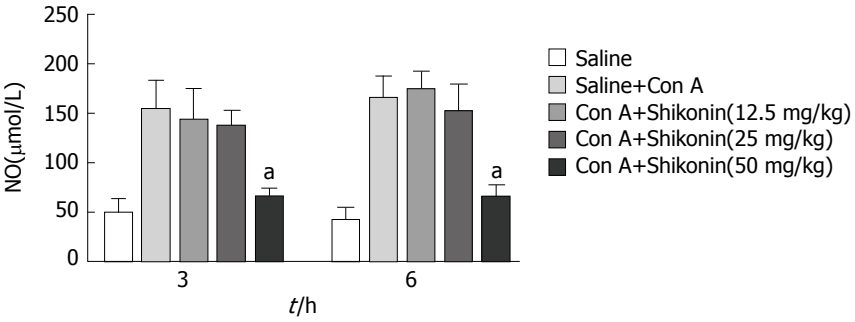


图 4　紫草素对不同分组NO水平的影响. $^{a}P<0.05$ *vs* Saline+Con A.

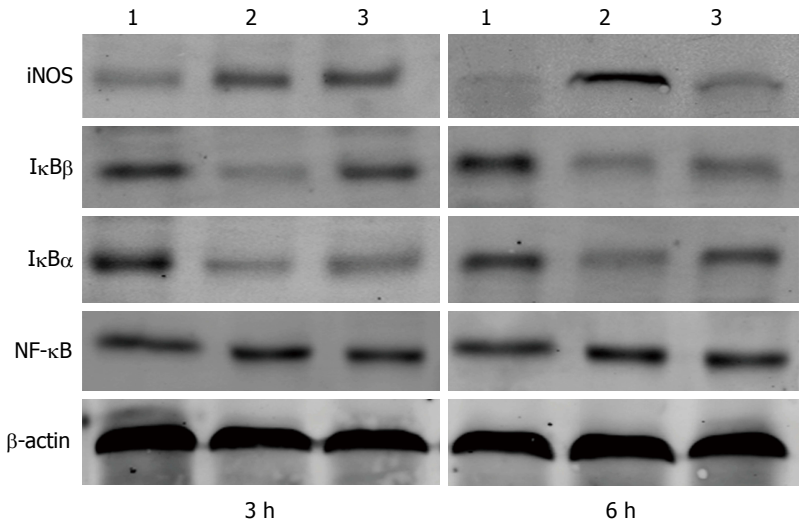


图 5　紫草素对不同分组iNOS, NF-κB, IκBα和IκBβ表达的影响. 1: Saline; 2: Saline+Con A; 3: Con A+Shikonin. iNOS: 一氧化氮合酶; NF-κB: 核因子-κB.

低剂量紫草素组中, NO水平无明显改变(图4). 同样的, 我们用Western bolt的方法检测iNOS在肝组织中的表达, 发现经紫草素(50 mg/kg)后, 肝组织中的iNOS水平被明显下调, 具有统计学差异, 两个低剂量组则不明显(图5, 6).

2.3 紫草素对NF-κB信号通路的影响　我们发现在模型组中NF-κB的表达显著上升, IκBα和IκBβ的表达则受到抑制, 表明NF-κB通路在模型组中被激活. 通过紫草素(50 mg/kg)干预后, 发现NF-κB的表达较模型组有下降低, IκBα和IκBβ的表达则增多, 表明NF-κB信号通路被抑制, 差异具有统计学意义. 低剂量组无统计学意义(图5, 6).

3 讨论

作为一种传统中草药紫草的提取物, 紫草素具有抗炎活性. 其抗炎活性已在多种疾病模型中得到证实[17,18], 但其在Con A诱导的急性肝损伤疾病模型中的作用尚未被报道. 本实验中, 通过检测不同分组中血清ALT和AST水平及观察病理改变, 发现紫草素(50 mg/kg)可以显著降低ALT和AST水平, 同时减少肝细胞坏死比例, 由此可见, 紫草素可以有效地改善Con A诱导的急性肝损伤.

NO是一个多功能分子, 在炎症性损伤中起着重要作用[19-22]. 正常情况下, 肝脏仅由结构型NOS即eNOS诱导产生低水平NO, 作为肝脏微循环功能调节的重要信使; 但是, 在氧化应激状态下, 诱生型NOS即iNOS激活, 持续大量的NO被合成、释放, 具有显著肝细胞毒作用, 是使肝细胞产生氧化应激的关键分子之一, 是多种类型肝损伤炎症、感染发生、发展过程的重要促进和效应因子[23-25]. 近来, Koerber等[26]通过Con A来诱导急性肝损伤, 发现敲除*iNOS*基因的小鼠相较于正常小鼠有显著好转. 同时, 多种药物或者复合物已被证实可以通过这条途径来改善急性肝损伤, 比如甘草苷和水飞蓟宾[27]. 可见, 通过抑制一氧化氮的合成或

应用要点
本文为临床上应用紫草素治疗急性肝损伤提供了一定的实验基础, 探讨紫草素改善急性肝损伤的作用机制, 为后续研究提供了方向.

名词解释

NF-κB信号通路: 在细胞因子诱导的基因表达中起关键性的调控作用, 他调控的基因编码急性期反应蛋白、细胞因子、细胞黏附因子、免疫调节分子、病毒瘤基因、生长因子、转录和生长调控因子等. 通过调控多种基因的表达, NF-κB参与免疫反应、炎症反应、细胞凋亡、肿瘤发生等多种生物进程.

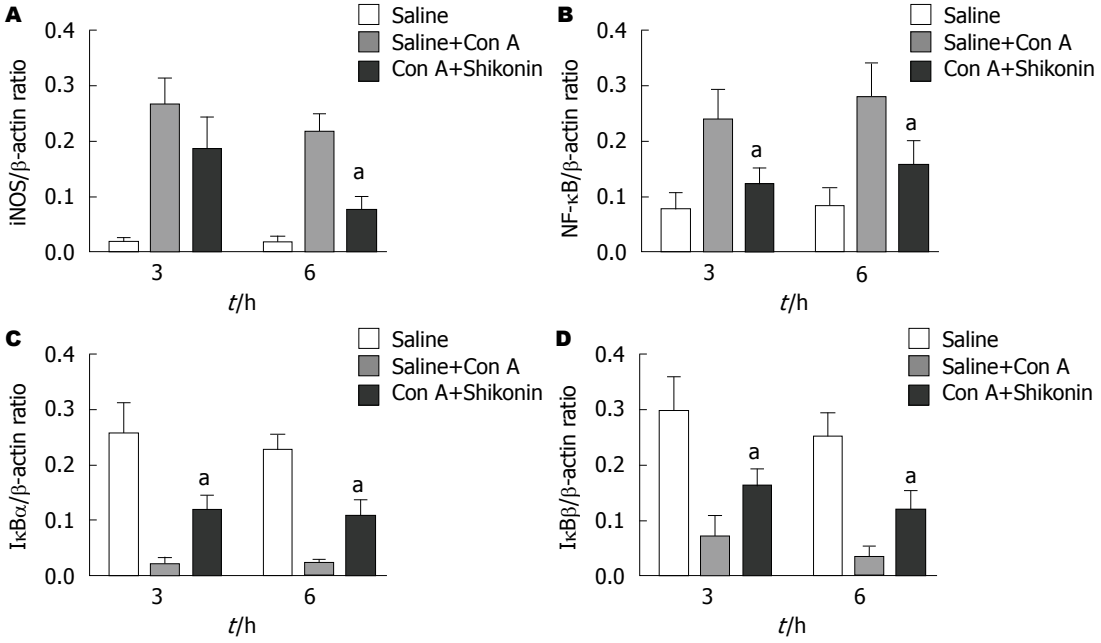


图 6　不同分组iNOS, NF-κB, IκBα和IκBβ与β-actin比值之间的比较. A: iNOS与β-actin的比值; B: NF-κB与β-actin的比值; C: IκBα与β-actin的比值; D: IκBβ与β-actin的比值. $^aP<0.05$ *vs* Saline+Con A.

许是改善Con A诱导的急性肝损伤的一条重要途径. 因此, 我们设想紫草素作为一种抗炎药物, 是否可以通过抑制iNOS表达, 从而减少NO合成, 达到改善肝损伤的作用. 在本实验中, 如前文所述结果, Con A诱导的肝损伤模型中, 小鼠肝脏iNOS水平和NO合成较正常小鼠明显上升, 但经紫草素后, iNOS水平和NO合成均有所下降, 初步证实了我们的设想.

那么紫草素是如何调控iNOS的表达的呢? 大量研究表明, NF-κB信号通路在各种原因造成的肝损伤中起着重要的作用. 他通过对多种炎症因子转录的调节而参与肝损伤的发生、发展. 有学者研究证明, NF-κB活化可引起TNF-α、iNOS和内皮素的生成增加, 并认为这在Con A引发肝损伤的动态发展过程中起着重要的作用[26,28,29]. 本实验中, 我们设想紫草素是否可以抑制iNOS上游调控通路即NF-κB信号通路来调控iNOS的表达. 结果表明, NF-κB信号通路中的相关蛋白即IκBα和IκBβ经紫草素处理后, 两者的表达较模型组均有所上升, 表明其对NF-κB分子的降解作用被增强, 使NF-κB分子表达降低, 从而NF-κB信号通路被抑制.

总之, 本实验中我们证实紫草素(50 mg/kg)对Con A诱导的急性肝损伤有明显的保肝降酶作用, 且可能是通过抑制NF-κB信号通路激活, 进而降低iNOS表达, 减少NO合成来实现的.

4　参考文献

1 Bremer L, Schramm C, Tiegs G. Immunology of hepatic diseases during pregnancy. *Semin Immunopathol* 2016 Jun 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27324237 DOI: 10.1007/s00281-016-0573-1]

2 Wang S, Pacher P, De Lisle RC, Huang H, Ding WX. A Mechanistic Review of Cell Death in Alcohol-Induced Liver Injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2016; 40: 1215-1223 [PMID: 27130888 DOI: 10.1111/ACER.13078]

3 Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016; 51: 511-519 [PMID: 26939970 DOI: 10.1007/s00535-016-1190-4]

4 Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1348-1355 [PMID: 26874689 DOI: 10.1007/S10620-016-4052-0]

5 Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1294-1303 [PMID: 26841783 DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x]

6 Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in ALD/AAH and NAFLD/NASH. *Hepatology* 2016 Jan 16. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26773297 DOI: 10.1002/hep.28456]

7 de Andrade KQ, Moura FA, dos Santos JM, de Araújo OR, de Farias Santos JC, Goulart MO. Oxidative Stress and Inflammation in Hepatic Diseases: Therapeutic Possibilities of N-Acetylcysteine. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 30269-30308 [PMID: 26694382 DOI: 10.3390/ijms161226225]

8 Chen X, Yang L, Oppenheim JJ, Howard MZ. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives. *Phytother Res* 2002; 16: 199-209 [PMID:

12164262 DOI: 10.1002/ptr.1100]
9 Wang R, Yin R, Zhou W, Xu D, Li S. Shikonin and its derivatives: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22: 977-997 [PMID: 22834677 DOI: 10.1517/13543776.2012.709237]
10 Shindo S, Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Matsuo T. Shikonin Inhibits Inflammatory Cytokine Production in Human Periodontal Ligament Cells. *Inflammation* 2016; 39: 1124-1129 [PMID: 27072015 DOI: 10.1007/S10753-016-0344-0]
11 Yang KY, Chen DL. Shikonin Inhibits Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts via lncRNA-NR024118. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 631737 [PMID: 26640499 DOI: 10.1155/2015/631737]
12 Gan L, Wang ZH, Zhang H, Zhou R, Sun C, Liu Y, Si J, Liu YY, Wang ZG. Protective effects of shikonin on brain injury induced by carbon ion beam irradiation in mice. *Biomed Environ Sci* 2015; 28: 148-151 [PMID: 25716567 DOI: 10.3967/bes2015.019]
13 Yang Y, Wang J, Yang Q, Wu S, Yang Z, Zhu H, Zheng M, Liu W, Wu W, He J, Chen Z. Shikonin inhibits the lipopolysaccharide-induced release of HMGB1 in RAW264.7 cells via IFN and NF-κB signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 81-87 [PMID: 24447680 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.01.003]
14 Dai Q, Fang J, Zhang FS. Dual role of shikonin in early and late stages of collagen type II arthritis. *Mol Biol Rep* 2009; 36: 1597-1604 [PMID: 18781399 DOI: 10.1007/S11033-008-9356-7]
15 Bai GZ, Yu HT, Ni YF, Li XF, Zhang ZP, Su K, Lei J, Liu BY, Ke CK, Zhong DX, Wang YJ, Zhao JB. Shikonin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *J Surg Res* 2013; 182: 303-311 [PMID: 23158409 DOI: 10.1016/j.jss.2012.10.039]
16 Xiong J, Ni J, Hu G, Shen J, Zhao Y, Yang L, Shen J, Yin G, Chen C, Yu G, Hu Y, Xing M, Wan R, Wang X. Shikonin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2013; 145: 573-580 [PMID: 23201088 DOI: 10.1016/j.jep.2012.11.032]
17 Andújar I, Ríos JL, Giner RM, Recio MC. Pharmacological properties of shikonin - a review of literature since 2002. *Planta Med* 2013; 79: 1685-1697 [PMID: 24155261 DOI: 10.1055/s-0033-1350934]
18 Ghosh N, Ghosh R, Bhat ZA, Mandal V, Bachar SC, Nima ND, Sunday OO, Mandal SC. Advances in herbal medicine for treatment of ischemic brain injury. *Nat Prod Commun* 2014; 9: 1045-1055 [PMID: 25230523]
19 Abu-Amara M, Yang SY, Seifalian A, Davidson B, Fuller B. The nitric oxide pathway--evidence and mechanisms for protection against liver ischaemia reperfusion injury. *Liver Int* 2012; 32: 531-543 [PMID: 22316165 DOI: 10.1111/J.1478-3231.2012.02755.x]
20 Toda N, Toda H, Hatano Y. Anesthetic modulation of immune reactions mediated by nitric oxide. *J Anesth* 2008; 22: 155-162 [PMID: 18500613 DOI: 10.1007/s00540-007-0590-2]
21 Payen D, Bernard C, Beloucif S. Nitric oxide in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 333-350 [PMID: 8792070]
22 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]
23 Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 524-536 [PMID: 26027855 DOI: 10.1016/j.tips.2015.05.001]
24 Pan MH, Chiou YS, Tsai ML, Ho CT. Anti-inflammatory activity of traditional Chinese medicinal herbs. *J Tradit Complement Med* 2011; 1: 8-24 [PMID: 24716101 DOI: 10.1016/S2225-4110(16)30052-9]
25 Solís Herruzo JA, García Ruiz I, Pérez Carreras M, Muñoz Yagüe MT. Non-alcoholic fatty liver disease. From insulin resistance to mitochondrial dysfunction. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 844-874 [PMID: 17198477 DOI: 10.4321/S1130-01082006001100006]
26 Koerber K, Sass G, Kiemer AK, Vollmar AM, Tiegs G. In vivo regulation of inducible no synthase in immune-mediated liver injury in mice. *Hepatology* 2002; 36: 1061-1069 [PMID: 12395315 DOI: 10.1053jhep.2002.36155]
27 Cho BO, Ryu HW, So Y, Jin CH, Baek JY, Park KH, Byun EH, Jeong IY. Hepatoprotective effect of 2,3-dehydrosilybin on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Food Chem* 2013; 138: 107-115 [PMID: 23265463 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.10.026]
28 Ma XL, Li YH, Gao JX, Li J, Guo L, Wu CZ. Expression of inducible nitric oxide synthase in the liver is under the control of nuclear factor kappa B in concanavalin A-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e231-e235 [PMID: 17683476 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05083.x]
29 Taylor BS, Alarcon LH, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry* (Mosc) 1998; 63: 766-781 [PMID: 9721329]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

同行评价

本文以NF-κB信号通路中的分子表达水平为切入点, 从病理学和生化分析的角度, 研究了紫草素对Con-A诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用. 本研究内容较为新颖, 具有较好的科研性和参考价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3696

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3696-3704
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会

魏 强, 陈强谱, 欧 琨, 张兴元, 管清海, 张 帆, 成 雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊

背景资料
加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)首先在结直肠外科中发展起来, 逐步发展到胃切除手术、妇产科手术及骨科手术, 但是在胆道外科中的发展缓慢, 这与胆道手术的特殊性相关, 因此加速康复措施的实施需要有据可循、全面考虑.

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周希环, 卢艳敏, 赵宝磊, 滨州医学院附属医院肝胆外科与临床营养支持中心 山东省临床营养与代谢实验室 山东省 滨州市 256600

魏强, 在读硕士, 主要从事肝胆外科及临床营养支持的研究.

基金项目: 山东省科学技术发展计划基金资助项目, No. 2009GG10002047.

作者贡献分布: 本研究设计由陈强谱提出; 临床实施及资料收集由魏强、欧琨、张兴元、管清海、张帆、成雨、吕小芹、周希环、卢艳敏及赵宝磊完成; 数据统计与分析由魏强完成; 论文撰写由魏强与陈强谱完成; 审校由陈强谱、周希环及赵宝磊共同完成.

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科与临床营养支持中心, 山东省临床营养与代谢实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3258597

收稿日期: 2016-07-09
修回日期: 2016-07-30
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-08

Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery

Qiang Wei, Qiang-Pu Chen, Kun Ou, Xing-Yuan Zhang, Qing-Hai Guan, Fan Zhang, Yu Cheng, Xiao-Qin Lv, Xi-Huan Zhou,Yan-Min Lu, Bao-Lei Zhao

Qiang Wei, Qiang-Pu Chen, Kun Ou, Xing-Yuan Zhang, Qing-Hai Guan, Fan Zhang, Yu Cheng, Xiao-Qin Lv, Xi-Huan Zhou,Yan-Min Lu, Bao-Lei Zhao, Department of Hepatobiliary Surgery and Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2009GG10002047.

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery and Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2016-07-09
Revised: 2016-07-30
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To evaluate the safety and clinical effects of enhanced recovery after surgery (ERAS) in the perioperative period of biliary tract surgery.

METHODS

Clinical data for patients who underwent selective biliary surgery at Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University from October 2014 to April 2016 were collected. The patients were divided into either a control group (n = 312) to receive traditional perioperative management or an ERAS group (n = 304) to receive fast-track surgical intervention. Each group was divided into subgroups according to the different operative methods used (laparoscopic cholecystectomy, common bile duct exploration and drainage, and cholangioenterostomy) and compared. The differences in preoperative fasting time, indwelling rate and duration of gastric tube and catheter, indwelling duration of abdominal cavity drainage tube, T tube cholangiography time, continuous postoperative ECG monitoring time, postoperative opioid drug use rate, postoperative complications rate, time to

同行评议者
陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科

first postoperative ambulation, time to first postoperative exhaust, length of hospital stay, and hospitalization expenses as well as the readmission rate and mortality during 30 d after discharge between groups were compared.

RESULTS

Compared with the control group, the ERAS group had significantly shortened preoperative fasting time, decreased indwelling rates of gastrointestinal decompression tube and catheter, shortened indwelling durations of gastrointestinal decompression tube, catheter, and peritoneal cavity drainage tube, shortened time for postoperative T tube cholangiography and duration of postoperative continuous ECG monitoring, decreased postoperative opioid drug use rate, shortened time to postoperative ambulation and exhaust, decreased incidence of postoperative complications, shortened total hospital stay and postoperative hospitalization time, and decreased hospitalization expenses ($P < 0.05$). No readmission or death was found during 30 d after discharge.

CONCLUSION

The application of ERAS concept and measures in the perioperative period of biliary tract surgery reduces postoperative pain, accelerates the recovery of gastrointestinal function, promotes postoperative early ambulation, reduces the incidence of postoperative complications, shortens hospital stay, decreases the cost of hospitalization, and enhances the early recovery of the patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Enhanced recovery after surgery; Perioperative period of biliary tract surgery; Postoperative pain; Early postoperative diet; Postoperative ambulation

Wei Q, Chen QP, Ou K, Zhang XY, Guan QH, Zhang F, Cheng Y, Lv XQ, Zhou XH, Lu YM, Zhao BL. Perioperative application of enhanced recovery after surgery in biliary tract surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3696-3704 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3696.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3696

摘要

目的

评价加速康复外科在胆道手术围手术期应用的安全性及临床效果.

方法

收集2014-10-01/2016-04-30于滨州医学院附属医院肝胆外科行择期胆道手术的616例患者资料, 依据是否应用加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)措施分为两组: 对照组(n = 312)行传统围手术期处理, ERAS组(n = 304)实施加速康复外科措施. 各组又依据不同术式(腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开探查引流术和胆肠吻合术)分成亚组进行比较. 分析患者的术前禁饮食时间、胃管和尿管的留置率、胃管和尿管留置时间、腹腔引流管留置时间、T管造影时间、术后持续心电监护时间、术后阿片类药物使用率、术后并发症发生率、术后首次下床活动时间、首次排气时间、住院时间、住院费用、出院30 d再入院率及死亡率的差异.

结果

总体及各亚组内比较表明, 与对照组相比, ERAS组患者术前禁饮食时间缩短, 胃肠减压管及导尿管留置率明显降低, 胃肠减压管、导尿管及腹腔引流管留置时间缩短, 术后T管造影时间提前, 术后持续心电监护时间缩短, 术后阿片类药物使用率下降, 术后下床活动时间提前, 术后排气时间提前, 术后并发症发生率降低, 总住院时间缩短, 术后住院时间缩短, 各指标差异均有统计学意义(P<0.05), 且住院费用有所减少, 出院后30 d均无再入院及死亡患者.

结论

胆道手术围手术期应用加速康复外科理念和措施, 减轻了患者术后疼痛、加快了胃肠功能恢复、促进了术后早期下床活动, 从而减少了术后并发症发生率、缩短了住院时间, 减少了住院费用, 促进了患者尽早康复.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 加速康复外科; 胆道手术围手术期; 术后疼痛; 术后早期饮食; 术后活动

核心提要: 本文重点介绍了加速康复外科措施在腹腔镜胆囊切除术、胆总管切开探查引流术和胆肠吻合术围手术期中的应用情况, 证明加速康复外科措施安全、有效, 可应用于胆道外科围手术期.

魏强, 陈强谱, 欧琨, 张兴元, 管清海, 张帆, 成雨, 吕小芹, 周

创新盘点

本文提出了胆道外科中加速康复外科的相关措施, 这些措施的效果得到了临床的验证. 提出“止住痛、管好吃、做好动”的胆道外科加速康复核心理念, 能抓住重点, 有推广实施价值.

应用要点
本文提出的胆道手术ERAS措施可应用于临床, 相关措施有据可循, 在饮食营养管理、镇痛措施、各种引流管管理及个体化活动方案等方面有诸多可借鉴之处.

希环, 卢艳敏, 赵宝磊. 加速康复外科在胆道外科围手术期应用的临床研究及体会. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3696-3704 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3696.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3696

0 引言

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是由Henrik于1997年提出的一种新的围手术期处理理念, 旨在通过一系列有循证医学证据的围手术期优化处理措施, 以减少手术和医疗操作给患者生理及心理带来的不良应激, 降低患者的负效应反应, 达到有利于术后患者加速恢复的目的[1-4].

目前ERAS理念在结直肠外科、骨科手术、妇科手术、胃癌手术及胸心外科中得到较广泛应用[5-13], 并且有相关研究证明其临床效果较好[14-17]. 目前, ERAS理念及措施在胆道外科的临床应用刚刚起步, 临床效果评价的研究也较少. 为此, 我们回顾性分析了本中心开展胆道外科ERAS的资料, 旨在评价其临床应用的安全性和临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 自2014-10-01/2016-04-30, 滨州医学院附属医院肝胆外科共行胆道手术693例, 其中616例患者符合以下纳入标准: (1)择期手术; (2)无严重心肺并发症, ASA分级Ⅰ或Ⅱ级; (3)初次胆道手术. 依据是否应用加速康复外科措施分为两组: 对照组(n = 312)自2014-10-01/2015-06-30, 行传统围手术期管理; ERAS组(n = 304)自2015-07-01/2016-04-30, 行加速康复外科措施. 两组患者依据不同术式又分为3个亚组, 腹腔镜胆囊切除术组(n = 444)、胆总管切开探查引流术组(n = 128)和胆肠吻合术组(n = 44). 纳入患者年龄、性别比例、疾病分布、手术时间、术中失血量等无明显差别(表1), 两组具有可比性.

1.2 方法 对照组采取传统围手术期管理措施, ERAS组采取优化的围手术期处理措施, 具体措施如表2. 观察两组患者术前禁饮时间、术前禁食时间、胃肠减压管及导尿管留置率、胃肠减压管及导尿管留置时间、腹腔引流管留置时间、T管造影时间、术后持续心电监护时间、术后阿片类药物使用率、术后首次下床活动时间、术后首次排气时间、术后并发症(肺部感染、肺不张等肺部并发症: 恶心、呕吐等并发症: 切口感染、切口裂开等切口并发症: 深静脉血栓等血栓并发症: 胆瘘或继发性胆管结石等并发症)发生率、住院时间、术后住院时间、住院费用、出院后30 d内再入院率以及死亡率的差异.

统计学处理 数据采用SPSS18.0统计软件分析, 计量资料采用mean±SD表示, 计量资料满足方差齐性采用两独立样本t检验, 不满足方差齐性采用两独立样本校正的t检验(t'检验), 计数资料采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 对照组与ERAS组患者比较 与对照组相比, ERAS组患者术前禁饮时间缩短(t = 47.129, P<0.05), 术前禁食时间缩短(t = 28.286, P<0.05), 胃肠减压管及导尿管留置率明显降低(P<0.05), 胃肠减压管留置时间缩短(t = 9.940, P<0.05), 尿管留置时间缩短(t = 12.466, P<0.05), 腹腔引流管留置时间缩短(t = 5.010, P<0.05), 术后T管造影时间提前(t = 8.539, P<0.05), 术后持续心电监护时间缩短(t = 35.907, P<0.05), 术后阿片类药物使用率下降(P<0.05), 术后下床活动时间提前(t = 23.756, P<0.05), 术后排气时间提前(t = 6.136, P<0.05), 术后并发症发生率降低(P<0.05), 总住院时间缩短(t = 3.645, P<0.05), 术后住院时间缩短(t = 2.961, P<0.05), 住院费用有所减少(t = 0.784, P = 0.433), 除住院费用外, ERAS组各指标的下降率较为明显(表3), 出院随访, 所有患者出院后30 d内无再入院及死亡, 均未发生胆瘘、继发性胆管结石或血栓性并发症.

2.2 腹腔镜胆囊切除术组比较 行腹腔镜胆囊切除术的患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短(P<0.05), 腹腔引流管使用率降低(P<0.05), 腹腔引流管留置时间缩短(t = 4.829, P<0.05), 持续心电监护时间缩短(t = 38.371, P<0.05), 术后阿片类药物使用率下降(P<0.05), 术后下床活动时间提前(t = 61.080, P<0.05), 术后排气时间提前(t = 8.102, P<0.05), 术后并发症发生率降低(P<0.05), 总住院时间缩短(t = 26.429, P<0.05), 术后住院时间缩短(t = 19.691, P<0.05), 住院费用降低(t = 3.638, P<0.05)(表4).

2.3 胆总管切开探查引流术组比较 行胆总管切

表 1 两组患者一般情况比较

项目	对照组 (*n* = 312)	ERAS组 (*n* = 304)	*P*值
年龄(岁)	54.91 ± 14.37	55.75 ± 13.91	0.458
性别(男/女)	141/171	129/175	0.516
按疾病分类(例)			
胆囊结石伴胆囊炎	179	154	0.106
急性胆囊炎	20	24	0.533
胆囊息肉样病变	24	22	0.879
胆囊腺肌病	11	5	0.205
胆囊结石伴胆囊息肉	1	4	0.211
胆总管结石	56	72	0.091
胆管癌	11	14	0.545
胰腺癌	2	3	0.683
先天性胆管扩张症	4	5	0.749
胆管末段狭窄	4	1	0.373
按手术类型分类(例)			
腹腔镜胆囊切除术	235	209	0.073
胆总管切开探查术	56	72	0.091
开腹胆总管切开探查引流术	50	62	0.175
腹腔镜胆总管切开探查引流术	6	10	0.32
胆肠吻合术	21	23	0.755
Roux-en-Y式胆总管-空肠吻合术	13	17	0.457
囊肿切除, 肝管空肠Roux-en-Y吻合术	4	5	0.749
胆总管十二指肠吻合术	4	1	0.373
手术时间(min)	99.34 ± 50.41	98.82 ± 53.09	0.901
术中出血量(mL)	23.53 ± 26.38	22.96 ± 26.56	0.791

ERAS: 加速康复外科.

名词解释

加速康复外科(ERAS): 是一种新的围手术期处理理念, 通过一系列围手术期优化处理措施, 减少手术和医疗操作给患者生理及心理带来的不良应激, 降低患者的负效应反应, 达到有利于术后患者加速恢复的目的.

开探查引流术患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短(P<0.05), 胃肠减压管及导尿管留置率明显降低(P<0.05), 胃肠减压管留置时间缩短(t = 16.827, P<0.05), 尿管留置时间缩短(t = 5.877, P<0.05), 腹腔引流管留置时间缩短(t = 7.549, P<0.05), 术后T管造影时间提前(t = 8.845, P<0.05), 持续心电监护时间缩短(t = 21.250, P<0.05), 术后阿片类药物使用率下降(P<0.05), 术后下床活动时间提前(t = 6.583, P<0.05), 术后排气时间提前(t = 5.827, P<0.05), 术后并发症发生率无显著改变(P = 0.128), 总住院时间缩短(t = 6.302, P<0.05), 术后住院时间缩短(t = 2.961, P<0.05), 住院费用无显著改变(t = 1.443, P = 0.151)(表5).

2.4 胆肠吻合术组患者比较 行胆肠吻合术的患者, ERAS组与对照组相比, 术前禁饮食时间缩短(P<0.05), 胃肠减压管及导尿管留置率降低(P<0.05), 胃肠减压管留置时间缩短(t = 6.467, P<0.05), 导尿管留置时间缩短(t = 5.295, P<0.05), 腹腔引流管留置时间缩短(t = 2.718, P = 0.010), 术后T管造影时间提前(t = 1.993, P<0.05), 持续心电监护时间缩短(t = 3.653, P<0.05), 术后阿片类药物使用率降低(P<0.05), 术后下床活动时间提前(t = 7.112, P<0.05), 术后排气时间缩短(t = 2.912, P<0.05), 并发症发生率无显著改变(P = 0.365), 总住院时间缩短(t = 2.167, P<0.05), 术后住院时间无显著改变(t = 0.649, P = 0.520), 住院费用无显著改变(t = 1.175, P = 0.247)(表6).

3 讨论

加速康复外科理念及措施在结直肠手术、胃癌手术中已得到较广泛的应用, 且取得良好的临床效果. 李益萍等[18]对127例腹腔镜胃癌根治术的患者进行了前瞻性对照研究, 发现应用加速康复外科措施的患者比对照组患者胃管放置时间缩短、术后首次下床活动时间提前、术后疼痛评分减少、术后并发症减少及

同行评价
本文针对ERAS在胆道外科围手术期应用的临床研究进行探讨, 选题较新, 是本领域的热点问题, 有一定的临床意义和应用价值.

表 2 对照组与加康复组围手术期的处理措施

措施	对照组	ERAS组
术前宣教	常规住院宣教	针对住院、手术前后疼痛及营养等内容宣教
术前禁饮食情况	禁食≥8 h, 禁饮≥6 h	术前6–8 h口服匀浆膳400–600 mL, 术前2 h口服250–500 mL 10%葡萄糖或木糖醇
术前肠道准备	是	不作为常规
胃肠减压管及导尿管	常规放置	必要时麻醉后放置
术前30 min肌注阿托品和苯巴比妥钠	是	否
麻醉前预防性镇痛	否	麻醉前静脉注射帕瑞昔布
术中输液控制	不限制	术中控制性输液4–6 mL/(kg•h)
消毒液、冲洗液温度	室温	加温至37 ℃左右后应用
术中监测患者体温	否	测量患者核心体温, 及时调整室温及保温毯温度, 避免患者体温<36 ℃
腹腔引流管的使用	常规放置	必要时放置, 选择细口径导管
T管的使用	胆道探查后均放置	尝试一期缝合胆管, 必须使用时选择细口径
术后活动管理	下床活动时间视患者意愿而定	术后3 h后可取半卧位, 6 h后在护理人员陪同下床旁活动, 记录活动量, 逐步过渡到自主活动
术后胃肠减压管管理	排气后拔除	尽早拔除
术后饮食管理	排气后逐渐恢复饮食	术后3 h可饮水, 术后6 h可进食流质饮食, 逐步恢复饮食
导尿管留置时间	≥16 h	术后4–6 h
术后腹腔引流管管理	术后3–6 d或直至无液体引出后拔除	术后2–3 d行腹部超声检查, 如腹腔内无积液等情况, 早期拔除腹腔引流管
T管造影时间	术后7–10 d	术后3–5 d
术后镇痛措施	仅使用PCA镇痛	术后4 h进行疼痛评分, 多模式超前镇痛方案, 应用PCA联合帕瑞昔布或塞来昔布(选择性Cox–2抑制剂)镇痛, 优化术后镇痛措施
出院随访	出院后30 d随访, 观察患者恢复以及有无再入院、死亡等情况	电话随访7 d, 关注患者疼痛、饮食等情况, 出院后30 d随访, 观察患者恢复以及有无再入院、死亡等情况

ERAS: 加速康复外科.

术后住院时间缩短, 证实了加速康复外科措施有利于患者早日康复. Gustafsson等[19,20]对953例结肠癌患者进行了研究, 发现加速康复外科措施的有效执行率从<50%增长为≥70%时, 患者的术后并发症发生率从43.8%降低为33.7%, 中位住院天数由9.4 d下降为7.4 d, 再次手术率、再入院率及30 d内死亡率没有显著变化, 证实了加速康复外科的安全、有效. 进一步的长期随访发现ERAS有效执行率≥70%的患者术后5年癌症相关死亡率<42%, 表明ERAS措施不仅改善了患者的近期临床效果, 也改善了肿瘤患者的远期生存率.

本研究发现, 在胆道外科围手术期应用加速康复外科措施后患者术后并发症发生率下降了48.69%, 与对照组相比有明显差异. 进一步分析, 在腹腔镜胆囊切除、胆总管切开探查术及胆肠吻合术这3种胆道外科常见术式中, ERAS组并发症发生率下降分别了66.86%、61.11%、31.52%, 表明加速康复外科措施降低了术后并发症发生率, 增加了手术的安全性. 与对照组相比, ERAS组患者术前禁饮时间缩短了79.02%, 禁食时间缩短了48.06%, 术后阿片类药物使用率下降了78.63%, 术后开始下床活动时间提前了59.14%, 术后排气时间提前了14.04%, 总住院时间缩短了18.43%, 术后住院时间缩短了17.08%, 住院费用下降了3.08%. 在3个亚组的比较中, ERAS组的各项指标也均有下降或缩短. 患者的术后排气时间分别提前了16.88%、13.73%、14.62%, 总住院时间分别缩短了34.65%、19.09%、14.32%, 术后住院时间分别缩短了37.58%、19.12%、5.57%, 住院费用分别下降了8.41%、6.14%、8.66%. 以上结果表明应用加速康复外科理措施后, 减轻了患者术后疼痛、加快了胃肠功能恢复、促进

表 3　对照组与ERAS组患者住院情况比较

项目	对照组(*n* = 312)	ERAS组(下降率)[1](*n* = 304)	*t*或*t'*值	*P*值
总住院时间(d)	7.26 ± 4.70	5.92 ± 4.45(18.43%)	3.645	<0.05
术后住院时间(d)	5.14 ± 3.72	4.26 ± 3.64(17.08%)	2.961	<0.05
费用(元)	17922.63 ± 8937.18	17370.37 ± 8531.36(3.08%)	0.784	0.433
术前禁饮时间(h)	12.87 ± 3.61	2.70 ± 1.22(79.02%)	47.129	<0.05
术前禁食时间(h)	13.16 ± 3.49	6.84 ± 1.82(48.06%)	28.286	<0.05
胃肠减压管留置率	77/312	33/304(55.99%)	–	<0.05
导尿管留置率	77/312	17/304(77.35%)	–	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	37.27 ± 26.83	6.82 ± 1.13(79.03%)	9.940	<0.05
导尿管留置时间(h)	22.52 ± 10.63	7.06 ± 1.09(62.65%)	12.466	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	4.75 ± 2.09	3.39 ± 1.58(28.59%)	5.010	<0.05
术后T管造影时间(d)	8.27 ± 2.03	5.97 ± 1.31(28.62%)	8.539	<0.05
持续心电监护时间(h)	19.77 ± 6.89	4.58 ± 2.87(76.86%)	35.907	<0.05
术后阿片类药物使用率	24/312	5/304(78.63%)	–	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	30.49 ± 9.67	12.46 ± 9.17(59.14%)	23.756	<0.05
术后排气时间(h)	33.21 ± 8.54	28.55 ± 10.23(14.04%)	6.136	<0.05
并发症发生率	36/312	18/304(48.69%)	–	<0.05
肺部并发症	3	3	–	–
恶心、呕吐	25	9	–	–
切口并发症	8	6	–	–
血栓并发症	0	0	–	–
胆瘘	0	0	–	–
继发性胆管结石	0	0	–	–
出院后30 d内再入院	0/312	0/304	–	–
死亡率	0/312	0/304	–	–

[1]各指标ERAS组与对照组相比的下降率.

表 4　LC组患者住院情况比较

项目	对照组(*n* = 235)	ERAS组(下降率)(*n* = 209)	*t*或*t'*值	*P*值
总住院时间(d)	4.82 ± 0.85	3.15 ± 0.45(34.65%)	26.429	<0.05
术后住院时间(d)	3.25 ± 0.83	2.03 ± 0.44(37.58%)	19.691	<0.05
费用(元)	14059.28 ± 4060.95	12876.51 ± 2508.66(8.41%)	3.638	<0.05
术前禁饮时间(h)	13.50 ± 3.04	2.54 ± 1.16(81.15%)	51.249	<0.05
术前禁食时间(h)	13.59 ± 3.02	6.90 ± 1.96(49.21%)	28.000	<0.05
腹腔引流管使用率	16/235	4/209(71.91%)	–	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	2.86 ± 0.369	1.91 ± 0.241(33.39%)	4.829	<0.05
持续心电监护时间(h)	19.71 ± 5.75	3.85 ± 2.52(80.47%)	38.371	<0.05
术后阿片类药物使用率	11/235	2/209(79.56%)	–	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	27.28 ± 4.39	7.09 ± 2.39(74.00%)	61.080	<0.05
术后排气时间(h)	29.97 ± 4.11	24.92 ± 8.15(16.88%)	8.102	<0.05
并发症发生率	16/235	5/209(64.86%)	–	<0.05
肺部并发症	0	0	–	–
恶心、呕吐	16	5	–	–
切口并发症	0	0	–	–

了术后早期下床活动, 从而减少了术后并发症发生率、缩短了住院时间, 促进了患者尽早康复, 符合应用加速康复外科所预期的临床效果[21-23]. 但本研究发现患者的住院费用下降并

表 5　胆总管切开探查引流术组患者住院情况比较

项目	对照组(*n* = 56)	ERAS组(下降率)(*n* = 72)	*t*或*t'*值	*P*值
总住院天数(d)	13.57 ± 2.68	10.98 ± 1.71(19.09%)	6.302	<0.05
术后住院时间(d)	10.29 ± 2.60	8.32 ± 1.69(19.12%)	4.915	<0.05
费用(元)	26011.37 ± 6136.44	24413.73 ± 6272.41(6.14%)	1.443	0.151
术前禁饮时间(h)	10.89 ± 4.77	3.04 ± 1.17(72.09%)	12.031	<0.05
术前禁食时间(h)	11.36 ± 4.35	6.72 ± 1.19(40.80%)	7.744	<0.05
胃肠减压管留置率	56/56	27/72(62.50%)	–	<0.05
导尿管留置率	56/56	6/72(91.67%)	–	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	26.59 ± 8.65	6.78 ± 1.16(74.51%)	16.827	<0.05
导尿管留置时间(h)	19.95 ± 5.27	7.17 ± 1.33(64.06%)	5.877	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	4.29 ± 1.49	2.72 ± 0.45(36.43%)	7.549	<0.05
T管留置率	56/56	65/72(9.72%)	–	<0.05
术后T管造影时间(d)	8.50 ± 2.05	5.69 ± 1.29(33.04%)	8.845	<0.05
持续心电监护时间(h)	18.91 ± 4.56	5.28 ± 2.871.69(72.09%)	21.250	<0.05
术后阿片类药物使用率	9/56	2/72(82.71%)	–	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	38.14 ± 12.78	26.36 ± 4.53(30.89%)	6.583	<0.05
术后排气时间(h)	37.79 ± 3.54	32.60 ± 6.40(13.73%)	5.827	<0.05
并发症发生率	8/56	4/72(61.11%)	–	0.093
肺部并发症	1	1	–	–
恶心、呕吐	3	1	–	–
切口并发症	4	2	–	–

表 6　胆肠吻合术组患者住院情况比较

项目	对照组(*n* = 21)	ERAS组(下降率)(*n* = 23)	*t*或*t'*值	*P*值
总住院时间(d)	17.81 ± 4.21	15.26 ± 3.58(14.32%)	2.167	<0.05
术后住院时间(d)	12.52 ± 3.88	11.83 ± 3.24(5.57%)	0.649	0.520
费用(元)	39585.28 ± 9706.79	36157.87 ± 9631.87(8.66%)	1.175	0.247
术前禁饮时间(h)	11.10 ± 3.53	3.04 ± 1.67(72.54%)	9.521	<0.05
术前禁食时间(h)	13.19 ± 4.47	6.61 ± 2.15(49.90%)	6.135	<0.05
胃肠减压管留置率	21/21	6/23(73.91%)	–	<0.05
导尿管留置率	21/21	11/23(52.17%)	–	<0.05
胃肠减压管留置时间(h)	65.56 ± 36.84	12.50 ± 4.37(80.99%)	6.467	<0.05
导尿管留置时间(h)	29.38 ± 16.89	9.09 ± 3.48(69.06%)	5.295	<0.05
腹腔引流管留置时间(d)	7.24 ± 1.97	5.74 ± 1.69(20.70%)	2.718	<0.05
术后T管造影时间(d)	7.67 ± 1.88	6.74 ± 1.05(12.10%)	1.993	0.055
持续心电监护时间(h)	22.76 ± 16.81	9.00 ± 4.09(60.47%)	3.653	<0.05
术后阿片类药物使用率	6/21	1/23(84.78%)	–	<0.05
术后开始下床活动时间(h)	46.05 ± 15.50	17.74 ± 10.06(61.47%)	7.112	<0.05
术后排气时间(h)	57.24 ± 10.60	48.87 ± 8.42(14.62%)	2.912	<0.05
并发症发生率	12/21	9/23(31.52%)	–	0.365
肺部并发症	2	2	–	–
恶心、呕吐	6	3	–	–
切口并发症	4	4	–	–

不明显, 考虑为多模式超前镇痛花费升高、围手术期检查费用有所上升所致.

胆道外科手术有其特殊性, 我们根据加速康复外科基本理念, 借鉴结直肠手术、胃切除术等加速康复外科指南中的部分措施[24,25], 制定出一套符合胆道外科的加速康复策略, 并提

出“止住痛、管好吃、做好动”的ERAS核心理念. “止住痛”是指采用多模式超前镇痛, 为患者充分止痛. 术前口服塞来昔布或注射帕瑞昔布(选择性Cox-2抑制剂)预防性镇痛, 术后应用PCA联合选择性Cox-2抑制剂取得了较好的镇痛效果, 结果表明ERAS组术后阿片类药物使用率明显下降, 多数患者NRS评分均≤2分, 说明术后疼痛明显减轻. “管好吃”是指对患者的营养饮食采取更合理的管控. 对此我们采取了一系列措施: 对患者进行营养筛查, 及时发现存在营养不良的患者, 早期、合理予以营养支持: 术前不常规胃肠道准备, 术前6-8 h指导口服匀浆膳, 以改善患者应激[26,27]: 术后尽早恢复经口进食: 对术后需要肠内营养的患者, 早期、合理的予以肠内营养, 并适当添加免疫营养制剂, 以促进肠道功能、免疫功能恢复, 减少术后并发症[28-31]. “做好动”是指合理为患者制定术后早期下床活动的时间和活动量. 术后长期卧床会导致胰岛素抵抗、肌肉萎缩、肌肉强度下降、肺功能降低、血栓栓塞几率增高等危害[32], 因此, 我们在有效镇痛的基础上, 为患者制定个体化的活动指导, 术后早期即指导患者活动, 在护理人员陪同下床旁活动, 逐步增加活动量, 促进患者胃肠功能恢复, 减少了肌肉减少症及深静脉血栓等并发症的发生, 同时没有增加患者术后出血、跌倒、坠床等风险. 胆道手术引流管的管理有其特殊之处. 在T管的使用及选择上, 我们尝试一期缝合胆管, 减少留置T管, 必须使用时选择细口径T管, 术后3-5 d即行T管造影, 确定无胆瘘、结石残留及胆道狭窄等异常后, 及早夹闭T管, 减少了胆汁的流失. 腹腔引流管是影响患者活动、导致疼痛的重要原因, Alexander等[33]指出闭合性引流不能预防感染, 切口处放置引流管所致的感染率与留置时间呈正相关, 所以, 我们在术后2-3 d行床旁超声检查, 证实无明显液体残余后, 尽早拔除.

总之, 胆道手术围手术期应用加速康复外科措施是安全的, 且能减少术后并发症、促进胃肠道功能, 减少平均住院日. 但本研究为回顾性研究, 尚有一定局限性. 今后应进行前瞻性随机对照研究, 选择更多的指标, 如HLA-DR、CRP、IL-6、皮质醇等, 来评价加速康复外科措施对免疫功能、炎症反应的影响.

4 参考文献

1 Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 643-648 [PMID: 12409671 DOI: 10.1097/01.SLA.0000032942.79841.ED]

2 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]

3 黎介寿. 对fast-track surery(快速通道外科)内涵的认知. 中华医学杂志 2007; 87: 515-517

4 Steenhagen E. Enhanced Recovery After Surgery: It's Time to Change Practice! *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 18-29 [PMID: 26703956 DOI: 10.1177/0884533615622640]

5 Wang G, Jiang ZW, Xu J, Gong JF, Bao Y, Xie LF, Li JS. Fast-track rehabilitation program vs conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 671-676 [PMID: 21350719 DOI: 10.3748/wjg.v17.i5.671]

6 Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29: 434-440 [PMID: 20116145 DOI: 10.1016/j.clnu.2010.01.004]

7 Specht K, Kjaersgaard-Andersen P, Kehlet H, Wedderkopp N, Pedersen BD. High patient satisfaction in 445 patients who underwent fast-track hip or knee replacement. *Acta Orthop* 2015; 86: 702-707 [PMID: 26109124 DOI: 10.3109/17453674.2015.1063910]

8 de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 382-395 [PMID: 26613531 DOI: 10.1111/aogs.12831]

9 Abdikarim I, Cao XY, Li SZ, Zhao YQ, Taupyk Y, Wang Q. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13339-13344 [PMID: 26715818 DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13339]

10 Madani A, Fiore JF, Wang Y, Bejjani J, Sivakumaran L, Mata J, Watson D, Carli F, Mulder DS, Sirois C, Ferri LE, Feldman LS. An enhanced recovery pathway reduces duration of stay and complications after open pulmonary lobectomy. *Surgery* 2015; 158: 899-908; discussion 908-910 [PMID: 26189953 DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.046]

11 Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall RE, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg* 2014; 259: 413-431 [PMID: 24253135 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000349]

12 Zaouter C, Imbault J, Labrousse L, Abdelmoumen Y, Coiffic A, Colonna G, Jansens JL, Ouattara A. Association of Robotic Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass Graft Surgery Associated With a Preliminary Cardiac Enhanced Recovery After Surgery Program: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 1489-1497

[PMID: 26119408 DOI: 10.1053/j.jvca.2015.03.003]
13 Schatz C. Enhanced Recovery in a Minimally Invasive Thoracic Surgery Program. *AORN J* 2015; 102: 482-492 [PMID: 26514705 DOI: 10.1016/j.aorn.2015.09.006]
14 Pędziwiatr M, Pisarska M, Kisielewski M, Major P, Mydlowska A, Rubinkiewicz M, Winiarski M, Budzyński A. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol* 2016; 33: 56 [PMID: 27154634 DOI: 10.1007/s12032-]
15 Tiefenthal M, Asklid D, Hjern F, Matthiessen P, Gustafsson UO. Laparoscopic and open right-sided colonic resection in daily routine practice. A prospective multicentre study within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. *Colorectal Dis* 2016; 18: 187-194 [PMID: 26260304 DOI: 10.1111/codi.13082]
16 Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, Gerhards MF, van Wagensveld BA, van der Zaag ES, van Geloven AA, Sprangers MA, Cuesta MA, Bemelman WA. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011; 254: 868-875 [PMID: 21597360 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821fd1ce]
17 Pędziwiatr M, Kisialeuski M, Wierdak M, Stanek M, Natkaniec M, Matłok M, Major P, Małczak P, Budzyński A. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol - Compliance improves outcomes: A prospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 21: 75-81 [PMID: 26231994 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.087]
18 李益萍, 邱江锋, 曹晖. 加速康复外科在腹腔镜胃癌根治术围手术期中的应用. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 269-273
19 Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg* 2011; 146: 571-577 [PMID: 21242424 DOI: 10.1001/archsurg.2010.309]
20 Gustafsson UO, Oppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2016; 40: 1741-1747 [PMID: 26913728 DOI: 10.1007/s00268-016-3460-y]
21 余阳艳, 孙明伟, 蔡斌, 刘婕, 张薇, 江华, 曾俊. 加速康复外科对胃肠道恶性肿瘤术后病人临床结局的影响. 肠外与肠内营养 2013; 20: 199-204
22 Stone AB, Grant MC, Pio Roda C, Hobson D, Pawlik T, Wu CL, Wick EC. Implementation Costs of an Enhanced Recovery After Surgery Program in the United States: A Financial Model and Sensitivity Analysis Based on Experiences at a Quaternary Academic Medical Center. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 219-225 [PMID: 26774492 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.021]
23 陈少华, 陈鹏, 吴哲, 慕宁, 陈永标. 快速康复外科理论在胆道外科围手术期的应用. 福建医药杂志 2014; 36: 34-35
24 Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, MacFie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 783-800 [PMID: 23099039 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013]
25 Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, Carli F, Demartines N, Griffin SM, Lassen K. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209-1229 [PMID: 25047143 DOI: 10.1002/bjs.9582]
26 Bozzetti F, Mariani L. Perioperative nutritional support of patients undergoing pancreatic surgery in the age of ERAS. *Nutrition* 2014; 30: 1267-1271 [PMID: 24973198 DOI: 10.1016/j.nut.2014.03.002]
27 Mariette C. Role of the nutritional support in the ERAS programme. *J Visc Surg* 2015; 152 Suppl 1: S18-S20 [PMID: 26315575 DOI: 10.1016/S1878-7886(15)30006-0]
28 管清海, 张长习, 陈强谱. 免疫营养制剂的临床应用. 临床药物治疗杂志 2013; 11: 32-36
29 陈强谱, 黄絮. 临床肠内营养的研究进展手术、创伤后的早期肠内营养. 山东医药 2008; 53: 104
30 Yang D, He W, Zhang S, Chen H, Zhang C, He Y. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and immunity after elective surgery for colorectal carcinoma: randomized controlled clinical trial. *World J Surg* 2012; 36: 1874-1880 [PMID: 22526050 DOI: 10.1007/s00268-012-1606-0]
31 陈强谱, 管清海, 张帆, 林旭涛, 黄絮, 张兴元. 梗阻性黄疸术后早期肠内营养对全身炎症反应综合征的影响. 中华普通外科学文献 2009; 3: 392-396
32 Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care* 2009; 13: 216 [PMID: 19664166 DOI: 10.1186/cc7885]
33 Alexander JW, Edwards M, Solomkin J. Reply to letter: "Updated recommendations for control of surgical site infections". *Ann Surg* 2015; 261: e65-e66 [PMID: 25371128 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821175f8]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3705

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3705-3711
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡

刘 梅, 李树杰, 李 阳, 解瑞金, 汲书生

刘梅, 李阳, 解瑞金, 汲书生, 山东省济宁市第一人民医院消化内科 山东省济宁市 272100

李树杰, 山东省济宁市第一人民医院风湿免疫科 山东省济宁市 272100

刘梅, 主治医师, 主要从事肝纤维化及肝炎方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由刘梅与李树杰设计; 细胞培养、指标检测由刘梅、李阳及李树杰完成; 数据分析由刘梅与解瑞金完成, 论文写作由刘梅、汲书生及李树杰完成.

通讯作者: 李树杰, 主治医师, 272100, 山东省济宁市健康路6号, 济宁市第一人民医院风湿免疫科. liumei_lsj@163.com

收稿日期: 2016-07-09
修回日期: 2016-07-26
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-08

Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential

Mei Liu, Shu-Jie Li, Yang Li, Rui-Jin Xie, Shu-Sheng Ji

Mei Liu, Yang Li, Rui-Jin Xie, Shu-Sheng Ji, Department of Gastroenterology, Ji'ning First People's Hospital, Ji'ning 272100, Shandong Province, China

Shu-Jie Li, Department of Rheumatology, Ji'ning First People's Hospital, Ji'ning 272100, Shandong Province, China

Correspondence to: Shu-Jie Li, Attending Physician, Department of Rheumatology, Ji'ning First People's Hospital, 6 Jiankang Road, Ji'ning 272100, Shandong Province, China. liumei_lsj@163.com

Received: 2016-07-09
Revised: 2016-07-26
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the influence of ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced oxidative stress on apoptosis in human hepatic stellate cells (HSCs) and hepatocytes and investigate the role for Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential in this process.

METHODS

Human hepatic stellate cell line LX-2 and Chang liver cells were used. Fe-NTA of different concentrations was used to induce oxidative stress, and superodide dismutase (SOD) and methane dicarboxylic aldehyde (MDA) were then measured. After the two types of cells were treated with Fe-NTA, the apoptosis rates were determined by Annexin V-FITC + PI double staining. The change in the activity of intracellular Caspase-3 was detected by colorimetry and the change of mitochondrial membrane potential was detected by JC-1 staining. Real-time PCR was applied to evaluate the mRNA expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 and apoptosis gene Bax, and Western bolt was used to detect the protein expression of Bcl-2 and Bax.

RESULTS

For both human HSCs and hepatocytes, the

背景资料
在各种不同病因导致的慢性肝病中, 肝纤维化是病情发展的必经之路, 想要避免肝病进展为肝硬化甚至肝癌, 必须在肝纤维化阶段就采取有效的治疗, 但是目前对肝纤维化仍没有十分有效的治疗手段.

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

研发前沿
肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化发病机制中的重要细胞, 肝纤维化的治疗有以下3个研究方面: 抑制HSC的增殖、抑制HSC的激活、诱导活化的HSC凋亡.

oxidative stress generated by iron load gave rise to a decrease in SOD level and an increase in MDA level, which, compared with the control group, were statistically significant. The oxidative stress induced by Fe-NTA could not initiate apoptosis of HSCs and also failed to decrease the mitochondrial membrane potential of HSCs. However, the activity of intracellular Caspase 3 was reduced, the mRNA and protein expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 elevated, and the mRNA and protein expression of apoptotic gene Bax declined. In contrast, the oxidative stress induced by Fe-NTA increased the apoptosis rate of hepatocytes, with Caspase 3 activity gradually rising and mitochondrial membrane potential decreasing. The mRNA and protein expression of anti-apoptotic gene Bcl-2 declined and the mRNA and protein expression of apoptotic gene Bax rose.

CONCLUSION
Fe-NTA-induced oxidative stress can exert an impact on apoptosis in human HSCs and hepatocytes by regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential. Specifically, to inhibit apoptosis of HSCs, Fe-NTA-induced oxidative stress up-regulates Bcl-2 expression, down-regulates Bax expression, maintains mitochondrial membrane potential and reduces the activity of Caspase 3. However, Fe-NTA-induced oxidative stress has an opposite effect on hepatocytes, which initiates apoptosis of hepatocytes.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Fe-NTA-induced oxidative stress; Hepatic stellate cells; Mitochondrial membrane potential; Apoptosis

Liu M, Li SJ, Li Y, Xie RJ, Ji SS. Ferric nitrilotriacetate-induced oxidative stress influences apoptosis in human hepatic stellate cells and hepatocytes through regulating Bcl-2 family proteins and mitochondrial membrane potential. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3705-3711 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3705.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3705

摘要

目的
研究Fe-NTA诱导的氧应激对人肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)和人肝细胞凋亡的影响, 并明确其机制与Bcl-2家族蛋白及细胞线粒体膜电位变化的关系.

方法
采用人肝星状细胞株及人肝细胞株张氏肝, 取不同浓度的次氮基三乙酸铁(Fe-NTA)处理产生氧应激, 测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA); 用Annexin V-FITC+PI双染色法测定Fe-NTA作用后两种细胞的凋亡率; 用比色法检测细胞内Caspase 3活性的改变; 用阳离子荧光染料JC-1染色, 检测细胞内线粒体膜电位的改变; 用RT-PCR检测抗凋亡基因*Bcl-2*和凋亡基因*Bax*的mRNA表达情况; 用免疫印迹技术检测Bcl-2和Bax的蛋白表达情况.

结果
铁负载产生氧应激后, 两种细胞中SOD水平均下降, MDA含量均升高, 与对照组比较有显著差异; Fe-NTa诱导的氧应激不能使HSC发生凋亡, 亦未能使HSC线粒体膜电位下降, 反而使细胞内Caspase 3活性逐渐降低, 抗凋亡基因*Bcl-2*的mRNA与蛋白表达水平升高, Bax的mRNA与蛋白表达水平降低; Fe-NTa诱导的氧应激使肝细胞发生凋亡增多, 肝细胞内Caspase 3活性逐渐升高, 同时线粒体膜电位下降, 抗凋亡基因*Bcl-2*的mRNA与蛋白表达水平降低; Bax的mRNA与蛋白表达水平升高.

结论
Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡, 通过上调Bcl-2表达及下调Bax表达、维持线粒体膜电位不致崩溃、降低Caspase 3活性而抑制肝星状细胞的凋亡, 而对人肝细胞起到相反的作用, 诱导肝细胞凋亡.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 氧应激; 肝星状细胞; 线粒体膜电位; 凋亡

核心提要: 诱导肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)发生凋亡是肝纤维化治疗的重要方法之一. 本文研究作为肝纤维化的重要发病机制之一的氧应激, 对肝纤维化发生发展的重要细胞-HSC凋亡的影响, 并明确其作用机制.

刘梅, 李树杰, 李阳, 解瑞金, 汲书生. Fe-NTA诱导的氧应激通过调节Bcl-2家族蛋白及线粒体膜电位影响人肝星状细胞和肝细胞的凋亡. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3705-3711

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3705.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3705

0 引言

肝纤维化发病机制的研究中, 不同病因包括病毒、酒精、肥胖、糖尿病、药物及其他代谢异常等引起的肝纤维化都可以通过增加氧应激作为发病的基础机制, 使反应性氧化物(reactive oxygen species, ROS)形成增多和脂肪酸氧化障碍, 导致肝细胞脂肪贮积及肝纤维化的发生[1]. 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是形成肝纤维化的主要因素[2], 活化的HSC转化为肌纤维母细胞样细胞表型, 产生大量胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 同时通过各种途径阻碍ECM的降解, 加重肝纤维化的程度[3]. 氧应激可引起HSC活化, 进而出现ECM的合成和分泌增加、降解减少. 线粒体是氧应激和ROS产生的最大来源, 也是ROS作用的首要靶点.

目前肝纤维化尚无十分有效的治疗手段, 通过诱导细胞凋亡使HSC减少是治疗的策略之一[4]. 但是氧应激及脂质过氧化对HSC的凋亡起到何种作用及其内在机制尚不清楚. 目前在临床上保肝药物中, 抗氧化剂的使用较为普遍, 但抗氧化剂对细胞凋亡方面是否有作用尚未见相关报道. 本文在细胞水平研究Fe-NTa诱导的氧应激对人HSC凋亡的影响, 同时以人肝细胞为对照, 明确其作用机制是否与线粒体膜电位的变化及调节Bcl-2家族有关, 为抗氧化剂在治疗肝纤维化和保护肝细胞等方面有更广泛的应用提供新的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝星状细胞株LX-2细胞, 由美国Freidman教授提供, 其表型为活化的HSC; 人肝细胞株张氏肝由中科院上海生命科学研究所细胞资源中心提供; 高糖DMEM培养液购自美国GIBCOL公司; BRL PRMI 1640培养基购自美国Gibco公司; 胎牛血清购自美国Hyclone公司; 小牛血清购自北京鼎国生物技术有限公司; 胰蛋白酶购自美国SIGMA公司; 细胞上清液丙二醛检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 细胞裂解液超氧化物歧化酶检测试剂盒-WST购自日本株式会社同仁化学研究所; MitoCapture™线粒体凋亡检测试剂盒购自美国BioVision公司; Annexin V-FITC+PI凋亡检测试剂盒购自北京宝赛生物技术有限公司; Caspase 3/CPP32比色测定试剂盒购自美国BioVision公司; TRIzol总RNA抽提液购自Invitrogen公司; Oligo dT 18、10 mmol/L dNTP购自Takara公司; M-MLV逆转录酶、RNasin购自美国Promega公司; SYBR Green Realtime PCR试剂盒购自日本东洋纺生物科技有限公司; Bcl-2小鼠抗人、Bax兔抗人单克隆抗体购自Santa Cruz公司; Fe-NTa溶液用0.1 mol/L的$FeNO_3$(Sigma公司)和Na_2NAC(Fluka公司)两种母液混合配制而成, $NaHCO_3$调节pH至7.4, 0.22 μmol/L的微孔滤器过滤, 现配现用.

1.2 方法

1.2.1 药物干预: 取处于对数生长期的肝星状细胞株LX-2细胞和肝细胞株张氏肝细胞, 经胰蛋白酶消化后, 用含10%胎牛血清的高糖DMEM培养液和含10%小牛血清的1640培养液调至调终浓度为2.5×10^5/mL的单细胞悬液接种于25 cm^2的细胞培养瓶中(检测MDA含量用24孔细胞培养板), 置于37 ℃、50 mL/L CO_2培养箱中培养过夜. 24 h后细胞贴壁良好, 换用含0.2%胎牛血清和小牛血清的高糖DMEM培养, 使其生长同步化. 再培养24 h后更换培养液并加入不同浓度的Fe-NTa产生氧应激, 取低、中、高3个浓度, 分别为0.5、1.0、1.5 mmol/L, 同时设空白对照组, 培养24 h后进行以下实验.

1.2.2 氧应激指标的测定: (1)检测细胞裂解液中SOD活性: 用刮刀刮下细胞, 冻溶法破碎细胞膜, 制成样品溶液, 用试剂盒检测细胞裂解液中的SOD活性. 本实验重复3次; (2)检测细胞上清液中MDA含量: 细胞接种于24孔细胞培养板, 药物干预24 h后检测细胞上清液中MDA含量. 本实验重复3次.

1.2.3 细胞凋亡的检测: 消化细胞移入试管中, 在4 ℃ 500 *g*离心10 min沉淀细胞, 弃上清后用冷的PBS洗涤2次. 将收集的细胞重悬于200 μL结合缓冲液中, 加入10 μL Annexin V-FITC和5 μL PI, 轻轻混匀后避光室温反应15 min. 反应结束后再加入200 μL结合缓冲液, 流式细胞仪上样检测. 本实验重复3次.

1.2.4 Caspase 3活性的检测: 制成单细胞悬液, 取适量细胞500 *g*离心10 min, 弃掉上清液. 用50 μL冷的细胞裂解缓冲液重悬细胞, 并置于

相关报道
有相关研究表明, 一些临床应用多年的老药, 如黄连素、维生素D、还原性谷胱甘肽等可通过不同的途径和机制影响HSC, 产生抑制肝纤维化的作用.

创新盘点

氧应激是肝纤维化的重要发病机制之一, 可激活HSC, 促进纤维化的发生, 但氧应激对HSC凋亡的影响和机制却鲜有报道. 本研究建立氧应激模型, 着重研究氧应激与人HSC凋亡之间的关系, 并旨在阐明其内在机制.

表 1 定量PCR引物序列

基因	正向引物 (5'->3')	反向引物 (3'->5')	GenBank Number
Bcl-2	GGGAGAACAGGGTACGATAA	GCTGGGAGGAGAAGATGC	NM_000657
Bax	CGCTCACCATCTGGAAGAA	TGTCCCGAAGGAGGTTTATT	NM_138764
β-actin	CTGGCACCCAGCACAATG	GGACAGCGAGGCCAGGAT	BC016045

冰上孵育30 min, 每5 min振荡1次. 10000 *g*离心1 min, 将上清液转移至新试管中并置于冰上. 加50 μL细胞裂解缓冲液稀释蛋白, 再加50 μL 2X反应缓冲液, 最后加底物DEVD-pNA, 使其终浓度为200 mol/L, 置于37 ℃反应2 h. 用酶联免疫检测仪测量样品在405 nm的吸光度. 各测定*A*值减去背景的*A*值, 再除以空白对照的*A*值, 即得到各加药组相对于空白对照组Caspase 3活性升高或降低的倍数.

1.2.5 线粒体膜电位检测: 制成单细胞悬液, 取适量细胞500 *g*离心10 min, 弃掉上清液. 用1 mL稀释为1‰的MitoCapture溶液使细胞重悬, 在37 ℃、50 mL/L CO_2的孵育箱中孵育15-20 min. 500 *g*离心10 min沉淀细胞并弃上清, 用1 mL预热的孵育液重悬细胞, 立即用流式细胞仪检测细胞线粒体膜电位. 本实验重复3次.

1.2.6 实时荧光定量PCR检测Bcl-2和Bax mRNA表达: 抽提细胞总RNA并用紫外分光光度仪检测RNA纯度和浓度, RNA $A_{260/280}$>1.8. 根据GenBank中的基因序列, 采用Primer 5.0引物设计软件设计Bcl-2和Bax的PCR扩增引物(表1), 由上海生工生物工程技术服务有限公司合成. 将得到的RNA逆转录为cDNA, 再以cDNA为模板进行PCR扩增. 根据SYBR Green Realtime PCR试剂盒说明书, 扩增条件为95 ℃ 60 s, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 60 s, 共40个循环. 结果处理采用相对定量法即以β-actin作为内参照, 同时以对照组作为基准, 用药物干预组目的基因表达量与对照组的比值来表示.

1.2.7 Western bolt检测蛋白水平表达: 抽提细胞总蛋白, 并取少量在分光光度计上测定蛋白浓度, 其余准备Western bolt分析. 取蛋白质等量样品与等体积2×加样缓冲液混合, 煮沸变性5 min, 10%浓度的SDS-PAGE 120 V电泳45 min及160 V电泳80 min, 0.65 mA/cm^{2}膜面积的电流强度转移至硝酸纤维素滤膜上. 加封闭液4 ℃过夜封闭, 弃去封闭液后加一抗(各抗体应用浓度: Bcl-2为1∶3000, Bax为1∶3000, GAPDH为1∶10000, 一抗稀释液为TTBS+5%BSA)室温下孵育2 h. TTBS振荡洗膜3次, 每次15 min. 与辣根过氧化物酶标记的二抗(二抗稀释浓度为1∶5000, 二抗稀释液为TTBS+50 mL/L BSA)室温孵育1 h. TTBS振荡洗膜3次, 每次15 min, 再用TBS漂洗1次. 硝酸纤维素膜与配好的ECL试剂反应5 min, 胶片曝光, 显影[5].

统计学处理 所有数据用SAS6.12统计软件进行统计, 数据以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 氧应激指标SOD和MDA检测 Fe-NTa干预后使LX-2和张氏肝的SOD活力均较其对照组明显降低, LX-2对照组为0.616 U/mL±0.024 U/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高SOD活力依次为0.487 U/mL±0.016 U/mL, 0.401 U/mL±0.012 U/mL, 0.343 U/mL±0.008 U/mL(与对照组比较*P*<0.05); 张氏肝对照组为0.525 U/mL±0.012 U/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高SOD活力依次为0.346 U/mL±0.015 U/mL, 0.273 U/mL±0.013 U/mL, 0.198 U/mL±0.006 U/mL(与对照组比较*P*<0.05). MDA含量均较对照组明显升高, LX-2对照组为3.648 nmol/mL±0.196 nmol/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高MDA含量依次为5.409 nmol/mL±0.196 nmol/mL, 9.277 nmol/mL±0.303 nmol/mL, 11.406 nmol/mL±0.766 nmol/mL(与对照组比较*P*<0.05); 张氏肝对照组为1.864 nmol/mL±0.197 nmol/mL, Fe-NTa干预组浓度由低到高MDA含量依次为3.374 nmol/mL±0.142 nmol/mL, 6.271 nmol/mL±0.239 nmol/mL, 9.624 nmol/mL±0.197 nmol/mL(与对照组比较*P*<0.05).

2.2 氧应激对两种细胞凋亡的影响 Fe-NTa干预肝细胞后可诱导其凋亡明显增多, 凋亡细胞占全部细胞的百分比在对照组为8.333%±

1.050%, Fe-NTa干预组浓度由低到高凋亡细胞百分数依次20.600%±0.800%, 47.400%±0.702%, 65.400%±0.900%, 各干预组与对照组比较均有统计学意义(P<0.05). Fe-NTa干预LX-2后不能诱导其发生早晚期凋亡及死亡. 正常细胞占全部细胞的百分比在各干预组与对照组比较无统计学意义(P>0.05).

2.3 氧应激对两种细胞Caspase 3活性的影响 结果发现Fe-NTa诱导的氧应激使LX-2细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显下降, 且随Fe-NTa剂量的增加而下降的越明显, 呈现一定的剂量依赖性. 1.5 mmol/L的Fe-NTa使Caspase 3活性降到最低, 为对照组的0.588倍(与对照组比较P<0.05). 对比而言, 肝细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显升高, 且随Fe-NTa剂量的增加而升高的越明显, 呈现一定的剂量依赖性. 在所选的加样量中, 1.5 mmol/L的Fe-NTa使Caspase 3活性升到最高, 为对照组的3.28倍(与对照组比较P<0.05).

2.4 氧应激对线粒体膜电位的影响 正常电位的线粒体会吸收荧光染料JC-1, 使其聚集在线粒体内部呈现红色点状荧光, 如线粒体膜电位下降, 则JC-1染料分散在电位较低的细胞质和被破坏的线粒体中, 呈绿色荧光. 用流式细胞仪的FITC通道和PI通道分别可区分发出绿色荧光和红色荧光的细胞. 本研究发现, Fe-NTa干预肝细胞后可引起肝细胞线粒体膜电位下降, 并随着Fe-NTa浓度的增加, 发生线粒体膜电位下降的肝细胞数也增加, 呈现一定的量效关系. 发出绿色荧光的细胞数(即发生线粒体膜电位下降的细胞)占细胞总数的比例分别为10.100%±1.808%、11.430%±1.222%、40.030%±3.233%、73.33%±3.073%, 中、高加药组与对照组比较有显著差异(P<0.05). Fe-NTa干预后未能引起LX-2的线粒体膜电位下降, 各干预组与对照组比较无统计学意义(P>0.05).

2.5 氧应激影响抗凋亡基因*Bcl-2*和凋亡基因*Bax*的表达 实时荧光定量PCR结果发现Fe-NTa诱导的氧应激可升高LX-2抗凋亡基因*Bcl-2* mRNA表达的水平, 降低凋亡基因*Bax* mRNA表达的水平; Western blot检测蛋白表达水平, 发现Bcl-2蛋白表达升高, Bcl-2与GAPDH灰度值的比值分别为0.350±0.014、0.529±0.010、0.660±0.011、0.826±0.007, Bax蛋白表达降低, Bax与GAPDH灰度值的比值分别为1.145±0.027、0.892±0.025、0.967±0.017、0.729±0.017(与对照组比较P<0.05). 相对而言, Fe-NTa诱导的氧应激可降低肝细胞抗凋亡基因*Bcl-2* mRNA表达的水平, 升高凋亡基因*Bax* mRNA表达的水平; Western blot检测蛋白表达水平, 发现Bcl-2蛋白表达降低, Bcl-2与GAPDH灰度值的比值分别为0.547±0.024、0.325±0.007、0.094±0.002、0.025±0.003, Bax蛋白表达升高, Bax与GAPDH灰度值的比值分别为1.222±0.017、1.467±0.007、2.090±0.064、1.634±0.012(与对照组比较P<0.05).

■应用要点

氧应激对人HSC存在抗凋亡作用, 机制是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白、维持线粒体膜电位和降低Caspase 3活性. 由此, 本文作者推测具有抗氧化作用的药物可能通过调节这一通路来达到诱导HSC凋亡, 从而达到治疗肝纤维化的目的.

3 讨论

最近的研究表明肝纤维化和肝硬化是一个可逆的过程[6]. 减少炎症因子和诱导活化的HSC发生凋亡可减轻肝纤维化[4]. 在肝损伤修复的动物模型中也发现了HSC的凋亡, 由激活的HSC分泌的金属蛋白酶组织抑制剂的表达减少, 解除了对胶原酶活性的抑制使胶原降解增加, 再加上HSC的减少使细胞外基质的分泌减少, 两个原因使细胞外基质降解[7,8]. 因此, 抑制HSC活化和增殖、诱导激活的HSC发生凋亡对治疗和预防肝纤维化是重要的[9]. 最近有研究证明fas配体[10]、内质网应激[11]、肿瘤坏死因子相关性凋亡配体[12]、激活的库普弗细胞[13]等都可引起大鼠HSC发生凋亡. 由慢性肝病引起的人类肝纤维化发生逆转也有少数报道[14]. 但是作为脂肪肝和肝纤维化最重要的发病机制之一, 氧应激对HSC凋亡的影响及作用机制尚不甚清楚. 同时, 在正常情况下肝细胞增殖与凋亡维持在动态平衡, 而在病理情况下, 细胞增殖凋亡平衡破坏, 过度凋亡使肝细胞数量减少, 肝脏缩小. 在急性、慢性、病毒性肝炎及肝硬化的研究中也提示肝细胞凋亡导致肝细胞的数目减少是肝脏体积缩小的原因之一[15]. 因此我们建立Fe-NTa诱导的氧应激模型, 着重研究氧应激与人肝星状细胞和肝细胞凋亡之间的关系, 并旨在阐明其内在机制.

我们采用铁负载的方法建立氧应激模型, 用Fe-NTa干预细胞[16], 检测SOD和MDA. 通过研究发现所选浓度的Fe-NTa干预细胞后使两种细胞的SOD活力较对照组明显降低, 而MDA含量较对照组明显升高, 并且随药物浓度的增加其变化愈加显著, 呈现出明显的剂量

名词解释
线粒体膜电位: 线粒体在呼吸氧化过程中, 将所产生的能量贮存于线粒体内膜, 形成质子及其他粒子浓度的不对称分布而形成线粒体膜电位. 线粒体膜电位下降被认为是细胞凋亡级联反应过程中早期发生的事件, 线粒体膜电位一旦崩溃则细胞的凋亡将不可逆转.

依赖性. 这表明我们采用Fe-NTa与两种细胞在体外共同培养引起铁超载, 是较为理想的细胞氧应激模型. 氧应激在细胞凋亡中的作用是复杂的, 可通过不同的途径与凋亡的发生有关. 另外, 在某些环境下氧应激有抗凋亡的作用, 可能与ROS抑制Caspase的活性或抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)激活以及Bcl-2的表达增多有关. 可见, 氧应激在细胞凋亡中的作用是有两面性的[17,18]. 我们的研究发现所选浓度的Fe-NTa不能诱导HSC发生早晚期凋亡及死亡, 但却可以诱导肝细胞发生凋亡. Novo等[19]的研究也发现氧应激不能使完全活化的人星状细胞发生凋亡, 得出与本研究相类似的结果. 至于氧应激对细胞凋亡的影响为何会得出互相矛盾的结果, 是否与细胞种类的不同或氧应激的程度轻重存在某种关联有待于更深入的研究[20].

线粒体是氧应激作用的主要靶点. 线粒体不但是真核细胞生存不可缺少的细胞器, 他在细胞死亡途径中也起到重要作用[21]. 在依赖线粒体的凋亡途径中线粒体的膜电位在凋亡早期就会发生明显下降, 释放出线粒体内的细胞色素c, 与Caspase 9共同作用后进一步激活Caspase 3, 导致凋亡的发生. 线粒体的膜电位一旦崩溃则细胞的凋亡将不可逆转[22]. 我们发现各浓度组Fe-NTa干预LX-2后均未能引起HSC的线粒体膜电位下降, 包括对照组在内的各组发生线粒体膜电位下降的细胞数都很少, 不到细胞总数的2%. 这表明氧应激抑制了HSC线粒体膜电位下降这一凋亡早期事件. 同时发现氧应激使HSC细胞内Caspase 3活性与对照组比较明显下降, 且随Fe-NTa剂量的增加而下降的越明显, 呈现一定的剂量依赖性. 这表明氧应激抑制了HSC中凋亡效应酶Caspase 3的活性. 氧应激使HSC并未发生线粒体膜电位的下降, 也没有发生Caspase 3活性的增加, 反而氧应激使Caspase 3的活性呈下降趋势, 由此我们认为氧应激对于HSC有抗凋亡作用, 并且推测此抗凋亡作用是通过维持HSC的线粒体膜电位产生的. 相反, Fe-NTa诱导产生的氧应激可使人肝细胞线粒体膜电位下降、Caspase 3活性增加, 从而凋亡增多.

为了解氧应激对细胞凋亡影响的上游事件, 我们进一步检测Bcl-2家族蛋白表达情况的变化. Bcl-2家族的凋亡蛋白由抑制凋亡蛋白和促进凋亡蛋白两类蛋白质所组成, 其中Bcl-2主要分布在线粒体膜与细胞质中, 阻止细胞凋亡一切早期征象的发生, 包括ΔΨm下降, Caspase蛋白激活等; 而Bax则分布于细胞质中, 具有促进细胞凋亡的作用[23]. 有人发现*Bcl-2*基因沉默的细胞对TNF诱导的凋亡敏感性增加, 在丙肝导致的肝硬化患者的肝星状细胞中发现Bcl-2显著表达[19], 这表明Bcl-2是调节线粒体途径凋亡的主要抗凋亡蛋白. 本研究发现Fe-NTa诱导的氧应激可升高HSC中Bcl-2 mRNA表达和蛋白表达水平, 同时降低凋亡基因*Bax*的mRNA表达和蛋白表达, 而对人肝细胞起到相反的影响. 因此认为, 氧应激维持HSC正常的线粒体膜电位但却使肝细胞线粒体膜电位下降是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白起作用的.

由此我们证明了Fe-NTa诱导的氧应激对人HSC存在抗凋亡作用的同时可促使人肝细胞凋亡增加, 并且其内在机制是通过调节线粒体凋亡途径的Bcl-2家族蛋白来阻止人肝星状细胞凋亡征象的发生, 包括维持HSC线粒体膜电位和降低Caspase 3活性, 同时通过下调Bcl-2表达上调Bax表达、诱使线粒体膜电位下降、升高Caspase 3活性来促使人肝细胞凋亡增加. 由此, 我们推测抗氧化剂类药物可能具有通过调节Bcl-2家族蛋白和影响细胞的线粒体膜电位的途径来达到诱导肝星状细胞凋亡增加, 保护肝细胞凋亡减少的作用, 从而达到治疗肝纤维化的目的, 为我们下一步的研究奠定了理论基础, 并为临床上更好的治疗肝纤维化提供了理论依据.

4 参考文献

1 Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, Lesmana LA, Leung N, Tozun N, Hamid S, Jafri W, Maruyama H, Bedossa P, Pinzani M, Chawla Y, Esmat G, Doss W, Elzanaty T, Sakhuja P, Nasr AM, Omar A, Wai CT, Abdallah A, Salama M, Hamed A, Yousry A, Waked I, Elsahar M, Fateen A, Mogawer S, Hamdy H, Elwakil R. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 323-333 [PMID: 19669358 DOI: 10.1007/s12072-008-9114-x]

2 Kukla M. Angiogenesis: a phenomenon which aggravates chronic liver disease progression. *Hepatol Int* 2013; 7: 4-12 [PMID: 26201617 DOI: 10.1007/s12072-012-9391-2]

3 Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 425-456

[PMID: 21073339 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246]
4 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 Suppl 3: S84-S87 [PMID: 16958681 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04584.x]
5 Wang SY, Tseng CP, Tsai KC, Lin CF, Wen CY, Tsay HS, Sakamoto N, Tseng CH, Cheng JC. Bioactivity-guided screening identifies pheophytin a as a potent anti-hepatitis C virus compound from Lonicera hypoglauca Miq. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385: 230-235 [PMID: 19450556 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.043]
6 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88 [PMID: 16447275 DOI: 10.1002/hep.20974]
7 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; 48: 548-557 [PMID: 11247901]
8 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 11069-11076 [PMID: 11796725 DOI: 10.1074/jbc.M111490200]
9 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
10 Cariers A, Reinehr R, Fischer R, Warskulat U, Häussinger D. c-Jun-N-terminal kinase dependent membrane targeting of CD95 in rat hepatic stellate cells. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 179-186 [PMID: 12297723]
11 De Minicis S, Candelaresi C, Agostinelli L, Taffetani S, Saccomanno S, Rychlicki C, Trozzi L, Marzioni M, Benedetti A, Svegliati-Baroni G. Endoplasmic Reticulum stress induces hepatic stellate cell apoptosis and contributes to fibrosis resolution. *Liver Int* 2012; 32: 1574-1584 [PMID: 22938186 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02860.x]
12 Taimr P, Higuchi H, Kocova E, Rippe RA, Friedman S, Gores GJ. Activated stellate cells express the TRAIL receptor-2/death receptor-5 and undergo TRAIL-mediated apoptosis. *Hepatology* 2003; 37: 87-95 [PMID: 12500193 DOI: 10.1053/jhep.2003.50002]
13 Fischer R, Cariers A, Reinehr R, Häussinger D. Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells. *Gastroenterology* 2002; 123: 845-861 [PMID: 12198711]
14 Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004; 40: 860-867 [PMID: 15094237 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.007]
15 Alarifi S, Ali D, Al-Doaiss AA, Ali BA, Ahmed M, Al-Khedhairy AA. Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *Int J Nanomedicine* 2013; 8: 3937-3943 [PMID: 24143098 DOI: 10.2147/IJN.S47174]
16 Ye SF, Hou ZQ, Zhang QQ. Protective effects of Phellinus linteus extract against iron overload-mediated oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Phytother Res* 2007; 21: 948-953 [PMID: 17602436 DOI: 10.1002/ptr.2182]
17 Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69 [PMID: 11296697]
18 Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84 [PMID: 16978905 DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001]
19 Novo E, Marra F, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Monitillo L, Cannito S, Petrai I, Mazzocca A, Bonacchi A, De Franco RS, Colombatto S, Autelli R, Pinzani M, Parola M. Overexpression of Bcl-2 by activated human hepatic stellate cells: resistance to apoptosis as a mechanism of progressive hepatic fibrogenesis in humans. *Gut* 2006; 55: 1174-1182 [PMID: 16423888 DOI: 10.1136/gut.2005.082701]
20 Lin HJ, Tseng CP, Lin CF, Liao MH, Chen CM, Kao ST, Cheng JC. A Chinese Herbal Decoction, Modified Yi Guan Jian, Induces Apoptosis in Hepatic Stellate Cells through an ROS-Mediated Mitochondrial/Caspase Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 459531 [PMID: 20976079 DOI: 10.1155/2011/459531]
21 Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 143-183 [PMID: 17029566 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105122]
22 Halestrap AP, Doran E, Gillespie JP, O'Toole A. Mitochondria and cell death. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 170-177 [PMID: 10816121]
23 Volkmann N, Marassi FM, Newmeyer DD, Hanein D. The rheostat in the membrane: BCL-2 family proteins and apoptosis. *Cell Death Differ* 2014; 21: 206-215 [PMID: 24162659 DOI: 10.1038/cdd.2013.153]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

同行评价

本文立意较新颖, 有一定的学术意义, 实验设计比较科学、精密, 结论较可靠, 讨论较深入, 有一定的学术价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3712

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3712-3716
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎

背景资料
脓毒症时凝血系统的活化, 可促进炎症反应的加重; 炎症也可引起凝血系统活化, 引起凝血功能紊乱, 二者相互影响, 共同促进脓毒症的进一步加重, 抑制凝血系统的活化及炎症反应, 有助于改善脏器功能, 改善脓毒症患者的预后. 研究显示血必净可通过保护血管内皮细胞、扩张小动脉、抑制血小板聚集, 继而增加胰腺循环血量, 改善胰腺微循环, 减轻胰腺炎症反应.

邵中一, 苏赛赛, 宁波鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315016

鲍丽莎, 宁波鄞州人民医院重症医学科 浙江省宁波市 315016

邵中一, 主管中药师, 主要从事中药治疗急腹症的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由邵中一、苏赛赛及鲍丽莎设计; 临床资料由鲍丽莎收集整理; 数据分析与论文写作由邵中一与苏赛赛完成; 文章修改及审阅由邵中一完成.

通讯作者: 邵中一, 主管中药师, 315016, 浙江省宁波市江东区百丈东路251号, 宁波鄞州人民医院中药房.
shaozy2001@163.com

收稿日期: 2016-06-16
修回日期: 2016-07-18
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-09-08

Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function

Zhong-Yi Shao, Sai-Sai Su, Li-Sha Bao

Zhong-Yi Shao, Sai-Sai Su, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China

Li-Sha Bao, Intensive Care Unit, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Yi Shao, Traditional Chinese Pharmacist, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, 251 Baizhang East Road, Jiangdong District, Ningbo 315016, Zhejiang Province, China. shaozy2001@163.com

Received: 2016-06-16
Revised: 2016-07-18
Accepted: 2016-07-31

Published online: 2016-09-08

同行评议者
王富春, 教授, 长春中医药大学

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Xuebijing injection in the treatment of severe acute pancreatitis (SAP) and its influence on blood coagulation function.

METHODS

Seventy-six SAP patients treated at our hospital from January 2012 to January 2016 were randomly divided into a control group and an observation group (n = 38 each). The control group was routinely treated, and the Xuebijing group was additionally treated with Xuebijing injection 100 mL twice a day for 10 d. White blood cell count (WBC), amylase (AMY), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin-6 (IL-6), platelet count (PLT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), and D-dimer in the two groups were compared before and after treatment. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score was also compared.

RESULTS

In the observation group, the levels of WBC, AMY, CRP, TNF-α, IL-6 and APACHE Ⅱ were significantly lower than those of the control group (P < 0.05). The overall efficacy rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (94.7% *vs* 84.2%, P < 0.05). In the observation group, PT, APTT, TT and D-dimer levels were significantly lower than those of the control group, while PLT was

significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Xuebijing injection can reduce serum levels of amylase and inflammatory factors and improve blood coagulation function in SAP patients, thereby increasing clinical therapeutic efficacy.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Xuebijing; Curative effect; Blood coagulation function

Shao ZY, Su SS, Bao LS. Xuebijing injection for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on blood coagulation function. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3712-3716 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3712.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3712

摘要

目的

探讨血必净注射液治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效及对凝血功能的影响.

方法

2012-01/2016-01期间宁波鄞州人民医院急诊科、消化科及重症医学科收治的76例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各38例. 对照组患者接受常规治疗, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受血必净射液100 mL, 2次/d, 两组的疗程均为10 d. 比较两组患者的比较治疗后血清中白细胞(white blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-6(interleukin, IL-6)及APACHEⅡ评分及临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后凝血指标.

结果

观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α水平及APACHEⅡ评分均低于对照组(均$P<0.05$); 观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% *vs* 84.2%, $P<0.05$); 观察组患者在治疗后凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间及D-二聚体均低于对照组(均$P<0.05$), 观察组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显.

结论

血必净辅助治疗SAP能较好降低血淀粉酶及炎症因子水平, 提高临床疗效, 同时可改善患者的凝血功能.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 血必净; 临床疗效; 凝血功能

核心提要: 本研究采用血必净辅助治疗重症急性胰腺炎能较好降低血淀粉酶及炎症因子水平, 同时可改善患者的凝血功能, 减轻胰腺炎症反应, 进而提高临床疗效.

邵中一, 苏赛赛, 鲍丽莎. 血必净治疗重症胰腺炎的临床疗效及对凝血功能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3712-3716 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3712.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3712

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%左右[1,2]. 近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率. 本研究旨在探讨血必净辅助治疗SAP的临床疗效及凝血功能的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2016-01期间宁波鄞州人民医院消化内科、急诊科、重症医学科收治的76例重症急性胰腺炎患者, 入选标准: (1)患者年龄≥18周岁; (2)所有患者经诊断符合急性重症胰腺炎诊断标准[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有. SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, APACHEⅡ评分在8分或8分以上, Balthazar CT分级在Ⅱ级或Ⅱ级以上. 排除标准: (1)伴发其他疾病, 如肿瘤等其他慢性病终末期; (2)免疫功能低下或者免疫功能缺陷者; (3)胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病. 数字表法随机将76例患者分成对照组和血必净治疗组, 每组各38例, 其中血必净治疗组(观察组)男25例, 女13例, 年龄39.5

研发前沿

血必净主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归, 具有活血化瘀、清热解毒、行气止痛的作用, 现代医学研究显示血必净可高效拮抗内毒素和炎症介质, 保护血管内皮细胞, 改善凝血功能障碍, 扩张血管, 改善微循环和组织灌注, 促进纤维组织重吸收, 保护组织器官功能, 调节免疫等.

相关报道

本研究显示血必净可能通过抑制核因子-κB的表达和活化, 减轻炎性因子过度释放, 提高抑炎因子的水平, 继而阻断"瀑布样"级联反应, 抑制炎症反应, 同时研究结果显示血必净对凝血酶、PAI-1、TXA2R、凝血因子Ⅸa等凝血靶点均具有一定的拮抗作用, 继而抑制炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用, 从而减轻胰腺组织损伤.

创新盘点
本文采用血必净辅助治疗重症胰腺炎, 发现血必净通过降低炎性因子过度释放, 阻断"瀑布样"级联反应, 抑制炎症反应, 同时发现可改善患者的凝血功能, 继而阻断炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用, 从而减轻胰腺组织损伤, 提高临床治疗效果.

岁±8.2岁(23-69岁), 病因: 胆源性17例, 酒精性8例, 其他13例; 观察组患者男22例, 女16例, 年龄42.1岁±8.2岁(25-71岁), 病因: 胆源性19例, 酒精性7例, 其他12例. 两组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、Balthazar CT分级、APACHEⅡ评分等一般资料方面差异无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在入院后均给予禁食、胃肠减压、纠正水、电解质紊乱、抑制胃酸、抗感染、奥曲肽抑制胰酶分泌等常规治疗, 血必净治疗组在常规治疗的基础上, 静脉滴注血必净注射液100 mL, 2次/d, 疗程10 d.

1.2.2 观察指标: 比较两组患者的比较治疗后血清中白细胞(white blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-6(interleukin, IL-6)水平及APACHEⅡ评分及临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后外周血中血小板(platelet, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)及D-二聚体的变化.

统计学处理 采用SPSS15.0统计分析软件. 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料率的比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者血清淀粉酶及炎症因子等指标的比较 两组患者治疗前外周血中WBC、AMY、CRP、TNF-α、IL-6水平及APACHEⅡ评分差异无统计学意义(均P>0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α、IL-6及APACHEⅡ评分均较治疗前明显降低(均P<0.05), 同时观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHEⅡ评分均低于对照组(均P<0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率为94.7%高于对照组患者的84.2%, P<0.05, 差异具有统计学意义(表2).

2.3 两组患者治疗前后凝血指标的比较 两组患者治疗前外周血中PLT、Fib、PT、APTT、TT及D-二聚体差异无统计学意义(均P>0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中PLT、Fib均较前增加, PT、APTT、TT、D-二聚体均较治疗前明显降低(均P<0.05), 同时观察组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显, 而治疗后两组患者Fib差异无统计学意义, 同时观察组患者PT、APTT、TT、D-二聚体降低较对照组明显(均P<0.05)(表3).

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于"腹痛、脾脏痛、厥心痛"的范畴. 其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, 重症胰腺炎进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状[4]. 目前重症急性胰腺炎的发病机制尚未完全明确, 多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量TNF-α、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织损伤和损伤肠道黏膜屏障, 导致发生全身炎症反应综合征及DIC等严重并发症[5]. 血必净主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花、当归, 具有活血化瘀、清热解毒、行气止痛的作用, 现代医学研究[6-9]显示血必净可高效拮抗内毒素和炎症介质, 保护血管内皮细胞, 改善凝血功能障碍, 扩张血管, 改善微循环和组织灌注, 促进纤维组织重吸收, 保护组织器官功能, 调节免疫等. 郑蕊等[10]荟萃分析发现血必净可明显降低重症胰腺炎的病死率, 提高临床治疗效果, 同时血必净的不良反应较少. 因此本文采用了常规治疗的基础上加用血必净的中西医结合的治疗方法, 观察联合治疗对SAP患者血清淀粉酶、炎症因子、临床疗效及凝血功能的影响.

马世堂等[11]研究显示血必净与炎症靶点COX-2、5-LOX、IKK-2之间存在较好的结合和抑制效应, 揭示了血必净复方防治脓毒症在炎症方面的作用机制, 体现了中药多层次, 多途径, 多靶点效应. 郭敬姝等[12]研究发现血必净可降低重症胰腺炎患者血TNF-α、IL-6的水平, 进而减轻炎症水平. 马登超等[13]研究发现血必净组CRP、TNF-α、IL-6水平, 同时可降低胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿、MODS的发生率转手术发生率及病死率. 陈

表 1　两组患者白细胞、血清淀粉酶及炎症因子指标的比较 (n = 38, mean ± SD)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC(10^9/L)	16.76 ± 5.93	6.67 ± 3.87^{ac}	17.12 ± 6.08	9.54 ± 3.23^{a}
AMY(U/L)	997.87 ± 316.14	205.14 ± 37.52^{ac}	989.95 ± 322.45	272.28 ± 42.36^{a}
CRP(mg/L)	110.59 ± 34.45	18.67 ± 4.85^{ac}	108.98 ± 31.24	34.43 ± 6.65^{a}
TNF-α(ng/L)	40.78 ± 14.12	11.78 ± 3.34^{ac}	41.34 ± 12.67	19.52 ± 4.84^{a}
IL-6(ng/L)	91.72 ± 22.53	42.52 ± 15.43^{ac}	92.25 ± 23.18	60.43 ± 18.76
APACHE Ⅱ评分	18.93 ± 4.98	5.96 ± 1.67^{ac}	19.17 ± 5.05	8.97 ± 2.22^{a}

^{a}P<0.05 *vs* 本组治疗前; ^{c}P<0.05 *vs* 对照组治疗后. WBC: 白细胞; AMY: 淀粉酶; CRP: C-反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

表 2　两组患者治疗疗效的比较 (n = 38, n(%))

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	23(60.5)	5(13.2)	8(21.0)	2(5.3)	36(94.7)^{a}
对照组	19(50.0)	4(10.5)	9(23.7)	6(15.8)	58(84.2)

^{a}P<0.05 *vs* 对照组.

表 3　两组患者治疗前后凝血指标的比较 (n = 38, mean ± SD)

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PLT(10^9/L)	86.76 ± 18.16	139.67 ± 22.87^{ac}	87.45 ± 17.57	112.54 ± 21.23^{a}
Fib(g/L)	2.21 ± 0.43	3.54 ± 0.62^{a}	2.32 ± 0.51	2.95 ± 0.54^{a}
PT(s)	20.14 ± 2.34	12.67 ± 1.96^{ac}	21.02 ± 2.53	16.43 ± 2.89^{a}
APTT(s)	19.78 ± 2.23	11.78 ± 1.98^{ac}	20.34 ± 2.67	15.42 ± 2.25^{a}
TT(s)	46.78 ± 8.72	37.62 ± 7.45^{ac}	47.45 ± 9.05	40.34 ± 8.12^{a}
D-二聚体(mg/L)	4.53 ± 1.26	2.36 ± 0.67^{ac}	4.67 ± 1.18	3.47 ± 0.86^{a}

^{a}P<0.05 *vs* 本组治疗前; ^{c}P<0.05 *vs* 对照组治疗后. PLT: 血小板; Fib: 纤维蛋白原; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; TT: 凝血酶时间.

创新盘点

本文采用血必净辅助治疗重症胰腺炎, 发现血必净通过降低炎性因子过度释放, 阻断“瀑布样”级联反应, 抑制炎症反应, 同时发现可改善患者的凝血功能, 继而阻断炎症反应与凝血功能障碍的相互促进作用, 从而减轻胰腺组织损伤, 提高临床治疗效果.

彩霞等[14]研究发现血必净组患者WBC、血和尿淀粉酶、TNF-α、CPR、LPS、IL-6水平均低于常规治疗组(P<0.01), 同时腹胀、腹痛缓解时间, 体温恢复时间也均较常规治疗组缩短(P<0.05). 本研究发现观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α、IL-6及APACHE Ⅱ评分均较治疗前明显降低(均P<0.05), 观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHE Ⅱ评分均低于对照组(均P<0.05), 观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% *vs* 84.2%, P<0.05). 上述结果表明, 血必净能降低白细胞及淀粉酶水平, 同时抑制炎症因子的释放进而减轻SAP病情的严重程度, 提高临床治疗效果.

研究[15,16]证实, 凝血系统异常在脓毒症发生、发展过程中发挥了重要作用. 脓毒症时凝血系统的活化, 可促进炎症反应的加重; 炎症也可引起凝血系统活化, 引起凝血功能紊乱, 二者相互影响, 共同促进脓毒症的进一步加重, 抑制凝血系统的活化及炎症反应, 有助于改善脏器功能, 改善脓毒症患者的预后. 研究[17-19]显示血必净可通过保护血管内皮细胞、扩张小动脉、抑制血小板聚集, 继而增加胰腺循环血量, 改善胰腺微循环, 减轻胰腺炎症反应. 由于重症胰腺炎患者同时存在不同程度的炎症反应及凝血功能障碍, 因此血必净联合基础

同行评价

本文研究对血必净治疗SAP的疗效进行临床观察, 具有一定意义与创新性, 重点明确突出, 数据充实可信.

治疗有助于控制重症胰腺炎的疾病进展. 本研究显示血必净联合治疗组患者治疗后血清中PLT增加较对照组明显, 而血必净联合治疗组患者PT、APTT、TT、D-二聚体降低较对照组明显(均$P<0.05$), 同时该研究结果显示血必净联合治疗组患者血清中CRP、TNF-α、IL-6较对照组低, 观察组治疗总有效率高于对照组(94.7% *vs* 84.2%, $P<0.05$), 上述结果显示血必净可改善重症胰腺炎患者的凝血功能障碍, 并且可降低炎症因子, 抑制重症胰腺患者病情的进展, 从而改善患者的预后, 这与付素珍等的研究结果一致[20].

血必净治疗组患者1例患者出现皮疹及皮肤瘙痒, 未见过敏性休克等严重不良反应发生, 上述结果说明血必净安全较好, 值得临床推广使用, 但由于该研究样本量较少, 需进一步扩大研究样本.

总之, 血必净联合常规治疗重症胰腺炎, 可抑制患者的体内的炎症反应, 同时可改善患者的凝血功能障碍, 降低炎症反应和凝血功能相互促进, 继而阻断重症胰腺炎的病情进展, 改善患者的预后.

4 参考文献

1 Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]

2 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]

3 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). 中国中西医结合外科杂志 2007; 13: 232-237

4 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831

5 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]

6 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究. 中华危重病急救医学 2002; 14: 489-491

7 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识. 中国中西医结合急救杂志 2013; 20: 193-194

8 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究. 中华急诊医学杂志 2013; 22: 130-135

9 高洁, 孔令博, 刘斯, 冯志乔, 沈洪, 刘清泉. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究. 中华危重病急救医学 2015; 27: 465-470

10 郑蕊, 张莉, 田然, 李楠, 雷翔, 景立, 刘斯, 冯志乔, 寿松涛, 商洪才. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎的Meta分析. 中华危重病急救医学 2015; 27: 682-686

11 马世堂, 刘培勋, 龙伟, 禹洁, 徐阳. 血必净抗炎作用药效物质基础和多靶点作用效应. 物理化学学报 2009; 25: 2080-2086

12 郭敬姝, 王颖. 血必净注射液对重症急性胰腺炎患者血清TNF-α、IL-6及IL-10的影响. 中国现代医生 2013; 51: 52-53

13 马登超, 李永. 血必净注射液对重症急性胰腺炎血清炎性细胞因子和血液流变学指标的影响. 中国中医急症 2015; 24: 353-354

14 陈彩霞, 谢萍. 血必净注射液联合西医常规疗法治疗重症急性胰腺炎的临床研究. 国际中医中药杂志 2015; 37: 405-408

15 Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000; 28: S4-S8 [PMID: 11007189 DOI: 10.1097/00003246-200009001-00002]

16 Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30: S241-S250 [PMID: 12004243 DOI: 10.1097/00003246-200205001-00012]

17 郑贵军, 武子霞, 李银平, 姚咏明. 脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用. 中华危重病急救医学 2008; 20: 758-760

18 余德刚, 庄宝雄, 赵鹏, 蔡治方, 简祖寿. 血必净注射液对重症急性胰腺炎时血浆内皮素浓度影响的临床研究. 中华危重病急救医学 2006; 18: 187

19 滕勇生, 孙发律, 张玮, 尚东. 血必净注射液治疗急性胰腺炎作用机制的研究进展. 中国中西医结合急救杂志 2015; 22: 663-665

20 付素珍. 血必净注射液治疗重症急性胰腺炎凝血功能障碍临床观察. 中国中西医结合急救杂志 2009; 16: 252-253

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3717

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3717-3722
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例

王宝香, 彭罕鸣

王宝香, 彭罕鸣, 武汉市妇女儿童医疗保健中心(武汉市儿童医院)消化内科 湖北省武汉市 430016

王宝香, 副主任医师, 主要从事儿童消化内镜方向的研究.

作者贡献分布: 王宝香对本文贡献最大; 此课题由王宝香设计; 研究过程由王宝香与彭罕鸣操作完成; 数据分析由王宝香完成; 本论文写作由王宝香完成.

通讯作者: 王宝香, 副主任医师, 430016, 武汉市江岸区香港路100号, 武汉市妇女儿童医疗保健中心(武汉市儿童医院)消化内科. 2578912186@qq.com
电话: 027-82308751

收稿日期: 2016-06-24
修回日期: 2016-07-21
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children

Bao-Xiang Wang, Han-Ming Peng

Bao-Xiang Wang, Han-Ming Peng, Department of Gastroenterology, Wuhan Medical and Health Care Center for Women and Children (Children's Hospital of Wuhan City), Wuhan 430016, Hubei Province, China

Correspondence to: Bao-Xiang Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan Medical and Health Care Center for Women and Children (Children's Hospital of Wuhan City), 100 Xianggang Road, Jiang'an District, Wuhan 430016, Hubei Province, China. 2578912186@qq.com

Received: 2016-06-24
Revised: 2016-07-21
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To explore the value of double-balloon enteroscopy (DBE) combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum (MD) in children.

METHODS

Clinical data for 15 children with agnogenic hematochezia treated at our department from October 2013 to October 2015 were retrospectively analyzed. Despite recurrent bleeding, no bleeding lesions were found by conventional gastroscopy, colonoscopy, radionuclide ^{99m}Tc scanning imaging and blood biochemical examination. MD was confirmed by anal DBE examination under tracheal intubation and intravenous anesthesia. Resection of Meckel's diverticulum and intestinal anastomosis were performed with the assistance of laparoscopy.

RESULTS

By anal DBE, 15 children with unexplained bleeding were found to have ileal MD about 30-90 cm away from the ileocecal valve, 5 of which had diverticulum ulcer. MD resection and intestinal anastomosis were performed immediately with the assistance of laparoscopy, and postoperative pathological diagnosis was in accordance with clinical diagnosis.

CONCLUSION

DBE examination is safe and reliable for diagnosis of MD in children. DBE combined with laparoscopy can overcome the difficulty of preoperative diagnosis to avoid blind laparotomy and lead to small trauma. Therefore, double-balloon

■背景资料
双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)是小肠疾病新的检查手段, 尤其是对小肠出血具有独特的诊断价值; 腹腔镜手术具有创伤小、胃肠功能恢复快等优点, 在儿童的应用越来越成熟. 双镜联合技术诊治儿童梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)是该技术在儿科领域应用中新的拓展.

■同行评议者
毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科

研发前沿
双镜联合技术在成人中已是较为成熟的微创手术方式, 但在儿科报道不多. 儿童内镜内科医师和腔镜外科医师之间应进一步加强合作, 促进儿科微创技术的发展.

enteroscopy combined with laparoscopic treatment has important clinical value in the diagnosis and treatment of MD in children.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Double-balloon enteroscopy; Laparoscopy; Children; Meckel's diverticulum

Wang BX, Peng HM. Double balloon enteroscopy combined with laparoscopy for diagnosis and treatment of Meckel's diverticulum in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3717-3722 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3717.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3717

摘要

目的

探讨双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)联合腹腔镜在儿童梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)中的诊治价值.

方法

回顾性分析武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10 15例不明原因血便患儿的临床资料, 这些患儿均经常规胃镜、结肠镜、放射性核素^{99m}Tc扫描显像及血液生化检查未发现病灶但出血反复而住我科, 在气管插管+静脉麻醉下经肛DBE检查从而明确诊断“MD”, 联合腹腔镜进行MD切除、肠吻合术.

结果

经肛DBE检查发现15例不明原因血便患儿距回盲瓣约30-90 cm回肠“MD”, 其中5例憩室内可见溃疡, 立刻联合在腹腔镜下进行“MD切除、肠吻合术”, 术后病理诊断与临床符合.

结论

DBE检查对儿童MD的诊断安全可靠, 联合腹腔镜治疗改变了术前诊断困难的局面, 避免盲目地剖腹探查, 创伤小; 具有很重要的临床价值.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 双气囊小肠镜; 腹腔镜; 儿童; 梅克尔憩室

核心提要: 双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)与腹腔镜双镜联合技术诊治儿童梅克尔憩室, 改变了术前诊断困难的局面, 避免了手术的盲目性; DBE给腹腔镜手术提供一个相对准确的定位, 缩短了手术时间; 检查治疗同时进行, 创伤小; 具有很重要的临床价值.

王宝香, 彭罕鸣. 双气囊小肠镜联合腹腔镜诊治儿童梅克尔憩室15例. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3717-3722 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3717.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3717

0 引言

梅克尔憩室(Meckel's diverticulum, MD)是胚胎期卵黄管退化不完全所形成的一种常见小肠发育畸形, 临床并发症主要表现为出血、感染和/或扭转及肠梗阻, 是儿童不明原因的消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)常见原因之一. 儿童MD临床上多表现为反复发作的急剧大量便血导致贫血严重影响患儿的身体健康甚至失血性休克危及生命, 及时明确其诊断临床上往往颇为困难. 本文回顾性分析武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10 15例不明原因血便患儿的临床资料, 我们在气管插管+静脉麻醉下经肛双气囊小肠镜(double-balloon enteroscopy, DBE)检查从而明确诊断“MD”, 联合腹腔镜行MD切除、肠吻合术. 过去对于儿童不明原因的血便通常是外科手术剖腹探查寻找病因, 诊断明确后行MD切除、肠吻合术; 而今, 在DBE检查的帮助下, 诊断治疗同时进行, 避免盲目剖腹探查对患儿的创伤, 缩短了住院时间, 具有很重要的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 仪器: DBE(型号Fujinon EN 450T5/20), 包括内镜及外套管两部分, 其镜身管长200 cm, 外径8.5 mm, 视角140°, 钳道直径2.8 mm; 带气囊的外套管长145 cm, 外径13.2 mm, 气囊充气后直径5 cm, 充气后气囊压力5.6-8.2 kPa; 专用气泵控制气囊充气及放气.

1.1.2 研究对象: 武汉市儿童医院消化内科2013-10/2015-10收治不明原因血便患儿15例, 男9例, 女6例, 年龄4岁3 mo-13岁, 病程2 mo-2年. 临床资料15例血便患儿中, 柏油样便3例, 果酱样便5例, 暗红色成形血便7例. 15例患儿均有不同程度的中重度贫血; 8例患儿伴腹痛.

15例患儿均因反复血便住院3-4次, 每次出血量大、贫血严重需要输血治疗. 所有患儿在外院或本院经常规胃镜、结肠镜、放射性核素^{99m}Tc扫描显像未发现病灶, 血液生化检查排除了血液系统疾病, 入院后均行直肠指检排除肛周疾病所致便血.

1.2 方法

1.2.1 术前准备: DBE均在气管插管+丙泊酚静脉全麻下进行. 患者术前均常规检查血常规、大小便常规、凝血4项、肝肾功能、心电图、胸腹平片, 确定无消化内镜检查及静脉麻醉的禁忌症. 患者术前3 d进食半流质饮食、口服乳果糖, 术前1 d进食流质饮食, 检查前10 h开始2 h内口服博叶(口服补液盐III散剂20 mL/kg•h), 检查前8 h禁食水, 检查前12 h及1 h各结肠透析一次清洁肠道(结肠灌注透析治疗机由长沙市雄飞科技实业有限公司生产, 灌洗液为NaCl 20 g+$NaHCO_3$ 20 g+$MgCl_2$ 1 g加蒸馏水1000 mL配成, 每次治疗时间30 min).

1.2.2 DBE操作: 结合15例患儿病史特点, 高度怀疑出血来源于小肠中下段, 均经肛DBE检查. 检查前先将10 mL橄榄油注入内镜和外套管之间, 起润滑作用. 患儿取左侧卧位, 内镜至回盲部后尽可能拉直镜身, 进入外套管, 外套管气囊充气, 内镜至回肠, 镜身通过回盲瓣后尽量向内插入, 将内镜前端气囊充气并固定于回肠内, 外套管气囊放气并沿镜身插入, 将外套管气囊充气并固定于回肠内, 慢慢同时回拉镜身和外套管, 然后镜身前端气囊放气, 镜身推进, 通过镜身和外套管依次反复充气、放气、钩拉、滑行等动作, 将肠管不断套在DBE镜身上, 直至发现病灶后仍然继续进镜至回肠中上段, 进镜困难遂退镜. 整个检查过程60-80 min.

1.2.3 手术方法: 15例患儿DBE检查过程中发现病灶后, 立即邀请普外科医生会诊, 由外科医生继续在气管插管+丙泊酚静脉全麻下进行腹腔镜行“MD切除、肠吻合术”. 仰卧位, 脐环上下侧分别作5 mm切口, 常规建立CO_2人工气腹(压力8-12 mmHg), 分别置入相应大小穿刺套管(Troca), 内置腹腔镜目镜、无创血管钳或抓钳, 右下腹横纹切口, 置5 mm Troca; 腹腔镜找到回盲部后逆行探查小肠寻找MD, 根据DBE检查可知憩室距回盲部距离很容易找到憩室, 术中发现MD与周围肠管黏连或形成索带, 先松解黏连或切除索带. 探查到MD后, 延长脐部切口至2.5 cm, 取消气腹, 将憩室拖出腹腔, 超声刀切断憩室系膜, 于根部横行切除憩室, 以5-0可吸收线全层缝合憩室基底切口, 并封闭系膜. 重新建立气腹, 检查吻合口通畅、血运好且无渗漏, 再次检查腹腔无异常后撤除气腹套管, 对合伤口皮肤, 医用胶黏合并包扎, 手术结束.

2 结果

2.1 DBE检查结果 15例不明原因血便患儿均在距回盲瓣约30-90 cm回肠可见双腔征(图1A), 回肠系膜对侧憩室12例, 系膜侧3例, 呈圆锥形, 憩室大小约1.5 cm×1.5 cm×1.2 cm-6.0 cm×2.5 cm×2.5 cm, 其中5例憩室内可见溃疡, 但均未见活动性出血, 均考虑诊断“MD”. 15例患儿术后均诉肛门不适外无其他并发症, 考虑由于反复牵拉外套管摩擦肛门所致.

2.2 腹腔镜手术结果 15例患儿均腹腔镜手术成功, 手术时间40-50 min, MD在距回盲部100 cm以内, 最近25 cm, 最远95 cm, 与DBE检查结果最大相差5-10 cm; 回肠系膜对侧憩室11例, 系膜侧4例, 呈圆锥形, 憩室大小在2.0 cm×1.5 cm×1.5 cm-6.0 cm×3.0 cm×2.5 cm, 其中5例憩室黏膜充血水肿并可见溃疡, 4例索带压迫回肠. 术后第5天开始进食流质饮食, 术后第7天痊愈出院. 图1B为腹腔镜术中拖出腹腔外的MD.

2.3 病理结果 15例病理报告MD, 憩室大小1.0 cm×1.0 cm×0.7 cm-6.5 cm×2.5 cm×2.6 cm, 其中14例憩室内黏膜可见异位胃黏膜(2例可见异位胰腺组织), 5例可见溃疡形成, 6例可见不同程度的以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润、黏膜下水肿. 图1C为切除的MD固定标本大体观, 图1D镜下图像显示被覆异位胃黏膜的MD壁.

3 讨论

不明原因的OGIB指通过常规的消化内镜(包括胃镜、结肠镜)和X线气钡造影等检查仍未找到出血来源的、持续的、反复发作的OGIB[1]. 而MD是儿童不明原因的OGIB常见原因之一. MD是胚胎期卵黄管退化不完全所形成的一种常见小肠发育畸形, 是由于卵黄管的不全性闭锁引起, 卵黄管脐侧端已闭锁成条索, 近回肠的卵黄管未消失, 形成憩室[2]. 临床并发症主要表现为出血、感染和/或扭转及肠梗阻; 其

相关报道
胡伟国等报道腹腔镜联合双气囊小肠镜在小肠出血中具有很高的诊治价值及良好的应用前景.

创新盘点

双镜联合技术在儿科鲜有报道. 本文较为全面地分析DBE如何提高病变检出率, 并客观的阐述了双镜联合技术诊治儿童MD的优点.

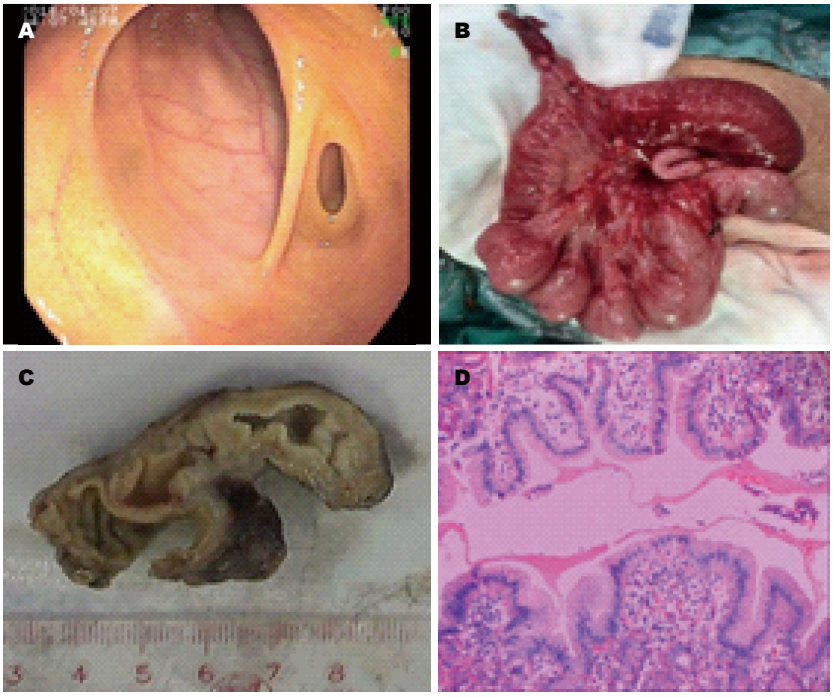


图 1 术前、术后检查及病理结果检查. A: 双气囊小肠镜检查, 距回盲瓣30 cm回肠可见双腔征, 右侧为梅克尔憩室; B: 腹腔镜术中拖出腹腔外的梅克尔憩室; C: 切除的梅克尔憩室固定标本大体观; D: 镜下图像显示被覆异位胃黏膜的梅克尔憩室壁.

中OGIB比较常见, 主要是由异位的胃黏膜或胰腺组织引起溃疡性病变所致, 表现为急性大量便血并休克或慢性小量多次出血并缺铁性贫血. 过去, MD的诊断主要是依赖于腹部放射性核素^{99m}Tc扫描, 腹部放射性核素^{99m}Tc扫描是一种无创、简便、可靠、对小儿OGIB有重要诊断价值的检查手段. 据报道在有临床症状的MD患者中异位胃黏膜的出现率为60%, 而在合并出血的患者中异位胃黏膜的出现率则高达98%[3], 对“异位胃黏膜”诊断具有极高的灵敏度和特异性而成为该病的首选检查方法. 虽然本检查是MD的最佳检查手段, 然而出血量<0.05 mL/min不易检出; 检查过程中, 无活动性出血, 无法检出; 出血量小而胃肠蠕动增强时易漏诊. 放射性核素^{99m}Tc扫描结果受很多因素影响, 可因肠炎、肠黏膜充血水肿、肠套叠、克罗恩病、血供丰富的肿瘤(如血管瘤、肾盂、输尿管积水等)影响, 使示踪剂堆积, 有假阳性结果; 也可因MD表面无或仅有少量的异位胃黏膜, 或因局部出血冲淡示踪剂, 黏膜缺血、坏死、纤维化等影响导致假阴性[4]. 此外, 还有一部分反复发作的急剧大量便血的患儿在反复找不到出血来源时, MD的诊断是在剖腹探查后确诊并行“MD切除、肠吻合术”, 但是胃肠道术后并发症是临床经常遇见的问题, 术后腹部并发症包括腹腔内感染、消化道和腹腔内大出血、胃肠道运动障碍和伤口延时愈合等[5].

DBE是小肠疾病新的检查手段, 我国于2003年引进了DBE并用于临床, DBE的临床应用填补了深部小肠疾病内镜诊疗的空白, 加速了人们对小肠疾病的认识[6], 目前已逐渐成为小肠疾病诊断和治疗的最有价值的手段, 尤其是对小肠出血具有独特的诊断价值, 钟捷等[7]报道DBE诊断小肠出血病因阳性诊断率达87.5%, 智发朝报道DBE对不明原因OGIB的病因确诊率达91.3%[8]. DBE为高度疑似“MD”的患者提供了一个安全、有效、可靠的术前诊断手段[9], 他改变了术前诊断困难的局面, 对Meckel憩室的确诊率近100%, 其内镜表现是在回肠远端可以见到特征性的“双腔结构”, 有时憩室周边黏膜可见溃疡[10]. 武汉市儿童医院15例不明原因血便的患儿行DBE检查均在距回盲瓣约30-90 cm回肠可见双腔征, 与腹腔镜手术及术后病理诊断“MD”相符合, DBE检查避免了手术的盲目性, 在儿童MD的诊断方面有很大的应用价值. 尽管文献报道DBE检查常见的并发症有出血、穿孔、

急性胰腺炎、麻醉意外等, 但汪姝君等[11]通过对DBE诊断成人小肠疾病的十年来大样本的回顾性分析, 证实DBE是一种安全可靠地诊断小肠疾病的检查方法; 且武汉市儿童医院15例患儿术后均诉肛门不适外, 无操作相关严重不良反应和并发症发生, 说明DBE检查在儿童也是安全、可靠的, 与国外文献报道相符[12]. 通过这15例患儿DBE检查, 如何提高病变检出率, 我们有几点体会: (1)儿童小肠出血的病因诊断比较困难, 检查前必须同家长做好充分的沟通, 得到家长的理解, 只有家长的配合, 患儿的肠道才能准备充分; (2)DBE检查前肠道准备工作对于顺利完成检查、寻找病灶、后续腹腔镜手术治疗及术后肠道功能的恢复十分关键; (3)检查前要仔细询问病史, 根据患者临床表现及相应辅助检查判断小肠疾病部位非常重要, 临床症状对DBE进镜方式的选择很有指导意义, 可提高诊断率[13]; MD一般位于回肠末段, 距回盲部10-100 cm以内的回肠系膜对侧, 因此高度怀疑MD所致血便的患儿采取经肛进镜方式有助于提高检出率; (4)DBE操作中内镜尽量少注气, 遵循循腔进镜原则, 及时解攀, 动作要轻柔, 要使内镜走形自然形成同心圆状, 方能顺利完成检查, 并避免操作相关严重不良反应和并发症发生; (5)不管是进镜还是退镜的过程中, 都要仔细观察寻找病灶, 肠腔的急拐弯处要反复观察, MD合并溃疡时其表面常常覆盖粪质, 肠腔有粪质的地方要吸干净, 必要时冲洗, 以免遗漏病灶. 目前DBE检查美中不足的是: (1)受年龄的影响, 目前国内缺乏适合5岁以下小年龄儿童的小口径DBE, 武汉市儿童医院目前行该检查的最小年龄4岁3月; (2)检查费用较昂贵, 受家庭经济情况的影响, 很多有检查适应证的患儿没有经济条件进行该项检查. 以后随着经济的迅速发展, 越来越多的患儿将有条件进行该检查.

MD的传统治疗为开腹手术行“MD切除、肠吻合术”, 对腹壁各层组织创伤较大, 术后肠道功能恢复慢, 同所有的胃肠道手术一样存在胃肠道术后并发症. 随着医学日新月异的快速发展, 微创外科发展迅速, 腹腔镜手术的发展突飞猛进, 而腹腔镜手术具有创伤小、患者下床活动早、胃肠功能恢复快等优点, 术后再形成黏连的机会明显减少[14]. 对于诊断明确的“MD”的治疗, 腹腔镜手术是不二选择. 腹腔镜手术仅2个小切口, 对腹壁各层组织损伤轻、创伤小、出血少, 术后疼痛轻、腹部切口美观; 将MD拖出腹腔外行憩室切除术, 减少了对腹腔的干扰, 避免大量肠管较长时间暴露在腹腔外, 减少了术后腹腔内感染、肠黏连、肠梗阻等并发症的发生; 创伤小, 病人进食时间早、下床活动时间早, 促进了胃肠蠕动, 减少了并发症的发生.

而DBE联合腹腔镜诊治儿童MD, 使术前诊断明确, 连台手术, 优点颇多: (1)儿童的肠道准备较成人困难, 一次肠道准备, 可以同时完成检查和达到治疗的目的; (2)避免了患儿二次麻醉, 减少了麻醉药物的用量及麻醉的不良反应; (3)改变了术前诊断困难的局面, 诊断明确, 避免了手术的盲目性; (4)DBE检查可以初步估计病灶至距回盲瓣的距离, 这15例患儿DBE检查与腹腔镜结果最大相差5-10 cm, 给腹腔镜手术提供一个相对准确的定位, 缩短了手术时间; (5)检查治疗同时进行, 且创伤小, 患儿恢复快, 缩短了住院时间. 近年来随着腹腔镜外科、内镜外科等微创外科技术的不断发展和成熟, 以及外科理念的不断更新, “安全、有效、合理、微创”的外科手术已成为现代外科发展的主流. 经过腔镜外科和内镜内科医师的共同探索, 双镜联合技术-腹腔镜与软镜内镜联合技术已逐渐发展成为较为成熟的微创手术方式[15]. 胡伟国等[16]报道腹腔镜联合DBE在小肠出血中具有很高的诊治价值, 但双镜联合技术在儿科鲜有报道. 我们采用DBE联合腹腔镜诊治儿童MD, 是双镜联合技术在儿科领域应用中新的拓展. 双镜联合技术的不断发展及成熟, 使手术变得更简单, 术中定位更精准, 手术更加安全可靠, 具有很重要的临床应用价值; 内外科及麻醉的多科协作的多学科的联合方式, 一次解决患者的多个问题, 使患儿的创伤最小化, 也将是未来医学的发展趋势.

应用要点

使用双镜联合技术诊治儿童MD, 使患儿的创伤最小化, 使手术变得更加“安全、有效、合理、微创”.

4 参考文献

1 林三仁, 钱家鸣, 周丽雅. 消化内科学高级教程. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2009: 64
2 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1332-1333
3 李少林, 王荣福, 张永学. 核医学. 第八版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 231-232
4 胡兰, 刘铭. 小儿小肠出血的诊断和治疗策略探讨. 重庆医学 2010; 39: 1561-1563
5 王鹏志, 刘彤. 重视胃肠道术后并发症诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2013; 33: 267-269
6 熊震, 林鸿. 双气囊小肠镜临床应用进展. 世界华人

同行评价
本文临床资料完整、分析客观、结论清晰, 技术有一定的先进性, 为双气囊小肠在儿科的应用有一定的参考借鉴意义.

消化杂志 2009; 17: 1427-1431
7 钟捷, 张晨莉, 马天乐, 金承荣, 吴云林, 江石湖. DBE与胶囊内镜诊断小肠出血病因比较. 中华消化杂志 2004; 24: 741-744
8 智发朝. 小肠疾病的内镜诊断与治疗. 中国实用内科杂志 2005; 25: 206-208
9 He Q, Zhang YL, Xiao B, Jiang B, Bai Y, Zhi FC. Double-balloon enteroscopy for diagnosis of Meckel's diverticulum: comparison with operative findings and capsule endoscopy. *Surgery* 2013; 153: 549-554 [PMID: 23305600 DOI: 10.1016/j.surg.2012.09.012]
10 智发朝, 山本博德. 双气囊内镜学. 第一版. 北京: 科学出版社, 2008: 81-82
11 汪姝君, 毛高平, 唐杰, 宁守斌, 金晓维, 朱鸣. 双气囊小肠镜诊断小肠疾病的十年回顾性分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1616-1621
12 Gurkan OE, Karakan T, Dogan I, Dalgic B, Unal S. Comparison of double balloon enteroscopy in adults and children. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4726-4731 [PMID: 23922469 DOI: 10.3748/wjg.v19.i29.4726]
13 刘洁, 罗和生, 丁一娟, 刘军. 临床症状对双气囊小肠镜进镜方式选择的指导. 世界华人消化杂志 2009; 17: 623-626
14 胡三元, 李峰. 腹腔镜技术在胃肠疾病诊治中的合理应用. 腹部外科 2008; 21: 10-12
15 双镜联合胃肠道手术技术专家共识. 中国实用外科杂志 2010; 30: 667- 668
16 胡伟国, 马君俊, 钟捷, 陆爱国, 臧潞, 宗亚萍, 王明亮, 李健文, 董峰, 毛志海, 郑民华, 李宏为. 腹腔镜联合双气囊小肠镜在小肠出血中的诊断和治疗. 腹部外科 2006; 19: 141-143

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3723

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3723-3728
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响

朱秀琴, 李荣香, 陈 帆

朱秀琴, 李荣香, 陈帆, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

朱秀琴, 副主任护师, 主要从事消化内科疾病的护理管理方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助, No. 81470807.

作者贡献分布: 朱秀琴负责课题设计及书写文章; 李荣香负责实验执行及总结; 陈帆负责数据统计与分析.

通讯作者: 李荣香, 副主任护师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. lrx200497@qq.com
电话: 027-83663208

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-29
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease

Xiu-Qin Zhu, Rong-Xiang Li, Fan Chen

Xiu-Qin Zhu, Rong-Xiang Li, Fan Chen, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470807.

Correspondence to: Rong-Xiang Li, Associate Chief Nurse, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. lrx200497@qq.com

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-29
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To assess the effect of transitional nursing on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS

A nursing care team was established to give transitional nursing to 245 IBD patients. The knowledge of transitional nursing was taught *via* multiple means, including in-hospital instruction, home visits, QQ group, telephone follow-up, and WeChat group. Intervention measures included psychological guidance, diet guidance, nursing intervention of symptoms and complications, and medical monitoring. The chronic disease self-management inventory (CDSMS) score and the Chinese version of inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) were used to assess the self-management ability and life quality in IBD patients on admission and after 6 mo of intervention, respectively.

RESULTS

After 6 mo of intervention, the CDSMS scores of IBD patients were significantly increased (89.45 ± 12.02 *vs* 80.78 ± 11.54, 29.14 ± 2.37 *vs* 16.62 ± 2.18, $P < 0.05$), the IBDQ scores of IBD patients were significantly increased (178.36 ± 20.73 *vs* 162.03 ± 22.69, $P < 0.05$).

背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 易复发, 患者一般有持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便并伴有不同程度不同部位的腹痛等症状, 生活质量普遍降低. 在我国的发病率不断增高, 如何在有限医疗资源环境下, 提高患者的自我管理能力, 降低疾病的复发频率, 减少并发症, 提高患者生活质量, 是近年来研究的热点.

同行评议者

尹安春, 教授, 主任护师, 大连医科大学附属第一医院护理部; 袁晓青, 副主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部

研发前沿
我国对IBD的长期护理模式研究较少, 对慢病管理的模式也在摸索阶段, 本文旨在采取护理干预措施减轻患者症状、减少并发症, 降低住院费用, 减轻患者的经济压力.

CONCLUSION
Transitional care can significantly improve the self-management ability and quality of life in IBD patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Transitional care; Self-management; Quality of life

Zhu XQ, Li RX, Chen F. Impact of transitional care on self-management ability and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3723-3728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3723.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3723

摘要

目的
探讨延续护理对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者自我管理能力和生活质量的影响及效果.

方法
组建延续护理团队, 对245例IBD患者实施延续护理, 建立患者疾病档案, 采取院内多途径宣教, 院外电话随访、居家访视、QQ群及微信群等网络互动等方式, 实施干预措施: 包括心理指导、饮食指导、症状及并发症护理干预、医学监测等, 在患者入院时及干预6 mo分别采用慢性病自我管理研究测量表(chronic disease self-management study medsures, CDSMS)评分、中文版IBD生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)进行评价.

结果
干预6 mo后患者CDSMS评分比较后发现, 干预6 mo后自我管理行为评分(89.45±12.02 *vs* 80.78±11.54)与自我管理效能评分(29.14±2.37 *vs* 16.62±2.18)均比入院时高, 差异有统计学意义(P<0.05); 干预6 mo后患者IBDQ评分均比入院时高, 差异有统计学意义(178.36±20.73 *vs* 162.03±22.69, P<0.01).

结论
延续护理可显著提高IBD患者自我管理能力, 改善患者生活质量.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 延续护理; 自我管理能力; 生活质量

核心提要: 对炎症性肠病的患者开展延续护理的慢病管理模式, 显著提高了炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)患者自我管理能力, 提高了患者的生活质量, 拓展护理工作的外延, 丰富了护理工作的内涵.

朱秀琴, 李荣香, 陈帆. 延续护理对炎症性肠病患者自我管理能力及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3723-3728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3723.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3723

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一组病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病[1], 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 是一种易复发的慢性病, 一般有持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便并伴有不同程度不同部位的腹痛、里急后重和不同程度的全身症状, 使患者的疾病不确定感增强, 生活质量普遍降低. 近年来随着我国IBD的发病率不断增高[2], 在有限医疗资源环境下, 提高患者的自我管理能力, 降低疾病的复发频率, 减少并发症, 提高患者生活质量, 是近年来研究的热点. 本研究通过改变护理模式, 对IBD患者应用延续护理, 取得良好效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-01/2015-12在同济医院住院治疗的IBD患者245例为研究对象. 纳入标准: (1)根据2012年中华医学会制定的《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》诊断标准确诊为IBD 的患者[3]; (2)年满18周岁; (3)具有基本的读写及独立沟通能力; (4)患者知情同意; (5)在我院首次住院治疗的患者. 排除标准: (1)伴有严重心、肺、脑、血液系统疾病, 恶性肿瘤, 精神疾病者或者不愿配合的患者; (2)合并肠瘘、穿孔、消化道出血等严重并发症; (3)半年内使用过抗抑郁或抗焦虑药物者; (4)妊娠、哺乳期患者. 其中, 男114例(46.5%), 女131例(53.5%); 年龄16-68岁(38.67岁±14.12岁). UC患者110例(44.9%); CD患者65例(26.5%); 病因

尚未确诊的CD患者70例(28.6%); 病程: 2 mo-15年(5.15年±1.34年); 文化程度: 初中及以下文化程度51例(20.8%), 高中或中专76例(31.0%), 大专及以上学历118例(48.2%); 职业: 学生21例(8.6%), 农民32例(13.1%), 普通员工102例(41.6%), 知识分子90例(36.7%); 个人年收入: 1万元以下45例(18.4%), 1-3万元102例(41.6%), 3万元以上98例(40.0%); 常住地区: 农村38例(15.5%), 县城67例(27.3%), 城市140例(57.2%).

1.2 方法

1.2.1 组建延续护理小组: 延续护理团队由7人组成, 主要包括2名专病医师, 负责患者的诊治; 1名护士长, 负责延续护理方案的制定及质量管理; 1名专职研究员和3名护士, 负责患者资料的收集、随访和延续护理措施的执行. 在实施延续护理前对团队所有成员进行统一培训, 考核合格后成为小组成员.

1.2.2 建立患者疾病管理档案: 从患者第1次入院开始, 经知情同意后对其进行评估并建立疾病管理档案, 内容包括患者的姓名、年龄、职业、文化程度、经济状况、主要生活方式及饮食习惯、精神及营养状况等一般资料, 临床症状、体征、实验室及影像检查结果、历次肠镜及病检结果、病程、病变部位、诊疗详细方案等专科资料, 同时对患者行相应高危风险因素的评估: 压疮、跌倒/坠床、管路滑脱、疼痛评估等. 并以此作为依据, 制定延续护理方案.

1.2.3 干预方法: 对所有入组的245例患者实施干预方法如下: 在患者住院期间利用病区小广播每天3次播放疾病的饮食原则; 每月集中当时的住院患者举行1次该疾病的知识讲座并现场答疑; 病区电视定时播放IBD相关知识的宣教片; 走廊张贴健康宣教海报; 为患者发放我院自制的《炎症性肠病患者健康指导手册》供空闲时间翻阅学习. 患者出院后采取的主要方法包括电话随访、居家访视、QQ群、微信群等网络互动等. 一般电话追踪回访每月1次, 特殊情况增加追踪次数, 每次通话时间在15-20 min; 在本市区内的患者居家访视每月1次, 每次指导时间不少于1 h, 了解患者的饮食情况、病情程度、用药依从性及一些特殊治疗操作的执行情况, 并逐项记录, 提醒患者复诊时间等; 专职研究人员每日11:00-21:00网络在线, 以群聊的方式为患者答疑解惑, 并定期推送疾病相关的视频、文档、图片等资料供患者学习. 为患者发放专用名片卡, 卡上印制有IBD患者QQ群及微信群号, 指导患者加入, 也作为IBD门诊的专用挂号凭据.

1.2.4 心理指导: IBD 病程长, 易反复发作, 焦虑、抑郁等不良情绪是诱发IBD发作的危险因素之一, 发生率高[4], 且焦虑、抑郁程度越高, IBD复发的倾向越高[5], 因此需密切关注患者的情绪变化. 多采取共情法、移情法、放松法等进行心理疏导. 安慰体贴患者, 鼓励其畅所欲言, 了解真实想法及感受; 通过网络平台为患者提供舒缓精神压力的方法及相互交流、共同学习的机会和场所; 定期举办IBD患者联谊会, 引导其疏泄不良情绪. 同时鼓励患者的单位、家属、朋友从情感和实际行动上多关心、安慰、理解患者, 使其充分感受到社会和家庭的支持和理解. 指导患者在焦虑、抑郁时通过听音乐、养花草、与人聊天、看喜剧片等方式转移情感; 也可通过冥想、瑜伽等锻炼方式放松紧张的心理.

1.2.5 饮食指导: 饮食习惯的差异是导致IBD患病原因之一[6], 国内外的研究显示大量摄入肉类、牛奶、甜食、油炸及高脂肪食品、辛辣的食物、水果、坚果、绿叶蔬菜、汽水、爆米花、乳制品、酒精、高纤维食物、玉米、咖啡等食物及食物中的防腐剂、添加剂、污染物等能导致IBD症状加重, 也可增加患病率[7]. 须告知患者及家属, 合理饮食是IBD患者康复的关键. 尊重患者饮食习惯, 急性期进无刺激的流质或半流质饮食, 严重时禁食, 给予静脉高营养补充; 病情稳定后食用易消化、少纤维素、质软、高热量的饮食, 烹调原则以蒸、煮、焖、炖为主, 要求少油(烹调油<30 g/d)、适量盐(<6 g/d), 谷类: 200-400 g/d, 肉、鱼、蛋类: 125-225 g/d, 选择米饭、馒头、面条、粥等饮食. 指导患者记录饮食日记, 识别导致胃肠道过敏的食物, 避免摄入不耐受饮食. 需行肠内营养的患者, 指导患者自行留置胃管及注入肠内营养液的操作及维护方法. 每周检测体质量, 定期监测血清蛋白、电解质、血红蛋白等指标, 了解营养状况.

1.2.6 症状及并发症护理干预: IBD是一种慢性疾病, 据报道, 约有80%的患者因为腹泻、腹痛和无力而使得正常社会生活受限, 缓解期仍有22%-40%的患者因疾病不适感到疲乏, 疾病

相关报道

对IBD的致病原因、诊断方法及治疗方式的研究较多, 但长期疗效及安全性待进一步研究; 杨霞和刘华平在《炎症性肠病患者生活质量的研究现状》中提出探索如何提高IBD患者的生活质量是未来研究中关注的重点.

创新盘点

本文通过对245例建档患者的住院期间的疾病指导及出院后长期指导干预后, 应用国内外文献中使用的自我管理能力和生活质量评分, 通过干预前后的分值对照, 反映的有效性, 对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的借鉴意义.

表 1 干预前后患者CDSMS得分比较 (mean ± SD, n = 245)

分组	自我管理行为评分	自我管理效能评分
入院时	80.78 ± 11.54	16.62 ± 2.18
干预后6 mo	89.45 ± 12.02	29.14 ± 2.37
t值	3.12	22.42
P值	<0.05	<0.01

CDSMS: 慢性病自我管理研究测量表.

严重者甚至会出现肠穿孔、大出血等并发症, 严重影响了患者的工作和生活[8,9]. 全身症状明显的患者应卧床休息, 注意腹部保暖. 每次排便后用温水清洗肛周皮肤, 软毛巾擦干, 外涂鞣酸软膏; 若肛周皮肤出现糜烂破损, 需用高锰酸钾溶液坐浴, 局部涂氧化锌油或造口粉, 喷伤口皮肤保护膜. 伴有腹痛者, 可通过暖水袋热敷腹部, 听音乐、相声等转移注意力, 不能缓解时遵医嘱给予镇静止痛剂. 部分UC患者需用激素类(地塞米松)药物或中药溃结方(徐长卿、金雀根、丹参、白芨、生地榆、马齿苋、生槐花等达到止血止痛、清热生肌作用)灌肠. 指导患者灌肠液温度在38 ℃-40 ℃, 量为100 mL左右, 睡前30 min排空大小便后灌肠, 根据病变部位选择不同体位: 病变在乙状结肠及直肠者, 取左侧卧位; 病变在全结肠者, 需左侧、俯卧、右侧、仰卧各15 min, 抬高臀部10 cm, 使灌肠液保留时间在1 h以上. 在患者出院前教会患者及家属操作方法, 以便回家后自行实施.

1.2.7 医学监测: 主要内容包括: (1)用药指导, 向患者及家属反复强调规范用药的重要性, 用药必须严格遵医嘱, 不得随意增减药物或停药. 告知所用药物的作用及可能发生的不良反应, 出现异常情况如发热、头痛、疲乏、恶心、呕吐、皮疹和血便等及时告知医师; (2)指标监测, 定期监测血、尿、粪常规、肝肾功能、电解质、血沉和C反应蛋白等, 注意观察大便的颜色、形状及量, 尤其是黏液、脓血的情况, 做好记录, 并将每次的结果与之前进行对照, 发现异常及时告知医师.

1.2.8 患者测评: (1)采用慢性病自我管理研究测量表(chronic disease self-management study medsures, CDSMS)[10]对患者进行测评, 该量表包括自我管理行为和自我管理效能2个分量表, 共21个条目. 自我管理行为量表包含运动锻炼、认知性症状管理实践、与医生沟通3个维度共15个条目, 自我效能6个条目, 该量表的Cronbach'a系数为0.72-0.75, 重测相关系数为0.56-0.89[11], 得分越高, 自我效能感越强; (2)采用中文版IBD患者生活质量问卷(inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)[12]量表包括4个维度32个条目, 即肠道症状(10个条目)、全身症状(5个条目)、情感功能(12个条目)、社会功能(5个条目), 总分范围32-224分, 该量表的Cronbach'a系数为0.986[12], 分值越高, 表示生活质量越好.

1.2.9 资料收集: 分别在患者入院时和干预后6 mo复诊时发放调查问卷, 采取统一的指导语言解释调查目的和填写要求, 患者独立填写后回收进行分析, 共发放问卷245份, 有效回收率100%.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析, 将干预前后比较采用配对t检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

延续护理可显著改善IBD患者自我管理能力及生活质量. 通过CDSMS比较两组患者自我管理能力, 我们发现, 延续护理显著提高IBD患者自我管理行为评分(89.45±12.02 *vs* 80.78±11.54, P<0.05)与自我管理效能评分(29.14±2.37 *vs* 16.62±2.18, P<0.01)(表1); 此外, 通过IBDQ评分比较两组患者生活质量, 我们又发现, 延续护理可显著提高IBD患者IBDQ得分(178.36±20.73 *vs* 162.03±22.69, P<0.001)(表2).

3 讨论

3.1 延续护理对IBD患者自我管理能力的影响 IBD是一种慢性病, 难根治, 治疗效果不理想, 需要终生治疗和管理, 还面临着许多情感、社

表 2　干预前后患者IBDQ得分比较 (n = 245)

项目	生活质量评分(mean ± SD)		t值	P值
	入院时	干预后6 mo		
肠道症状	53.81 ± 8.34	62.31 ± 6.21	6.778	<0.001
全身症状	23.34 ± 4.53	29.03 ± 6.48	6.963	<0.001
情感功能	58.73 ± 9.96	60.13 ± 7.48	1.135	<0.050
社会功能	26.48 ± 6.72	32.36 ± 4.58	7.486	<0.001
IBDQ总分	162.03 ± 22.69	178.36 ± 20.73	5.613	<0.001

IBDQ: 炎症性肠病生活质量问卷.

交和经济问题, 给患者带来躯体痛苦和精神负担. 但国内对该人群的研究较少, 相关知识的信息资源较贫乏, 以往对该类患者的护理方式多为被动地接受治疗, 出院时短暂、简单的健康宣教为主, 尤其出院后缺乏持续追踪, 患者不能积极参与疾病的管理. 延续护理是从医院到家庭护理照护的延续, 其核心是在患者疾病康复过程中建立有效的自我管理机制, 通过有效的健康教育和居家随访, 提高患者健康知识水平, 提高自我管理能力[13]. 本研究对比了245例IBD延续护理前后的自我管理能力得分情况, 结果显示, 出院后6 mo较入院时得分明显提高(P<0.05), 即延续护理可显著提高IBD患者自我管理能力. 本研究中的延续护理关键点为患者最关注的疾病症状护理、饮食、用药、生活方式、情绪管理等, 进行规范化的指导, 立足于家庭, 实现了由从院内到院外连续性的护理, 在居家访视的过程中持续接受护理技能督导, 进一步促进患者自我管理能力的提高.

3.2 延续护理对IBD患者生活质量的影响 IBD易反复发作, 且有并发肠梗阻、肠穿孔、肠癌等危险, 发病诱因与患者的情绪、饮食、生活习惯、药物等密切相关, 从而导致患者产生紧张、焦虑、悲观等不良心理反应, 而持续的不良情绪反应又可加重症状, 影响正常的社会功能, 使生活质量大大降低. 评价IBD的治疗效果, 患者的生活质量是可靠指标[14]. 表2结果显示, 通过延续护理干预后, IBD患者的肠道症状、全身症状、情感功能、社会功能和生活质量总分均显著提高(P<0.05, P<0.001), 表示延续护理有效改善患者的生活质量. 分析原因: (1)通过开展形式多样的健康教育并定期随访, 提高了患者的知识水平, 增强了对疾病的自我管理能力, 养成良好的健康生活方式; (2)患者通过微信、QQ等网络平台与医护人员沟通, 避免了特殊情况下面对面交流的不自在感, 也可通过医护人员的解答疑惑与相应的心理指导, 缓解患者的焦虑、抑郁情绪, 使不良情绪及时释放; (3)通过及时的沟通交流, 有利于调整日常生活方式及用药, 正确处理并发症, 减轻患者症状, 提高了患者的生活质量.

总之, 随着社会的进步, 对于IBD患者, 不仅要提高他们的生存率, 更重要的是要提高他们的生活质量, 使其达到最佳的健康状态[15]. 延续护理不仅显著提高了IBD患者自我管理能力, 提高了患者的生活质量, 而且拓展了护理工作的外延, 也正是进一步深化优质护理服务的新举措, 丰富了护理工作的内涵. 但由于本研究的样本量不够大, 干预时间不够长, 且IBD是一种终生性疾病, 这种护理模式开展的长期影响, 有待进一步的研究.

4　参考文献

1 林三仁. 实用临床消化病学. 第2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 370
2 Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 158-161 [PMID: 11833094 DOI: 10.3748/WJG.v8.i1.158]
3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年, 广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
4 孙晋洁, 翟晓峰. 心理社会因素与炎症性肠病患者生存质量的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4695-4700
5 陈晨, 戴新娟. 炎症性肠病病人生活质量与自我效能、焦虑、抑郁水平的相关性研究. 护理研究 2016; 30: 556-559
6 Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-649 [PMID: 23335431 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303661]

应用要点

本文通过建立延续护理团队, 制定延续护理计划, 对患者进行心理、饮食、症状及并发症的护理方法、医学指标的监测等方面开展指导, 以提高炎症性肠病患者的自我管理能力和生活质量, 也可向临床护士提供方法借鉴.

名词解释

延续护理: 将住院护理服务延伸至社区或家庭的一种新的护理模式, 运用“整合性医疗团队资源”持续关注与照顾患者出院后的健康问题与需求. 生活质量是不同文化和价值体系中的个体对于他们的目标、期望、标准及所关心事情有关的生存状况的体验.

同行评价
本文准确反映了研究工作内容, 简明而有特色.

7 Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 154-163 [PMID: 15677909 DOI: 10.1097/00054725-2]

8 Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1564-1572 [PMID: 21674713 DOI: 10.1002/ibd.21530]

9 Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, Glasgow KW, Fernandes A, Ghosh S. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 811-817 [PMID: 23166905 DOI: 10.1155/2012/984575]

10 Lorig KR, Sobel DS, Ritter PL, Laurent D, Hobbs M. Effect of a self-management program on patients with chronic disease. *Eff Clin Pract* 2001; 4: 256-262 [PMID: 11769298 DOI: 10.1186/isrctn48085815]

11 刘晓, 吴燕妮, 李金秀, 赵秋利. 国内外常用慢性病患者自我管理量表研究及展望. 护理学报 2011; 18: 20-22

12 孙晋洁, 孙永强. 简体中文版炎症性肠病生存质量量表的信度及效度研究. 护理研究 2015; 29: 2581-2584

13 毕春晖, 刘素莲, 谭霞, 马兆玲. 延续护理对经皮冠状动脉支架植入术后患者自我护理能力和健康行为的影响. 中华护理杂志 2013; 48: 503-506

14 周璐, 陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量. 中华内科杂志 2004; 43: 392-394

15 杨霞, 刘华平. 炎症性肠病患者生活质量的研究现状. 中国护理管理 2013; 13: 106-108

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3729

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3729-3732
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响

施秀亚, 周培贤

施秀亚, 浙江省宁海县妇幼保健院麻醉科 浙江省宁海县 315600

周培贤, 浙江省宁海县中医院消化内科 浙江省宁海县 315600

施秀亚, 副主任医师, 主要从事麻醉方面的工作.

作者贡献分布: 此文主要由施秀亚完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由施秀亚与周培贤共同完成; 本论文写作由施秀亚完成

通讯作者: 施秀亚, 副主任医师, 315600, 浙江省宁海县兴海路365号, 宁海县妇幼保健院麻醉科.
nhfbshixiuya@163com
电话: 0574-67058559
传真: 0574-65583243

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-23
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-09-08

Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery

Xiu-Ya Shi, Pei-Xian Zhou

Xiu-Ya Shi, Department of Internal Medicine, Ninghai County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Pei-Xian Zhou, Department of Anesthesia, Maternal and Child Health Care Hospital of Ninghai County, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiu-Ya Shi, Associate Chief Physician, Department of Anesthesia, Maternal and Child Health Care Hospital of Ninghai County, 365 Xinghai Road, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. nhfbshixiuya@163com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-23
Accepted: 2016-08-01
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To observe the effect of different anesthesia methods on the digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery (LS).

METHODS

Sixty patients undergoing LS at our hospital from January 2015 to June 2016 were divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30) according to the mode of anesthesia. The control group was anesthetized with sevoflurane, and the observation group was anesthetized with propofol and remifentanil. Digestive system adverse events were compared between the two groups. The quality of life was assessed using a questionnaire.

RESULTS

The percentage of patients with digestive system adverse reactions after anesthesia was 13.33% in the observation group, significantly lower than the percentage (30.00%) in the control group (P < 0.05). Postoperative quality of life scores including physiological, psychological, social relations, environment and quality of life scores were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Anesthesia using propofol with remifentanil during LS has ideal effects with regards to low

背景资料
患者腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)治疗时需要选择麻醉药物, 常影响患者消化、呼吸及神经系统功能, 影响患者术后生活质量, 如何选择合适的麻醉药物, 降低消化不良反应发生率具有重要的意义.

同行评议者
许庆文, 主任医师, 广东医学院附属医院普通外科; 朱小朝, 副主任医师, 江苏省宿迁市第一人民医院普外科

研发前沿
腹腔镜患者围术期消化系统不良反应发生率及术后生活质量一直是临床中关注的重点, 如何正确选择合适的麻醉药物是腹腔镜患手术过程中需要考虑的问题.

incidence of digestive system adverse reactions and high quality of life.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anesthesia; Laparoscopic surgery; Digestive system; Quality of Life

Shi XY, Zhou PX. Effect of mode of anesthesia on digestive system and quality of life in patients undergoing laparoscopic surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3729-3732 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3729.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3729

摘要

目的

观察不同麻醉方式对腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)患者消化系统及生活质量的影响.

方法

选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 根据麻醉方式不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用七氟醚麻醉, 观察组采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉, 比较两组消化系统不良反应发生率, 采用综合生活质量的健康状况问卷了解患者麻醉后生活质量.

结果

观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率为, 显著低于对照组(13.33% *vs* 30.00%, P<0.05); 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组(P<0.05).

结论

LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉消化系统不良反应发生率较低, 能提高患者术后生活质量, 值得推广应用.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 麻醉方式; 腹腔镜手术; 消化系统; 生活质量

核心提要: 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在临床应用相对较多, 该麻醉药物能保证患者顺利完成手术, 提高手术成功率. 同时, 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉的联合使用药物不良反应发生率较低, 能提高患者生活质量, 提高临床治愈率, 具有显著的优越性, 临床应用价值高.

施秀亚, 周培贤. 麻醉方式对腹腔镜手术患者消化系统及生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3729-3732
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3729.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3729

0 引言

腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)是临床上常见的手术治疗方法, 该手术与传统手术相比具有手术创伤小、术后恢复快、并发症发生率低等特点, 已经在不同科室中广泛应用[1]. 但是, 患者手术时需要建立人工气腹, 不免对患者生理产生一些改变, 对循环系统、神经内分泌系统等产生不同程度的影响[2]. 同时, 患者采用LS治疗时需要选择麻醉药物, 常影响患者消化、呼吸及神经系统功能, 影响患者术后生活质量. 因此, 研究LS患者不同麻醉方式下对消化系统及生活质量的影响具有重要的意义[3,4]. 为了探讨不同麻醉方式对LS患者消化系统及生活质量的影响. 选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-06医院诊治的LS患者60例, 根据麻醉方式不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 年龄为22-68岁, 平均年龄为45.3岁±2.6岁, 体质量为40-68 kg, 平均为47.3 kg±2.8 kg. 患者中, 8例卵巢肿瘤剥除术, 4例原发性不孕症探查术, 10子宫肌瘤切除术, 8例宫外孕手术. 观察组30例, 年龄为21-69岁, 平均为44.9岁±2.5岁, 体质量为41-69 kg, 平均为46.9 kg±2.7 kg. 患者中, 7例卵巢肿瘤剥除术, 3例原发性不孕症探查术, 9例子宫肌瘤剜除术, 11例宫外孕手术.本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 2组患者麻醉前采用0.08 mg/kg咪唑安定、2 μg/kg瑞芬太尼、2 mg/kg异丙酚及0.1 mg/kg维库溴铵麻醉诱导. 对照组采用七氟醚麻醉方法: 麻醉诱导后呼出浓度在1.5%的剂量, 吸入异氟醚维持麻醉, 在切片

相关报道
相关研究显示, 腹腔镜患者手术过程中采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 能降低消化系统不良反应发生率, 提高患者生活质量.

表 1　2组患者消化系统不良反应发生率比较 (n = 30, n(%))

组别	恶心	呕吐	腹痛	厌食	发生率
观察组	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)	4(13.33)
对照组	3(10.00)	3(10.00)	2(6.67)	1(3.33)	9(30.00)
χ^2值					6.01
P值					<0.05

表 2　2组患者术后生活质量评分比较 (n = 30)

组别	生理方面	心理方面	社会关系	环境方面	生活质量总分
观察组	15.8±3.3	18.6±4.1	19.2±3.1	19.5±6.7	76.31±4.76
对照组	14.7±1.3	16.6±2.9	17.2±1.8	18.9±4.1	67.31±6.42
t值	19.42	20.44	18.25	16.31	22.51
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

创新盘点
本研究对异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在LS患者中的应用进行分析, 认为根据患者实际情况选择合适的麻醉药物能降低消化系统不良反应发生率, 提高患者生活质量.

前、术中每30 min追加1 μg/kg芬太尼. 对于术中出血麻醉浅表现者, 增加0.5%呼气末七氟醚(江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字H20143314)浓度[5,6].

观察组采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉: 麻醉诱导生效后根据5 min按10 mg/(kg•h); 6-10 min按7 mg/(kg•h); 10 min后按4 mg/(kg•h)剂量泵注异丙酚(广东嘉博制药有限公司, 国药准字H20051842)维持麻醉, 在切皮前及术中每30 min追加1 μg/kg瑞芬太尼(国药集团工业有限公司廊坊分公司, 国药准字H20123422). 对于术中出血麻醉浅者, 静脉推注0.5 mg/kg异丙酚[7,8].

1.2.2 观察指标: (1)观察2组患者消化系统不良反应发生率, 如恶心、呕吐、腹痛、厌食等; (2)观察2组患者术后生活质量评分. 按照Mikelsaar等[9]研究结果为参考依据与规范, 采用综合生活质量监控状况问卷对患者术后生活质量进行评分, 包括: 生理方面、心理方面、社会关系、环境四大方面, 36小题, 每项0-100分之间, 得分越高, 生活质量越高[9,10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者消化系统不良反应发生率比较 观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率显著低于对照组(13.33% *vs* 30.00%, P<0.05)(表1).

2.2 2组患者术后生活质量评分比较 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组(P<0.05)(表2).

3 讨论

消化系统是接受食物、吸收营养的重要系统, 是人体最大的系统, 正常情况下能维持人体各项机能. 近年来, 随着腹腔镜微创手术技术的发展, 该疾病在临床上得到应用, 手术具有创伤小、并发症发生率低、术后恢复快等特点. 但是, 患者手术时需要建立人工气腹, 容易对患者消化系统产生明显的影响, 常表现为恶心、呕吐等消化道反应[11,12].

近年来, 异丙酚联合瑞芬太尼麻醉在LS患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组患者麻醉后消化系统不良反应发生率显著低于对照组(13.33% *vs* 30.00%, P<0.05). 瑞芬太尼属于是一种新型短效麻醉性镇痛药物, 属于芬太尼类药品, 患者用药后药物能迅速在组织、血液中水解, 药物起效相对较快, 维持时间短, 消除也比较快, 具有良好的可控性, 患者麻醉后苏醒相对较快. 同时, 瑞芬太尼麻醉时药物半衰期相对恒定, 并不会在人体内产生蓄积, 能有效的降低药物不良反应发生率, 降低了对消化系统的影响[13,14]. 异丙酚也是常用的麻醉药物, 药物能更好地抑制心血管系统的应急反应, 保证患者整个手术过程中具有相对稳定的血流动力学. 临床上, LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 能发挥不同镇痛

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对合理使用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉具有临床指导作用, 能降低消化系统不良反应, 提高患者生活质量, 临床应用前景也比较广泛.

麻醉药物优势, 达到优势互补, 保证患者顺利完成手术, 提高患者术后生活质量[15]. 本研究中, 观察患者术后生活质量评分, 如: 生理方面、心理方面、社会关系、环境方面及生活质量总分, 显著低于对照组(P<0.05).

总之, LS患者采用异丙酚联合瑞芬太尼麻醉效果理想, 消化系统不良反应发生率较低, 能提高患者术后生活质量, 值得推广应用.

名词解释

生活质量(QOL): 又被称为生存质量或生命质量. 全面评价生活优劣的概念. 通常指社会政策与计划发展的一种结果. 生活质量有别于生活水平的概念, 生活水平回答的是为满足物质、文化生活需要而消费的产品和劳务的多与少, 生活质量回答的是生活得“好不好”.

同行评价

本研究内容实用强, 对临床医学工作者有一定的参考价值.

4 参考文献

1 袁友红, 刘永峰, 周翠云, 邢祖民, 林春水. 不同剂量乌司他丁对腹腔镜结直肠癌手术患者细胞免疫和肝肾功能的影响. 广东医学 2013; 34: 1262-1266

2 杨坤淘, 胡颖, 李扬, 彭承旭. 不同麻醉方法对腹腔镜结肠癌根治术患者细胞免疫及细胞因子的影响. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 174-176

3 宋菁华, 鲁桦, 张军, 李斌. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗内异症的临床研究. 中华妇产科杂志 2013; 48: 584-588

4 钟亚娟, 张蔚, 张文婷, 程静, 吕琼莹. 促性腺激素释放激素激动剂联合腹腔镜手术治疗中、重度内异症的疗效观察. 中华妇产科杂志 2013; 48: 180-182

5 胡晓军, 刘玉玲, 党群. 重度子宫内膜异位症腹腔镜术后应用GnRHa及反向添加疗法的临床效果. 实用医学杂志 2014; 4: 557-560

6 Ramachandran A, Dhulkhed S, Bhakta R, Bhat RG, Rao AC, Vasudeva A, Vishalakshi A, Kumar P. Influence of endomeriotic cyst diameter and the severity of endometriosis on the ovarian parenchyma excised during laparoscopic cystectomy. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2241-2243 [PMID: 24298486 DOI: 10.7860/JCDR/2013/5730.3481]

7 葛春晓, 朱湘虹, 汤晓秋. 腹腔镜保守性手术联合戈舍瑞林治疗重度卵巢内异症206例近远期疗效分析. 中华妇产科杂志 2012; 47: 603-607

8 李灵花, 史秀丽. 促性腺激素释放激素激动剂与口服避孕药联合治疗子宫内膜异位症的效果观察. 中国综合临床 2014; 30: 350-352

9 Mikelsaar R, Paves H, Org K, Mikelsaar AV. Chromosome variant 1qh- and its influence on the 3D organization of chromosome 1 heterochromatin in interphase nucleus of patients with endometriosis. *J Genet* 2014; 93: 219-223 [PMID: 24840844]

10 Li J, Zhou YM, Hu MH, Sun WL, Xue ZZ. Impact of cyclosporine A on the expression of T-bet, GATA-3, relevant signal transduction molecules, cytokine and Th1/Th2 balance in patients with chronic aplastic anemia. *Zhongguo Shiyan Xueyexue Zazhi* 2014; 18: 1211-1219

11 魏兵华, 李长科, 徐明清, 詹潮勇. 盐酸右美托咪定对老年胃肠手术后患者早期认知功能的影响. 中国医师杂志 2013; 15: 660-662

12 张彦, 张秀山, 王亚欣, 刘刚. 地佐辛与芬太尼对老年患者神经外科术后镇痛效果比较. 中华老年医学杂志 2012; 31: 860-862

13 张晓栋, 朴美花, 王艳姝, 冯春生. 亚麻醉剂量氯胺酮与右美托咪定对老年骨科全麻患者早期术后认知功能障碍的影响. 吉林大学学报(医学版) 2013; 39: 133-137

14 Akagi I, Miyashita M, Takahashi K, Matsutani T, Matsuda A, Nomura T, Makino H, Hagiwara N, Uchida E. Determination of urinary trypsin inhibitor provides insight into postoperative complications in patients following esophagectomy. *Exp Ther Med* 2012; 4: 84-88 [PMID: 23060927 DOI: 10.3892/etm.2012.554]

15 庞芸, 钟海星, 王强, 汪晨, 董海龙. 乌司他丁对老年患者下肢关节置换术后认知功能障碍的影响. 现代生物医学进展 2013; 14: 2726-2729

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3733

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3733-3736
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素

耿光庆

耿光庆, 青海省中医院皮肤科 青海省西宁市 810000

耿光庆, 主治医师, 主要从事皮肤病学方面工作.

作者贡献分布: 本文主要由耿光庆独立完成.

通讯作者: 耿光庆, 主治医师, 810000, 青海省西宁市城中区七一路338号, 青海省中医院皮肤科. 2849289005@qq.com
电话: 0971-8456222

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-07-28
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-08

Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus

Guang-Qing Geng

Guang-Qing Geng, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Guang-Qing Geng, Attending Physician, Department of Dermatology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, 338 Qiyi Road, Chengzhong District, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. 2849289005@qq.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-07-28
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-08

Abstract

AIM

To investigate the risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) in order to provide reference for the prevention of this disease.

METHODS

Clinical data for 130 patients with SLE treated from June 2013 to December 2015 were retrospectively analyzed to identify risk factors for digestive system involvement using Logistic regression analysis.

RESULTS

Of 130 patients with SLE, 42 (32.3%) had digestive system involvement. Respiratory system involvement and SLE disease activity index (SLEDAI) score ≥ 12 points were identified as risk factors for digestive system involvement in SLE (OR > 1.0 and $P < 0.05$).

CONCLUSION

Respiratory system involvement and SLEDAI score are risk factors for digestive system involvement in SLE.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Systemic lupus erythematosus; Digestive system involvement; Risk factors

Geng GQ. Risk factors for digestive system involvement in systemic lupus erythematosus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3733-3736 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3733.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3733

摘要

目的

探讨系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并消化系统受累的危险因素, 为预防该病提供参考.

背景资料
系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)在临床中属于常见的免疫性系统疾病, 经常会累及其他脏器官功能的损害, 尤其消化系统受累比较常见, 如何加强对该病的危险因素分析具有重要的意义.

同行评议者
钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科; 阳学凤, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

方法

采取回顾性方法对医院2013-06/2015-12的130例SLE患者的临床资料进行分析, 分析SLE合并消化系统受累的临床资料差异性, 并应用Logistic分析其危险因素.

结果

130例SLE患者中42例患者伴消化系统受累, 比例为32.3%. SLE合并消化系统受累患者中呼吸系统受累、SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)评分的比例差异有统计学意义(P<0.05); 呼吸系统受累、SLEDAI评分≥12分均是SLE合并消化系统受累的危险因素(OR均>1.0, 且均P<0.05).

结论

SLE合并消化系统受累的影响因素较多, 而呼吸系统受累、SLEDAI评分均是其影响的危险因素, 临床中应引起足够的重视.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 系统性红斑狼疮; 消化系统受累; 危险因素

核心提要: 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)合并消化系统受累具有较高的发病率, 其影响的危险因素主要体现在呼吸系统受累、SLE疾病活动指数(SLE disease activity index)评分两个方面, 临床中可依据影响因素进行制定干预措施, 改善预后.

耿光庆. Logistic分析SLE伴消化系统受累的危险因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3733-3736 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3733.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3733

0 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)在临床中属于自身免疫性疾病, 在临床中具有较高的发病率, 常常会累及血液系统和肾脏以及消化系统. SLE累及消化系统在临床中对患者的影响相对比较大, 严重影响患者的生活质量[1,2]. 因此, 临床中加强对该病的控制与预防有着重要的作用. 本次研究重点探讨SLE合并消化系统受累患者的临床特点及危险因素, 旨在降低SLE患者的消化系统受累, 改善病情状态, 具体的分析如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集医院2013-06/2015-12的130例SLE患者作为研究对象, 且均符合美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)的诊断标准. 男20例, 女110例, 年龄16-70岁, 平均37.9岁±3.5岁. 病程时间20 d-22年, 平均3.5年±1.0年. 依据其是否消化系统受累进行分组, 即消化系统受累组和非消化系统受累组.

1.2 方法 采取回顾性的方法对患者的临床资料进行分析, 包括一般资料(性别、年龄和病程时间以及合并其他疾病等)、临床指标[包括免疫学的指标和SLE疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)等资料], 做好详细的记录, 并分析其SLE合并消化系统受累的影响因素与危险因素.

统计学处理 应用SPSS18.0软件对数据进行处理, 单因素资料χ^2检验, 计量数据mean±SD表示, t检验, 多因素资料Logistic回归分析, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 系统性红斑狼疮合并消化系统受累单因素分析 130例SLE患者中42例患者伴消化系统受累, 比例为32.3%. 88例SLE患者无消化系统受累, 比例为67.7%. SLE合并消化系统受累患者中呼吸系统受累、SLEDAI评分的比例差异有统计学意义(P<0.05); SLE合并消化系统受累患者在性别、年龄、病程时间、发热、合并基础疾病、肾脏受累、神经系统受累、心血管系统受累、血液系统受累和关节受累中的比较差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 系统性红斑狼疮合并消化系统受累的多因素分析 通过对SLE合并消化系统受累多因素的Logistic回归分析, 呼吸系统受累、SLEDAI评分≥12分均是SLE合并消化系统受累的危险因素(OR均>1.0, 且均P<0.05)(表2).

3 讨论

SLE属于一种累及多器官的疾病, 患者常常具有多重表现, 在临床中具有较高的发病率[3,4]. 患者消化系统受累是临床中比较常见的受累系统, 对患者的预后具有重要的影响[5]. 研究显示, SLE合并消化系统受累患者常常表现多种临床表现, 主要有急性肠胃炎、胰腺炎和肝损害以及肠梗阻等, 对患者生活影响比较大[6,7].

研发前沿

SLE消化系统受累在临床中受到了高度的关注, 如何准确的了解该病的影响因素对指导该病的治疗有着重要的作用. 但是, 临床中对于SLE消化系统受累的影响因素报道并不多见, 积极的解决该问题在临床中有显著的作用.

相关报道

临床中对于SLE的研究相对比较多, 认为该病经常会累及到其他脏器官, 而消化系统受累的影响因素研究并不多见. 本次的临床研究对SLE合并消化系统受累的危险因素进行分析, 旨在全面的预防和治疗该病.

表 1　42例系统性红斑狼疮合并消化系统受累的单因素分析

单因素	*n*	消化系统受累例数	比例	χ^2值	*P*值
性别				0.149	>0.05
男	20	6	30.0		
女	110	36	32.7		
年龄(岁)				0.328	>0.05
≥35	70	21	30.0		
<35	60	21	35.0		
病程时间(年)				0.553	>0.05
≥2	72	22	30.6		
<2	58	20	34.5		
合并基础疾病				0.563	>0.05
有	50	15	30.0		
无	80	27	33.8		
肾脏受累				0.723	>0.05
有	30	10	33.3		
无	100	32	32.0		
神经系统受累				0.152	>0.05
有	40	13	32.5		
无	90	29	32.2		
呼吸系统受累				6.712	<0.05
有	50	28	56.0		
无	80	14	17.5		
心血管系统受累				0.208	>0.05
有	45	15	33.3		
无	85	27	31.8		
血液系统受累				0.127	>0.05
有	35	11	31.4		
无	95	31	32.6		
关节受累				0.461	>0.05
有	30	9	30.0		
无	100	33	33.0		
SLEDAI评分(分)				4.253	<0.05
≥12	60	26	43.3		
<12	70	16	22.9		
发热				0.308	>0.05
有	38	12	31.6		
无	92	30	32.6		

表 2　系统性红斑狼疮合并消化系统受累多因素的Logistic分析

危险因素	β	SE	Waldχ^2	*P*值	OR	95%CI
呼吸系统受累	1.216	1.033	6.329	0.003	1.364	0.734–3.125
SLEDAI评分≥12分	0.782	0.427	5.361	0.008	1.103	0.528–2.691

因此, 临床中加强对SLE合并消化系统受累的早期预防与诊断, 在临床中具有重要的意义.

本次研究显示, 临床中SLE合并消化系统受累在临床中具有较高的发病率, 且影响因素的也比较多, 具体体现在呼吸系统受累、SLEDAI评分两个方面. 临床数据显示, SLE合并消化系统受累患者中其性别、年龄、病程时间、是否发热、是否合并基础疾病、是否肾脏受累、是否神经系统受累、是否心血管系统受累、是否血液系统受累和是否关节受

创新盘点

本文对SLE合并消化系统受累的危险因素进行全面的分析, 从单因素与多因素进行了解. 通过危险因素的分析, 从而可以更好的了解影响SLE患者发生消化系统受累的因素, 可以准确的采取干预措施.

应用要点

本文在临床中的实际应用价值相对较高, 尤其对预防和治疗SLE消化系统受累有较强的指导作用. 同时, SLE消化系统受累的危险因素分析对填补国内医学上的空白.

名词解释

系统性红斑性狼(SLE): 疮是一种机转类似风湿性关节炎的发炎性疾病, 是因人体之免疫系统失调导致人体自己形成抗体来对抗自己的器官或组织.

累等方面的差异性并无统计学意义. 这一结论与临床中相关报道认为一致, SLE合并消化系统与患者的临床基础资料并无相关性[8]. 临床其他研究显示也说明, SLE合并消化系统的影响因素多数受到自身因素的影响并不多见[9]. 另外, 临床数据还显示, 呼吸系统受累、SLEDAI评分≥12分均是SLE合并消化系统受累的危险因素. 这一结论与国外研究报道相同, 临床中应加强对SLE合并消化系统受累患者的呼吸系统受累、SLEDAI评分的评估, 从而准确的判断患者是否并发消化系统受累[10-12]. 其中, SLEDAI评分是临床中评估SLE患者病情状况的重要指标, 且消化系统受累也常常与SLEDAI评分有着紧密的联系. 临床研究显示, SLEDAI评分越高的SLE患者很容易加重病情, 从而会经常累及到其他的脏器官损害[13-15]. 呼吸系统受累会影响患者的呼吸功能受阻, 使得食物不能够有效的进入消化道, 导致消化功能也受到影响. 因此, 临床中应加强对SLE合并消化系统受累的危险因素分析, 从而依据其进行制定针对性的干预措施.

总之, SLE合并消化系统受累在临床中具有较高的发病率, 其影响因素较多, 主要体现在呼吸系统受累、SLEDAI评分两个方面, 可依据影响因素进行干预.

同行评价

本文观点鲜明、可行性强, 具有较好的指导作用. 同时, 文章的整体思路相对比较清晰, 文章科学性强, 结果也真实可信, 在临床中具有较好的指导作用.

4 参考文献

1 徐东, 杨红, 张煊, 张奉春, 曾小峰, 钱家鸣. 系统性红斑狼疮消化系统受累患者实验室指标的多因素分析. 北京医学 2011; 33: 9-11

2 王海英, 李吴萍, 朱彩侠, 鱼云霞. 影响系统性红斑狼疮疾病预后的临床因素分析. 现代预防医学 2013; 40: 2358-2361

3 唐晓艳, 李正红, 宋红梅, 何艳燕, 魏珉, 董梅. 儿童系统性红斑狼疮的消化系统表现及急重症分析. 中华实用儿科临床杂志 2014; 29: 1451-1454

4 郑可弟. 消化系统受累的系统性红斑狼疮临床分析. 中国当代医药 2015; 22: 43-45

5 李青, 李雪, 张欣. 系统性红斑狼疮消化系统受累临床特点分析. 中国现代医学杂志 2015; 25: 80-82

6 张磊. 少见消化道部位受累的系统性红斑狼疮临床特点分析. 山东医药 2013; 53: 107-108

7 徐东, 杨红, 张煊, 李攀, 张奉春, 曾小峰, 钱家鸣. 系统性红斑狼疮消化系统受累的临床分析. 第15次全国风湿病学学术会议论文集 2010: 133

8 Lim SY, Kijsirichareanchai K, Winn R. Progressive disseminated histoplasmosis in systemic lupus erythematosus-an unusual presentation of acute tenosynovitis and a literature review. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 135-139 [PMID: 23065146 DOI: 10.1007/s10067-012-2102-5]

9 Cuervo A, Hevia A, López P, Suárez A, Sánchez B, Margolles A, González S. Association of polyphenols from oranges and apples with specific intestinal microorganisms in systemic lupus erythematosus patients. *Nutrients* 2015; 7: 1301-1317 [PMID: 25690419 DOI: 10.3390/nu7021301]

10 熊理守, 伍晓剑, 任明, 詹钟平, 杨岫岩, 陈旻湖. 以消化系统症状为首发表现的系统性红斑狼疮临床特征分析. 中华消化杂志 2010; 30: 737-740

11 吴胜兰, 汤绍辉. 以消化系统症状为主要表现的系统性红斑狼疮1例. 山东医药 2013; 53: 109-110

12 Zhen J, Ling-Yun S, Yao-Hong Z, Xiang-Dang W, Jie-Ping P, Miao-Jia Z, Juan T, Yu Z, Kui-Lin T, Jing L, Zhi-Wei C, Xiang D, Xian Q, Zhan-Yun D, Mei-Mei W, Wen-You P. Death-related factors of systemic lupus erythematosus patients associated with the course of disease in Chinese populations: multicenter and retrospective study of 1,958 inpatients. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1541-1546 [PMID: 23263494 DOI: 10.1007/s00296-012-2605-z]

13 汲泓, 孙明祎, 卞蓉. 系统性红斑狼疮合并消化系统病变病例分析. 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文集 2014: 145-147

14 蒋彩凤, 施斌, 谢渭芬. 以消化系统症状为首发表现的系统性红斑狼疮15例临床分析. 临床内科杂志 2010; 27: 65

15 郭爱华, 刘劲松. 以消化系统症状为首发表现的系统性红斑狼疮1例报告. 临床消化病杂志 2011; 23: 192

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3737

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): 3737-3742
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例

张 莎, 张玉洁, 曹 亮, 梁 洁, 李增山, 陈 玲, 王 文

张莎, 曹亮, 王文, 第四军医大学西京医院中医科 陕西省西安市 710032

张玉洁, 梁洁, 第四军医大学西京医院消化内科 陕西省西安市 710032

李增山, 陈玲, 第四军医大学西京医院消化病理科 陕西省西安市 710032

张莎, 主要从事中西医防治心脾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文撰写、投稿由张莎完成; 文献查阅与翻译由曹亮完成; 肠镜诊断及病例提供由张玉洁与梁洁完成; 病理诊断由李增山与陈玲完成; 指导修改由王文完成.

通讯作者: 王文, 副教授, 710032, 陕西省西安市新城区长乐西路169号, 第四军医大学西京医院中医科.
jinzhou@fmmu.edu.cn
电话: 029-84775517

收稿日期: 2016-06-21
修回日期: 2016-08-01
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-08

Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report

Sha Zhang, Yu-Jie Zhang, Liang Cao, Jie Liang, Zeng-Shan Li, Ling Chen, Wen Wang

Sha Zhang, Liang Cao, Wen Wang, Department of Traditional Chinese Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Yu-Jie Zhang, Jie Liang, Department of Gastroenterology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Zeng-Shan Li, Ling Chen, Department of Gastrointestinal Pathology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Wen Wang, Associate Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, 169 Changle West Road, Xincheng District, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. jinzhou@fmmu.edu.cn

Received: 2016-06-21
Revised: 2016-08-01
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-08

Abstract

Extranodal NK/T cell lymphoma is a rare clinical entity. Due to the atypical clinical manifestations, extranodal NK/T cell lymphoma is easy to be misdiagnosed. Herein, we report a male patient who had been misdiagnosed with appendicitis and colon cancer with hepatic metastases at other hospitals. He was admitted to our hospital due to recurrent abdominal pain. The patient was initially diagnosed with Crohn's disease or lymphoma, after colonoscopic examination, pathological evaluation and immunohistochemical study. He was then given glucocorticoid and mesalazine treatment. However, his abdominal pain appeared again after the hormonal level was reduced. After re-biopsy and immunohistochemistry, he was finally diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma. This case suggests that clinicians should raise their awareness of this disease, and it should be diagnosed using multiple means, among which repeated colonoscopic biopsy may reduce misdiagnosis and the preferred method of definite diagnosis is immunohistochemistry.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料
结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)是2001年世界贸易组织发布的淋巴造血组织肿瘤新分类中的一个独立类型, 中年男性高发, 极具侵略性, 预后较差, 存活率较低, 临床病例较少, 亚洲多见. 由于本病发病率低, 早期临床表现不典型, 肿瘤细胞变异较大, 因此, 临床上容易漏诊.

同行评议者
刘刚, 主任医师, 天津医科大学总医院普通外科

研发前沿
ENKTL具有显著的人群和地理分布差异，缺乏共识，无标准的治疗方法，且预后较差. 其发病机制尚不完全清楚，免疫组织化学和细胞遗传学揭示其与EB病毒感染密切相关. 该病具有NK细胞及T细胞相关免疫表型，所以免疫组织化学对该病的诊断有较好的指导意义.

Key Words: Extranodal NK/T-cell lymphoma; Crohn's disease; Misdiagnosis

Zhang S, Zhang YJ, Cao L, Liang J, Li ZS, Chen L, Wang W. Extranodal NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Crohn's disease: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(25): 3737-3742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3737.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3737

摘要

结外NK/T细胞淋巴瘤发病率低，临床表现不典型，易被误诊，本例患者曾因反复腹痛在外院被误诊为“阑尾炎”、“结肠癌”、“肝转移癌”，入院后经肠镜检查、病理诊断及免疫组织化学等综合诊断为“克罗恩病可能、淋巴瘤不除外”，并给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳，激素减量后腹痛再次出现，最终再次取活检行免疫组织化学确诊为结外NK/T细胞淋巴瘤. 临床医生需提高对该病的认识及鉴别诊断水平，多次肠镜取活检减少漏诊，免疫组织化学检查为确诊的首选方法.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结外NK/T细胞淋巴瘤; 克罗恩病; 误诊

核心提要: 临床上遇到结肠镜及其他影像学检查提示恶性病变可能，而病理活检找不到恶性依据，在按炎性疾病治疗的同时，一定要反复复查相关检查，观察治疗效果，必要时多次活检，以排除恶性疾病的可能.

张莎, 张玉洁, 曹亮, 梁洁, 李增山, 陈玲, 王文. 误诊为克罗恩病的结外NK/T细胞淋巴瘤1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(25): 3737-3742 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i25/3737.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i25.3737

0 引言

结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)属非霍奇金淋巴瘤一种较少见的特殊类型，其恶性细胞大部分来源于成熟的NK细胞，少部分来源于NK样T细胞，因此称之为NK/T细胞淋巴瘤. 由于本病发病率低，早期临床表现不典型，肿瘤细胞变异较大，并发感染时病理诊断很容易与坏死组织伴炎性浸润混淆，因此，误诊率较高. 本文报道1例成年男性最初诊断为阑尾炎、继而诊断为肠癌、克罗恩病(Crohn's disease, CD)，最后确诊为结外NK/T细胞淋巴瘤的病例，旨在提高对本病的认识，提高早期诊断率.

相关报道
冉文斌等在2011年报道了1例结肠原发NK/T细胞淋巴瘤误诊炎症性肠病的案例，得出ENKTL临床表现及影像学表现均无特异性，治疗方面亦无专门治疗方案，活检很难取到病变组织，易造成漏诊.

1 病历报告

男，45岁. 以“反复腹痛、腹胀2年，再发1 mo”于2015-03-18就诊于西京医院. 患者2年前无明显诱因出现间断右下腹痛，伴腹胀，曾在当地县医院就诊，诊断为阑尾炎，给予抗感染等对症治疗后症状好转. 1 mo后患者要求行阑尾切除术. 术后3 mo再次出现腹胀、腹痛，以右下腹为著，伴大便次数减少，腹痛呈进行性加重，就诊于当地市医院，消化系造影及结肠镜均提示“结肠癌”，病理提示炎性改变. 拟行回-结肠吻合术，术中见肿物较大，与周围组织器官黏连较重，考虑无法全部切除，故行减瘤手术. 部分肿物活检结果提示：回盲部慢性化脓性肉芽肿性炎(图1). 术后患者腹胀较前明显好转，大便正常.

为进一步治疗，于2013-08就诊于当地省医院，查结肠镜提示：回盲瓣可见黏膜隆起，表面呈溃疡性改变，覆有浊苔，活检质硬. 升结肠、横结肠等均未见明显异常，提示CD可能. 腹部超声及磁共振提示：结肠病变，肝占位性病变. 诊断为结肠癌、肝转移癌. 于2013-11-16行右半结肠根治性切除术+肝脏结节切除术. 术后病理：肿物为疏松结缔组织，新生毛细血管，大量淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞、纤维母细胞构成的炎性肉芽肿. 免疫组织化学结果：Vimentin+, CK8/18-, CD68+, LCA散在+, ALK-, CgA-, Syn-, SMA+, CK20-, 送检肠系膜淋巴结均为淋巴组织反应性增生. 肝右叶结节镜下肝细胞水肿，间质出血，少量炎性细胞浸润，未见明显肿瘤组织，考虑肝脏病变为单独病变，与肠道病变无关. 出院后多次复查肠镜未见明显异常.

2015-03无明显诱因再次出现腹痛、腹胀，就诊于上级医院，查肠镜提示：结肠黏膜改变，CD可能(图2). 活检病理提示：(横结肠)小块黏膜重度慢性炎伴急性及大片坏死，肉芽组织形成，建议治疗后复查.

为求进一步治疗，于2015-03-18就诊于西京医院. 入院后化验白蛋白：29.1 g/L；血沉：22 mm/h和CRP：17.4 mg/L；*D*-二聚体：

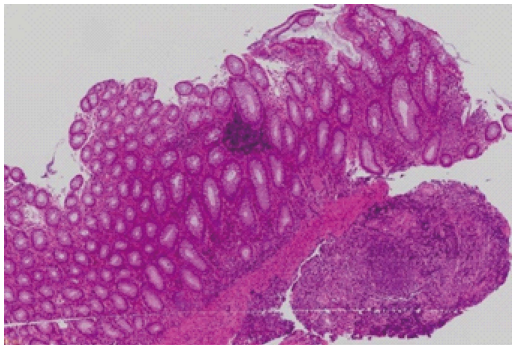


图 1 患者回结肠吻合术术中病理结果. 结肠旁肿块, 炎性肉芽肿, 肿块中央大量中性粒细胞, 淋巴细胞, 组织细胞及泡沫细胞、纤维母细胞及新生的毛细血管, 周围结缔组织增生、玻变, 其内血管扩张充血.

620 μg/L(正常值<500); 大便潜血弱阳性、转铁蛋白阳性; 肠道菌群分布Ⅰ度失调; 产气荚膜梭菌阳性; 血常规、尿常规、感染4项、肾功、肿瘤标志物、T-spot、病毒系列、自身抗体系列、G试验、GM试验、艰难梭菌毒素检测、大便真菌涂片均无明显异常. 小肠CT提示: 结肠全程炎性增厚. 超声肠镜可见吻合口肛侧约5-10 cm处结肠管腔狭窄, 黏膜呈灰白色, 覆白苔; 此处以下至距肛门20 cm黏膜充血水肿, 散在溃疡; 20 cm以下乙状结肠及直肠大致正常. 内镜诊断: 结肠病变结合病理CD不除外, 局部缺血性改变不除外. 病理提示: 黏膜慢性炎急性活动伴溃疡形成, 黏膜腺体潘氏细胞增多, 腺体排列欠规则, 淋巴样细胞浸润, 伴少量细胞轻度异型, 建议待免疫组织化学进一步协诊除外淋巴增生性疾病. 组织化学结果提示: 免疫表型提示以T细胞增殖为主, 局部CD56少量阳性, EBER杂交显示个别细胞阳性, 少量淋巴细胞伴有异型, 病变细胞过于局限, 淋巴增殖性疾病不能除外. 建议结合临床必要时进一步复查. 西京医院病理科医生调取外院术后病理切片, 反复读片, 均未发现明确恶性病变证据, 可见炎性纤维组织增生, 炎性细胞浸润, 多灶性化脓性炎伴坏死, 病变破坏肠壁全层, 送检淋巴结呈反应性增生. 综上考虑多为炎性病变, 未见明确病因学因素. 综合上述检查结果西京医院初步诊断为: CD可能, 淋巴瘤不除外. 给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳. 出院后激素减量, 再次出现腹痛, 以脐周为著, 间断发作, 呈绞痛, 10次/d, 腹痛与进食无关, 便后缓解.

于2015-05-09再次入西京医院. 入院查血常规提示感染; C反应蛋白: 45.9 g/L; 大便常规: 潜血弱阳性; 肠道菌群分布Ⅰ度失调; 余无异常. 结肠镜提示: 结肠黏膜改变, 结合病理(图3). 病理提示: 符合CD改变, 伴淋巴组织显著增生, 溃疡坏死显著, 残余增生淋巴组织少, 建议待试做免疫组织化学评估淋巴增生活性. 免疫组织化学结果显示: (距肛门约45 cm处、降结肠)结外NK/T细胞淋巴瘤, 免疫组织化学提示: CD10(-), CD2(+), CD20(-), CD21(-), CD3(+), CD4较多(+), CD5(-), CD56(+), CD7(+), CD8少量(+), Ki-67(约85%), EBER(原位杂交)(+)(图4). 转至血液科给予 MESA方案化疗, 症状好转. 出院1 mo后, 患者对化疗反应不敏感, 病情持续恶化, 出现恶液质, 经当地医院抢救无效死亡.

2 讨论

2.1 临床表现与病理特点 结外NK/T细胞淋巴瘤是一种极具侵略性的非霍奇金淋巴瘤, 预后较差, 存活率较低[1,2]; 目前认为其发病与EB病毒感染密切相关[3,4]. 大部分患者原发于鼻腔及咽喉部以上部位, 少数原发于皮肤、胃肠道、睾丸等鼻外部位. 其临床表现根据原发部位不同而表现多样, 症状亦无特异性. 结肠淋巴瘤与相应部位结肠癌的临床表现极为相似, 主要有腹痛、腹泻、肠穿孔、肠梗阻, 腹膜炎、出血等, 全身症状的发热、体质量减轻等. 肠镜下可见单发或多发不规则的浅表糜烂及溃疡, 伴或不伴周围黏膜充血、水肿, 好发于升结肠部位. 组织学上有少量细胞伴有异型, 局部淋巴细胞增生、浸润, 黏膜急性活动性炎伴充血糜烂或局部腺体低级别上皮内瘤变. 该病一般具有NK细胞和T细胞的相关免疫表型CD56, CD45RO, CD3, TIA-1, Granzyme B, Perforin等阳性, 尤其NK细胞相关抗原表型CD56是其典型的免疫表型, 若CD56为阴性则需要结合细胞毒性抗原表型, 如TIA-1+, Granzyme B+, Perforin+等标记及EBV相关抗原表型来综合判断, 若后者为阳性, 亦可以诊断. 原位杂交中EBER1/2阳性是NK/T细胞淋巴瘤的常规病理诊断[5,6].

2.2 误诊原因分析 本案患者以反复腹痛、腹胀为主诉, 外院曾诊断为“阑尾炎”, 此后做结肠镜检查提示“结肠癌”、“肝转移癌”, 给予手术治疗, 继而经肠镜及病理结果诊断

创新盘点

纵观国内外文献, ENKTL报道较少, 原发于胃肠道的更是少见. 本病例确诊前曾被外院诊断为“阑尾炎”、“结肠癌”、“肝转移癌”, 在作者们医院曾诊断为克罗恩病(Crohn's disease, CD)且治疗有效, 作者考虑慢性炎症与ENKTL是否有相关性.

应用要点

ENKTL发病率低, 早期临床症状不典型, 镜下表现与肿瘤、CD易混淆. 该肿瘤细胞变异较大, 并发感染时病理诊断很容易与坏死组织伴炎性浸润混淆, 因此, 误诊率较高. 如果临床遇到疑似病例, 一定要反复活检, 行病理及免疫组织化学检测, 必要时行基因重排, 以排除NK/T细胞淋巴瘤可能.

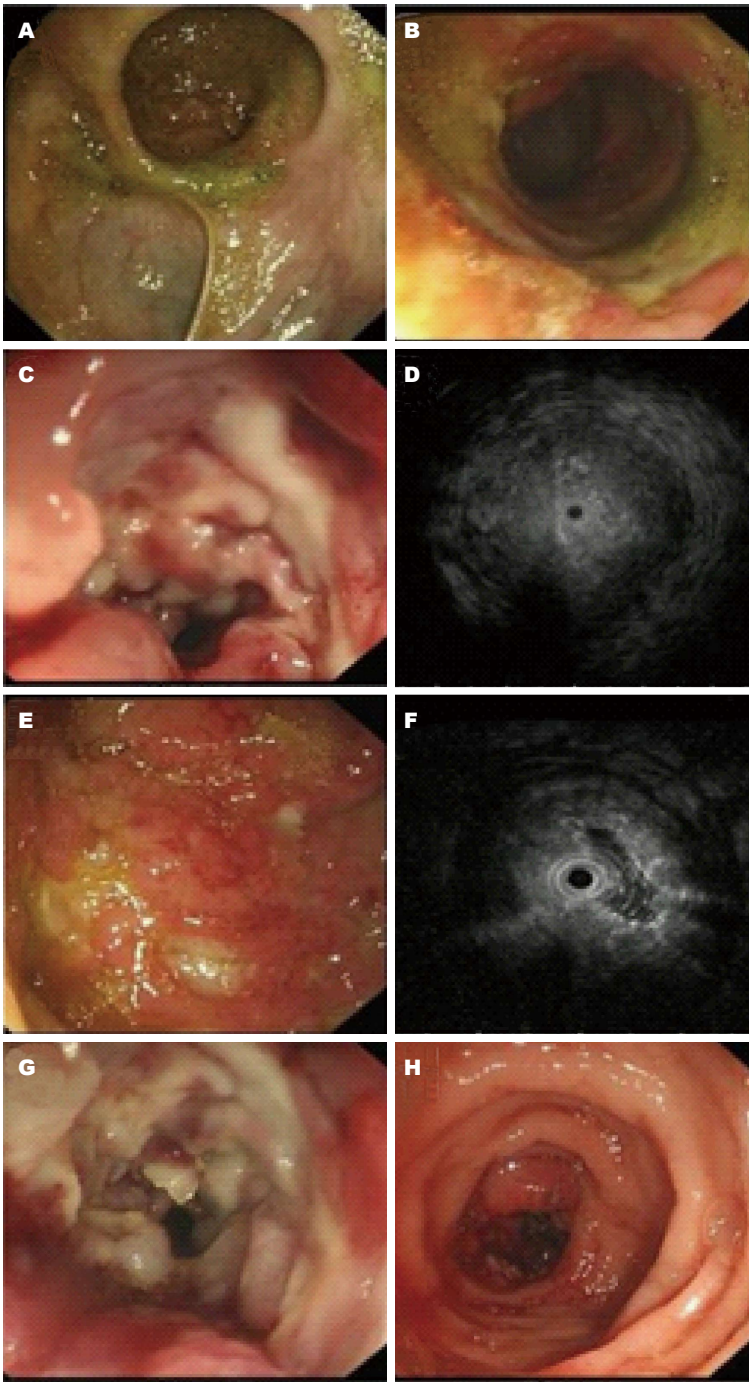


图 2　超声肠镜结果. A: 回结肠吻合口, 黏膜光滑柔软, 未见明显异常; B, E: 横结肠黏膜表面覆着黄色稀便, 局部可见黏膜凹陷, 覆白苔; C, G: 横结肠吻合口肛侧黏膜糜烂, 覆白苔, 病变致管腔狭窄; D, F: 吻合口超声内镜表现, 狭窄处黏膜显著增厚, 呈等回声, 表面回声增强, 黏膜下层及肌层可见, 未见明确增厚; H: 降结肠以下黏膜光滑柔软, 未见明显隆起及凹陷性病变.

为“CD可能, 淋巴瘤不除外”, 给予激素及艾迪沙治疗后病情平稳. 病情进展后于2015-05再次行结肠镜下活检, 确诊为(距肛门约45 cm处、降结肠)结外NK/T细胞淋巴瘤. 从发病过程看, 患者腹痛、腹胀症状反复发作, 病变诊治过程, 曾考虑过恶性病变及淋巴增殖性病变, 但多次手术、黏膜活检未见恶性肿瘤及淋巴瘤证据. 镜下所见很容易与CD混淆, 予以激素及艾迪沙治疗有效, 而淋巴瘤用激素治疗短期也有效, 加大诊断难度. 由此可见该病临床表现及内镜下表现多样化, 很难与感染、炎症、肉芽肿及肿瘤等区别开而导致误诊[7]. 另外, 该

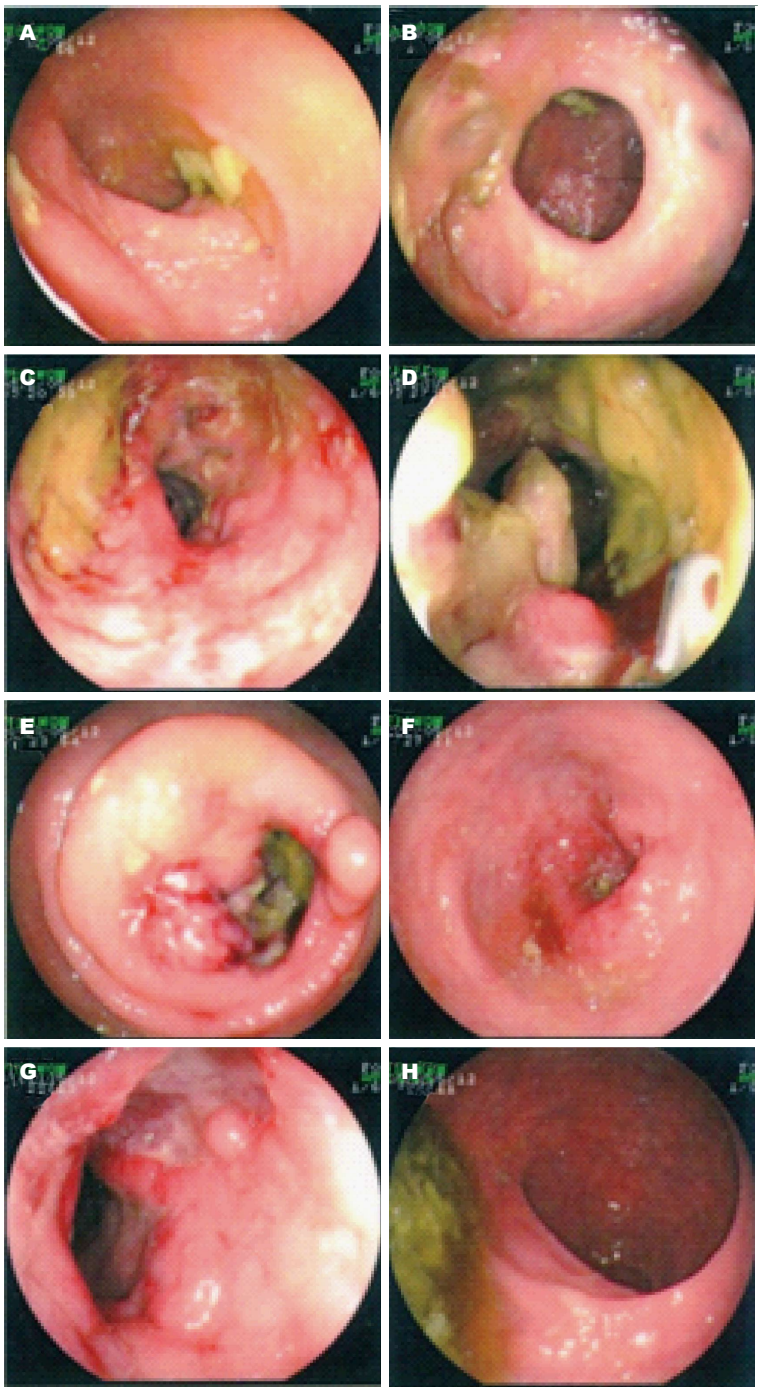


图 3　肠镜结果. A: 回肠末端黏膜未见异常; B: 吻合口黏膜光滑, 未见明显隆起及凹陷病变; C: 横结肠距吻合口肛侧约3 cm黏膜大致正常, 以下约5 cm(距肛门约60 cm)黏膜粗糙, 凹凸不平, 充血水肿, 广泛分布黏膜凹陷, 覆白苔; D, E: 横结肠距肛门约45 cm处肠腔环形狭窄, 可见巨大环周黏膜凹陷, 底覆污苔, 中央可见结节样增生, 边缘黏膜不规则隆起; F, G: 降结肠可见散在黏膜凹陷, 底覆白苔, 周围黏膜充血水肿; H: 直肠黏膜光滑柔软, 未见明显异常.

病一般活检时很难取到病变组织, 也是造成漏诊的重要原因之一.

2.3 防范误诊措施　由本案我们可以发现, 结外NK/T细胞淋巴瘤早期临床症状不典型, 镜下表现与CD易混淆, 该患者多次肠镜及腹部CT提示结肠癌, 但活检及术后病理均提示慢性炎症改变, 故误诊为CD. 然而我们可以发现, 虽然该病早期病理表现不典型, 但始终伴随淋巴结增殖样改变, 提示该类患者诊断一定不能拘泥于一次病理诊断, 而是应该随着病情的变化, 多次、多部位、深挖活检[8], 及进一步超声内镜下大块黏膜活检, 以获得明确病理诊断. 对

名词解释

克罗恩病(CD): 一种慢性肉芽肿性炎症, 病变累及消化道各部位的肠壁全层, 多为节段性、非对称性分布; 末段回肠受累最常见, 同时伴有右半结肠受累, 累及结直肠的患者可仅有结肠受累, 或为结直肠加上其他部位受累, 常伴有肛周病变和瘘管.

同行评价

本文报道了少见的结外NK/T细胞淋巴瘤的病例, 患者诊治过程中多次误诊, 对于结外淋巴瘤的鉴别诊断和临床参考具有一定的借鉴价值.

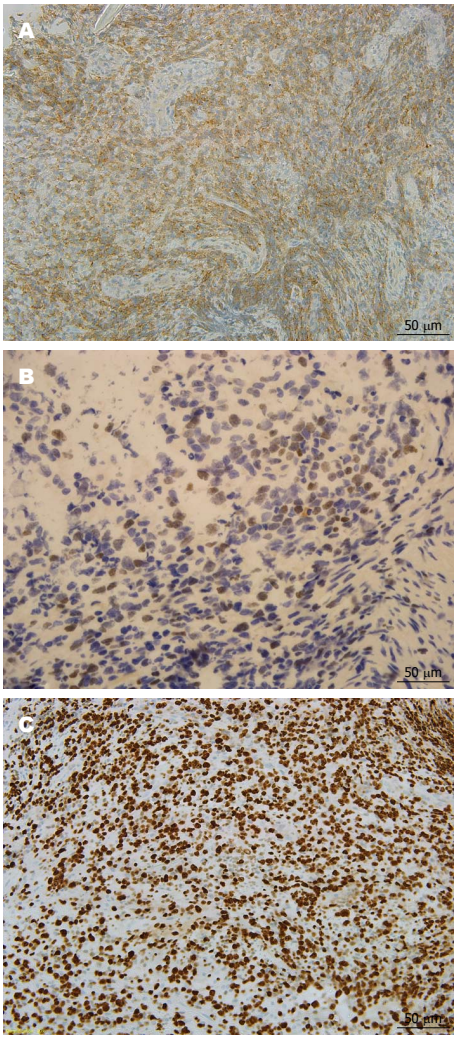


图 4 免疫组织化学结果. A: CD56(+); B: EBER(原位杂交)(+); C: Ki-67(约85%).

于可疑病理加做免疫组织化学进行染色排除及基因重排, 排除淋巴瘤的可能.

总之, 通过本例患者的诊疗过程, 提示我们如果临床上遇到结肠镜及其他影像学检查提示恶性病变可能, 而病理活检找不到恶性依据, 在按炎性疾病治疗的同时, 一定要反复复查相关检查, 观察治疗效果, 必要时多次活检, 以排除恶性疾病的可能.

3 参考文献

1 Meng W, Zhou Y, Zhang H, Jiang L, Wang Z, Li X, Zhou H, Chen Q, Zeng X. Nasal-type NK/T-cell lymphoma with palatal ulcer as the earliest clinical manifestation: a case report with literature review. *Pathol Oncol Res* 2010; 16: 133-137 [PMID: 19590983 DOI: 10.1007/s12253-009-9183-8]
2 Paik YS, Liess BD, Scheidt TD, Ingram EA, Zitsch RP. Extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma masquerading as recalcitrant sinusitis. *Head Neck* 2010; 32: 268-273 [PMID: 19360743 DOI: 10.1002/hed.21068]
3 Kanavaros P, Lescs MC, Brière J, Divine M, Galateau F, Joab I, Bosq J, Farcet JP, Reyes F, Gaulard P. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 81: 2688-2695 [PMID: 8387835]
4 Mishima K, Horiuchi K, Kojya S, Takahashi H, Ohsawa M, Aozasa K. Epstein-Barr virus in patients with polymorphic reticulosis (lethal midline granuloma) from China and Japan. *Cancer* 1994; 73: 3041-3046 [PMID: 8200002 DOI: 10.1002/1097-0142(19940615)73:12<3041::AID-CNCR2820731224>3.0.CO;2-K]
5 陆明深, 李凡彩, 侯巧燕. 鼻型NK/T细胞淋巴瘤23例临床病理分析. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志2009; 2: 57-60
6 陈志喜, 周文芳, 张金平, 罗许勇, 叶雪萌, 熊奇斌. 结外鼻型细胞淋巴瘤的临床病理研究. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志 2014; 22: 266-268
7 Sitthinamsuwan P, Pongpruttipan T, Bunyaratavej S, Karoopongse E, Kummalue T, Sukpanichnant S. Cutaneous involvement by colonic extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking mycosis fungoides: a case report*. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 1004-1008 [PMID: 21883363 DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01758.x]
8 冉文斌, 欧阳钦. 结肠原发NK/T细胞淋巴瘤误诊炎症性肠病1例. 西部医学 2011; 10: 2070

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月8日; 24(25): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈平 教授
扬州苏北人民医院外科

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

崔清波 副教授
华北理工大学附属医院

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

范辉 副教授
南通第二人民医院消化科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄培 副主任医师
无锡第二人民医院中医科

茭卫东 教授
安徽省立医院肝脏外科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

李革 副教授
延边大学附属医院

李苏宜 教授
安徽肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李勇 教授
河北医科大学第四医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

刘尚国 副教授
新乡医学院第一附属医院胸外二科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗素霞 主任医师
河南省肿瘤医院消化内科二病区

毛华 教授
南方医科大学珠江医院消化内科

孟庆成 副教授
航天中心医院普通外科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

石毓君 副研究员
四川大学华西医院

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院老年病科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

陶然 主管护师
上海市第一人民医院

王成锋 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部肿瘤外科

王阁 教授
第三军医大学第三附属医院

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王学美 研究员
北京大学第一医院

王艳红 主治医师
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

袁红霞 教授
天津中医药大学

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 9 月 18 日　第 24 卷　第 26 期　(Volume 24 Number 26)



26 | 2016

ISSN 1009-3079
26>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年九月十八日　第二十四卷　第二十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学
白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
荚卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木•阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长淼教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学
白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯风刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年9月18日 第24卷 第26期 (总第538期)

述评

3743 如何提高内镜下早期胃癌的诊断率

沙杰

3749 妊娠肝内胆汁淤积症研究进展

黄桂琼, 王晓东

3757 肝内外胆管结石的微创治疗策略

张宗明, 田祖豪, 苑海明, 张翀, 刘卓, 刘立民

3764 低位直肠癌经括约肌间保肛手术应用现状

丁健华, 张斌

3772 急性肠缺血的多层CT诊断

任小军

临床研究

3779 青海地区乙型肝炎感染者C/D基因型重组分布

黄维金, 辜文洁, 王佑春

3790 干扰素治疗轮状病毒肠炎有效性和安全性的Meta分析

李兴川, 王松, 张妮, 周永宁

3799 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系

朱春英, 张英福, 马静静, 杨茜, 郭淑芹, 李志红

临床经验

3804 横开口与纵开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓疗效对比

李冉, 张瑾, 徐莲

3809 智能染色内镜联合放大内镜对早期胃癌的诊断价值

王磊, 时军利, 张月晓, 李炳庆

3814 慢性胃炎炎症程度及活动度影响因素探讨

张燕, 许倩倩, 朱婷婷, 窦迎春, 李青, 孟欣颖, 周长宏

3820 对比笑气清醒镇静镇痛技术与丙泊酚静脉麻

麻睿骏, 叶秋玉, 章玲宾

3825 TIPS术后分流道闭塞的平行分流

孙广明, 李兴

3831 EST术后胆道感染的发生情况及危险因素分析

周乐宝, 吴杰云

病例报告

3837 胃癌术后单纯骨骼肌转移1例

向卉楠, 方媛, 方志红

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3748 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3763 《世界华人消化杂志》正文要求
3771 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3778 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3789 《世界华人消化杂志》栏目设置
3798 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3808 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3840 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 丁健华, 副教授, 主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 火箭军总医院结直肠肛门外科. 从事结直肠良恶性肿瘤、盆底功能性疾病及肛周疾病的临床与科研. 现任中国医师协会肛肠分会委员、中国医师协会大肠癌专业委员会委员. 在《Disease of colon and rectum》、《Colorectal Disease》等发表论文60余篇, 有7项临床研究被美国及英国结直肠外科学会年会录用, 主持完成国家卫计委、全军、北京市科委临床课题5项, 获全军医疗成果二等奖1项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-09-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 26 September 18, 2016

EDITORIAL

3743 How to improve endoscopic diagnosis of early gastric cancer?

Sha J

3749 New insights into diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Huang GQ, Wang XD

3757 Strategy of minimally invasive surgery for patients with intrahepatic and extrahepatic bile duct stones

Zhang ZM, Tian ZH, Yuan HM, Zhang C, Liu Z, Liu LM

3764 Intersphincteric resection for low rectal cancer

Ding JH, Zhang B

3772 Multi-slice CT for diagnosis of acute mesenteric ischemia

Ren XJ

CLINICAL RESEARCH

3779 Distribution of hepatitis B virus C/D recombinant genotypes in Qinghai Province

Huang WJ, Gu WJ, Wang YC

3790 Efficacy and safety of interferon for treating rotavirus enteritis: A meta-analysis

Li XC, Wang S, Zhang N, Zhou YN

3799 Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes complications

Zhu CY, Zhang YF, Ma JJ, Yang Q, Guo SQ, Li ZH

CLINICAL PRACTICE

3804 Clinical effects of transverse entry incision *vs* longitudinal entry incision during peroral endoscopic myotomy for achalasia

Li R, Zhang J, Xu L

3809 Value of flexible spectral imaging color enhancement combined with magnifying endoscopy in diagnosis of early gastric cancer

Wang L, Shi JL, Zhang YX, Li BQ

3814 Factors affecting degree and activity of inflammation in chronic gastritis

Zhang Y, Xu QQ, Zhu TT, Dou YC, Li Q, Meng XY, Zhou CH

3820 Safety and effectiveness of sedation analgesia with nitrous oxide *vs* intravenous anesthesia with propofol in gastroscopy

Ma RJ, Ye QY, Zhang LB

3825 Parallel shunt for management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt occlusion

Sun GM, Li X

3831 Risk factors for post-endoscopic sphincterotomy biliary tract infection in patients with choledocholithiasis

Zhou LB, Wu JY

CLINICAL PRACTICE

3837 Skeletal muscle metastasis of gastric cancer after surgery: A case report

Xiang HN, Fang Y, Fang ZH

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 26 September 18, 2016

Contents

APPENDIX
I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Hua Ding, Associate Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, 16 Xinjiekouwai Road, Xicheng District, Beijing 100088, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3743

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3743-3748
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

如何提高内镜下早期胃癌的诊断率

沙杰

沙杰, 江苏省靖江市人民医院消化科 江苏省靖江市 214500

沙杰, 副主任医师, 主要从事消化系肿瘤的早期诊断和治疗的研究.

作者贡献分布: 本文由沙杰独立完成.

通讯作者: 沙杰, 副主任医师, 214500, 江苏省靖江市中洲路28号, 靖江市人民医院消化科. shajie0414@126.com
电话: 0523-84995951

收稿日期: 2016-04-20
修回日期: 2016-05-12
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-18

How to improve endoscopic diagnosis of early gastric cancer?

Jie Sha

Jie Sha, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jie Sha, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Jingjiang People's Hospital, 28 Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China. shajie0414@126.com

Received: 2016-04-20
Revised: 2016-05-12
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-18

Abstract

Gastric cancer is the third leading cause of cancer death worldwide. The detection of early-stage gastric neoplastic lesions may improve survival. The gold standard for diagnosing gastric cancer remains endoscopy and histology of biopsy specimens. On one hand, we should administer the optimum preparation to patients, including an antiperistaltic agent. On the other hand, in order to detect the entire stomach, we need to follow a standardized protocol, and we should be aware of the diagnostic criteria for a suspicious lesion. Chromoendoscopy, narrow band imaging and magnifying endoscopy are promising image-enhanced endoscopic techniques for characterization. The criteria for diagnosing a cancerous lesion by narrow-band imaging with magnifying endoscopy are as follows: irregular microvascular pattern with a demarcation line or irregular microsurface pattern with a demarcation line. This paper gives a brief review of these methods.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopy; Early gastric cancer; Diagnosis

Sha J. How to improve endoscopic diagnosis of early gastric cancer? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3743-3748 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3743.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3743

摘要

胃癌的死亡率位居全球恶性肿瘤死亡率的第3位, 早期胃癌(early gastric cancer, ECG)预后较好, 而进展期胃癌预后较差. 目前胃镜结合病理检查仍然是胃癌诊断的金标准. 胃镜检查前首先需做好准备工作, 包括减少胃蠕动药物的应用. 其次在胃镜检查时需规范操作, 避免盲区, 注意疑似病灶的识别. 染色内镜、窄带成像技术、放大内镜可增强

背景资料
胃癌的预后和诊断的时机密切相关, 早期胃癌(early gastric cancer, ECG)术后5年生存率超过了90%. 在我国, ECG占所有胃癌患者的比例为5%-10%, 然而在日本却高于50%.

同行评议者
范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

研发前沿
本文介绍了胃镜检查前的准备, 检查过程中的注意事项及相关新技术进展, 对消化、内镜室医生日常工作具有借鉴作用.

胃镜下ECG的特征. 窄带成像结合放大内镜下ECG诊断标准为: 肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微血管结构或肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微结构. 本文对这些方法作一简要综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 内镜; 早期胃癌; 诊断

核心提要: 目前胃镜结合病理检查仍然是胃癌诊断的金标准, 因此内镜下如何发现病灶并准确活检成为胃癌早期诊断的关键, 本文对内镜下如何发现早期胃癌(early gastric cancer, ECG)作一简要综述, 旨在提高内镜下ECG的诊断率.

沙杰. 如何提高内镜下早期胃癌的诊断率. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3743-3748 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3743.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3743

0 引言

胃癌发病率居全球肿瘤第5位, 在恶性肿瘤死亡病因中居第3位, 每年全球大概有952000新发病例及723000死亡病例[1]. 胃癌的预后与诊断的时机密切相关[2,3]. 进展期胃癌即使接受了以外科手术为主的综合治疗, 5年生存率仍低于30%[4]; 而早期胃癌(early gastric cancer, ECG)术后5年生存率超过了90%[5-9]. 因此胃癌的早期诊断成为决定患者预后的关键. 目前胃镜结合病理检查仍然是胃癌诊断的金标准, 因此内镜下如何发现病灶并准确活检成为内镜医生亟需解决的关于ECG的诊断率的关键问题. 在我国, ECG占所有胃癌患者的比例为5%-10%[10], 然而在日本却高于50%[11]. 本文对内镜下如何发现ECG作一简要综述, 旨在提高内镜诊断率.

1 胃镜检查前准备

1.1 祛黏液、祛泡剂 胃腔内的黏液和泡沫会影响观察, 不利于ECG的发现[12]. 为了提高EGC的发现率, 在胃镜检查前服用一些药物去除黏膜表面的黏液和泡沫显得非常重要. 目前常用的祛黏液剂为链蛋白酶, 链蛋白酶为一种蛋白裂解酶, 能裂解/溶解胃黏膜表面的黏液, 因链霉蛋白酶裂解黏液的最适合pH值介于6到8之间, 所以临床上常用碳酸氢钠作为缓冲液中和胃液的酸性环境[13]. 常用的祛泡剂为二甲硅油, 二甲硅油可改变黏液内气泡的表面张力, 并使之分解, 从而消除胃内泡沫[14]. 链蛋白酶和二甲硅油联合应用常可有效地祛除胃黏膜表面的黏液和泡沫[15-17]. 目前, 在日本链蛋白酶、二甲硅油和碳酸氢钠联合应用已作为胃镜检查前的标准用药[18].

1.2 减少胃蠕动药 为了发现胃黏膜微小病变, 内镜医师需要仔细观察整个胃腔黏膜, 而胃的蠕动常常影响观察. 检查前可肌肉/静脉注射山莨菪碱10 mg以减少胃蠕动. 如有抗胆碱能药物应用禁忌证, 可在胃镜检查前注射1 mg胰高血糖素可以减少胃蠕动[19].

2 规范操作避免盲区

2.1 适量注气 注气过少, 胃体黏膜皱襞未充分伸展, 常易漏诊胃体黏膜病变. 而注气过多, 胃窦黏膜过度伸展, 常使得一些浅表隆起病变不易发现. 通常在观察胃体时需注气以充分暴露黏膜, 而在观察胃窦时有时需适量吸气, 以免漏诊一些浅表隆起性病变.

2.2 冲洗黏膜表面的黏液及泡沫 胃黏膜表面的黏液及泡沫常使得一些胃黏膜微小病变不易发现, 而胃黏膜微小病变对ECG的发现具有重要的意义, 因此在胃镜检查时如黏膜表面有黏液需用清水冲净, 泡沫可用二甲硅油冲洗.

2.3 仔细观察避免盲区 经口插镜后, 内镜直视下从食管上端开始循腔进镜, 依次观察食管、贲门、胃体、胃窦、幽门、十二指肠球部及十二指肠降部, 倒镜时注意观察贲门、胃底、胃体及胃角, 退镜时依次从胃窦、胃角、胃体、胃底、贲门、食管退出. 依次全面观察、应用旋转镜身、屈曲镜端及倒转镜身等方法观察上消化道全部, 尤其是胃壁的大弯、小弯、前壁及后壁, 观察黏膜色泽、光滑度、蠕动及内腔的形状等. 观察胃底、胃体、胃窦时应尽可能多的从不同角度拍摄图片. 目前需拍摄多少张图片尚无公认的标准, 既往有日本学者建议拍摄40张图片[20], 但图片似乎太多, 内镜医师不易记住每个拍摄部位, 临床反而不太实用. Yao[19]建议至少拍摄22张图片, 即胃窦、胃体下部、胃体中部4个象限, 倒镜时胃底贲门4个象限、胃体中上部3个象限、胃角3个象限, 如发现病灶, 再增加拍摄图片.

3 注意疑似病灶

通常对于隆起/凹陷性病灶较易发现, 而对于胃炎样ECG则较难发现, 常见的主要标志为黏膜表面细微改变、颜色变化以及自发性出血. 但仍有部分ECG病灶与周边正常黏膜并无差别, 从而使得普通内镜下很难识别.

4 内镜辅助技术的应用

4.1 色素内镜 常用的为靛胭脂, 靛胭脂为对比染色剂, 沉积于黏膜皱襞, 不被吸收, 也不和黏膜结合, 与正常黏膜色泽形成鲜明对比, 并可显示出黏膜的细微凹凸改变及其立体结构, 靛胭脂喷洒后ECG常表现为明显的分界线及不规则的表面结构[21]. 醋酸喷洒可使蛋白质的三级结构发生可逆性改变, 从而使黏膜表面出现一过性白化, 醋酸联合靛胭脂染色后ECG主要表现为黏膜褪色[22-25]. Sakai等[26]对47例ECG病灶分别应用普通胃镜、单纯靛胭脂染色、单纯醋酸染色及醋酸联合靛胭脂染色后报道ECG的诊断率分别为17.0%、52.8%、41.5%及94.3%. 显示醋酸联合靛胭脂染色对ECG有较好的诊断率. Kono等[27]报道醋酸联合靛胭脂染色后ECG主要表现为黏膜发红. 醋酸联合靛胭脂染色后可使ECG的边界线显示得非常清楚, 从而有利于ECG内镜下完整切除[28-30].

4.2 窄带成像技术 窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)是利用滤光器过滤掉内镜光源所发出的红蓝绿光波中的宽带光谱, 仅留下窄带光谱, 从而清楚地显示黏膜表层的毛细血管和黏膜表面腺管开口形态的一种内镜检查技术[31,32]. 由于不需要特殊染料, 仅需内镜按钮之间切换, 因而显得更方便. NBI模式下ECG主要表现为不规则的黏膜表面结构和不规则的血管[33]. 由于NBI采用了窄带光源, 而胃腔很大, 所以视野很暗, 一般认为单纯NBI在胃黏膜病变的诊断上并不实用[34,35].

4.3 NBI联合放大内镜 NBI联合放大内镜(magnifying narrow band imaging, MENBI)可使得黏膜表层的微血管和微结构显示的更为清楚. 目前常用的为VS(microvascular pattern, microsurface pattern)分型. VS分型对ECG的诊断非常有效[36-44], 并且可清楚地显示ECG的边界[45-49]. 胃黏膜上皮表面的微血管(V)分为三型: (1)规则的微血管结构: 微血管形态一致, 分布均匀, 排列整齐; (2)不规则的微血管结构: 微血管形态不一致, 分布不均匀, 排列紊乱; (3)微血管结构缺失: 微血管被上皮表面白色不透明物质掩盖. 微结构(S)分为三型: (1)规则的微结构: 微结构形态一致, 分布均匀, 排列整齐, 如果有表面白色不透明物质, 规律的白色不透明物质则是规律微结构的另一标志; (2)不规则的微结构: 微结构形态不一致, 分布不均, 排列紊乱, 如果有表面白色不透明物质, 则不规律的白色不透明物质为不规律微结构的另一标志, 表现为紊乱的不均匀分布的白色不透明物质; (3)微结构缺失: 微结构或白色不透明物质均缺失[50]. 满足以下一项即可诊断胃癌: (1)肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微血管结构; (2)肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微结构[19]. 有研究[50]报道97%的ECG符合这一诊断标准. 在胃镜检查时发现可疑病灶, 我们首先需判断分界线是否存在, 分界线对预测肿瘤的敏感性达到95%[42], 如不存在分界线, 基本可排除肿瘤. 确认分界线存在后, 则进一步观察MV及MS形态, 如存在不规则的微血管和/或不规则的微结构, 则可诊断肿瘤, 如不规则的微血管和不规则的微结构都不存在, 则基本可排除肿瘤.

相关报道
窄带成像结合放大内镜可清楚地显示黏膜表层的微血管和微结构, 从而有利于内镜下ECG的判断. 并且可清楚地显示肿瘤的边界, 从而有利于内镜下完整切除病灶.

5 结论

总之, 为提高内镜下ECG的诊断率, 我们必须做到以下几点: (1)胃镜检查前需做好准备工作, 包括祛黏液、祛泡剂及抑制胃蠕动药物的应用; (2)我们要有发现ECG的意识, 检查时做到无盲区, 注意疑似病灶的识别; (3)应用染色内镜、NBI及放大内镜等技术可提高ECG的发现率.

6 参考文献

1 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]
2 Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S, Kida M, Oida M, Saigenji K. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 708-713 [PMID: 12397280 DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70121-1]
3 Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 863-866 [PMID: 16825902 DOI: 10.1097/00042737-200608000-00009]
4 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson

创新盘点

本文介绍了我国目前ECG的诊断现状，胃镜在ECG诊断中的价值，胃镜检查前的准备及检查中的注意事项，重点介绍了窄带成像结合放大内镜在ECG诊断中的价值.

DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]

5 Onodera H, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Kiyama T, Kato S, Matsukura N, Masuda G, Tajiri T. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality, and gastric remnant cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 82-85 [PMID: 15011835]

6 Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe M, Hiki Y. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 69-74 [PMID: 14985987 DOI: 10.1007/s00423-004-0462-2]

7 Min YW, Min BH, Lee JH, Kim JJ. Endoscopic treatment for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4566-4573 [PMID: 24782609 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4566]

8 Oliveira FJ, Ferrão H, Furtado E, Batista H, Conceição L. Early gastric cancer: Report of 58 cases. *Gastric Cancer* 1998; 1: 51-56 [PMID: 11957043 DOI: 10.1007/s101200050054]

9 Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-229 [PMID: 11156645 DOI: 10.1136/gut.48.2.225]

10 上海市早期胃癌临床协作组. 上海不同等级10个医疗机构早期胃癌的筛选结果比较. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 19-22

11 Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89: 2237-2246 [PMID: 11147594 DOI: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2237::AID-CNCR12>3.0.CO;2-9]

12 Banerjee B, Parker J, Waits W, Davis B. Effectiveness of preprocedure simethicone drink in improving visibility during esophagogastroduodenoscopy: a double-blind, randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 264-265 [PMID: 1479177]

13 Fujii T, Iishi H, Tatsuta M, Hirasawa R, Uedo N, Hifumi K, Omori M. Effectiveness of premedication with pronase for improving visibility during gastroendoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 382-387 [PMID: 9609431 DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70223-8]

14 Brecević L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. *J Appl Toxicol* 1994; 14: 207-211 [PMID: 8083482 DOI: 10.1002/jat.2550140311]

15 Kuo CH, Sheu BS, Kao AW, Wu CH, Chuang CH. A defoaming agent should be used with pronase premedication to improve visibility in upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2002; 34: 531-534 [PMID: 12170403 DOI: 10.1055/s-2002-33220]

16 Chang CC, Chen SH, Lin CP, Hsieh CR, Lou HY, Suk FM, Pan S, Wu MS, Chen JN, Chen YF. Premedication with pronase or N-acetylcysteine improves visibility during gastroendoscopy: an endoscopist-blinded, prospective, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 444-447 [PMID: 17230616 DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.444]

17 Lee GJ, Park SJ, Kim SJ, Kim HH, Park MI, Moon W. Effectiveness of Premedication with Pronase for Visualization of the Mucosa during Endoscopy: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Endosc* 2012; 45: 161-164 [PMID: 22866258 DOI: 10.5946/ce.2012.45.2.161]

18 Bhandari P, Green S, Hamanaka H, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y, Oda I, Gotoda T. Use of Gascon and Pronase either as a pre-endoscopic drink or as targeted endoscopic flushes to improve visibility during gastroscopy: a prospective, randomized, controlled, blinded trial. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 357-361 [PMID: 20148732 DOI: 0.3109/00365520903483643]

19 Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 11-22 [PMID: 24714327]

20 Hosokawa O, Tsuda S, Kidani E, Watanabe K, Tanigawa Y, Shirasaki S, Hayashi H, Hinoshita T. Diagnosis of gastric cancer up to three years after negative upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30: 669-674 [PMID: 9865554 DOI: 10.1055/s-2007-1001386]

21 Demirci S, Gohchi A. A comparative study for fiberoptic and video endoscopic determination of the extent in minimal changes of gastric mucosa using indigo dye spraying. *Surg Endosc* 1990; 4: 80-82 [PMID: 2374986 DOI: 10.1007/BF00591263]

22 Yamashita H, Kitayama J, Ishigami H, Yamada J, Miyato H, Kaisaki S, Nagawa H. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 389-391 [PMID: 17306635]

23 Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1407-1408 [PMID: 19481666 DOI: 10.1016/j.gie]

24 沙杰, 李学良, 施瑞华, 林琳, 胡小丹, 丁静, 许迎红, 陈莉, 陶桂, 莫静, 张道权. 醋酸联合靛胭脂染色诊断早期胃癌及癌前病变的临床价值. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 644-646

25 沙杰, 李学良, 林琳, 施瑞华, 胡小丹. 醋酸联合靛胭脂染色对胃平坦型病变的辅助诊断价值. 南京医科大学学报: 自然科学版 2011; 31: 414-418

26 Sakai Y, Eto R, Kasanuki J, Kondo F, Kato K, Arai M, Suzuki T, Kobayashi M, Matsumura T, Bekku D, Ito K, Nakamoto S, Tanaka T, Yokosuka O. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 635-641 [PMID: 18561923 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1065]

27 Kono Y, Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Kawano S, Yamasaki Y, Takemoto K, Miyake T, Fujiki S, Yamamoto K. Chromoendoscopy of gastric adenoma using an acetic acid indigocarmine mixture. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5092-5097 [PMID: 24803824 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5092]

28 Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, Yahagi N. The acetic acid + indigocarmine method in the delineation

of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1358-1361 [PMID: 18853994 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05528.x]
29 Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, Kawano S, Inoue M, Tsuzuki T, Tanioka D, Hori K, Yamamoto K. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig Endosc* 2009; 21: 14-19 [PMID: 19691795 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2008.00824.x]
30 Lee BE, Kim GH, Park DY, Kim DH, Jeon TY, Park SB, You HS, Ryu DY, Kim DU, Song GA. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 97 [PMID: 20731830 DOI: 10.1186/1471-230X-10-97]
31 An JK, Song GA, Kim GH, Park DY, Shin NR, Lee BE, Woo HY, Ryu DY, Kim DU, Heo J. Marginal turbid band and light blue crest, signs observed in magnifying narrow-band imaging endoscopy, are indicative of gastric intestinal metaplasia. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 169 [PMID: 23185997 DOI: 10.1186/1471-230X-12-169]
32 Zhu LY, Li XB. Narrow band imaging: application for early-stage gastrointestinal neoplasia. *J Dig Dis* 2014; 15: 217-223 [PMID: 24868598]
33 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, Henrique R, Moreira-Dias L. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012; 44: 236-246 [PMID: 22294194 DOI: 10.1055/s-0031-1291537]
34 So J, Rajnakova A, Chan YH, Tay A, Shah N, Salto-Tellez M, Teh M, Uedo N. Endoscopic tri-modal imaging improves detection of gastric intestinal metaplasia among a high-risk patient population in Singapore. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3566-3575 [PMID: 23996468 DOI: 10.1007/s10620-013-2843-2]
35 Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, Rerknimitr R, Ho SH, Singh R, Kwek AB, Ang DS, Chiu PW, Luk S, Goh KL, Ong JP, Tan JY, Teo EK, Fock KM. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1473-1478 [PMID: 26426836 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000478]
36 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 477-484 [PMID: 20189506 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.036]
37 Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011; 141: 2017-2025.e3 [PMID: 21856268 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.007]
38 Miwa K, Doyama H, Ito R, Nakanishi H, Hirano K, Inagaki S, Tominaga K, Yoshida N, Takemura K, Yamada S, Kaneko Y, Katayanagi K, Kurumaya H, Okada T, Yamagishi M. Can magnifying endoscopy with narrow band imaging be useful for low grade adenomas in preoperative biopsy specimens? *Gastric Cancer* 2012; 15: 170-178 [PMID: 22407064 DOI: 10.1007/s10120-011-0093-6]
39 Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric Cancer* 2013; 16: 140-146 [PMID: 22592604 DOI: 10.1007/s10120-012-0160-7]
40 Yao K. How is the VS (vessel plus surface) classification system applicable to magnifying narrow-band imaging examinations of gastric neoplasias initially diagnosed as low-grade adenomas? *Gastric Cancer* 2012; 15: 118-120 [PMID: 22407063 DOI: 10.1007/s10120-011-0132-3]
41 Tao G, Xing-Hua L, Ai-Ming Y, Wei-Xun Z, Fang Y, Xi W, Li-Yin W, Chong-Mei L, Gui-Jun F, Hui-Jun S, Dong-Sheng W, Yue L, Xiao-Qing L, Jia-Ming Q. Enhanced magnifying endoscopy for differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 122-129 [PMID: 23494118 DOI: 10.1007/s10120-013-0250-1]
42 Yamada S, Doyama H, Yao K, Uedo N, Ezoe Y, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Saito Y, Muto M. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 55-63 [PMID: 23932092 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.008]
43 Yao K, Doyama H, Gotoda T, Ishikawa H, Nagahama T, Yokoi C, Oda I, Machida H, Uchita K, Tabuchi M. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screening endoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study. *Gastric Cancer* 2014; 17: 669-679 [PMID: 24407989 DOI: 10.1007/s10120-013-0332-0]
44 Fujiwara S, Yao K, Nagahama T, Uchita K, Kanemitsu T, Tsurumi K, Takatsu N, Hisabe T, Tanabe H, Iwashita A, Matsui T. Can we accurately diagnose minute gastric cancers (≤ 5 mm)? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI). *Gastric Cancer* 2015; 18: 590-596 [PMID: 25005559 DOI: 10.1007/s10120-014-0399-2]
45 Nagahama T, Yao K, Maki S, Yasaka M, Takaki Y, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Ota A. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1259-1267 [PMID: 22136775 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.005]
46 Uchita K, Yao K, Uedo N, Shimokawa T, Iwasaki T, Kojima K, Kawada A, Nakayama M, Okazaki M, Iwamura S. Highest power magnification with narrow-band imaging is useful for improving diagnostic performance for endoscopic delineation

名词解释

VS分型: 窄带成像放大内镜可清楚地显示黏膜表面的微血管(V)及微结构(S), 满足以下一项即可诊断胃癌: (1)肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微血管结构; (2)肿瘤和非肿瘤间明显的分界线伴不规律的微结构.

同行评价
本文介绍了胃镜检查ECG相关方法要点、新技术的选择及操作者检查过程中易忽视的问题，对消化科医生和内镜室医生有一定参考价值.

of early gastric cancers. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 155 [PMID: 26526857 DOI: 10.1186/s12876-015-0385-0]
47 Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, Shimizu T, Miyamoto Y, Tomida H, Omae M, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Igarashi M, Takahashi H. Accuracy of diagnostic demarcation of undifferentiated-type early gastric cancers for magnifying endoscopy with narrow-band imaging: endoscopic submucosal dissection cases. *Gastric Cancer* 2016; 19: 515-523 [PMID: 25744291 DOI: 10.1007/s10120-015-0488-x]
48 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Maselli R, Santi G, Hamatani S, Kudo SE. Effective optical identification of type "0-IIb" early gastric cancer with narrow band imaging magnification endoscopy, successfully treated by endoscopic submucosal dissection. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 72-80 [PMID: 25609014]
49 Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Maselli R, Onimaru M, Yoshida A, Ito H, Hamatani S, Kudo SE. Improved optical identification of laterally spreading type "0-IIb" gastric lesion with narrow band imaging magnification endoscopy. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 267-269 [PMID: 24975679]
50 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-467 [PMID: 19418401 DOI: 10.1055/s-0029-1214594]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3749

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3749-3756
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

妊娠肝内胆汁淤积症研究进展

黄桂琼, 王晓东

黄桂琼, 王晓东, 四川大学华西第二医院妇产科 四川省成都市 610041

王晓东, 教授, 主要从事母胎医学临床与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81571446.

作者贡献分布: 本文由黄桂琼完成初稿; 王晓东修改审定.

通讯作者: 王晓东, 教授, 610041, 四川成都市人民南路三段20号, 四川大学华西第二医院妇产科.
wangxd_scu@sina.com
电话: 028-85502133

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-18

New insights into diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Gui-Qiong Huang, Xiao-Dong Wang

Gui-Qiong Huang, Xiao-Dong Wang, Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81571446.

Correspondence to: Xiao-Dong Wang, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital Affiliated to Sichuan University, 20 Remin South Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. wangxd_scu@sina.com

Received: 2016-05-04
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-18

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific disease, characterized by maternal pruritus and abnormal serum biochemistries in the late second and third trimester of pregnancy. The symptoms and abnormal biochemistries resolve rapidly after fetal delivery. As a diagnosis of exclusion, the diagnosis of ICP is based on unexplained pruritus with other causes and impaired liver function presenting with elevated serum liver transaminases and/or bile acids. It is considered as severe ICP when bile acid ≥ 40 μmol/L during pregnancy. The pathogenesis of ICP is still unclear. Adverse perinatal outcomes associated with ICP are focused on increased risk of preterm, meconium-stained amniotic fluid, and perinatal mortality. Unpredictable fetal hypoxia may result in intrauterine fetal death, fetal distress during birth and even stillbirth, and lead to an increase of iatrogenic preterm and cesarean section. The etiology and pathogenesis of fetal stress in ICP are not yet clarified, which may be associated with impaired infrastructure and decreased stress-compensatory in human utero-placental-fetal unit, and related with vascular constriction of chorionic veins and umbilical cord due to elevated bile acids in fetal serum and amniotic fluid. The essential measures of standard treatment of ICP include: (1) monitoring and evaluation of disease, uterine contraction and fetus; (2) prevention and treatment of uterine contraction; (3) treatment with ursodeoxycholic acid (500-1500 mg/d) alone or in combination with S-adenosylmehionine (800-1000 mg/d) or rifampicin (300-1200 mg/d) to promote

背景资料
尽管妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)研究历史悠久, 但其病因和发病机制仍不明了, 临床诊疗也不尽规范. 但近几年国内外关于ICP的基础与临床研究都取得了重要进展, 对ICP的发病机制有了进一步认识, 为临床医生提供了最新的ICP诊治及产科处理建议, 协助其进行合理的临床决策, 不断规范ICP的临床诊治.

同行评议者
张宗明, 教授, 首都医科大学北京电力医院普外科

研发前沿
ICP的发病机制、不良胎儿结局的预测指标、ICP最佳分娩孕周、终止妊娠的指征及时机是该领域亟待研究的问题.

drainage of bile acids; (4) promotion of fetal growth and lung development; (5) treatment with vitamin K1 before delivery to prevent maternal and fetal hemorrhage; (6) and timely termination of pregnancy. Gestational weeks, fetal condition and severity of disease need to be taken into account when obstetricians decide the time of termination. Elective early delivery is still an effective measure to avoid stillbirth during prolongation of gestational weeks.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Bile acid; Fetal; Hypoxia; Stress; Termination of pregnancy; Rifampicin

Huang GQ, Wang XD. New insights into diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3749-3756 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3749.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3749

摘要

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是妊娠特有疾病, 常发生于妊娠中晚期, 临床上以皮肤瘙痒、生化上以肝内胆汁淤积的血液学指标异常、病程上以临床表现及生化异常在产后迅速消失或恢复正常为特征. 其诊断仍然是基于用其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高为突出表现的肝功能受损的排除性诊断, 同时将孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L定义为重度ICP. ICP发病机制尚不清楚, 其主要危害是增加早产、羊水胎粪污染及围生儿死亡率, 难以预测的胎儿缺氧可能导致死胎、产时胎儿窘迫, 甚至死产, 因担心死胎发生而使医源性早产率和剖宫产率升高. ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明. 可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关. 监护评价病情、宫缩及胎儿情况, 积极预防控制宫缩, 使用熊去氧胆酸500-1500 mg/d, 或联合应用二线药物S-腺苷蛋氨酸800-1000 mg/d或利福平300-1200 mg/d促进胆汁酸排泄, 促进胎儿生长及肺发育, 产前维生素K1预防母儿出血, 以及适时终止妊娠, 是ICP规范治疗的基本措施. 孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键, 把握选择性早期分娩原则仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 妊娠肝内胆汁淤积症; 胆汁酸; 胎儿; 缺氧; 应激; 终止妊娠; 利福平

核心提要: 妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)诊断基于其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高的排除性诊断, 同时将孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L定义为重度ICP.

黄桂琼, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3749-3756 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3749.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3749

0 引言

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)也称产科胆汁淤积症(obstetric cholestasis, OC), 是妊娠特有疾病, 常发生于妊娠中晚期, 临床上以皮肤瘙痒、生化上以肝内胆汁淤积的血液学指标异常、病程上以临床表现及生化异常在产后迅速消失或恢复正常为特征[1,2]. 其发病率为0.1%-15.6%[3], 有明显的地域性和种族差异, 发病机制尚不清楚, 可能涉及多因素, 包括激素、遗传及环境因素等. 其不良胎儿结局(adverse fetal outcomes, AFOs)包括早产、新生儿入住ICU、胎死宫内等[4], 时常困扰临床医生和孕妇, 尤其是急性胎儿低氧缺氧可能导致围生儿突然死亡, 机制不清, 防不胜防, 曾被称为产科“百慕大之谜”. ICP对母体而言是“良性疾病”, 但其发病时间和临床表现与其他妊娠期重型肝病具有相似之处, 可能延误甚至掩盖对妊娠期重型肝病的识别[5]. 因此, 如何在延长孕周过程中避免围生儿死亡和排除妊娠期重型肝病, 一直是ICP临床诊治关注的焦点[6].

与子痫前期一样, ICP研究也具有悠久的历史和较为丰富的文献资料, 但其病因和发病机制迄今仍不清楚, 临床诊疗也不尽规范.

自1883年Ahlfeld首次详细描述“妊娠复发性黄疸”后, 该病即逐步进入广大医学工作者的研究视野. 1966年, Haemmerli根据该病的病例特征, 首先以妊娠肝内胆汁淤积症命名该病, 部分欧洲(英国)文献称该病为产科胆汁淤积症(obstetric cholestasis, OC). 1976年, Reid全面报道56例OC不良妊娠结局, 此后, 诸多学者从基础到临床对ICP进行了深入研究和探索; 各国临床指南相继发布, 临床诊疗逐步规范.

自2011年以来, 国内外关于ICP的基础与临床研究都取得了重要进展, 我国指南也经过了几年临床实践, 2015年中华医学会对《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)》进行了修订, 发布了《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》[7]. 2015年版指南能更好指导临床, 但关于将早发型ICP归入重度、没有提及重度ICP防治早产及促进胎肺成熟治疗、促进胆汁酸排泄药物推荐等问题, 还值得进一步探讨. 本文仅就临床关注问题所取得的主要研究进展进行综述, 以提振围产医学工作者对该病诊治的信心.

1 流行病学

ICP发病有明显的地域性和种族差异. 南美智利、亚马孙河流域玻利维亚是全球ICP发病率最高的地区, 达9.2%-15.6%, 南美印第安混血儿的ICP发病率最高[8]. 欧洲发病率为0.5%-1.5%, 北欧波罗的海尼亚湾以瑞典为代表的斯堪的纳维亚为欧洲高发区[9]. 中国长江流域ICP为2.3%-6.0%[10], 其中成都为5.2%, 为亚洲高发区. 同时, ICP复发率约30%-70%[11,12], 而且, ICP冬季发病率高, 占30%[12]; 双胎妊娠ICP发病率高, ICP患者中, 多胎达35%[5], 芬兰有项研究发现双胎妊娠ICP的发病率为14%, 而三胎妊娠时为43%[13]; 有口服避孕药诱导的肝内胆汁淤积病史者, 发生ICP的风险更高[2]; 也有研究发现微量元素硒缺乏[14,15]、维生素D缺乏[16]与ICP的发生有关. 有不明原因死胎及新生儿死亡史, 在产前保健过程中也应引起足够重视[17].

2 发病机制

ICP发生可能是多因素共同作用的结果, 涉及遗传、激素和环境等多种因素, 遗传因素决定ICP的易感性, 环境因素诱发ICP的发生并决定其严重程度[18].

2.1 多基因遗传异质性 ICP发病呈现一定的复发性和家族聚集性. Savander等[13]发现ICP患者16%有家族史, 同胞姐妹发病率高达12%, 并呈现X-连锁显性遗传/常染色体显性遗传. 大量遗传学研究发现, ICP与*ATP8B1*、*ABCB11*、*ABCB4*[19,20]、*ABCC2*[21]、*NR1H4*[22]等很多基因关系密切, 这些基因主要是通过调节胆汁酸转运而影响肝内胆汁淤积. 另有学者[23]通过探讨ICP患者中人类白细胞抗原*HLA-DRB1*基因多态性与ICP的关系, 发现HLA-DR6等位基因可能是ICP发病的易感基因之一; 雌激素受体2[24]和雌激素受体β[25]、染色体2p3不平衡连锁区附近微卫星标志[26]、*CYP1A1*[27]和*CYP1B1*[28]基因多态性与ICP的发生均有一定的关系. 不同的个体可能发现一个或几个致病基因, 且不同的人群中基因突变呈现的形式也不一致, 可能与种族和地域差异引起基因突变热点不同相关, 无特定的遗传方式, 具有一定的遗传异质性.

2.2 性激素因素 ICP是妊娠期雌激素相关性肝病. 动物研究[29,30]发现雌激素主要通过影响胆汁酸盐载体表达和定位而引起胆汁淤积. 可降调肝细胞毛细胆管膜载体有机阴离子载体多药耐药相关蛋白2和胆汁酸载体; 降低肝细胞窦膜上Na^+-K^+-ATP酶活性, 抑制窦膜载体Na^+依赖性牛磺酸共转运蛋白活性, 降调Na^+-牛磺胆酸共转运多肽和有机阴离子转运多肽. 雌激素代谢产物D-环葡萄糖醛酸雌激素与胆汁酸结构相似, 可能在在载体竞争, 胆汁酸载体数量和活性下降, 导致胆汁排泄障碍. 孕激素似乎也起着同样重要的作用, 有研究[31]发现ICP患者体内孕酮硫酸代谢产物3α/3β增高, 可能耦合胆汁酸信号通路, 影响胆固醇表型; 竞争抑制牛磺胆酸输入泵和胆盐输出泵影响胆汁酸摄取和排泄[32,33]; 某些特定代谢产物为FXR拮抗因子, 影响胆汁酸代谢[34]. 更有学者认为有些孕酮硫酸盐早于血清胆汁酸的升高, 可以作为ICP发病预测因子[35].

2.3 硒缺乏学说 环境等非遗传因素可能参与ICP发病[15]. Kaupila等学者(1987年)报道ICP患者血浆硒水平明显低于正常妊娠. 血硒水平主要取决于饮食硒含量, 冬天血硒水平低于夏天, 与ICP发病的季节性特点相一致. 2000年的一项研究发现, ICP和正常妊娠血硒水平均较5年

相关报道
ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明, 可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关. 将孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L定义为重度ICP. 掌握ICP终止妊娠的时机非常关键.

创新盘点
从流行病学、发病机制、不良妊娠结局、诊断及治疗等方面, 系统阐述了妊娠肝内胆汁淤积症的最新研究进展.

前增加, 与ICP发病率下降趋势相一致[12]. 这说明血硒水平可能与ICP的发病有关.

2.4 免疫功能失调学说 ICP孕妇体内细胞免疫平衡由TH0向TH1偏移, TH1相关和TH17相关的细胞因子明显升高, TH2相关细胞因子则下降[36]; CD4+/CD8+比值增高[37]; 黏附因子如细胞内黏附因子-1和血管细胞黏附因子-1表达增高[38]; 巨噬细胞、中性粒细胞、人白细胞抗原及凋亡细胞表达改变[36]. 免疫失衡可能是ICP发病的一个重要原因.

3 不良妊娠结局

ICP是妊娠期雌激素相关性肝病, 目前仍认为是良性自限性疾病, 但ICP产妇患肝胆系统疾病[39]、免疫相关性疾病[40]的风险增加. 随访研究ICP孕妇子代至16岁, 发现其体质指数及血脂异常风险增高[41].

ICP的主要危害是其导致的不良胎儿结局, 包括早产、新生儿入住ICU、胎死宫内等[4]. ICP先兆早产率近20%, 近90%发生于32 wk后[42]; ICP围生儿缺氧死亡率增高, 常突然发生, 难以预测, 主要发生于妊娠35 wk后[42]、未足月正式临产前, 95%死胎死产突然发生于先兆早产、偶然宫缩或临产初期[42]. 先兆早产、不规律宫缩或临产初期、羊水胎粪污染是其主要诱因[42,43]. 尤其是重度ICP, 妊娠35 wk及以后, 重度ICP胎儿进入死亡高危期, 不规律或规律性子宫收缩、羊水粪染可能是ICP胎儿缺氧的重要诱因.

ICP胎儿缺氧死亡的原因和机制尚未阐明. 可能与子宫-胎盘-胎儿单位(utero-placental-fetal unit, UPF)代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关. 高浓度胆汁酸的细胞毒作用也曾受到重视[44].

ICP胎盘绒毛间腔狭窄30%[45]、胎盘小叶胎儿血管系统容积缩窄29%[46], 绒毛交换表面积[47]及其对氧的通透功能[48]正常, 绒毛间腔及绒毛血管容积缩窄导致UPF单位代偿储备基础结构受损, 但并未导致非应激情况下胎儿血氧供应不足, ICP胎儿没有慢性缺氧[48]和FGR[42,49]表现, ICP胎儿缺氧仍表现为急性缺氧[43].

UPF血管床血流调节依赖于局部产生和循环的血管舒张因子. 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)肽类家族是应激级联效应的初始调节神经肽, 包括CRH和尿皮素(urocortin, UCN), 通过自身受体激活效应的超短阳性反馈回路[50], 在应激代偿调节中处于中心作用. 来源于母体及胎儿的应激因素刺激合成释放CRH/UCN, 对UPF血管产生最强效浓度依赖性舒张作用, 充分扩张UPF血管床, 增加血氧储备, 满足胎儿一过性低氧或缺氧应激需求; ICP患者UPF单位CRH/UCN表达受限[51,52], 可能导致UPF单位不能代偿低氧缺氧应激而发生胎儿急性缺氧甚至死亡.

因此, 提出ICP胎儿缺氧死亡的假说: 雌激素释放及代谢障碍, 导致肝内胆汁淤积和先兆早产, 母胎血及羊水胆汁酸水平升高, 绒毛间腔及绒毛血管容积缩窄; 同时胎盘绒毛表面血管及脐血管对胆汁酸水平反应性收缩甚至痉挛, UPF单位具有强效血管扩张功能的CRH/UCN应激神经肽应激表达受限, 导致UPF单位对低氧缺氧应激代偿功能受限, 导致胎儿缺氧甚至死亡.

4 诊断及分度

1992年, Reyes比较全面总结ICP诊断要点: 以妊娠期皮肤瘙痒为主要症状; 血清胆汁酸升高(≥10 μmol/L)或合并转氨酶轻至中度升高; 可伴轻度黄疸; 脂溶性消化不良, 如食欲不振、便溏和脂肪泄等, 但无明显的恶心、呕吐、厌油和乏力等消化道症状, 也无明显肝病体征; 妊娠是皮肤瘙痒及生化异常的唯一原因, 症状、体征及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常. 该诊断标准逐渐被广泛采用.

妊娠期出现皮肤瘙痒, 每周监测血清胆汁酸、转氨酶水平, 排除皮肤及其他肝脏疾病即应疑诊为ICP. ICP仍然是基于用其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高为突出表现的肝功能受损的排除性诊断[6]. 需要排除妊娠期皮肤病, 排除肝胆系统其他疾病及重症肝病; 需要产后随访进行回顾性修正诊断. ICP症状及其生化异常在产后迅速消失或恢复正常, 产后10 d后复查肝脏功能及胆汁酸水平. 若生化异常产后6 wk仍持续存在, 则需要排除潜在肝胆疾病可能.

虽然大量研究致力于发现ICP不良妊娠结局的预测因子, 以更好的规范其诊断和治疗, 但目前循证医学证据表明没有一项指标与ICP

不良围生儿结局之间有稳定的确切关系, 并能独立预测不良围生儿结局. 但比较一致的观点认为, 总胆汁酸水平与ICP病情程度、围生结局之间最具相关性.

很多研究[53]发现胆汁酸增加子宫肌壁上缩宫素受体的敏感性和表达, 引起子宫收缩而发生自发性早产. Glantz等[54]报道瑞典大样本回顾性研究(690例ICP患者)发现总胆汁酸≥40 μmol/L, 自发性早产、新生儿窒息及羊水粪染的发病率均增加. Geenes等[4]的研究也显示胆汁酸升高明显增加患者自发性早产、新生儿入住ICU及围产儿死亡的风险, 与正常妊娠相比, OR值分别为5.39、2.68及2.58, 同时发现早产率、羊水粪染率及围产儿死亡的发生率随着胆汁酸的升高而增加.

2008年Zecca等[55]即提出, ICP围生儿危险度 = 胆汁酸水平×病程(胆汁酸暴露时间)/孕龄. 孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L, 可能伴发显著增高的胎儿并发症发生率[4,54,56]. 因此, 将孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L定义为重度ICP. 但是, 以胆汁酸水平40 μmol/L作为切割点判断胎儿预后, 尚不能很放心地用于指导临床实践, 对胆汁酸水平<40 μmol/L的ICP患者, 仍不能掉以轻心. 总胆汁酸越高, 尤其是当总胆汁酸>100 μmol/L时, 胎死宫内的风险明显升高, 或者若合并有其他并发症, 如子痫前期, 妊娠期糖尿病等, ICP患者发生胎死宫内的风险也随之升高[4,57].

1997年, Palma等称发生于妊娠第33周前的ICP为早发型ICP. 但目前尚无证据表明, 早发型ICP病情更严重或有更坏的围生结局[2].

5 治疗

ICP的病因及发病机制尚不明确, 其主要危害是增加早产、羊水胎粪污染及围生儿死亡率, 难以预测的胎儿缺氧可能导致死胎、产时胎儿窘迫, 甚至死产, 因担心死胎发生而使医源性早产率和剖宫产率升高. 在对ICP患者进行延长孕周的观察处理过程中, 极有可能发生羊水胎粪污染和胎儿突然死亡, 既要警惕死胎发生, 又要权衡早产对新生儿的近、远期影响.

5.1 监护评价 1次/wk监测评价病情, 及时排除或发现重症肝病; 实时监测子宫收缩, 早产宫缩可能是病情控制不良的信号和胎儿缺氧的诱因; 监测胎动, 32-34 wk每周1次NST, 重度ICP患者于34 wk后每周2次NST, 产程初期CST, 对判断胎儿预后, 捕捉胎儿缺氧征兆, 似乎具有临床实践意义.

5.2 积极预防控制宫缩 ICP早产宫缩可能是病情控制不良的信号和胎儿缺氧的诱因; ICP先兆早产率20%, 近90%发生于32 wk后. 妊娠32 wk后积极有效预防、治疗ICP先兆早产, 捕捉胎儿缺氧征兆, 对延长孕周、改善围生儿结局具有重要意义[1,6,42].

5.3 促进胆汁酸排泄 推荐一线药物熊去氧胆酸500-1500 mg/d, 如果效果不明显, 可增加剂量或选择联合应用二线药物S-腺苷蛋氨酸(s-adenosyl-methionine, SAMe)800-1000 mg/d、或利福平[2,4,58](rifampicin, RFP)300-1200 mg/d; 除用于早产促进胎肺成熟外, 不推荐使用糖皮质激素治疗ICP.

5.4 促进胎儿生长及肺发育 积极治疗FGR; 妊娠35 wk前, 按2014早产指南使用糖皮质激素促进胎肺发育, 地塞米松6 mg, 肌内注射, 1次/12 h, 连续4次.

预防母儿出血: 产前维生素K1 10 mg im *qd*, 共3 d. 缓解瘙痒症状, 改善睡眠状态: 苯巴比妥影响胆汁酸合成、促进胆汁酸分泌排泄, 并有镇静作用, 可缓解瘙痒、改善睡眠. 常用剂量30 mg, 3次/d或睡前服用, 平均2 wk一疗程.

5.5 适时终止妊娠 应该遵循个体化综合评价原则开展临床实践. 孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键, 把握选择性早期分娩原则[2]仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施.

虽然没有充分循证证据证明妊娠37 wk前终止妊娠能改善ICP不良围生儿结局, 但妊娠满37 wk后主动干预、尽早终止妊娠可避免继续待产可能出现的死胎风险[59]. 在ICP病因及发病机制明了之前, ICP终止妊娠仍然需要把握选择性早期分娩原则, 抓住晚期早产(34-36 wk+6 d)或足月早期(37-38 wk+6 d)积极终止妊娠的时机, 尽可能避免延长孕周过程中发生的死胎风险[6].

仍然应该坚持重度ICP积极处理方案, 加强监护评价, 抓住35 wk后晚期早产以剖宫产积极终止妊娠的时机, 对防止意外死胎发生尤为重要[60].

没有证据表明轻度ICP在孕39 wk前足月早期积极终止妊娠可以改善妊娠结局, 不支持

应用要点
本文根据最新的研究报告, 总结国内外研究成果, 对临床有一定的指导作用, 并在一定程度上规范ICP的临床诊治.

同行评价
本文阐述了ICP诊断、治疗等方面的最新进展, 提供了最新的产科处理建议, 文章的科学性、创新性和可读性均较好.

轻度ICP在孕39 wk前足月早期分娩, 监护未发现胎儿缺氧表现, 允许延长孕周至39 wk[2,61], 可经阴道试产, 产程早期加强胎儿监护、人工破膜观察羊水情况, 并放宽产时剖宫产结束分娩指征, 尽量避免困难助产.

虽然目前多数临床医生主张重度ICP于妊娠37 wk分娩, 轻度ICP可延长孕周至39 wk, 但ICP最佳分娩孕周仍未确定[2]. ICP在延长孕周过程中应加强监护, 把握35 wk后积极终止妊娠的指征: ICP以胆汁酸为分度标准尚不能很放心地用于指导临床实践. 发病孕龄≤32孕周, 瘙痒严重影响睡眠、生化异常明显(TBA≥40 μmol/L、ALT≥200 U/L), 合并FGR及ICP死胎史、多胎、先兆早产等, 或在延长孕周过程中出现病情进展、宫缩不能抑制、胎动异常、胎心率变异消失或NST无反应、羊水粪染等, 把握妊娠35 wk后以剖宫产积极终止妊娠的时机仍然十分重要.

6 结论

妊娠肝内胆汁淤积症发病机制不清, 诊断仍然是基于其他原因不能解释的妊娠期皮肤瘙痒症状及以血清转氨酶和/或胆汁酸水平升高的排除性诊断, 孕期任何时间胆汁酸水平≥40 μmol/L定义为重度ICP. 胎儿缺氧死亡可能与子宫-胎盘-胎儿单位代偿储备基础结构受损及应激代偿功能下降、胎儿血及羊水高水平胆汁酸对胎盘绒毛表面血管及脐血管浓度依赖性收缩作用有关. 监护评价病情、宫缩及胎儿情况, 积极预防控制宫缩, 使用熊去氧胆酸500-1500 mg/d、或联合应用SAMe 800-1000 mg/d或RFP 300-1200 mg/d促进胆汁酸排泄, 促进胎儿生长及肺发育, 产前维生素K1预防母儿出血, 以及终止妊娠, 是ICP规范治疗的基本措施. 孕周、胎儿状况及病情程度等是决定ICP适时终止妊娠的关键, 把握选择性早期分娩原则仍是避免延长孕周过程中发生死胎风险的有效措施.

7 参考文献

1 谢雯, 王艳斌, 赵红, 李玥、段雪飞. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2009; 3: 474-487
2 Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-133 [PMID: 24901263 DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346]
3 Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141 [PMID: 26109799 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134]
4 Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-1491 [PMID: 23857305 DOI: 10.1002/hep.26617]
5 王晓东, 姚强, 彭冰, 张力, 艾瑛, 邢爱耘, 刘淑芸. 1241例妊娠肝内胆汁淤积症临床分析. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 291-293
6 Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 323-333 [PMID: 21775849 DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182255999]
7 Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. [Guidelines for diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (2015)]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2015; 50: 481-485 [PMID: 26311635]
8 Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605 [PMID: 20159293 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61495-1]
9 Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5: 202-205 [PMID: 17060884]
10 Qi HB, Shao Y, Wu WX, Zhang JH. [Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Fuchanke Zazhi* 2004; 39: 14-17 [PMID: 14989980]
11 Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, Sauerbruch T, Lammert F. [Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 48-53 [PMID: 18188816 DOI: 10.1055/s-2007-963422]
12 Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-549 [PMID: 10782901 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80214-7]
13 Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, Aittomäki K. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52: 1025-1029 [PMID: 12801961 DOI: 10.1136/gut.52.7.1025]
14 王竹晨, 刘淑芸, 王靖华. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血硒及胎盘硒水平变化与胎盘组织学改变的关系. 中华妇产科杂志 2000; 35: 476-478
15 Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2016; 63: 4-8 [PMID: 26473339 DOI: 10.1002/hep.28295]
16 Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1420-1423 [PMID: 20955096 DOI: 10.3109/00016349.2010.515665]
17 王晓东, 姚强, 周凡. 2011年中国妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)解读. 中国医学前沿杂志(电子

版) 2013; 5: 41-43
18 王晓东, 孙琴, 张丽. 重视妊娠期肝内胆汁淤积症的规范化诊治. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2011; 7: 89-193
19 Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, Juijn JA, Pabón-Peña C, Smith LB, DeYoung JA, Byrne JA, Gombert J, van der Brugge G, Berger R, Jankowska I, Pawlowska J, Villa E, Knisely AS, Thompson RJ, Freimer NB, Houwen RH, Bull LN. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40: 27-38 [PMID: 15239083 DOI: 10.1002/hep.20285]
20 Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, Mannino R, Jarvis S, Syngelaki A, Geenes V, Paul P, Sothinathan M, Kubitz R, Lammert F, Tribe RM, Ch'ng CL, Marschall HU, Glantz A, Khan SA, Nicolaides K, Whittaker J, Geary M, Williamson C. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 76-84 [PMID: 24366234 DOI: 10.1038/ajg.2013.406]
21 Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48: 125-132 [PMID: 17997497 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.08.015]
22 Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E. NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 569-573 [PMID: 23142591 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.08.008]
23 陈富强, 范丽安. 人类白细胞抗原-DRB1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症的相关性研究. 中华妇产科杂志 2002; 37: 519-522
24 张力, 刘淑芸, 陈强, 邹海, 左雅琴, 徐晓红, 陈扬会. 雌激素受体2基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症关联分析. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 434-436
25 殷艳, 朱启英, 任思佳, 王冬梅. 雌激素β受体基因多态性与维吾尔族和汉族孕妇妊娠期肝内胆汁淤积症的关系. 中华预防医学杂志 2012; 46: 269-272
26 Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, Melgar J, Geiser MT, Sanford U, Ortiz JA, Lee RH, Kusanovic JP, Ziv E, Vargas JE. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One* 2015; 10: e0131211 [PMID: 26126184 DOI: 10.1371/journal.pone.0131211]
27 王晓莉, 张力, 欧容清, 王璟, 刘淑芸, 陈强, 苏品璨. CYP1A1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症相关性研究. 中华医学遗传学杂志 2008; 25: 70-72
28 王晓莉, 谭欣, 张力, 欧容清, 颜爱华, 陈强, 邹海. CYP1B1基因多态性与妊娠期肝内胆汁淤积症易感性的关系. 四川大学学报(医学版) 2008; 39: 434-437
29 Crocenzi FA, Mottino AD, Cao J, Veggi LM, Pozzi EJ, Vore M, Coleman R, Roma MG. Estradiol-17beta-D-glucuronide induces endocytic internalization of Bsep in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G449-G459 [PMID: 12702498 DOI: 10.1152/ajpgi.00508.2002]
30 Geier A, Dietrich CG, Gerloff T, Haendly J, Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ, Matern S, Gartung C. Regulation of basolateral organic anion transporters in ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609: 87-94 [PMID: 12507762 DOI: 10.1016/S0005-2736(02)00657-0]
31 Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106 [PMID: 10766400]
32 Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, Marschall HU, Marin JJ, Williamson C. Inhibition of Na+-taurocholate Co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504-16512 [PMID: 20177056 DOI: 10.1074/jbc.M109.072140]
33 Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150-1157 [PMID: 16458994 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.017]
34 Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, Ravat S, Nikolova V, Chambers J, Selden C, Rees M, Marschall HU, Parker MG, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013; 57: 716-726 [PMID: 22961653 DOI: 10.1002/hep.26055]
35 Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, Lövgren-Sandblom A, Bolier R, Tolenaars D, Kremer AE, Syngelaki A, Noori M, Williams D, Marin JJ, Monte MJ, Nicolaides KH, Beuers U, Oude-Elferink R, Seed PT, Chappell L, Marschall HU, Bunnett NW, Williamson C. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016; 63: 1287-1298 [PMID: 26426865 DOI: 10.1002/hep.28265]
36 Larson SP, Kovilam O, Agrawal DK. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 39-48 [PMID: 26469633 DOI: 10.1586/1744666X.2016.1101344]
37 Yayi H, Danqing W, Shuyun L, Jicheng L. Immunologic abnormality of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 267-273 [PMID: 20085564 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2009.00798.x]
38 Du Q, Zhou L, Hao K, Pan Y, Duan T. Study on the regulation of cell adhesion molecule expression and function in placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Med Hypotheses* 2013; 81: 374-375 [PMID: 23810461 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.05.018]
39 Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 1385-1391 [PMID: 23564560 DOI: 10.1002/

hep.26444]
40 Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]
41 Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJ, Knisely AS, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013; 123: 3172-3181 [PMID: 23934127 DOI: 10.1172/JCI68927]
42 王晓东, 姚强, 彭冰, 张力, 艾瑛, 刘淑芸. 妊娠肝内胆汁淤积症1210例围生结局分析. 中华医学杂志 2006; 86: 446-449
43 张耀, 刘淑芸, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎儿缺氧的影响因素. 中华妇产科杂志 2000; 35: 600-602
44 Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci* (Lond) 2001; 100: 363-369 [PMID: 11256973 DOI: 10.1042/cs1000363]
45 Costoya AL, Leontic EA, Rosenberg HG, Delgado MA. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy. *Placenta* 1980; 1: 361-368 [PMID: 7454694 DOI: 10.1016/S0143-4004(80)80038-5]
46 何毛毛, 刘正飞, 王晓东. 妊娠肝内胆汁淤积症患者胎盘小叶绒毛血管系统的体视学研究. 四川大学学报(医学版) 2011; 42: 797-801
47 刘伯宁, 沈宁, 陶雯琪, 洪子复, 戴钟英, 李德明. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘的组织计量测定. 中华妇产科杂志 1988; 23: 9-12
48 王晓东, 刘淑芸, 衡正昌. 妊娠肝内胆汁淤积症胎儿宫内缺氧机理的初步探讨. 中华妇产科杂志 1998; 33: 68-70
49 Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52 [PMID: 11773831 DOI: 10.1097/00006254-200201000-00023]
50 王晓东, 余海燕, 何毛毛. 人胎盘促肾上腺皮质激素释放激素自身受体激活效应. 四川大学学报(医学版) 2007; 38: 101-104
51 Zhou F, He MM, Liu ZF, Zhang L, Gao BX, Wang XD. Expression of corticotrophin-releasing hormone and its receptor in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2013; 34: 401-406 [PMID: 23478074 DOI: 10.1016/j.placenta.2013.02.006]
52 Zhou F, Zhang L, Sun Q, Wang XD. Expression of urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor-2 in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2014; 35: 962-968 [PMID: 25172671 DOI: 10.1016/j.placenta.2014.07.019]
53 Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-582 [PMID: 14520238 DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00545-3]
54 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474 [PMID: 15368452 DOI: 10.1002/hep.20336]
55 Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008; 84: 337-341 [PMID: 17928172 DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2007.09.012]
56 Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 975-979 [PMID: 19322574 DOI: 10.1007/s00404-009-1052-x]
57 Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570.e1-570.e8 [PMID: 26071912 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.021]
58 Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, Elias E, Marschall HU, Hague W, Williamson C. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59-63 [PMID: 25864112 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020]
59 Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341-345 [PMID: 18509787 DOI: 10.1055/s-2008-1078756]
60 Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189-196 [PMID: 24704063 DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.058]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3757

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3757-3763
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝内外胆管结石的微创治疗策略

张宗明, 田祖豪, 苑海明, 张 翀, 刘 卓, 刘立民

张宗明, 田祖豪, 苑海明, 张翀, 刘卓, 刘立民, 首都医科大学北京电力医院普外科 北京市 100073

张宗明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆胰外科的临床与基础研究.

基金项目: 国家电网公司科技基金资助项目, No. SGHB0000AJJS1400182.

作者贡献分布: 述评由张宗明、田祖豪、苑海明、张翀、刘卓及刘立民共同撰写; 张宗明负责设计、主写及审校.

通讯作者: 张宗明, 教授, 主任医师, 100073, 北京市丰台区太平桥西里甲1号, 首都医科大学北京电力医院普外科.
zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn
电话: 010-63503046

收稿日期: 2016-04-17
修回日期: 2016-05-16
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-09-18

Strategy of minimally invasive surgery for patients with intrahepatic and extrahepatic bile duct stones

Zong-Ming Zhang, Zu-Hao Tian, Hai-Ming Yuan, Chong Zhang, Zhuo Liu, Li-Min Liu

Zong-Ming Zhang, Zu-Hao Tian, Hai-Ming Yuan, Chong Zhang, Zhuo Liu, Li-Min Liu, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

Supported by: the Science and Technology Project of State Grid Corporation of China, No. SGHB0000AJJS1400182.

Correspondence to: Zong-Ming Zhang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Jia 1, Taipingqiaoxili, Fengtai District, Beijing 100073, China. zhangzongming@mail.tsinghua.edu.cn

Received: 2016-04-17
Revised: 2016-05-16
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-09-18

Abstract

Cholelithiasis is a common, frequently occurring disease. In recent years, traditional laparotomy is challenged by minimally invasive surgery. Through literature review combined with our practical experience based on the present situation of minimally invasive treatment of intrahepatic and extrahepatic bile duct stones, a strategy for improving the effectiveness of minimally invasive treatment is discussed as follows: (1) For intrahepatic bile duct stones, laparoscopic hepatectomy, laparoscopic common bile duct exploration (LCBDE), or percutaneous transhepatic cholangioscopy can be chosen according to the indications; (2) For concomitant gallstones and common bile duct stones, laparoscopic cholecystectomy (LC) + endoscopic sphincterotomy (EST) or endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD), LC + laparoscopic transcystic common bile duct exploration (LTCBDE), LC + LCBDE + T tube drainage or primary suture can be chosen according to the indications; (3) For concomitant intrahepatic and extrahepatic bile duct stones, laparoscopic liver resection, choledochoscopy through the hepatic duct orifice on the hepatectomy cross-section, LCBDE, EST, or percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy could be chosen according to the indications. Reasonable selection of minimally invasive treatments according to this strategy is of great significance to improve the therapeutic effect for intrahepatic and extrahepatic bile duct stones.

背景资料
肝内外胆管结石是一种常见、多发疾病, 其传统的开腹手术近年来受到微创手术的挑战.

同行评议者
卜献民, 副教授, 中国医科大学附属第二医院普通外科

■研发前沿
通过文献检索，结合作者的实践经验，对近年与肝内、外胆管结石有关的微创治疗方法、效果和并发症进行总结.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopy; Choledochoscopy; Duodenoscopy; Cholelithiasis; Minimally invasive treatment

Zhang ZM, Tian ZH, Yuan HM, Zhang C, Liu Z, Liu LM. Strategy of minimally invasive surgery for patients with intrahepatic and extrahepatic bile duct stones. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3757-3763 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3757.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3757

摘要

肝内外胆管结石是一种常见、多发疾病, 其传统的开腹手术近年来受到微创手术的挑战. 本文通过文献检索, 结合作者的实践经验, 在全面总结肝内、外胆管结石的微创治疗现状基础上, 探讨出一种可有效提高其微创治疗效果的策略: (1) 对于肝内胆管结石: 可根据指征选用腹腔镜肝切除、腹腔镜胆总管探查取石术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)、经皮经肝胆道镜取石术; (2) 对于胆囊结石合并胆总管结石: 可根据指征选用腹腔镜胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)+经内镜十二指肠乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)或经内镜乳头气囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD)、LC+经胆囊管胆总管探查取石术(laparoscopic transcystic common bile duct exploration, LTCBDE)、LC+LCBDE+T管引流或一期缝合术; (3)对于肝内合并肝外胆管结石, 可根据指征选用腹腔镜肝切除、经肝断面胆管胆道镜取石、LCBDE、EST、经皮经肝胆道镜碎石术. 根据上述策略, 结合术者的技术和设备条件, 合理选择微创治疗方法, 对于提高肝内、外胆管结石的治疗效果具有重要意义.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜; 胆道镜; 十二指肠镜; 胆石症; 微创治疗

核心提要: 本文通过文献检索, 结合作者的实践经验, 在全面总结肝内、外胆管结石的微创治疗现状基础上, 探讨出一种适于肝内胆管结石、胆囊结石合并胆总管结石、肝内合并肝外胆管结石的微创治疗策略, 可作为肝内、外胆管结石的微创治疗原则推广应用.

张宗明, 田祖豪, 苑海明, 张翀, 刘卓, 刘立民. 肝内外胆管结石的微创治疗策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3757-3763 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3757.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3757

0 引言

胆石症是我国的常见、多发疾病, 主要包括胆囊结石、胆总管结石、肝内胆管结石. 单纯胆囊结石的发病率为7%-10%, 合并胆总管结石的发病率为10%-15%[1]. 肝内胆管结石病, 尽管相对发病率明显下降, 但从绝对数量上讲, 患者数量较多、病情较复杂, 仍然是当前我国胆道外科的重点问题[2], 并成为我国良性胆道疾病死亡的主要原因之一[3,4]. 传统的胆石症治疗方法主要是开腹手术. 近年来, 随着内镜外科和微创外科的发展, 以腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜等为代表的微创手术治疗胆石症的报道越来越多[5-11], 但各种胆石症的微创治疗原则尚不规范, 各种微创治疗方法的指征也不统一, 现就肝内外胆管结石的微创治疗策略作一介绍.

1 肝内胆管结石

1.1 腹腔镜肝切除术 肝内胆管结石病, 由于结石病灶的分部、受累胆管树多少、肝实质受损情况、合并症及病期不同, 手术治疗方式存在很大差异, 但外科治疗的原则是去除病灶、取净结石、解除狭窄、通畅引流[12].

开腹肝切除术, 作为肝内胆管结石的有效方法, 主要适用于能达到上述治疗原则的、结石位于Ⅱ-Ⅵ段肝脏的肝内胆管结石患者. 与开腹肝切除相比, 腹腔镜肝切除的手术时间、术中出血量、术后住院时间、术中结石清除率、术后并发症发生率无显著差异, 但腹腔镜肝切除具有创伤小、痛苦轻、恢复快的优势[13-17].

目前认为, 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管结石的适应证是: (1)区域型肝内胆管多发结石, 无法通过肝门胆管取净, 尤其是左肝外叶多发结石; (2)伴有肝纤维化、肝萎缩, 需进行肝切除, 以去除病灶; (3)不伴有肝门部胆管狭窄, 不需进行肝门胆管整形; (4)一侧肝叶、肝段肝萎缩, 对侧结石位于一、二级肝管, 估计可通过腹腔镜下经胆道镜取出结石; (5)局限于半肝的弥漫型结石, 对侧肝脏代偿良好. 禁忌

证是: (1)全肝弥漫型结石; (2)合并肝门部胆管狭窄; (3)一侧肝内胆管多发结石, 对侧结石位于三级或以上肝管、无法通过腹腔镜下胆道镜取净; (4)有手术史的复杂肝内胆管结石; (5)合并门静脉高压症.

随着腹腔镜手术技术不断提高、止血器械不断改进, 腹腔镜肝切除用于肝内胆管结石, 已经从最初的左肝外叶切除, 逐步扩展到左半肝、右半肝, 甚至达到与开腹肝切除相当的手术范围和治疗效果. 理想的术式要求以肝段、肝叶为单位, 施行解剖性切除, 这是取得优良疗效、减少结石残留和复发的基本条件和关键[18].

1.2 腹腔镜胆总管探查取石术 对于不伴有肝内胆管狭窄的肝内胆管结石, 如果结石位于肝内胆管近端, 如左、右肝管或部分二、三级肝管分支, 可采用腹腔镜胆总管探查取石术(Laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE). 术中使用胆道镜, 是腹腔镜手术治疗肝胆管结石病不可或缺的治疗手段[18], 胆道镜一般可进入二级肝管, 当肝内胆管明显扩张时, 可进入三级或以上肝内胆管, 既可通过取石网将结石取出, 又能准确判断肝内胆管有无狭窄及其程度, 有效减少手术并发症和术后残余结石发生率. 但腹腔镜下肝内胆管分支结石取出比较困难, 残余结石发生率为2.0%-87.3%[1,19], 故应根据病情需要, 选择性放置T管, 以便术后经T管窦道用胆道镜取石. 有学者认为只要无明显的肝内胆管狭窄, 术后的胆道残余结石都可通过胆道镜取出; 即使有轻度的肝内胆管相对狭窄, 通过胆道镜扩张, 也能取净结石[19].

1.3 经皮经肝胆道镜取石术 经皮经肝胆道镜(percutaneous transhepatic cholangioscopy, PTCS)是在经皮经肝穿刺胆道引流基础上, 通过瘘道扩张, 结合现代高科技碎石、取石设备及引流支架, 应用胆道镜治疗肝内胆管结石的一种微创方法[20,21], 具有微创、简单、有效、易重复等优点. 主要适用于: (1)年老体弱、不适合或不愿意接受传统手术者; (2)肝内胆管结石堵塞一、二级肝管者; (3)有多次手术史的复杂肝内胆管结石患者. 该方法需先行经皮经肝胆管穿刺置管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD), 留置引流管, 1 wk后行窦道探条扩张, 逐步将窦道扩张至F16-22, 一般须2-3 wk后, 方可行PTCS治疗, 较为费时, 且可出现诸如腹腔内出血、胆道出血、胆漏、胆汁性腹膜炎、窦道穿孔等并发症, 目前临床尚未推广应用[22].

2 胆囊结石合并胆总管结石

2.1 LC+EST/EPBD 对于胆囊结石合并胆总管结石, 单一的腹腔镜、内镜治疗均难以达到理想的治疗效果. 将腹腔镜与十二指肠镜(双镜)联合实施腹腔镜胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)+ 经内镜十二指肠乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)或经内镜乳头气囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD), 充分发挥各自优势, 弥补单一微创治疗的局限性[23,24], 为胆囊结石合并胆总管结石患者的微创治疗带来了革命性变化.

LC+EST/EPBD主要适于胆总管不扩张(直径<0.8 cm)、胆总管结石直径<1.5 cm、结石数量<5枚者[25]. 一般认为, 胆总管结石直径0.8-1.5 cm、结石数量<5枚, 宜选用EST; 胆总管结石直径较小(<0.8 cm)、数量不多(≤3枚), 可选用EPBD[26]. 当然, 如果胆总管结石是长条形的, 即使长径>1.5 cm, 也可通过EST后调整取石角度取出结石. 具有娴熟ERCP操作技术的内镜医生, 在EST基础上, 通过机械碎石、液电碎石、激光碎石等方法, 也可能取出直径>1.5 cm的各种形状的胆总管结石. 但对无法取出的胆总管大结石、Mirizzi 综合征、乳头周围憩室患者, 原则上不适宜LC+EST/EPBD[27].

LC+EST/EPBD治疗胆囊结石合并胆总管结石的术式有: LC术前、术中和术后EST/EPBD 三种方法, 但何种方法更好, 尚存在一定争议[28,29]. LC术中行EST/EPBD, 理论上应该是一种理想术式, 因其同时完成LC和EST/EPBD, 首先由Cavina等[30]于1998年提出, 其操作要点是: LC术中, 通过胆囊管向胆总管插入一根导丝, 便于引导十二指肠镜行胆总管插管, 因此称为腹腔镜内窥镜“会合”, 但该术式不仅因肠道积气增加了LC困难, 而且因仰卧位使十二指肠乳头插管困难, 因此未能得以推广应用[31].

目前多主张LC术前行EST/EPBD, 其优点在于: (1)ERCP能在LC前提供较完整的胆道造影图像, 以便发现可能存在的胆道变异, 减少

相关报道
近年来, 随着内镜外科和微创外科的发展, 以腹腔镜、胆道镜、十二指肠镜等为代表的微创手术治疗胆石症的报道越来越多, 但各种胆石症的微创治疗原则尚不规范, 各种微创治疗方法的指征也不统一.

创新盘点
全面总结肝内、外胆管结石的微创治疗现状, 以期探讨一种可进一步提高其微创治疗效果的策略.

术中胆管损伤, 使LC更安全; (2)EST/EPBD便于取出胆总管远端嵌顿的小结石, 比术中应用胆道镜取石更方便; (3)EST/EPBD可以诊断和治疗十二指肠乳头部病变如憩室和狭窄等; (4)患者行EST/EPBD后, 即使胆囊内的小结石排入胆总管, 也较易从胆总管排入肠腔, 可避免再次手术; (5)EST/EPBD取石如果不成功, 可以实施ENBD, 以期减少术后胆汁漏和胆管炎发生的几率, 为进一步实施腹腔镜胆总管切开取石、一期缝合术创造条件[26].

至于LC术前多长时间行EST/EPBD, 目前尚无一致意见[32]. 为避免LC术前胆囊结石掉入胆总管, 应尽可能缩短LC与EST/EPBD 的间隔时间. 一般认为患者没有发生ERCP、EST、EPBD严重并发症的情况下, 行LC的间隔时间越短越好, 通常选择在3 d内[33,34]. 当然, EST/EPBD同期行LC, 是一种理想的选择, 其优点在于手术1次完成、减轻患者痛苦、缩短住院时间、减少总体医疗费用等[33,35,36]. 其不足在于EST/EPBD后肠胀气明显, 影响LC操作, 同时需要具备集放射线、内镜、腹腔镜设备于一体的手术室, 因此目前只在具有相当规模的医院才能开展[37].

2.2 LC+LTCBDE LC+经胆囊管胆总管探查取石术(laparoscopic transcystic common bile duct exploration, LTCBDE), 是在LC术中经胆囊管用胆道镜取出胆总管结石, 是一种既保留了胆总管的完整性、又避免了术后因胆道流体力学改变诱发胆总管结石复发的微创术式. 该术式的优点在于一次性解决胆囊和胆总管结石, 无须开腹和切开胆总管, 是一种创伤小、恢复快、取石彻底、治疗效果明显的胆道探查及取石方法. 该术式不仅可避免胆总管切开造成的胆汁漏及留置T管引起的并发症, 而且可减少胆总管缝合导致的胆总管狭窄及结石复发的风险, 同时可缩短患者住院和恢复时间. 该术式不足之处在于易受胆囊管解剖因素及胆总管结石因素的限制[38], 同时很大程度上取决于胆道镜技术的应用, 对操作者要求很高, 尤其是探查胆囊管开口上方肝总管及其分支时更为困难, 因此国内外文献报道该术式的应用率及成功率存在较大的差异[39,40].

胆囊管作为胆道镜探查和取石的通道, 必须同时满足以下条件[41]: (1)胆囊管解剖清晰; (2)扩张胆囊管后可以通过胆道镜; (3)胆总管结石大小合适, 可经胆囊管取出. 新近有报道LC+LTCBDE主要适于胆总管不扩张(胆总管直径<0.8 cm)、胆总管结石直径<0.6 cm、结石数量<3枚者[9].

2.3 LC+LCBDE、T管引流术 LC+LCBDE、T管引流术(LC+LCBDE+T), 具有手术简单直接、一次性解决胆囊结石和胆总管结石的优点, 同时由于胆总管可利用的切开空间要比十二指肠乳头大, 可用于较大的胆总管结石, 对结石的数量也没有太多限制[42]. 因此, 被认为是目前微创治疗胆总管扩张的胆囊结石合并胆总管结石的首选治疗方法. 但其不足在于与传统开腹胆道手术一样, 胆道的完整性受到破坏、需要放置T管, 术后存在远期胆总管狭窄及结石复发的风险, 尤其是胆总管不扩张者, 并可能发生与留置T 管相关的一些并发症, 如胆汁漏、感染、出血、电解质紊乱等. 同时由于腹腔镜手术对腹腔脏器的干扰轻, T管窦道形成延迟, 带T管时间延长, 通常需要术后留置T管6 wk左右[43].

值得注意的是, LC+LCBDE+T原则上要求胆总管扩张(直径>0.8 cm), 以免术后引起胆总管狭窄[24]. 如果胆总管炎症重、管壁厚, 则腹腔镜下切开胆总管较困难, 操作复杂, 手术时间长, 易造成术后胆管狭窄、胆汁漏等并发症, 需要引起重视[36,41].

2.4 LC+LCBDE、一期缝合术 LC+LCBDE、一期缝合术, 可选用4-0或5-0 Prolene或可吸收线间断或连续缝合, 具有免除患者术后T管隐患、恢复快、痛苦少的优点[44]. 新近时有报道指出该术式是一种安全、可行并具有一定优势的治疗胆总管结石的微创手术方式[45,46]. 但胆总管一期缝合的必要性和指征, 一直是国内外存在争议的焦点和热点问题[41], 因为胆总管一期缝合具有术后胆汁漏、腹腔感染、二次手术、甚至威胁患者生命的风险[37].

目前认为具备下列条件时, 可行胆总管一期缝合: 术中发现胆总管扩张(直径>0.8 cm), 胆道镜检查证实胆道结石已取净, 胆管炎症较轻, Oddi括约肌功能正常, 胆总管下端通畅、无狭窄者[41,44-46]. 慎重起见, 有学者认为胆总管直径至少应>1.0 cm, 以便于胆总管切开取石与缝合, 否则易造成胆管狭窄[44]. 如果胆总管不扩张(直径<0.8 cm), 胆总管结石较小、呈泥沙样, 胆道镜下无法准确判断结石是否残留, 或合

并化脓性胆管炎者, 则原则上不宜行胆总管一期缝合[44-46]. 当然, 如果术前放有ENBD, 或术中放置胆道内支架引流, 可以降低术后胆汁漏的风险, 并可适当放宽胆总管一期缝合的指征.

LC+LCBDE后, 一期缝合术与T 管引流术对比, 前者住院时间明显缩短, 无发生T管相关并发症顾虑, 有利于维持水电解质平衡以及肠内营养吸收, 并可避免患者术后带T管的痛苦, 亦可避免拔T管后发生胆汁漏的可能[41]. 而与LC+LTCBDE比较, LC+LCBDE、一期缝合术, 手术操作不受胆囊管直径、胆总管结石数量的限制, 适应证明显增加[41]. 与LC+EST比较, LC+LCBDE、一期缝合术, 适应范围明显扩宽, 且不破坏Oddi 括约肌解剖及生理功能, 也无反流性胆管炎后患[41].

3 肝内合并肝外胆管结石

3.1 腹腔镜肝切除+EST/EPBD 对于伴有肝内胆管狭窄、甚至肝纤维化或萎缩的肝内外胆管结石患者, 如果肝外胆管结石较小(直径<1.5 cm), 可以考虑行腹腔镜肝切除+EST/EPBD. 原则上, 腹腔镜肝切除+EST/EPBD治疗肝内外胆管结石的适应证, 必须分别符合前述腹腔镜肝切除术和EST/EPBD适应证要求.

3.2 腹腔镜肝切除+经肝断面胆管胆道镜取石术 对于上述EST取石失败的肝内外胆管结石患者, 在腹腔镜肝切除基础上, 除同时行LCBDE外, 也可经肝断面胆管插入胆道镜, 探查肝内胆管及胆总管, 通过取石篮取净结石, 然后缝合关闭肝断面胆管[13,47,48]. 而对于需要腹腔镜肝切除的肝内外胆管结石患者, 如果肝外胆管结石较大(直径>1.5 cm), 宜采用腹腔镜肝切除+胆总管探查取石、T管引流或一期缝合.

3.3 腹腔镜胆总管探查、碎石、取石术 对于不伴有肝内胆管狭窄的肝内外胆管结石, 可根据前述胆总管结石的大小、数量、胆总管直径等情况, 选择应用LTCBDE、LCBDE、T管引流或一期缝合.

为了提高肝内外胆管结石的取石成功率, 减少残余结石发生率, 有报道应用腹腔镜+十二指肠镜+胆道镜的“三镜联合”治疗肝内外胆管结石, 可以取得较满意效果[11].

对于结石直径≥2 cm、嵌顿结石、铸型结石或结石周边及远端空间狭小的难取性肝内外胆管结石, 使用常规取石器械不易取出者, 可考虑应用腹腔镜联合胆道镜FREDDY激光碎石术[49].

3.4 PTCS碎石术+EST 对于无肝纤维化或萎缩的复杂肝内外胆管结石, 如果肝外胆管结石较小(直径<1.5 cm), 可以考虑行PTCS+EST/EPBD. 其EST/EPBD适应证与前述一致.

在PTCS基础上, 经过一定改良而发展起来的经皮经肝胆道镜碎石术(percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy, PTCSL)[20,21], 可有效提高复杂肝内胆管结石的微创治疗效果[50]. 新近有报道应用三维可视化技术, 指导经胆道硬镜靶向气压弹道碎石取石术, 可以实现肝胆管结石的数字化微创治疗[51].

应用要点

根据该文提出的微创治疗策略, 结合术者的技术和设备条件, 合理选择微创治疗方案, 对于提高肝内外胆管结石的治疗效果、避免术后并发症或隐患具有重要临床意义.

4 结论

胆石症是一种常见的多发疾病, 传统的开腹手术受到微创手术的挑战. 根据肝内外胆管结石分布、有无肝内胆管狭窄、是否合并肝纤维化或萎缩、胆总管是否扩张、胆总管结石大小和数量、Oddi括约肌功能等因素综合分析, 对照上述策略, 结合术者技术和设备条件, 合理选择微创治疗方案, 对于提高肝内外胆管结石的治疗效果、避免术后并发症或隐患具有重要临床意义.

5 参考文献

1 Lee HM, Min SK, Lee HK. Long-term results of laparoscopic common bile duct exploration by choledochotomy for choledocholithiasis: 15-year experience from a single center. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 1-6 [PMID: 24761400 DOI: 10.4174/astr.2014.86.1.1]

2 黄志强. 肝内胆管结石肝切除术的演变. 中国现代普通外科进展 2009; 12: 1-2

3 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇, 黄玉斌, 陆文奇, 黄飞, 靳小建, 晏益核. 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管结石的临床效果对比研究. 重庆医学 2014; 43: 4891-4894

4 饶丹, 常清. 腹腔镜肝切除治疗肝内胆管结石的临床研究. 河北医学 2016; 22: 425-428

5 Jin RA, Wang Y, Yu H, Liang X, Cai XJ. Total laparoscopic left hepatectomy for primary hepatolithiasis: Eight-year experience in a single center. *Surgery* 2016; 159: 834-841 [PMID: 26518391 DOI: 10.1016/j.surg.2015.09.022]

6 Ye X, Ni K, Zhou X, Xie K, Hong X. Laparoscopic versus open left hemihepatectomy for hepatolithiasis. *J Surg Res* 2015; 199: 402-406 [PMID: 26169034 DOI: 10.1016/j.jss.2015.06.021]

7 Ding G, Cai W, Qin M. Pure Laparoscopic Versus Open Liver Resection in Treatment of Hepatolithiasis Within the Left Lobes: A Randomized Trial Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 392-394 [PMID: 25793351

名词解释
双镜联合: 腹腔镜与十二指肠镜或胆道镜联合应用; 三镜联合: 腹腔镜、十二指肠镜、胆道镜联合应用.

DOI: 10.1097/SLE.0000000000000120]
8 Sahoo MR, Kumar AT, Patnaik A. Randomised study on single stage laparo-endoscopic rendezvous (intra-operative ERCP) procedure versus two stage approach (Pre-operative ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy) for the management of cholelithiasis with choledocholithiasis. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 139-143 [PMID: 25013330 DOI: 10.4103/0972-9941.134877]
9 Zhu JG, Han W, Zhang ZT, Guo W, Liu W, Li J. Short-term outcomes of laparoscopic transcystic common bile duct exploration with discharge less than 24 hours. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 302-305 [PMID: 24745979 DOI: 10.1089/lap.2013.0537]
10 Liu JG, Wang YJ, Shu GM, Lou C, Zhang J, Du Z. Laparoscopic versus endoscopic management of choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 287-294 [PMID: 24809784 DOI: 10.1089/lap.2013.0546]
11 华玉明, 王京立, 杨敖霖, 王珂. 双镜或三镜联合治疗胆囊结石合并胆总管结石. 中国微创外科杂志 2014; 14: 396-398, 401
12 王曙光. 肝胆管结石外科治疗的术式选择. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2008; 2: 250-254
13 李建军, 卢榜裕, 蔡小勇, 黄玉斌, 黄飞, 靳小建. 腹腔镜肝切除术在肝内胆管结石治疗中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2013; 20: 362-366
14 孙强, 常晓健, 胡泽民, 周载平, 陈天宇, 阮嘉后. 腹腔镜下规则性肝切除术联合胆道镜治疗肝内外胆管结石. 肝胆胰外科杂志 2014; 26: 447-450
15 李越华, 魏东, 王琨, 黄松泉, 朱红, 李晓, 张小文, 邹浩. 腹腔镜与开腹左肝外叶切除联合胆道镜取石治疗左肝内胆管结石的疗效比较. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1070-1076
16 Kim YK, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Lee W. Laparoscopic approach for right-sided intrahepatic duct stones: a comparative study of laparoscopic versus open treatment. *World J Surg* 2015; 39: 1224-1230 [PMID: 25623212 DOI: 10.1007/s00268-015-2942-7]
17 Ye X, Ni K, Zhou X, Xie K, Hong X. Laparoscopic Left Hemihepatectomy for Left-sided Hepatolithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: 347-350 [PMID: 26121543 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000173]
18 中国医师协会外科医师分会微创外科医师专业委员会. 腹腔镜治疗肝胆管结石病的专家共识(2013版). 中华消化外科杂志 2013; 12: 1-5
19 张涛, 凌亚菲, 郭建孚. 腹腔镜配合胆道镜治疗肝内胆管结石. 中国内镜杂志 2008; 14: 290-291, 294
20 王平, 方兆山, 孙北望, 谢嘉奋, 刘衍民, 叶琛. 经皮肝胆道硬镜碎石治疗肝胆管结石手术路径选择的临床研究. 实用医学杂志 2014; 30: 3245-3248
21 刘晓洋, 刘晓明, 智绪亭. 两种不同PTCSL路径治疗肝胆管结石的临床效果比较. 中国现代普通外科进展 2015; 18: 530-532
22 钟先荣. 肝胆管结石的微创治疗. 实用医学杂志 2010; 26: 2085-2087
23 Jeong SU, Moon SH, Kim MH. Endoscopic papillary balloon dilation: revival of the old technique. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8258-8268 [PMID: 24363517 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8258]
24 Tan J, Tan Y, Chen F, Zhu Y, Leng J, Dong J. Endoscopic or laparoscopic approach for hepatolithiasis in the era of endoscopy in China. *Surg Endosc* 2015; 29: 154-162 [PMID: 25027471 DOI: 10.1007/s00464-014-3669-5]
25 徐小东, 吕西, 李徐生, 刘永永, 赵彦会, 王琛, 马建忠, 康博雄, 樊勇. 胆总管结石的微创治疗. 中国微创外科杂志 2010; 10: 533-534
26 龙厚东, 徐美东, 刘厚宝, 姚礼庆. 双镜联合治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床价值. 中国内镜杂志 2009; 15: 733-735
27 黄永德, 胡团敏, 张成华, 姚清勇, 肖淑琼, 连丽凤. ERCP联合LC治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床价值. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 332-334
28 周文策, 朱克祥, 张磊, 李玉民, 李汛, 何明彦, 孟文勃, 张辉. 多镜联合治疗肝外胆管结石3780例. 中华消化外科杂志 2011; 10: 176-178
29 Bostanci EB, Ercan M, Ozer I, Teke Z, Parlak E, Akoglu M. Timing of elective laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiopancreaticography with sphincterotomy: a prospective observational study of 308 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 661-666 [PMID: 20526779 DOI: 10.1007/s00423-010-0653-y]
30 Cavina E, Franceschi M, Sidoti F, Goletti O, Buccianti P, Chiarugi M. Laparo-endoscopic "rendezvous": a new technique in the choledocholithiasis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1430-1435 [PMID: 9840078]
31 ElGeidie AA, ElShobary MM, Naeem YM. Laparoscopic exploration versus intraoperative endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones: a prospective randomized trial. *Dig Surg* 2011; 28: 424-431 [PMID: 22236538 DOI: 10.1159/000331470]
32 秦鸣放, 赵宏志. 肝内外胆管结石的微创治疗. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 166-168
33 马博, 郑建忠, 杨旭, 吴江, 张世天. 腹腔镜联合十二指肠镜治疗胆囊结石伴胆总管结石: 附164例报告. 中国普通外科杂志 2008; 17: 739-741
34 徐清华, 吴永友, 王浩炜, 吴浩荣. 十二指肠镜、腹腔镜同期治疗胆囊结石合并胆管结石. 中国微创外科杂志 2007; 7: 1167-1168
35 Ghazal AH, Sorour MA, El-Riwini M, El-Bahrawy H. Single-step treatment of gall bladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. *Int J Surg* 2009; 7: 338-346 [PMID: 19481184 DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.05.005]
36 张宗明, 苑海明, 张翀. 双镜联合同期治疗胆囊结石合并胆总管结石的策略. 中华消化外科杂志 2015; 14: 280-283
37 朱杰高, 韩威, 张忠涛, 李建设. 胆囊结石合并胆总管结石的治疗新进展. 中国全科医学 2013; 16: 1702-1704
38 苏鉴柠, 陈剑雄. 双镜联合经胆囊管胆总管探查取石术临床应用. 辽宁医学院学报 2013; 34: 43-45
39 胡三元, 张阳德. 腹腔镜经胆囊管胆总管探查取石术临床研究(附186例报告). 中国内镜杂志 2011; 17: 286-288
40 Spelsberg FW, Nusser F, Hüttl TK, Obeidat FW, Lang RA, Jauch KW, Hüttl TP. [Management of cholecysto- and choledocholithiasis--survey and analysis of 16 615 cholecystectomies and common bile duct explorations in bavaria]. *Zentralbl Chir* 2009; 134: 120-126 [PMID: 19382042 DOI: 10.1055/s-0028-1098879]
41 沈火剑, 季福. 肝外胆管结石微创治疗进展. 肝胆胰

外科杂志 2009; 21: 166-168
42 Zhou Y, Wu XD, Fan RG, Zhou GJ, Mu XM, Zha WZ, Jia J. Laparoscopic common bile duct exploration and primary closure of choledochotomy after failed endoscopic sphincterotomy. *Int J Surg* 2014; 12: 645-648 [PMID: 24879343 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.05.059]
43 刘东斌, 刘家峰, 徐大华, 王悦华, 仝小刚, 郑亚民, 蔡伟, 张小丽, 王会元, 王剑, 李非. 腹腔镜胆总管切开取石一期缝合术治疗胆总管结石53例分析. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 524-526
44 侯宝华, 崔鹏, 陈盛, 区应亮, 李少杰, 简志祥. 不同微创方法治疗胆囊结石合并胆总管结石的疗效比较. 实用医学杂志 2013; 29: 3887-3889
45 张良良, 戎亚雄, 单国平, 姜丹乾. 双镜联合胆总管切开取石一期缝合术32例临床分析. 交通医学 2013; 27: 377-378
46 张红卫, 罗旋, 曹君, 李闻达, 吴昶皓, 陈亚进. 腹腔镜胆总管探查取石术后一期缝合不放置引流管的安全性. 中华消化外科杂志 2014; 13: 691-693
47 郑志海, 阮小蛟, 蒋飞照, 郑晓风, 屠金夫, 张维健, 王小坤. 腹腔镜规则性左半肝切除术治疗左肝内胆管结石. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 110-113
48 Hu MG, Zhao GD, Ouyang CG, Xu DB, Liu R. Lithotomy using cholangioscopy via the left hepatic duct orifice versus the common bile duct in laparoscopic treatment of left-sided hepatolithiasis: a comparative study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 332-338 [PMID: 23573879 DOI: 10.1089/lap.2012.0397]
49 颜松龄, 庄建民, 纪程宏, 张道建, 郭久冰, 潘梓荣. FREDDY激光碎石术在腹腔镜联合胆道镜治疗难取性中央型胆管结石中的临床疗效评价. 中国医师进修杂志 2012; 35: 26-29
50 Cannavale A, Bezzi M, Cereatti F, Lucatelli P, Fanello G, Salvatori FM, Fanelli F, Fiocca F, Donatelli G. Combined radiological-endoscopic management of difficult bile duct stones: 18-year single center experience. *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 340-351 [PMID: 26557890 DOI: 10.1177/1756283X15587483]
51 方驰华, 刘文瑛, 范应方, 杨剑, 项楠, 曾宁. 三维可视化技术指导经硬镜靶向碎石治疗肝胆管结石. 中华外科杂志 2014; 52: 117-121

同行评价
文章针对目前肝胆外科的热点之一即肝内外胆管结石的微创治疗这一问题, 结合自己的实际临床经验, 系统回顾了目前国内外针对这一疾病的微创治疗手段, 阐述较全面客观. 对不同类型的胆管结石也给出了较系统的治疗方法, 条理清晰.

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3764

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3764-3771
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

低位直肠癌经括约肌间保肛手术应用现状

丁健华, 张 斌

背景资料
对于距离肛缘<5 cm的低位直肠癌, 传统的术式常常无法保肛, 不得不牺牲肛门行永久性造口, 以保证根治手术的彻底性. 经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)突破了低位直肠癌远切缘不足的限制, 进一步提高了保肛率, 被认为是远端2 cm切缘法则的终结.

丁健华, 张斌, 火箭军总医院结直肠肛门外科 全军肛肠专病中心 北京市 100088

丁健华, 副教授, 主任医师, 主要从事结直肠肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 首都临床特色应用研究基金资助项目, No. Z151100004015013.

作者贡献分布: 本文由丁健华与张斌共同完成.

通讯作者: 丁健华, 副教授, 主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 火箭军总医院结直肠肛门外科.
jianhuading75@163.com
电话: 010-66343440

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-18

Intersphincteric resection for low rectal cancer

Jian-Hua Ding, Bin Zhang

Jian-Hua Ding, Bin Zhang, Department of Colorectal Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, Beijing 100088, China

Supported by: the Clinical Research Fund of Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015013.

Correspondence to: Jian-Hua Ding, Department of Colorectal Surgery, the General Hospital of the PLA Rocket Force, 16 Xinjiekouwai Road, Xicheng District, Beijing 100088, China. jianhuading75@163.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-18

同行评议者
李伟华, 教授, 主任医师, 福建省立医院肿瘤外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

Abstract

For low rectal cancer located < 5 cm from the anal verge, abdominoperineal resection (APR) with permanent sigmoid colostomy is usually used to ensure the R0 resection. Sphincter saving surgery has emerged in the last 20 years, and the introduction of intersphincteric resection (ISR) can successfully preserve the anal function and guarantee a radical tumor resection for patients with ultra-low lying tumors. Therefore, the use of APR has been consistently declining worldwide. Recently, a growing body of research on ISR has been reported. However, more evidence based results are needed to clarify some issues about ISR. In the current review, we discuss the indications for ISR and the oncological and functional outcomes following the procedure. Some technique issues of ISR are also discussed.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intersphincteric resection; Low rectal cancer; Abdominoperineal resection

Ding JH, Zhang B. Intersphincteric resection for low rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3764-3771 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3764.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3764

摘要

对于距离肛缘<5 cm的低位直肠癌, 传统的腹会阴联合切除术常不得不牺牲肛门以保

证根治手术的彻底性. 近20年来随着保留肛门括约肌手术的进展, 尤其是经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)的推广, 在保证低位直肠肿瘤根治性切除同时成功实现了保肛. 因此, 低位直肠癌选择传统腹会阴联合切除术的比率逐渐下降. 国内外许多学者围绕该手术的适应证、疗效、术后控便功能等进行了研究, 相关循征数据相继报道. 同时, 也有一些问题仍有待更多的研究来明确. 本文对经括约肌间切除术保肛手术的适应证选择、肿瘤学结果、功能性结果和手术相关问题进行探讨.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经括约肌间切除; 低位直肠癌; 腹会阴联合切除术

核心提要: 经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)使部分既往不能保肛的低位直肠癌患者实现了保肛, 通过严格的手术适应证筛选, ISR是一种安全、可行的保肛术式.

丁健华, 张斌. 低位直肠癌经括约肌间保肛手术应用现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3764-3771 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3764.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3764

0 引言

尽管腹会阴联合切除术(abdominoperineal resection, APR)仍然是低位直肠癌(距离肛缘<5 cm)的标准术式, 越来越多的研究[1-4]发现ARP不仅具有较高的环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阳性率和肿瘤穿孔率, 并且患者术后远期生活质量欠佳. 随着双吻合器技术、全直肠系膜切除术、新辅助治疗等技术的相继开展, 低位直肠癌保肛率显著上升. 然而, 文献报道[5-7]低位直肠癌永久性肠造口的比率高达30%-50%. 其原因在于手术时远切端距离肿瘤下极至少需要1-2 cm, 以保证足够切缘, 防止术后复发, 而直肠末端至肛缘间还有长约2-4 cm的肛管, 其周围为肛门括约肌包绕. 因此, 传统的低位前切除术(low anterior resection, LAR)常难于保证低位直肠癌足够的远切缘, 不得不牺牲肛门以保证根治手术的彻底性[8].

对于距离齿状线<1 cm的超低位直肠癌[7], 如何在保证低位直肠癌手术彻底性的前提下实现保肛, 仍然是结直肠外科极具挑战性的难题. 1994年Schiessel等[9]在《英国外科杂志》首次报道采用经括约肌间切除术(intersphincteric resection, ISR)成功实现了低位直肠癌的保肛. 实施该手术的解剖基础是: 直肠末端肠壁环形肌层增厚, 并向肛管内延伸形成肛门内括约肌包绕肛管, 肛门内括约肌又被周围的外括约肌、耻骨直肠肌等包绕, 共同形成肛门直肠环实现肛门控便功能.在肛门内括约肌与其他括约肌之间存在先天的解剖间隙, ISR手术即在腹部游离直肠至盆底最低位后, 经肛门距离肿瘤下极1-2 cm处环形切开末端直肠壁及内括约肌, 进入上述内外括约肌间隙, 再沿间隙向近端游离与腹部会合, 然后经肛门拖出游离的直肠、乙状结肠, 直视下离断肠管移除标本, 行近端肠管与肛管手工吻合, 从而既保证了充分的肿瘤切缘又实现了保肛. 该手术一经报道引起了广泛的关注, 日本学者Teramoto称之为极限保肛手术[10]. 由于该手术可保证绝大多数低位、超低位直肠癌实现1-2 cm切缘, 因此法国学者Rullier等[11]认为该手术方式是肿瘤远切缘2 cm法则的终结, 所有直肠癌采用该手术均可实现技术上保肛.

然而ISR在国际上的推广并不迅速, 许多学者对该手术切除肿瘤的彻底性、术后肛门功能存在担忧, 而手术的适应证、具体操作过程等也有不同的观点. 近十年来, 随着国际上多个中心研究结果的发表, 一些问题得到了明确的答案, 而围绕该手术的更深入研究的开展, 使我们对ISR术有了更系统全面的认识.

1 适应证选择

低位直肠癌行ISR手术适应证考虑以下几个方面: (1)位置: 上限为肿瘤下极距离肛直环上缘<2 cm的直肠癌, 高于该水平的直肠癌可采用传统LAR、双吻合器技术完成. 下限为肿瘤下极距离内外括约肌间沟≥1 cm, 位置更低的直肠肛管癌采用ISR也无法获得1 cm以上的安全切缘; (2)浸润深度: ISR治疗T1、T2期直肠癌已达成共识. 对于T3期肿瘤, 有学者担忧术后局部复发率高, 但既往多项研究[4,12,13]结果表明, 只要术前评估预期可获得阴性环周切缘, 采用ISR切除T3期肿瘤安全、可行. 而对于T4期肿瘤, 应作为ISR禁忌证[9,14,15]. 有学者对T4期肿瘤侵犯外括约肌者采用ISR术同时切除受侵犯部分外括约肌, 但切缘阳性率达36.7%, 且研

研发前沿
ISR手术的适应证、肿瘤学结果(肿瘤R_0切除率, 术后复发率, 影响术后复发的因素)、术后肛门功能和生活质量结果、手术相关问题(是否需要预防性造口? 吻合方式? 选择微创还是开腹手术?)等是需要探讨的问题.

相关报道
2012年《英国外科杂志》报道, 共入选14项研究1289例ISR患者, R_0切除率97%, 中位随访56 mo, 局部复发率为6.7%, 5年生存率86.3%, DFS为78.6%, 显示了良好的手术根治性, 术后患者对肛门功能的满意度达90.8%.

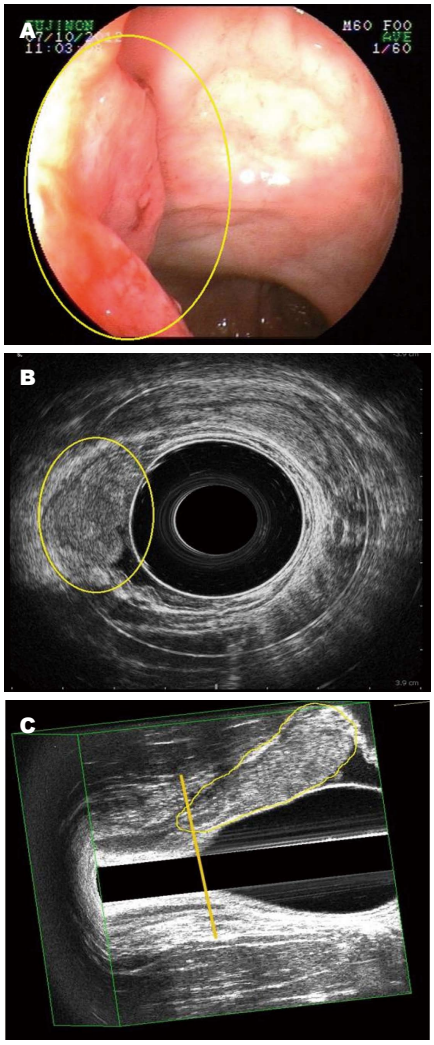


图 1　三维肛肠直肠腔内超声行直肠癌术前评估. A: 结肠镜示低位直肠癌距肛缘4 cm; B: 腔内超声示uT3N0Mx; C: 三维模式示肿瘤下极超越肛直环平面.

究[16,17]显示T4期为ISR术后局部复发的危险因素; (3)分化程度: 高、中分化直肠癌适宜, 而低分化直肠、黏液癌为术后复发危险因素, 不适宜本手术[18].

为获得良好适应证, 术前准确评估肿瘤浸润深度、是否能达到环周切缘阴性(>1 mm)至关重要. 核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)为直肠癌术前分期最常用的方法, 其判断环周切缘受累的敏感性和特异性为85.4%和80%[19]; 然而, 新辅助放化疗后由于肿瘤灶周围组织炎症反应和纤维化, MRI再次评估时准确性下降[20]. 国际上多个研究也推荐采用三维直肠腔内超声进行术前分期[21,22]. 我们的经验, 三维直肠腔内超声不仅能够准确进行肿瘤T分期, 并且可清晰显示耻骨直肠肌、内外括约肌的解剖结构, 并量化分析肿瘤下极与耻骨直肠肌的距离、肿瘤浸润内外括约肌的深度, 对环周切缘的预估有重要作用(图1). 此外, 正如Rullier等[23]和Kim等[4]教授指出, 直肠指诊虽然简单, 但对有经验的医师, 指诊即可大体了解肿瘤浸润深度及肛门括约肌情况, 对部分病例即可明确是否适合ISR手术.

2　手术方法

2.1 腹部手术 常规采用开腹或腹腔镜4孔法(脐上缘、右下腹分别置入12 mm Trocar作为观察孔和主操作孔, 右上腹与左下腹直肌外缘分别置入5 mm Trocar作为辅助操作孔), 全程超声刀、中间入路法完成保留自主神经的标准全直肠系膜切除, 清扫肠系膜下血管根部及以下淋巴结, 自肠系膜下动脉根部或左结肠动脉分支下方切断肠系膜下动脉. 充分游离左半结肠. 保护上腹下神经、骶前神经及盆腔自主神经丛, 按直肠后方、两侧、前方顺序完全游离直肠系膜直至盆底, 直肠前壁分离注意保护两侧血管神经束. 如镜下视野清晰, 操作空间充分, 可于正后方切断裂孔韧带进入肛提肌裂孔, 自直肠后外侧进入内括约肌间隙. 常规行末端回肠预防性袢式造口. 盆腔经左下腹Trocar孔置入26F双套管引流.

2.2 会阴部手术 碘伏消毒直肠肛管, 放置Lone Star自动拉钩(Lone Star Medical Products Inc., Houston, Texas, United States)固定, 避免过度牵拉损伤肛门括约肌. 手术方式的选择依照低位直肠癌Rullier分型[24], 即根据肿瘤下缘与肛直环的距离确定ISR手术方式, 确保远切缘距肿瘤下极至少1-2 cm. 如肿瘤下缘距离肛直环≤1 cm, 采用部分ISR或次全ISR手术, 即自齿状线附近或齿状线与肛门括约肌间沟之间环形切除内括约肌全层; 如肿瘤下缘位于肛直环平面以下, 或侵犯内括约肌而未累及外括约肌, 则选择完全ISR手术, 即经肛门括约肌间沟环形切除全部内括约肌. 远端缝闭避免术中肿瘤播散. 沿内、外括约肌间隙自后方、侧方、前方向盆腔分离, 与腹部会师后, 经肛门拖出标本直视下切除肿瘤近端肠管, 切除组织标本送检病理(图2). 2-0可吸收缝线间断行结肠-肛管手工吻合(colo-anal anastomosis, CAA).

3　肿瘤学结果

ISR手术理论上实现了低位直肠癌足够的切缘, 从而实现了保肛, 但实际肿瘤学结果尚需要临

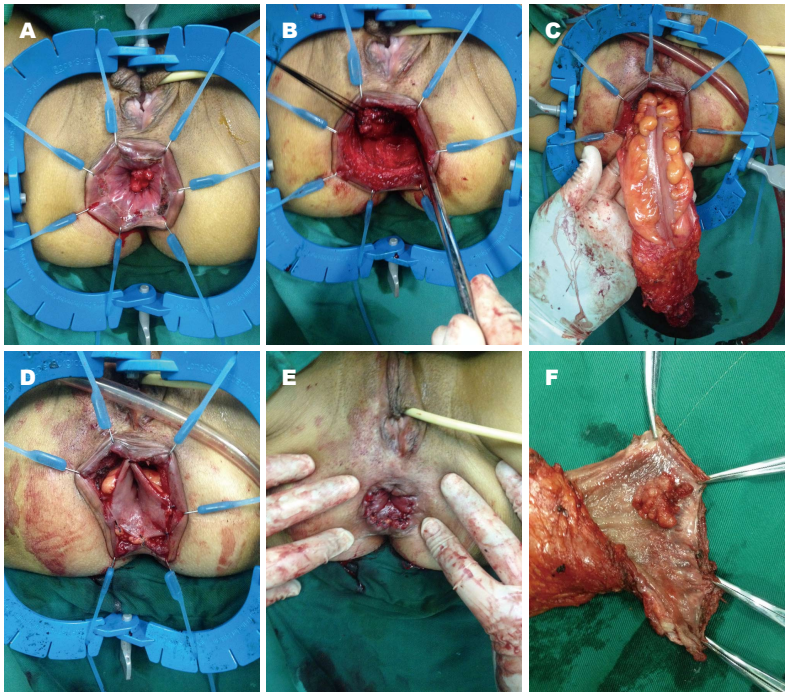


图 2　经直肠癌经括约肌间切除术会阴部操作过程. A: Lonestar拉钩暴露肛门即见肿瘤位于齿线处, 于内外括约肌间沟作环形切口; B: 沿括约肌间沟向上完全游离直肠, 外括约肌、耻骨直肠肌、盆底肌清晰可见; C: 自肛门部拉出包含肿瘤之肠管, 并予离断; D: 行手工结肠肛管吻合; E: 完成吻合、保肛成功; F: 切除标本见肿瘤位于齿线处, 远切缘足够充分.

创新盘点

本文系统性阐述了低位直肠癌ISR保肛手术的解剖学基础、手术适应证的选择、相关肿瘤学结果、术后肛门功能和生活质量、手术相关技术问题, 明确了ISR手术应用现状及注意要点.

床循证数据验证. 近年来, 国际上研究结果陆续发表, R_0切除率为87%-100%、术后局部复发率0%-15%, 而传统APR术后局部复发率为6.7%, 两者比较无明显差异[15,25-31]. Martin等[32]于2012年对所有已发表研究筛选后进行系统分析后发表于《英国外科杂志》, 共入选14项研究1289例ISR患者, R_0切除率97%, 中位随访56 mo, 局部复发率为6.7%, 5年生存率86.3%, DFS为78.6%, 显示了良好的手术根治性. Saito等[17]更远期的研究显示, 199例ISR平均随访78 mo, 7年OS: 78%、DFS: 67%、LFS: 80%.

由于研究设计及伦理等方面原因, 目前尚无低位直肠癌行ISR与APR直接比较的前瞻性研究, 一些回顾性研究[1-4,17]显示两组术后DFS相当, APR复发率甚至高于ISR. Koyama等[33]比较了77例ISR和33例APR, 结果显示局部复发率(7.8% *vs* 12.1%), 5年生存率(76.4% *vs* 51.2%), 两组病例TNM分期虽无差异, 但APR组分化程度更差, 高中分化腺癌的比例ISR组为94%, APR组为76%. 最近, Kim等[4]通过倾向得分匹配减少选择性偏倚, 多因素分析结果同样证实APR比ISR具有更高的5年局部复发率.

如何尽可能避免术后局部复发是ISR手术的重要问题, 研究显示T3、环周切缘阳性为高危因素[34]. Komori等[22]研究报道, ISR手术环周切缘应>2 mm、远切缘>1.5 cm, 否则局部复发率明显上升. 因此除了术前准确评估肿瘤浸润深度、环周切缘, 选择合适适应证外, 手术操作是关键. 需要熟练的盆腔深部操作技巧, 同时熟悉肛门部括约肌解剖[35], 经肛门切开直肠壁时必须深达括约肌间隙, 并准确沿括约肌间隙分离, 尤其对男性直肠前壁肿瘤者, 准确的手术操作是保证阴性环周切缘、远切缘的关键. 术中切缘冰冻切片有助于评估手术是否彻底.

4 功能性结果

由于ISR手术切除了全部或部分肛门内括约肌, 而且吻合口位置接近肛门口, 术后肛门功能、生活质量也是备受关注的问题. 研究[36]显示, 术后短期内肛门功能下降, 但排便评分及肛肠测压结果均显示随时间逐渐改善, 术后24 mo失禁评分及肛门功能显著优于术后3 mo[37]. 在Martin等[32]的荟萃分析中, 中位随访56 mo, 术后排便次数平均2.7次/d, 29.1%控制稀便功能下降, 23.8%控制气体功能下降, 18.6%有排便急迫感, 但与切除肛门相比, 90.8%的患者对术后肛门功能表示满意, 愿意接受该手术, 其他研究也有类似结果[15,25-31]. Koyama等[33]比较了77例ISR和68例前切除患者, 术后5年, ISR组肛门失禁评分差于前切除组(8.1 *vs* 4.9), 但排便

应用要点
ISR可作为低位直肠癌保肛手术的可选方案. T1-3期直肠癌均可作为候选适应证, 术前需严格评估预判环周切缘状态, 腹腔镜ISR是理想选择, 术后注意吻合口狭窄, 并加强功能锻炼, 可获得良好效果.

相关生活质量评分两组无差异.

为尽可能的保护术后肛门功能, 除了肿瘤位置、吻合口高度外[38], 其他一些可能影响术后功能的因素值得注意. 由于吻合口极低, 术后吻合口狭窄并不少见, 研究提示其为术后肛门功能下降的危险因素[39], 我们也发现一些患者有明显的便次增多、排便不净感, 查体发现为吻合狭窄, 因此术后随访如发现有狭窄应尽早扩肛, 多数狭窄经简单手指扩肛即可解除.

术前新辅助放化疗在低位直肠癌治疗中应用越来越广泛. 然而, 术前放化疗是ISR术后远期肛门功能不佳的危险因素[27,37,40]. Nishizawa等[41]对199例ISR平均随访78 mo, 术前放化疗组肛门失禁评分、生活质量评分均差于直接手术组[17]. 而且新辅助治疗反应越好, ISR术后肛门功能越差. 术前放化疗可导致明显的神经变性, 从而影响肛门功能[42]. 但该效应具有普遍性, 并非ISR特有, 最近Beppu等[43]报道了105例术前接受了新辅助放化疗的低位直肠癌患者, 其中46例行ISR, 41例行双吻合器前切除, 术后平均随访6.5年, 组间比较低位前切除综合征评分无统计学差异, 其中仅肛门失禁亚类(肛门控气、液状便)评分ISR低于前切除, 两组术后排便功能随时间逐渐改善.

因此, 如患者拟行ISR术保肛, 术前新辅助治疗对肛门功能的潜在影响应予考虑. 同时术前应评估肛门功能, 并行肛肠测压, 如术前即存在明显肛门功能不佳, 是否行ISR及新辅助治疗应慎重考虑.

5 手术相关问题

5.1 预防性造口问题 ISR术后常规行预防性回肠造口是普遍被采用的方式, 90%以上的文献均予采用. 然而也有少数学者未行预防性造口. Koyama等[33]135例ISR未行预防性造口, 吻合口漏发生率17%, 单因素分析显示男性、术前化疗、部分ISR、侧方淋巴结清扫、肿瘤距离和直接吻合是危险因素, 该研究中排除了术前放疗患者. ISR吻合时在直视下手工吻合, 吻合较确切, 然而由于吻合口位于括约肌环内, 吻合口可能因受挤压而缺血[44], 导致吻合口漏. 文献报道ISR术后吻合口漏的发生率为5%-16%[11,25-27], 盆腔脓肿发生率为5%, 大多也来源于吻合口漏[27]. 预防性回肠造口虽然并不能减少吻合口漏的发生, 但可明显减低后续危害, 因此, 预防性回肠造口仍是目前主流方法.

5.2 直接吻合与储袋吻合 低位直肠癌前切除术后, 一些学者采用结肠储袋与直肠残端吻合, 以改善术后肛门功能. 研究[45]显示, 结肠储袋可改善术后肛门功能, 尤其在术后1年内. 但术后2年, 结肠储袋与直肠端端吻合者无差异. 在ISR手术中, 也有学者主张采用结肠储袋与肛管吻合. 但Akasu等[46]报道, 结肠储袋肛管吻合是发生严重吻合口漏的文献因素. 即一旦发生吻合口漏, 行结肠储袋者后果严重. 我们1例ISR患者行结肠储袋肛管吻合后发生吻合口漏, 继发储袋严重感染缺血坏死, 后再次手术切除储袋行永久性造口. 因此, ISR是否行结肠储袋, 应综合考虑患者术前肛门功能、术中是否具有条件, 以及如果发生严重吻合口漏患者身体的耐受性等.

5.3 微创与开腹手术 国际上ISR手术前期报道绝大多数为开腹手术, 近年来关于腹腔镜ISR术的结果相继增多. Laurent等[47]回顾性研究报道, 开腹ISR与腹腔镜ISR术后并发症率分别为28%、23%, 术后5年局部复发率分别为2%、5%、无病生存率分别为71%、70%, 总存生率分别为85%、82%, 两组比较均无统计学意义, 提示微创手术可以安全用于ISR操作. 国内学者池畔教授回顾性分析48例开腹ISR与89例完全腹腔镜部分ISR术后的中期结果(平均随访时间32.3 mo), 结果证实两组间肿瘤学结果及肛门功能无显著统计学差异[48]. 其他研究[7,45,49-54]也证明腹腔镜ISR术无论在彻底性、安全性还是功能性方面都是可行的. 我们回顾了全军肛肠专病中心已完成的76例腹腔镜ISR手术, 结果显示本组患者均顺利完成标准腹腔镜TME及经肛门ISR手术, 无中转开腹及死亡病例, 手术时间195 min(120-360 min)、出血量100 mL(40-300 mL)、淋巴结清扫数目14枚(3-33枚)、肿瘤远切缘距离2 cm(1-3.5 cm)、R_0切除率98.6%、中位随访2年、局部复发率4.6%.

最近, 国外学者在手术步骤方面提出经肛ISR先行、腹腔镜TME后行的策略, 认为可能减少手术时间、降低操作难度, 提高CRM阴性率, 术后短期、长期结果和经腹手术无差异[51,54]. 另有长期随访[55]结果(平均随访时间69 mo)表明ISR手术并不增加永久性肠造口的比率. 此外, 机器人ISR手术也开始尝试, 其

3年生存率、无复发生存率、肛门功能等与腹腔镜ISR手术相比无差异[56,57].

6 结论

总之, ISR术使部分既往不能保肛的低位直肠癌患者实现了保肛, 对于术前肛门功能好、保肛意愿强烈、术前评估预期可实现环周切缘阴性的患者, 通过严格的手术适应证筛选, ISR是一种安全、可行的保肛术式.

7 参考文献

1 Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 53-56 [PMID: 20010351 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c70465]

2 Reshef A, Lavery I, Kiran RP. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-related or technical factors only? *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 51-58 [PMID: 22156867 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182351c1f]

3 Konanz J, Herrle F, Weiss C, Post S, Kienle P. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer--a matched-pair analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 679-688 [PMID: 23571868 DOI: 10.1007/s00384-013-1683-z]

4 Kim CH, Lee SY, Kim HR, Kim YJ. Factors Associated With Oncologic Outcomes Following Abdominoperineal or Intersphincteric Resection in Patients Treated With Preoperative Chemoradiotherapy: A Propensity Score Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2060 [PMID: 26559314 DOI: 10.1097/MD.0000000000002060]

5 van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Påhlman L, Glimelius B, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-582 [PMID: 21596621 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3]

6 Richardson DP, Porter GA, Johnson PM. Population-based use of sphincter-preserving surgery in patients with rectal cancer: is there room for improvement? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 704-710 [PMID: 23652743 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182758c2b]

7 Chau A, Maggiori L, Debove C, Kanso F, Hennequin C, Panis Y. Toward the end of abdominoperineal resection for rectal cancer? An 8-year experience in 189 consecutive patients with low rectal cancer. *Ann Surg* 2014; 260: 801-805; discussion 801-805 [PMID: 25243547 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000979]

8 Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159-163 [PMID: 6870373 DOI: 10.1097/00000658-198308000-00008]

9 Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 1376-1378 [PMID: 7953423 DOI: 10.1002/bjs.1800810944]

10 Teramoto T, Watanabe M, Kitajima M. Per anum intersphincteric rectal dissection with direct coloanal anastomosis for lower rectal cancer: the ultimate sphincter-preserving operation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: S43-S47 [PMID: 9378011 DOI: 10.1007/BF02062019]

11 Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005; 241: 465-469 [PMID: 15729069 DOI: 10.1097/01.sla.0000154551.06768.e1]

12 Funahashi K, Shiokawa H, Teramoto T, Koike J, Kaneko H. Clinical outcome of laparoscopic intersphincteric resection combined with transanal rectal dissection for t3 low rectal cancer in patients with a narrow pelvis. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 901574 [PMID: 22312529 DOI: 10.1155/2011/901574]

13 Kim HS, Ko S, Oh NG. Long-term results of extended intersphincteric resection for very low rectal cancer: a retrospective study. *BMC Surg* 2016; 16: 21 [PMID: 27090553 DOI: 10.1186/s12893-016-0133-6]

14 Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10: 3-15; discussion 15-16 [PMID: 17477848]

15 Kuo LJ, Hung CS, Wu CH, Wang W, Tam KW, Liang HH, Chang YJ, Wei PL. Oncological and functional outcomes of intersphincteric resection for low rectal cancer. *J Surg Res* 2011; 170: e93-e98 [PMID: 21704326 DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.018]

16 Akagi Y, Kinugasa T, Oka Y, Mizobe T, Yoshida T, Yuge K, Shirouzu K. External sphincter resection for lower rectal and anal canal adenocarcinoma: achieving anal preservation with oncological and functional satisfaction. *Surg Today* 2014; 44: 1385-1388 [PMID: 24817058 DOI: 10.1007/s00595-014-0903-7]

17 Saito N, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Kojima M, Nishizawa Y, Sugito M. Long-term outcomes after intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3608-3615 [PMID: 24923221 DOI: 10.1245/s10434-014-3762-y]

18 Spanos CP. Intersphincteric resection for low rectal cancer: an overview. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 241512 [PMID: 22778935 DOI: 10.1155/2012/241512]

19 Oberholzer K, Junginger T, Heintz A, Kreft A, Hansen T, Lollert A, Ebert M, Düber C. Rectal Cancer: MR imaging of the mesorectal fascia and effect of chemoradiation on assessment of tumor involvement. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 658-663 [PMID: 22592948 DOI: 10.1002/jmri.23687]

20 Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, Zhou Q, Mulholland

名词解释

超低位直肠癌: 低位直肠癌的定义并不一致, 原因是对肿瘤远切缘的再认识(从5 cm到1 cm)和肛管长度的个体差异. 对于距离齿状线<1 cm低位直肠癌, 国外学者提出超低位的概念. Rullier分型很好的阐述了低位直肠癌的最佳术式选择.

同行评价

对于位于直肠下段的肿瘤来说, 保留肛门的难度较大, 特别是男性肥胖患者, 骨盆狭小, 保留肛门实属不易. ISR的应用, 使原本不能保留的肛门得以保留. 本文查阅了近10年的经括约肌间直肠癌根治术相关文献, 从手术要点、临床疗效等方面进行了回顾分析, 对临床实践有一定的指导价值.

MW. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 388-395 [PMID: 24509465 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000022]

21 Cipe G, Muslumanoglu M, Yardimci E, Memmi N, Aysan E. Intersphincteric resection and coloanal anastomosis in treatment of distal rectal cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 581258 [PMID: 22690335 DOI: 10.1155/2012/581258]

22 Komori K, Kimura K, Kinoshita T, Ito S, Abe T, Senda Y, Misawa K, Ito Y, Uemura N, Natsume S, Kawai R, Shimizu Y. Necessary circumferential resection margins to prevent rectal cancer relapse after abdomino-peranal (intersphincteric) resection. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 189-194 [PMID: 26886280 DOI: 10.1007/s00423-016-1383-6]

23 Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, Parneix M. Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1168-1175 [PMID: 10496557 DOI: 10.1007/BF02238569]

24 Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 560-567 [PMID: 23575394 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c4a8c]

25 Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Hölbling N, Feil W, Urban M. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1858-1865; discussion 1858-1865 [PMID: 16086223]

26 Saito N, Moriya Y, Shirouzu K, Maeda K, Mochizuki H, Koda K, Hirai T, Sugito M, Ito M, Kobayashi A. Intersphincteric resection in patients with very low rectal cancer: a review of the Japanese experience. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: S13-S22 [PMID: 17106809 DOI: 10.1007/s10350-006-0598-y]

27 Chamlou R, Parc Y, Simon T, Bennis M, Dehni N, Parc R, Tiret E. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 916-921; discussion 921-922 [PMID: 18043092 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c29ff]

28 Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Göhl J. The influence of abdomino-peranal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. *Colorectal Dis* 2006; 8: 23-33 [PMID: 16519634 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00839.x]

29 Saito N, Sugito M, Ito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Yoneyama Y, Nishizawa Y, Minagawa N. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg* 2009; 33: 1750-1756 [PMID: 19488814 DOI: 10.1007/s00268-009-0079-2]

30 Han JG, Wei GH, Gao ZG, Zheng Y, Wang ZJ. Intersphincteric resection with direct coloanal anastomosis for ultralow rectal cancer: the experience of People's Republic of China. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 950-957 [PMID: 19502861 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819f13a3]

31 Yamada K, Ogata S, Saiki Y, Fukunaga M, Tsuji Y, Takano M. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1065-1071 [PMID: 19581848 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819f5fa2]

32 Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 603-612 [PMID: 22246846 DOI: 10.1002/bjs.8677]

33 Koyama M, Murata A, Sakamoto Y, Morohashi H, Takahashi S, Yoshida E, Hakamada K. Long-term clinical and functional results of intersphincteric resection for lower rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 Suppl 3: S422-S428 [PMID: 24562938 DOI: 10.1245/s10434-014-3573-1]

34 Abdel-Gawad W, Zaghloul A, Fakhr I, Sakr M, Shabana A, Lotayef M, Mansour O. Evaluation of the frequency and pattern of local recurrence following intersphincteric resection for ultra-low rectal cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2014; 26: 87-92 [PMID: 24841159 DOI: 10.1016/j.jnci.2014.02.001]

35 Tsukada Y, Ito M, Watanabe K, Yamaguchi K, Kojima M, Hayashi R, Akita K, Saito N. Topographic Anatomy of the Anal Sphincter Complex and Levator Ani Muscle as It Relates to Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Disease. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 426-433 [PMID: 27050605 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000565]

36 Gong X, Jin Z, Zheng Q. Anorectal function after partial intersphincteric resection in ultra-low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012; 14: e802-e806 [PMID: 22776358 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03177.x]

37 Ito M, Saito N, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y. Analysis of clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 64-70 [PMID: 19273958 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819739a0]

38 Denost Q, Laurent C, Capdepont M, Zerbib F, Rullier E. Risk factors for fecal incontinence after intersphincteric resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 963-968 [PMID: 21730784 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31821d3677]

39 Tokoro T, Okuno K, Hida J, Ueda K, Yoshifuji T, Daito K, Takemoto M, Sugiura F. Analysis of the clinical factors associated with anal function after intersphincteric resection for very low rectal cancer. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 24 [PMID: 23356424 DOI: 10.1186/1477-7819-11-24]

40 Nagayama S, Al-Kubati W, Sakai Y. What is the place of intersphincteric resection when operating on low rectal cancer? *ISRN Surg* 2012; 2012: 585484 [PMID: 22900203 DOI: 10.5402/2012/585484]

41 Nishizawa Y, Saito N, Fujii S, Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. Association between anal function and therapeutic effect after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dig Surg* 2012; 29: 439-445 [PMID: 23295774 DOI: 10.1159/000345586]

42 Nishizawa Y, Fujii S, Saito N, Ito M, Ochiai A, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y. The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphincteric resection. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1423-1429 [PMID: 21979189 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822c94e6]

43 Beppu N, Kimura H, Matsubara N, Tomita N,

Yanagi H, Yamanaka N. Long-Term Functional Outcomes of Total Mesorectal Excision Following Chemoradiotherapy for Lower Rectal Cancer: Stapled Anastomosis versus Intersphincteric Resection. *Dig Surg* 2016; 33: 33-42 [PMID: 26569467 DOI: 10.1159/000441571]
44 Scala D, Niglio A, Pace U, Ruffolo F, Rega D, Delrio P. Laparoscopic intersphincteric resection: indications and results. *Updates Surg* 2016; 68: 85-91 [PMID: 27022927 DOI: 10.1007/s13304-016-0351-6]
45 Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, Paraskevas P, Nicholls RJ, Darzi A, Fazio VW. Meta-analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection. *Br J Surg* 2006; 93: 19-32 [PMID: 16273532]
46 Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 104-111 [PMID: 19841989 DOI: 10.1007/s11605-009-1067-4]
47 Laurent C, Paumet T, Leblanc F, Denost Q, Rullier E. Intersphincteric resection for low rectal cancer: laparoscopic vs open surgery approach. *Colorectal Dis* 2012; 14: 35-41; discussion 42-43 [PMID: 21114752 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02528.x]
48 Chi P, Huang SH, Lin HM, Lu XR, Huang Y, Jiang WZ, Xu ZB, Chen ZF, Sun YW, Ye DX. Laparoscopic transabdominal approach partial intersphincteric resection for low rectal cancer: surgical feasibility and intermediate-term outcome. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 944-951 [PMID: 25245128 DOI: 10.1245/s10434-014-4085-8]
49 Park JS, Choi GS, Jun SH, Hasegawa S, Sakai Y. Laparoscopic versus open intersphincteric resection and coloanal anastomosis for low rectal cancer: intermediate-term oncologic outcomes. *Ann Surg* 2011; 254: 941-946 [PMID: 22076066 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318236c448]
50 Cong JC, Chen CS, Ma MX, Xia ZX, Liu DS, Zhang FY. Laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer: comparison of stapled and manual coloanal anastomosis. *Colorectal Dis* 2014; 16: 353-358 [PMID: 24460588 DOI: 10.1111/codi.12573]
51 Maglio R, Meucci M, Muzi MG, Maglio M, Masoni L. Laparoscopic total mesorectal excision for ultralow rectal cancer with transanal intersphincteric dissection as a first step: a single-surgeon experience. *Am Surg* 2014; 80: 26-30 [PMID: 24401508]
52 Denost Q, Adam JP, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. *Ann Surg* 2014; 260: 993-999 [PMID: 24950270 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000766]
53 Pai VD, Desouza A, De Menezes JL, Saklani AP. Laparoscopic intersphincteric resection and hand-sewn coloanal anastomosis: a natural orifice specimen extraction technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25: 396-400 [PMID: 25825997 DOI: 10.1089/lap.2015.0023]
54 Kanso F, Maggiori L, Debove C, Chau A, Ferron M, Panis Y. Perineal or Abdominal Approach First During Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer: Which Is the Best Strategy? *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 637-644 [PMID: 26200677 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000396]
55 Celerier B, Denost Q, Van Geluwe B, Pontallier A, Rullier E. The risk of definitive stoma formation at 10 years after low and ultralow anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2016; 18: 59-66 [PMID: 26391723 DOI: 10.1111/codi.13124]
56 Park JS, Kim NK, Kim SH, Lee KY, Lee KY, Shin JY, Kim CN, Choi GS. Multicentre study of robotic intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* 2015; 102: 1567-1573 [PMID: 26312601 DOI: 10.1002/bjs.9914]
57 Luca F, Valvo M, Guerra-Cogorno M, Simo D, Blesa-Sierra E, Biffi R, Garberoglio C. Functional results of robotic total intersphincteric resection with hand-sewn coloanal anastomosis. *Eur J Surg Oncol* 2016 Mar 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27050311 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.007]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3772

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3772-3778
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

急性肠缺血的多层CT诊断

任小军

背景资料
急性肠缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)发病急, 死亡率高, 常被误诊. 64层以上多层CT快速、薄层扫描和精细的三维重建, 可清楚显示肠系膜血管有无狭窄和闭塞, 评估肠壁及肠系膜有无缺血, 快速准确诊断AMI、肠梗死及其病因.

任小军, 陕西中医药大学附属西电集团医院放射科 陕西省西安市 710077

任小军, 副主任医师, 主要从事消化系统CT和MRI诊断研究.

基金项目: 西安市科技局科技计划基金资助项目, No. SF1417.

作者贡献分布: 本文由任小军独立完成.

通讯作者: 任小军, 副主任医师, 710077, 陕西省西安市丰登路97号, 陕西中医药大学附属西电集团医院放射科.
renxjun@163.com
电话: 029-84225975

收稿日期: 2016-05-08
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-18

Multi-slice CT for diagnosis of acute mesenteric ischemia

Xiao-Jun Ren

Xiao-Jun Ren, Department of Radiology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Science and Technology Planning Project of Xi'an Municipal Science and Technology Bureau, No. SF1417.

Correspondence to: Xiao-Jun Ren, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, 97 Fengdeng Road, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China. renxjun@163.com

Received: 2016-05-08
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-18

Abstract

Acute mesenteric ischemia (AMI) has an acute onset and a high mortality rate with nonspecific clinical presentation and is difficult to diagnose. In recent years, due to fast submillimeter scanning and subtle three-dimensional reconstruction, 64-row multi-slice CT can distinctly demonstrate the stenosis and occlusion of the mesenteric vessels, assess the alteration of morphology and blood perfusion of the intestinal wall and mesentery, and promptly and accurately diagnose AMI, intestinal infarction and its etiology. Therefore, CT has become the most valuable and first-line diagnostic modality for evaluating patients with suspected AMI. AMI has different and complicated CT findings due to different etiology, pathology, extent, position, as well as with or without mural hemorrhage or infection. In this article, we systematically review the multi-slice CT manifestations of AMI and its diagnostic value in various causes of AMI in different stages.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute mesenteric ischemia; Mesenteric infarction; Multi-slice computed tomography

Ren XJ. Multi-slice CT for diagnosis of acute mesenteric ischemia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3772-3778 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3772.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3772

摘要

急性肠缺血发病急, 病死率高, 临床表现无特异性, 诊断困难. 64层以上多层CT由于快速、亚毫米薄层扫描和精细的三维重建, 可

同行评议者
任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

清楚显示肠系膜血管有无狭窄和闭塞, 评估肠壁及肠系膜形态和血流灌注异常, 快速准确诊断急性肠缺血、肠梗死及其病因, 而成为临床怀疑肠缺血最有价值的一线检查方法. 急性肠缺血病因病理、缺血程度和发病部位不同, 以及有无肠壁出血或感染, 其CT表现复杂多样. 本文就各种原因的急性肠缺血不同阶段的多层CT表现和诊断价值进行系统阐述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性肠缺血; 肠梗死; 多层CT

核心提要: 急性肠缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)多层CT诊断应以CT血管造影肠系膜血管狭窄、闭塞为主要依据, 结合肠壁、肠系膜的形态和强化改变做出诊断; 提高对AMI的认识和警惕, 注意早期CT征象, 可早期诊断AMI; 根据肠壁强化消失或肠壁、肠系膜静脉积气诊断肠梗死, 并根据肠系膜血管形态和病史诊断出病因, 指导临床治疗.

任小军. 急性肠缺血的多层CT诊断. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3772-3778 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3772.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3772

0 引言

急性肠缺血(acute mesenteric ischemia, AMI)是血流灌注急剧减少引起的肠及肠系膜急性缺血或梗死, 分别占急腹症入院和CT检查的1%和4%, 死亡率达59%-93%[1-3]. 近年随着心血管疾病发病率的增高, 其发病逐渐增多, 临床表现和实验室检查无特异性, 常被误诊, 早期肠系膜血管重建和手术切除坏死肠管可将死亡率从72%降到14%[4-7], 因此, 早期诊断和针对病因的正确治疗对患者的预后极为重要. 腹部平片诊断价值有限, 超声和磁共振成像对AMI的诊断进行了积极的探索[8-11], 但临床应用少, 准确性较低. 64层以上多层CT和双源CT快速、亚毫米薄层扫描和精细的三维重建, 通过平扫和增强评估肠管有无形态和血流灌注异常, 通过CT血管造影(CT angiography, CTA)清楚显示肠系膜血管及其分支有无狭窄和闭塞, 可快速准确诊断AMI、肠梗死及其病因, 诊断敏感度和特异度可分别达到93.3%-100%、95.9%-100%[12-14], 可指导临床及时准确的治疗. 因此, 多层CT检查, 已成为临床怀疑AMI最有价值的一线检查方法[13]. 本文, 即对AMI的多层CT表现及其诊断价值做一综述.

研发前沿
提高肠壁血供减少、强化降低和肠系膜血管细小血栓的检出率, 在AMI初期做出诊断, 是该研究领域中的研究重点以及亟待研究的问题.

1 AMI的病因和分类

AMI分类不统一, 根据病因可分为原发性和继发性. 原发性AMI由于肠系膜血管病变引起, 可分为肠系膜动脉阻塞(包括肠系膜动脉栓塞和血栓形成, 分别占40%-50%和20%-30%)、肠系膜静脉阻塞(血栓形成, 占5%-15%)和非阻塞性AMI(占5%-15%).

1.1 原发性AMI 肠系膜动脉栓塞多为肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)栓塞, 栓子多来源于伴有房颤的左心房、风心病的瓣膜和动脉粥样硬化的斑块. 急性肠系膜动脉血栓常常在动脉粥样硬化的基础上发生. 肠系膜动脉阻塞也可以由主动脉或SMA夹层, 主动脉术后引起[15-17]. 其他原因还有自身免疫性疾病引起的血管炎, 如系统性红斑狼疮, Wegener肉芽肿, 类风湿性血管炎等[18-20]. 静脉阻塞的原因为肠系膜静脉血栓形成, 由门静脉高压、高凝状态、恶性肿瘤、血管炎、腹腔和肠道炎症等[21-25]引起. 非阻塞性AMI为心力衰竭、休克等[26]原因引起心输出量降低所致.

1.2 继发性AMI 继发性AMI由非肠系膜血管病变引起, 原因较多, 如绞窄性肠梗阻、外伤、放疗、化疗、腹部炎症性疾病、医源性肠系膜动脉栓塞、胃肠过度扩张、神经性厌食症等[27-33]. 肠壁、肠系膜小静脉及小动脉受压、损伤、血栓形成而闭塞, 导致AMI.

2 AMI的病理

AMI病理分为三个阶段[34]. 第一阶段为可逆性肠缺血, 以肠壁黏膜局灶性坏死、溃疡和出血为特征, 未累及肌层, 损伤可以完全愈合. 肠管反射性收缩、痉挛, 肠腔萎陷, 形成痉挛性肠梗阻. 第二阶段, 肠缺血累及黏膜下及肌层, 愈合后引起肠管纤维性狭窄; 此时, 肠壁肌肉和神经丛缺血或坏死, 肠管张力降低, 蠕动减弱, 肠腔扩张、积气, 形成低张性肠梗阻. 在动脉阻塞和非阻塞性AMI, 因静脉引流通畅, 肠壁血液和组织液减少, 颜色苍白, 菲薄如纸. 这个阶段, 需要尽早手术切除坏死肠段和恢复肠系膜血流通道. 第三阶段, 全层肠壁缺血坏死、

相关报道
Potretzke等应用双源CT薄层扫描和肠灌注碘成像, 提高缺血肠壁的分辨率和检出率以早期诊断AMI; 应用磁共振弥散加权成像在动物实验中可在AMI 30 min后早期检出病变肠壁.

穿孔, 形成腹膜炎, 肠系膜水肿, 腹腔积液, 肠蠕动消失, 肠腔扩张、积气, 形成麻痹性肠梗阻, 肠腔气体进入破损的黏膜、黏膜下层及肠系膜静脉和门静脉, 肠壁细菌感染, 炎症细胞浸润, 产生自由基和毒素, 引起全身多脏器损害和功能衰竭. 此时, 即使切除坏死肠段, 仍可能并发多脏器功能衰竭而死亡. 动脉阻塞性AMI血管再通或侧枝循环形成后, 发生再灌注损伤, 肠壁渗出、水肿、增厚, 甚至出血性肠梗死, 损伤加重[35]. 静脉阻塞性AMI, 肠壁及肠系膜淤血、水肿、出血, 肠壁颜色暗红, 肠壁增厚较动脉阻塞性AMI更加显著.

3 AMI的临床表现

AMI的临床表现无特异性, 其病因不同, 临床表现不一致. 最常见的症状为腹痛, 最典型的表现为剧烈腹痛与腹部轻压痛的体征不成比例, 其他症状有恶心、呕吐、腹泻、肠鸣音亢进的胃肠排空表现. 肠系膜动脉栓塞, 起病突然, 腹痛剧烈, 而肠系膜动脉和静脉血栓形成者, 腹痛发展相对较慢. 当发展成透壁性肠梗死时, 出现持续的弥漫性腹痛、腹胀和腹肌紧张、全腹压痛、肠鸣音消失, 甚至休克、败血症和全身脏器损害表现.

4 AMI的多层CT检查

4.1 多层CT检查方法 机器多应用64层或以上螺旋CT, 或者双源CT. 由于为急腹症, 可不口服胃肠道对比剂, 直接行平扫和增强扫描. 增强扫描动脉期延迟30-35 s, 静脉期延迟60-70 s. 扫描层厚≤1 mm, 间隔1 mm. 对比剂注射速率为3.0-3.5 mL/s. 扫描范围从膈顶至耻骨上缘. 扫描后行冠状面和矢状面多平面重组(multiplanar reformation, MPR)、最大密度投影、容积重建后处理, 以全面准确观察肠系膜动脉、静脉有无狭窄或闭塞及其范围, 以及肠管走行形态和强化程度.

4.2 AMI的多层CT表现 AMI的特异性CT表现为肠系膜动脉或静脉狭窄、闭塞, 肠壁强化降低或消失, 相对特异性表现为肠壁、肠系膜静脉和门静脉积气. 非特异性CT表现为肠系膜水肿、渗出, 肠管收缩或扩张, 肠壁变薄或增厚, 腹腔积液. 肠壁强化降低或消失与患者正常肠壁比较而言, 不同的CT扫描条件、延迟时间、静脉注射对比剂速率和心脏功能, 肠壁的CT强化值不同. Chen等[36]测量69例病理证实的AMI的CT增强前后肠壁密度, 发现缺血肠段显著低于正常肠段, 在动脉期缺血肠段和正常肠段的CT值分别为28.58 HU±9.28 HU、58.97 HU±12.50 HU, 在静脉期分别为33.93 HU±11.16 HU、76.25 HU±13.56 HU, 强化比值在动脉期≤0.32, 静脉期≤0.81. 张昌立等[37]应用双源CT做动物实验后发现, 缺血肠管栓塞后CT值显著降低, 栓塞前后CT值分别是141.42 HU±23.81 HU、76.17 HU±7.68 HU, 正常与缺血肠壁强化值分别是108.43 HU±8.82 HU、36.40 HU±6.67 HU. 另外, AMI的病因病理(动脉阻塞/静脉阻塞)、缺血程度(肠壁黏膜缺血/全层缺血坏死)和部位(小肠/大肠)不同, 有无肠壁出血/感染, 其CT表现复查多样.

4.2.1 动脉阻塞性AMI: 初期, CTA即可见肠系膜动脉狭窄、闭塞, 分支血管变细、减少, 肠管收缩、萎陷, 肠壁和肠腔显示不清, 增强后肠壁强化降低, 无肠系膜水肿、渗出和腹腔积液, 仅凭肠管表现CT难以与正常收缩肠管鉴别[38]. 但结合增强后肠系膜血管充盈缺损、CTA及临床腹痛剧烈和体征轻微的表现可做出正确诊断. 这个阶段CT正确诊断非常重要, 因为肠缺血损伤可以完全愈合. 第二阶段, CT表现为低张性肠梗阻, 肠壁菲薄如纸, 厚度<1 mm, 强化明显降低或消失, 肠腔扩张、积气, 坏死肠管充满混杂多发气泡的未消化的内容物, 似结肠内的粪便, 称之为小肠“积粪征”或“粪便征”. 粪便征诊断急性肠梗死的敏感性27%, 特异性达94%[39]. 这时, CT容易误诊为其他原因引起的肠管积气扩张. 肠系膜动脉主干栓塞或血栓形成CTA容易诊断, 而远端小动脉阻塞, 手术病理才能发现的细小栓子, 常常造成严重的肠梗死[16,34], 须提高警惕. 第三阶段, 肠壁全层坏死、穿孔, 腹膜炎, CT表现为肠管广泛扩张、积气, 肠壁菲薄, 强化消失; 肠系膜浑浊, 腹腔积液, 肠壁、肠系膜静脉及门静脉积气.

4.2.2 静脉阻塞性AMI: 静脉阻塞性AMI, 早期CTA就可见肠系膜静脉主干和属支内低密度血栓, 管腔狭窄、闭塞, 甚至伴门静脉血栓形成, 肠系膜小血管淤血扩张[40]. 肠壁增厚、水肿是静脉阻塞性AMI最常见的征象, 容易并发肠壁内出血, 在CT平扫呈高密度, 边缘模糊. 肠壁出血诊断AMI的特异度达100%, 敏感度为56%[41]. 肠壁黏膜下层水肿明显, 强化降

低, 而黏膜层血管丰富、伴出血和溃疡, 正常或稍增厚的肌层强化亦相对明显, 肠壁呈两层的“晕征”和三层的“靶征”, 肠腔扩张, 大量积液、积气. 进一步发展, 肠壁水肿及强化降低更加明显, 肠系膜脂肪水肿浑浊、腹腔积液. 后期发生透壁性肠梗死, 肠壁强化消失, 可见肠壁和肠系膜静脉、门静脉积气, 肠系膜水肿及腹腔积液更加明显. CT肠壁强化降低或消失, 临床伴有腹膜刺激征, 患者死亡率达57%-59%[42]. 肠壁强化降低和肠壁积气诊断AMI的特异度高达97%-100%, 敏感度为42%; 肠系膜动脉或静脉狭窄、闭塞伴肠系膜静脉和门静脉积气诊断AMI的特异度达94%-100%, 但敏感度仅12%-15%[21,43]. Milone等[44]报道肠壁积气伴静脉积气发生透壁梗死的特异度达83%, 但敏感度仅为17%. 肠梗阻、肠管扩张和炎症, 如憩室炎、结肠炎, 由于肠壁黏膜完整性破坏, 也可发生肠壁及静脉积气[45-47], 在诊断AMI时要予以排除. 因此, 肠系膜血管狭窄、闭塞伴肠壁强化降低, 或伴肠壁、肠系膜静脉积气诊断AMI特异度高, 但敏感度低. 双源CT应用双能量成像, 可增加缺血与正常肠壁的对比, 有利于早期检出缺血肠壁, 提高AMI的诊断敏感性[36,37]. 另外, CT检查前临床怀疑AMI, 针对AMI的CT扫描方案和诊断思路, 可将AMI的诊断准确度由80%提高到97%[48].

4.2.3 非阻塞性AMI: 非阻塞性AMI的整个肠道都可能缺血, 但小肠和右半结肠、结肠脾区更容易受累. CT表现为肠系膜动脉主干及分支变细、分支显示减少, 无血栓形成; 肠管表现与动脉阻塞性AMI相同, 即肠管痉挛后扩张、积气, 肠壁变薄、强化减低、消失. 如病因纠正, 心输出量增加, 肠管再灌注, 出现肠壁水肿, 增强后呈“晕征”或“靶征”. 黏膜强化正常, 为肠管存活的标志, 肠壁强化消失, 表明肠壁梗死. 再灌注损伤可加重AMI, 引起透壁性肠梗死和麻痹性肠梗阻[35]. 此外, 非阻塞性AMI可同时伴发肝脏、脾脏和肾脏缺血表现.

4.2.4 继发性AMI: 多层CT可见肠系膜动脉或/和静脉狭窄、闭塞, 如果是远端细小分支或肠壁小血管损伤、闭塞, 则主干及大分支通畅; 肠管、肠系膜缺血和腹腔积液, 以及原发病的征象, 如闭袢性肠梗阻狭窄的梗阻点, 血管狭窄周围侵犯的肿瘤或炎性渗出, 或有明确的外伤、放化疗病史. 但是, CT鉴别肠壁增厚是炎症还是AMI较困难, 必须结合肠系膜血管狭窄或闭塞做出AMI诊断. 肠梗阻继发AMI较常见, CT直接征象为平扫肠壁出血、密度增高, 肠壁强化降低或消失, 肠系膜局限性积液和肠壁积气, 间接征象为肠袢呈C形或U形, 系膜血管纠集聚拢, 漩涡征, 其中肠壁强化降低或消失征象最重要, 特异度高达96%, 敏感度为78%[41,49].

4.2.5 AMI病因的多层CT诊断: AMI的病因、缺血程度和持续时间是影响患者预后的重要因素[7], 不同的病因和病程阶段, 选择的治疗方法不同, 如抗凝、溶栓、介入血管内溶栓、取栓或外科手术血管重建、坏死肠管切除[50-53]. CT既要尽早诊断有无肠缺血和肠梗死, 又要诊断其病因. 动脉或静脉阻塞性AMI的CT和CTA可见血管内栓子或血栓, 动脉夹层可见主动脉或肠系膜动脉真、假腔和撕裂的内膜片. 系统性血管炎引起的AMI, 广泛累及小肠和结直肠, 十二指肠和直肠缺血为其特点, 肠壁明显水肿、增厚、分层, 肠系膜血管主干通畅, 小血管充血、增粗呈“梳征”[18,19], 患者较年轻, 有自身免疫性疾病史和实验室自身免疫检查异常. 非血管阻塞性AMI, 有休克、心输出量降低的病史. 继发性肠缺血, 有外伤、放化疗、介入栓塞术等病史或肠梗阻和肿瘤征象. CT对肠系膜动脉栓塞、动脉粥样硬化及静脉血栓的检出率分别为92%、100%及100%, 对肠系膜动脉栓塞、动脉粥样硬化、非阻塞性及静脉血栓形成的AMI的肠壁异常检出率分别为92%、100%、100%及67%[46], 部分动脉栓塞和静脉血栓形成的肠管CT表现正常, 需要根据肠系膜血管阻塞(狭窄、闭塞)做出AMI的诊断. 因此, CT只要发现肠系膜动脉或静脉阻塞, 就要高度怀疑AMI, 需结合肠管CT和患者临床表现明确诊断[54].

5 结论

AMI病因不同, 其发展过程和病理改变不同, CT表现复杂多样. 肠系膜血管阻塞性AMI, CTA可见肠系膜动脉或静脉狭窄、闭塞; 动脉阻塞性AMI, 发展过程为痉挛、低张和麻痹性肠梗阻、肠梗死, CT上肠管先后表现为萎陷、扩张, 肠壁强化减低或消失, 随后肠壁变薄. 静脉阻塞性AMI, CT表现为肠壁出血、水肿、增厚, 强化减低, 呈“靶征”和“晕征”, 肠腔积液、积气, 肠系膜水肿和腹腔积液. 非阻塞性

创新盘点
本文重点阐述了各种原发性AMI各个阶段的多层CT表现及一些重要征象的诊断价值, 分析了不同病因的多层CT诊断, 强调AMI的诊断方法及早期诊断和诊断肠梗死的征象, 以更好指导临床治疗.

应用要点

AMI的多层CT诊断应以CT血管造影(CT angiography, CTA)肠系膜血管狭窄、闭塞为主要依据, 结合肠管和肠系膜形态和强化改变做出诊断, 注意AMI的早期CT征象, 根据肠壁强化消失或肠壁、肠系膜静脉积气诊断肠梗死, 并根据肠系膜血管形态和病史诊断出病因.

AMI, 临床为休克、心输出量降低后, 肠缺血累及小肠和大肠, 肠管的CT表现与动脉阻塞性AMI相同, 休克纠正、心输出量增加后, 肠系膜血流再灌注, 肠管的CT表现又与静脉阻塞性AMI相同. 继发性AMI, 肠管各种缺血表现, 结合病史和临床可做出诊断. 因此, AMI的多层CT诊断应以CTA肠系膜血管狭窄、闭塞为主要依据, 结合肠管和肠系膜缺血的形态和强化改变做出诊断, 提高对AMI的认识和警惕, 注意早期CT征象, 早期诊断AMI; 根据肠壁强化消失或肠壁、肠系膜静脉积气诊断肠梗死, 并根据肠系膜血管形态和病史诊断出病因, 指导临床保守或手术治疗.

6 参考文献

1 Gardner CS, Jaffe TA, Nelson RC. Impact of CT in elderly patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain. *Abdom Imaging* 2015; 40: 2877-2882 [PMID: 25862547]

2 Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, Miller FH. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 845-875, v [PMID: 19103136]

3 Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology* 2000; 118: 954-968 [PMID: 10784596]

4 Kougias P, Lau D, El Sayed HF, Zhou W, Huynh TT, Lin PH. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J Vasc Surg* 2007; 46: 467-474 [PMID: 17681712]

5 Debus ES, Müller-Hülsbeck S, Kölbel T, Larena-Avellaneda A. Intestinal ischemia. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1087-1097 [PMID: 21541663]

6 范建高, 沈峰. 提高缺血性肠病的临床认识. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 491-494

7 Aouini F, Bouhaffa A, Baazaoui J, Khelifi S, Ben Maamer A, Houas N, Cherif A. [Acute mesenteric ischemia: study of predictive factors of mortality]. *Tunis Med* 2012; 90: 533-536 [PMID: 22811227]

8 Reginelli A, Genovese E, Cappabianca S, Iacobellis F, Berritto D, Fonio P, Coppolino F, Grassi R. Intestinal Ischemia: US-CT findings correlations. *Crit Ultrasound J* 2013; 5 Suppl 1: S7 [PMID: 23902826]

9 Sartini S, Calosi G, Granai C, Harris T, Bruni F, Pastorelli M. Duplex ultrasound in the early diagnosis of acute mesenteric ischemia: a longitudinal cohort multicentric study. *Eur J Emerg Med* 2016 Feb 17. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26891086]

10 Saba L, Berritto D, Iacobellis F, Scaglione M, Castaldo S, Cozzolino S, Mazzei MA, Di Mizio V, Grassi R. Acute arterial mesenteric ischemia and reperfusion: macroscopic and MRI findings, preliminary report. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6825-6833 [PMID: 24187457 DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6825]

11 Shetty AS, Mellnick VM, Raptis C, Loch R, Owen J, Bhalla S. Limited utility of MRA for acute bowel ischemia after portal venous phase CT. *Abdom Imaging* 2015; 40: 3020-3028 [PMID: 26105524]

12 Barmase M, Kang M, Wig J, Kochhar R, Gupta R, Khandelwal N. Role of multidetector CT angiography in the evaluation of suspected mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2011; 80: e582-e587 [PMID: 21993179 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.09.015]

13 Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2010; 256: 93-101 [PMID: 20574087 DOI: 10.1148/radiol.10091938]

14 Hagspiel KD, Flors L, Hanley M, Norton PT. Computed tomography angiography and magnetic resonance angiography imaging of the mesenteric vasculature. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015; 18: 2-13 [PMID: 25814198 DOI: 10.1053/j.tvir.2014.12.002]

15 Morisaki A, Kato Y, Motoki M, Takahashi Y, Nishimura S, Shibata T. Delayed Intestinal Ischemia after Surgery for Type A Acute Aortic Dissection. *Ann Vasc Dis* 2015; 8: 255-257 [PMID: 26421078 DOI: 10.3400/avd.cr.15-00029]

16 任小军, 任雪会, 杨如武, 赵明增, 陈松, 杨雪丽. 急性肠缺血及其原发病的影像学特征. 中华消化外科杂志 2014; 13: 902-905

17 El-Halawany H, Bajwa A, Shobassy M, Qureini A, Chhabra R. Ischemic Colitis Caused by Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Case Rep Gastrointest Med* 2015; 2015: 1-4 [PMID: 26609454 DOI: 10.1155/2015/747989]

18 任小军, 章士正, 董旦君, 王丽华. 以消化道症状首发的狼疮性肠炎的多层螺旋CT诊断. 中国医学计算机成像杂志 2008; 14: 320-324

19 Albuquerque-Netto AF, Cavalcante EG, Sallum AM, Aikawa NE, Tannuri U, Silva CA. Mesenteric vasculitis in a juvenile systemic lupus erythematosus patient. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 219-222 [PMID: 23856801]

20 吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 肉芽肿性血管炎致缺血性肠病1例. 世界华人消化杂志 2015; 23: 4765-4770

21 Furukawa A, Kanasaki S, Kono N, Wakamiya M, Tanaka T, Takahashi M, Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 408-416 [PMID: 19155403 DOI: 10.2214/AJR.08.1138]

22 何玺, 王荣品, 杨明放, 邓奇平, 刘昌杰, 王玉权. 双源CT双期增强血管成像对急性肠缺血的诊断. 中国中西医结合影像学杂志 2013; 11: 129-131

23 Naseem Z, Hendahewa R, Mustaev M, Premaratne G. Cytomegalovirus enteritis with ischemia in an immunocompetent patient: A rare case report. *Int J Surg Case Rep* 2015; 15: 146-148 [PMID: 26363106 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.08.040]

24 Tang R, Tian X, Xie X, Yang Y. Intestinal Infarction Caused by Thrombophlebitis of the Portomesenteric Veins as a Complication of Acute Gangrenous Appendicitis After Appendectomy: A Case Report. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1033 [PMID: 26091450 DOI: 10.1097/MD.0000000000001033]

25 Harada K, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Perforation of the sigmoid colon and massive

ischemia of the small intestine caused by amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report. *Int Surg* 2014; 99: 685-690 [PMID: 25437571 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00058.1]
26 Nilsson J, Hansson E, Andersson B. Intestinal ischemia after cardiac surgery: analysis of a large registry. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 156 [PMID: 23777600 DOI: 10.1186/1749-8090-8-156]
27 Perpar A, Brecelj E, Kozjek NR, Anderluh F, Oblak I, Vidmar MS, Velenik V. Mesenteric ischemia after capecitabine treatment in rectal cancer and resultant short bowel syndrome is not an absolute contraindication for radical oncological treatment. *Radiol Oncol* 2015; 49: 181-184 [PMID: 26029030 DOI: 10.2478/raon-2014-0024]
28 Millet I, Taourel P, Ruyer A, Molinari N. Value of CT findings to predict surgical ischemia in small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015; 25: 1823-1835 [PMID: 25850889 DOI: 10.1007/s00330-014-3440-2]
29 Didnée AS, Philippei P, Marc-Henri J, Louisa S, Michel C. Acute rectal ischaemia after bilateral uterine artery embolization and urgent hysterectomy to treat massive bleeding. *Int J Surg Case Rep* 2015; 13: 24-26 [PMID: 26083482 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.04.026]
30 Sakamoto T, Suganuma T, Okada S, Nakatani K, Tamaki S, Lefor AT. Nonocclusive mesenteric ischemia associated with ogilvie syndrome. *Case Rep Surg* 2014; 2014: 821832 [PMID: 25276466 DOI: 10.1155/2014/821832]
31 Rha SE, Ha HK, Lee SH, Kim JH, Kim JK, Kim JH, Kim PN, Lee MG, Auh YH. CT and MR imaging findings of bowel ischemia from various primary causes. *Radiographics* 2000; 20: 29-42 [PMID: 10682769]
32 任小军, 潘高争, 王霞, 杨如武. 门静脉病变的多排螺旋CT检查特征与诊断. 中华消化外科杂志 2015; 14: 766-770
33 Neychev V, Borruso J. Bowel ischemia and necrosis in anorexia nervosa: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015; 8C: 141-143 [PMID: 25681813 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.01.035]
34 Reginelli A, Iacobellis F, Berritto D, Gagliardi G, Di Grezia G, Rossi M, Fonio P, Grassi R. Mesenteric ischemia: the importance of differential diagnosis for the surgeon. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S51 [PMID: 24267670 DOI: 10.1186/1471-2482-13-S2-S51]
35 Gonzalez LM, Moeser AJ, Blikslager AT. Animal models of ischemia-reperfusion-induced intestinal injury: progress and promise for translational research. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G63-G75 [PMID: 25414098 DOI: 10.1152/ajpgi.00112.2013]
36 Chen YC, Huang TY, Chen RC, Tsai SH, Chang WC, Fan HL, Huang GS, Ko KH, Chou YC, Hsu HH. Comparison of Ischemic and Nonischemic Bowel Segments in Patients With Mesenteric Ischemia: Multidetector Row Computed Tomography Findings and Measurement of Bowel Wall Attenuation Changes. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 316-328 [PMID: 26809547 DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.11.005]
37 张昌立, 胡道予, 王一民, 曹建新, 杨诚, 王鹏, 叶亮, 胡隽. 双源CT肠灌注碘成像诊断犬急性肠系膜上动脉栓塞的研究. 临床放射学杂志 2013; 32: 427-431
38 Potretzke TA, Brace CL, Lubner MG, Sampson LA, Willey BJ, Lee FT. Early small-bowel ischemia: dual-energy CT improves conspicuity compared with conventional CT in a swine model. *Radiology* 2015; 275: 119-126 [PMID: 25426772 DOI: 10.1148/radiol.14140875]
39 Abu-Hmeidan JH, Bismar HA, Hamid AM. Small bowel feces sign in association with occlusive mesenteric ischemia. *Acta Radiol Short Rep* 2014; 3: 1-4 [PMID: 25298875 DOI: 10.1177/2047981614540142]
40 Duran R, Denys AL, Letovanec I, Meuli RA, Schmidt S. Multidetector CT features of mesenteric vein thrombosis. *Radiographics* 2012; 32: 1503-1522 [PMID: 22977032 DOI: 10.1148/rg.325115100]
41 Geffroy Y, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Nakache S, Taourel P, Zins M. Increased unenhanced bowel-wall attenuation at multidetector CT is highly specific of ischemia complicating small-bowel obstruction. *Radiology* 2014; 270: 159-167 [PMID: 24029649 DOI: 10.1148/radiol.13122654]
42 Lee HS, Cho YW, Kim KJ, Lee JS, Lee SS, Yang SK. A simple score for predicting mortality in patients with pneumatosis intestinalis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 639-645 [PMID: 24507439 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.01.003]
43 Chou CK, Mak CW, Tzeng WS, Chang JM. CT of small bowel ischemia. *Abdom Imaging* 2004; 29: 18-22 [PMID: 15160748]
44 Milone M, Di Minno MN, Musella M, Maietta P, Iaccarino V, Barone G, Milone F. Computed tomography findings of pneumatosis and portomesenteric venous gas in acute bowel ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6579-6584 [PMID: 24151384 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6579]
45 Perez JT, Alberti N, Salut C, Frulio N, Trillaud H. Sigmoid diverticulitis with inferior mesenteric vein fistula. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 321-322 [PMID: 24231343 DOI: 10.1016/j.diii.2013.10.006]
46 Lee CH, Chang YC. Mesenteric and hepatic portal venous gas in a woman with pelvic inflammatory disease. *J Emerg Med* 2012; 43: e57-e58 [PMID: 20888165 DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.07.022]
47 Treyaud MO, Duran R, Zins M, Knebel JF, Meuli RA, Schmidt S. Clinical significance of pneumatosis intestinalis - correlation of MDCT-findings with treatment and outcome. *Eur Radiol* 2016 Apr 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27106233]
48 Lehtimäki TT, Kärkkäinen JM, Saari P, Manninen H, Paajanen H, Vanninen R. Detecting acute mesenteric ischemia in CT of the acute abdomen is dependent on clinical suspicion: Review of 95 consecutive patients. *Eur J Radiol* 2015; 84: 2444-2453 [PMID: 26413771 DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.09.006]
49 Hayakawa K, Tanikake M, Yoshida S, Yamamoto A, Yamamoto E, Morimoto T. CT findings of small bowel strangulation: the importance of contrast enhancement. *Emerg Radiol* 2013; 20: 3-9 [PMID: 22910982 DOI: 10.1007/s10140-012-1070-z]
50 McGarry JG, McEvoy SH, Brophy DP. Endovascular recanalisation of an acute superior mesenteric artery occlusion. A case report and

名词解释

CT血管造影(CTA): 是静脉注射含碘对比剂, CT薄层、大范围、快速扫描后, 经计算机对图像后处理, 三维显示血管完整形态, 对血管变异、血管疾病以及显示病变和血管关系有重要价值.

同行评价
该研究的内容有重要的临床研究价值，研究提供了较充足的有意义的信息，但研究不具有新颖性.

review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 4: 76-79 [PMID: 25834731 DOI: 10.1016/j.amsu.2014.07.005]
51 Serracant Barrera A, Luna Aufroy A, Hidalgo Rosas JM, Cánovas Moreno G, Fortuño Andres JR, Falcó Fages J, Navarro Soto S. Acute mesenteric ischemia: Utility of endovascular techniques. *Cir Esp* 2015; 93: 567-572 [PMID: 26293317 DOI: 10.1016/j.ciresp.2015.07.001]
52 Mastoraki A, Mastoraki S, Tziava E, Touloumi S, Krinos N, Danias N, Lazaris A, Arkadopoulos N. Mesenteric ischemia: Pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 125-130 [PMID: 26909235 DOI: 10.4291/wjgp.v7.i1.125]
53 Mitsuyoshi A, Tachibana T, Kondo Y, Momono T, Aoyama H. What We Can Learn from Cases of Synchronous Acute Mesenteric Obstruction and Nonocclusive Mesenteric Ischemia: How to Reduce the Acute Mesenteric Ischemia-Related Mortality Rate. *Ann Vasc Surg* 2016; 32: 133.e11-133.e17 [PMID: 26806236 DOI: 10.1016/j.avsg.2015.11.010]
54 Kärkkäinen JM, Saari P, Kettunen HP, Lehtimäki TT, Vanninen R, Paajanen H, Manninen H. Interpretation of Abdominal CT Findings in Patients Who Develop Acute on Chronic Mesenteric Ischemia. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 791-802 [PMID: 26553268 DOI: 10.1007/s11605-015-3013-y]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3779

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3779-3789
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

青海地区乙型肝炎感染者C/D基因型重组分布

黄维金, 辜文洁, 王佑春

黄维金, 辜文洁, 王佑春, 卫生部生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室 北京市 100050

黄维金, 辜文洁, 王佑春, 中国食品药品检定研究院 北京市 100050

黄维金, 副研究员, 主要从事HBV、HIV诊断试剂和HIV及HPV疫苗的质量标准方面的研究.

基金项目: 十二五传染病重大专项课题基金资助项目, No. 2012ZX10004701.

作者贡献分布: 黄维金负责课题设计、基因分型检测和序列测定、文献查找、数据分析及论文撰写工作; 辜文洁负责血清学检测与基因型检测; 王佑春负责课题设计、数据分析及论文撰写.

通讯作者: 王佑春, 研究员, 100050, 北京市天坛西里2号, 中国食品药品检定研究院. wangyc@nifdc.org.cn
电话: 010-67095921

收稿日期: 2016-05-20
修回日期: 2016-07-15
接受日期: 2016-07-31
在线出版日期: 2016-09-18

Distribution of hepatitis B virus C/D recombinant genotypes in Qinghai Province

Wei-Jin Huang, Wen-Jie Gu, You-Chun Wang

Wei-Jin Huang, Wen-Jie Gu, You-Chun Wang, Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, Beijing 100050, China

Wei-Jin Huang, Wen-Jie Gu, You-Chun Wang, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Supported by: National Science and Technology Major Project, No. 2012ZX10004701.

Correspondence to: You-Chun Wang, Researcher, National Institutes for Food and Drug Control, 2 Tiantanxili, Beijing 100050, China. wangyc@nifdc.org.cn

Received: 2016-05-20
Revised: 2016-07-15
Accepted: 2016-07-31
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To distinguish two forms of hepatitis B virus (HBV) C/D recombinant and investigate the distribution of HBV C/D recombinant genotypes in Qinghai Province.

METHODS

A total of 217 chronic HBV infected serum samples were collected from Qinghai Province. Two fragments of HBV, 535-1460 nt and 1779-2400 nt, were amplified and sequenced. The two forms of C/D recombinant were confirmed by the phylogenetic tree constructed based on 593-799 nt, 799-1450 nt and 1799-2400 nt. The samples of C/D recombinant were determined by INNO-LiPA HBV genotyping assay.

RESULTS

The distribution of HBV genotypes in Qinghai Province detected by the phylogenetic tree based on different fragments was as follows: CD1 (61.9%); CD2 (8.4%); C (27.0%) and B (2.8%). Ethnically, the C/D recombinant had a higher prevalence in Tibetan patients (91.5%) than in Han populations (62.6%). The distribution of HBV genotypes in Tibetan patients was significantly different from that in Han populations ($\chi^2 = 17.9$, $P < 0.01$). Clinically, there was no significant difference in viral load between Tibetan and Han populations ($F = 0.68$, $P > 0.05$), and between males and females.

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的基因型与乙型肝炎预后和治疗效果相关, HBV的基因型分布具有地区差异, 而HBV存在不同的重组株, 对HBV基因型分布和重组情况分析, 可以为该地区的HBV防控提供重要的数据.

同行评议者
龚作炯, 教授, 武汉大学人民医院感染科; 王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

研发前沿
常规的HBV基因型分型方法不能鉴别不同的HBV基因重组株, 在青海、西藏等重组株流行较高的地区, 更应该注意分型方法或试剂的研究与选择, 以准确分析该地区的基因型特征.

There was no significant difference in HBeAg positive/negative ratios or HBV viral load between the C/D recombinant genotype and genotype C (χ^2 = 0.28, P > 0.05; t = 1.125, P > 0.05). The majority (87.8%) of samples of C/D recombinant were reported to be genotype D by INNO-LiPA HBV genotyping assay.

CONCLUSION
The CD1 (10-799 nt) recombinant of HBV is the dominant genotype in Qinghai Province. The clinical outcomes of different C/D recombinant genotypes should be further studied, and the results of INNO-LiPA HBV genotyping assay should be reinterpreted in Qinghai Province.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Genotype; Recombination

Huang WJ, Gu WJ, Wang YC. Distribution of hepatitis B virus C/D recombinant genotypes in Qinghai Province. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3779-3789 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3779.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3779

摘要
目的
区分D基因型重组类型, 了解青海地区乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者C/D基因型重组情况.

方法
收集217份青海地区慢性乙型肝炎感染者样品, PCR扩增535-1460 nt和1779-2400 nt 2个片段的乙型肝炎病毒基因序列, 分2区(593-799 nt、799-1450 nt和1799-2400 nt)构建进化树, 确定青海地区HBV基因重组类型. 利用INNO-LiPA HBV分型试剂检测青海地区的C/D基因型重组样品, 计算符合率.

结果
青海地区利用HBV不同区域进化树分型, 结果显示各基因型比例为CD1(61.9%)、CD2(8.4%)、C(27.0%)和B(2.8%). 基因型分布在藏族和汉族乙型肝炎感染者中的差异具有显著的统计学意义(χ^2 = 17.9, P<0.01), 藏族乙型肝炎感染者中C/D基因型重组和C基因型比例为91.5.0%和8.5%; 在汉族中的比例为68.5%和32.3%. C/D基因型重组和C基因型HBV e抗原阴阳性的差异(χ^2 = 0.28, P>0.05)以及病毒载量的差异(t = 1.125, P>0.05)均没有统计学意义. C/D重组样品INNO-LiPA分型试剂检测结果为D基因型的理论符合率为87.8%.

结论
青海地区乙型肝炎感染者以CD1(10-799 nt)基因型重组以主, 对其临床意义应进一步的研究分析. 该地区的HBV分型检测应注意基因重组对分型试剂的影响.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎病毒; 基因型; 重组

核心提要: 青海地区乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因型以CD基因型重组为主, 且存在两种重组类型, 在该地区藏族和汉族HBV感染者中的分布也具有显著的差异.

黄维金, 辜文洁, 王佑春. 青海地区乙型肝炎感染者C/D基因型重组分布. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3779-3789 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3779.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3779

0 引言
我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 1992年的调查显示我国1-59岁人群的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带率为9.8%, 据此推算中国约有1.2亿人携带HBsAg. 随着乙型肝炎疫苗纳入儿童计划免疫管理, 2006年的研究显示我国1-4岁儿童的HBsAg流行率已降到1.0%[1,2], 已感染人群中至少15%-25%最终死于HBV 相关的肝病, 大部分为肝细胞癌[3]. 乙型肝炎的预后和抗病毒治疗效果与基因型有关[4-6]. HBV根据核苷酸的同源性划分为A-I基因型[7,8], 我国已发现的基因型有A、B、C、D和I. 我国北部(长江以北)以C基因型为主, 南部以B基因型为主, D基因型主要分布在新疆、西藏, I基因型分布在我国广西[7], 基因型分布具有地区和民族特点[9,10]. 青海地区的D基因型为C/D基因型重组[9,11], 被区分为CD1和CD2两种类型[9], CD1的10-799 nt为D基因型, 其他部分基因序列为C基因型; CD2的10-1499为D基因型, 其他部分基因序列为C基因型. HBV基因型检测试剂不能区分重组情况[12], 本研究跨C/D基因型的重

表 1　217份青海地区乙型肝炎感染者的年龄性别分布

民族	n	男	女	年龄
藏族	59	39	19	34(6-68)
汉族	149	101	47	30(2-80)
回族	8	2	6	32(9-44)
蒙族	1	0	1	23
合计	217	142	73	31(2-80)

表 2　青海乙型肝炎感染者血清学指标和HBV核酸检测结果

血清学模式	n	男-女	年龄	病毒载量
Ⅰ	11	9-2	35	1.57×10^4
Ⅱ	22	14-8	30	2.21×10^4
Ⅲ	88	70-17	31	5.29×10^6
Ⅳ	4	2-2	38	3.79×10^8

组位点扩增HBV基因序列, 分区构建进化树鉴别C/D基因重组类型, 对青海地区的HBV基因型进行了分析.

1 材料和方法

1.1 材料 2008-03采集自青海省传染病医院的乙型肝炎感染者血清217份, 样品长期保存在零下20 ℃, 其血清背景资料如表1.

1.2 方法

1.2.1 乙型肝炎标志物检测: 乙型肝炎的血清学标志物利用北京万泰生物药业股份有限公司生产的乙型肝炎五项ELISA诊断试剂, 按照各试剂的说明书操作. HBV核酸定量检测试剂采用深中山大学达安基因股份有限公司(达安基因)生产的乙型肝炎荧光定量PCR检测试剂盒检测, 操作均按照说明书进行.

1.2.2 HBV C/D基因型重组鉴别: 采用全血DNA试剂盒提取病毒DNA, 按照试剂说明书操作. C/D基因型重组鉴别的PCR片段扩增: 采用HU(5'TGCTCAAGGAACCTCTATG3')和HL(5'GGGTCGTCCGVGGGATTCA3')引物, 扩增包括重组位点两侧的序列(535-1460 nt), 重组位点两侧构建进化树分型, 鉴别两种重组类型CD1(10-799 nt)或 CD2(10-1499 nt); 扩增1779-2400 nt的前C区, 扩增引物为PC1(5'GGCTGTAGGCATAAATTGGT3')和PC2(5'CTGCGAGGCGAGGGAGTTCTTCTTC3'), 鉴别C/D基因型重组和纯D基因型[13]. PCR采用的Taq酶为HotStar Taq DNA Polymerase.

1.2.3 序列分析划分基因型: 测序结果, 利用DNAStar软件包的MegAlign进行分析, 构建进化树划分基因型. 根据青海地区C/D基因型重组存在CD1(10-799 nt)和CD2(10-1499 nt)两种类型, 如593-799 nt、799-1450 nt和1799-2400 nt均为C基因型, 则该序列为C基因型; 如果593-799 nt为D基因型, 799-1450 nt和1799-2400 nt为C基因型则为CD1; 如果593-799 nt和799-1450 nt均为D基因型, 1799-2400 nt为C基因型,则为CD2; 如果593-799 nt, 799-1450 nt和1799-2400 nt均为D基因型, 则为未重组D基因型.

1.2.4 INNO-LiPA HBV Genotyping试剂基因分型: 对检测为C/D重组的样品, 利用INNO-LiPA HBV Genotyping作为对比试剂进行检测. INNO-LiPA HBV Genotyping试剂由比利时INNOGENETICS公司生产, 按试剂盒说明书进行操作, 扩增P基因B和C区的巢式PCR产物, 经反相膜杂交, 检测其基因型.

统计学处理 *t*检验、方差分析采用Statistic软件计算, 其他描述性统计数据利用Microsoft Office Excel或Graphpad prism5.0软件计算.

2 结果

2.1 青海地区HBV标志物和HBV DNA定量检测结果 由于部分血清量不足, 完成了125份样品的5项乙型肝炎血清学指标的检测. 将血清学指标分为Ⅰ-Ⅳ4种类型: Ⅰ(HBsAg+、HBeAg-、HBeAb-、HBcAb+)、Ⅱ(HBsAg+、HBeAg-、HBeAb+、HBcAb+)、Ⅲ(HBsAg+、HBeAg+、HBeAb-、HBcAb+)和Ⅳ(HBsAg+、HBeAg+、HBeAb-、HBcAb-). 采用达安基因的HBV核酸定量试剂检测 HBV DNA(表2).

2.2 青海地区HBV基因型检测结果

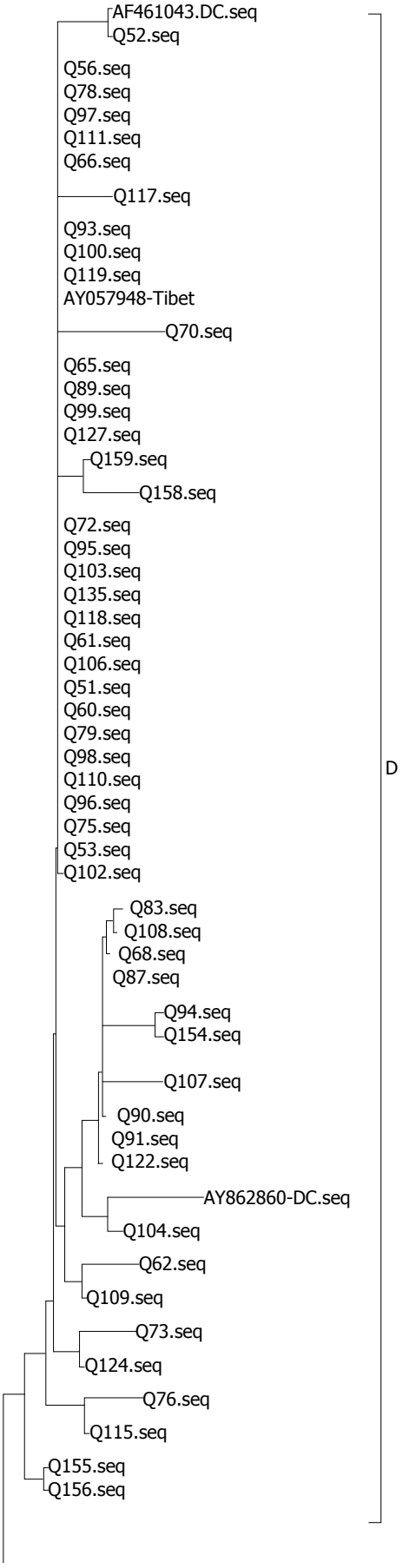
2.2.1 分区构建进化树划分基因型的结果: 采用跨过重组区域的引物扩增HBV基因, 扩增PCR产物直接测序, 序列测定后, 分别构建593-799 nt、799-1450 nt和1799-2400 nt不同的区域的进化树, 划分基因型. 基因进化树分型结果如图1. 青海地区的基因分布为CD1(61.9%), CD2(8.4%), C(27.0%)和B(2.8%). 2份样品PCR扩增阴性, 未能分型. 青海地区的HBV基因型主要以C/D重组基因型(70.2%)和C基因型为主, 两者合计约占97.2%. CD1和

相关报道
已有多个报道青藏高原地区存在HBV重组株, 但是由于检测方法的差异或者未区分重组类型, 导致对于重组株的比例分布等数据差异较大, 本文区分了不同的重组类型, 结果更具有代表性.

创新盘点

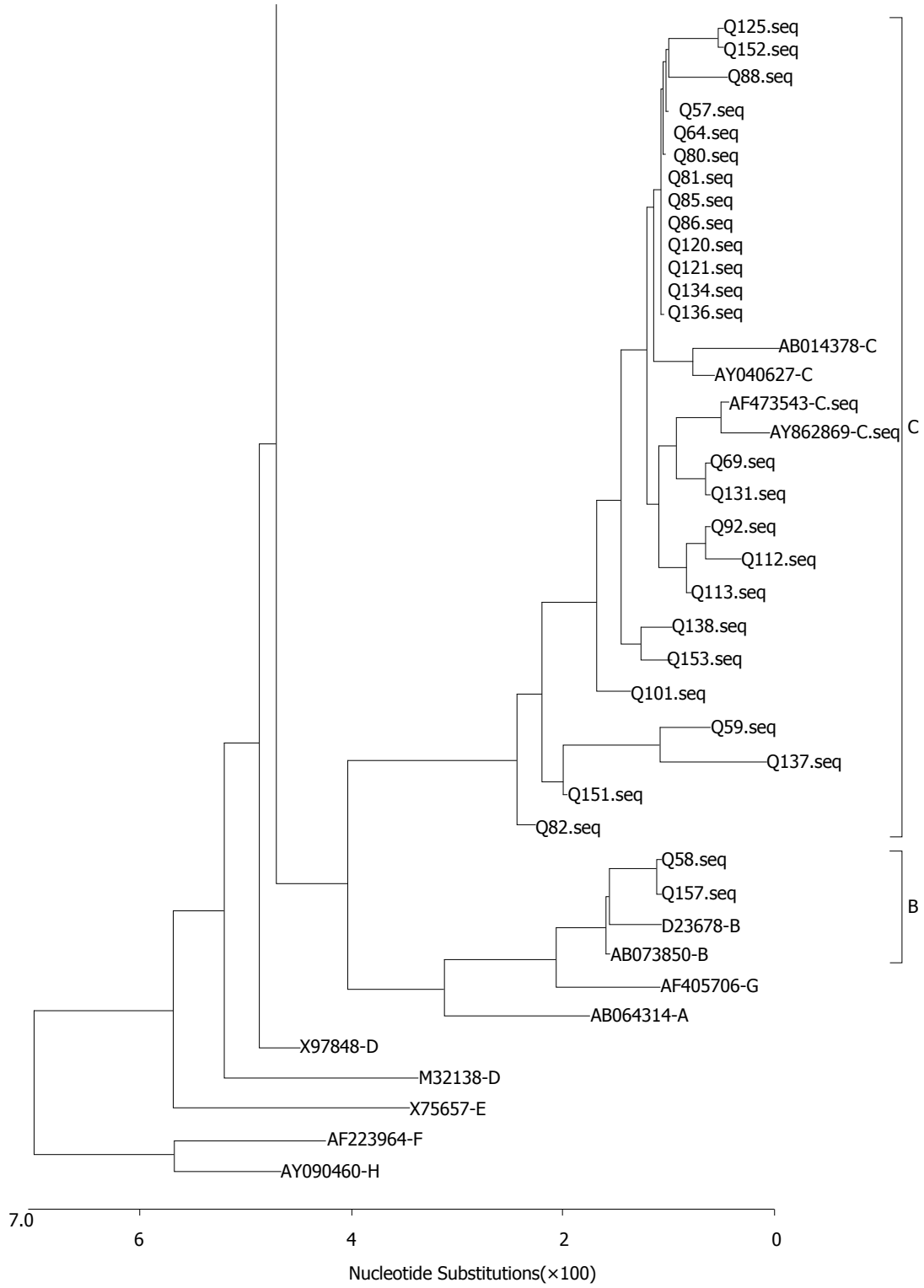
本文重点分析了青海的基因型重组情况, 所用方法可区分不同的重组类型, 为其他HBV 基因型重组研究提供了借鉴.

A



应用要点

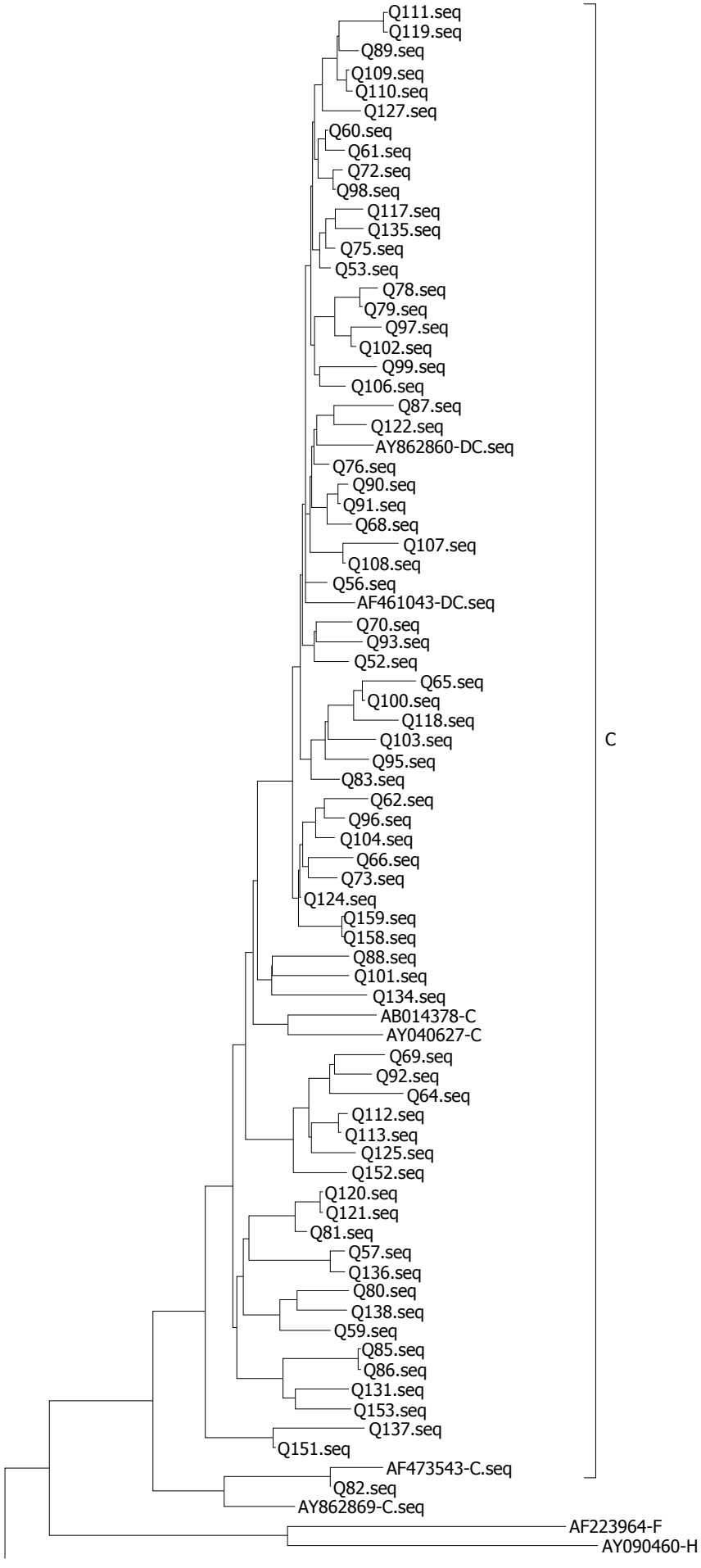
研究发现HBV基因重组会影响基因型检测结果的准确性, 在HBV分型方法的研究和分型试剂的评价中引起重视.

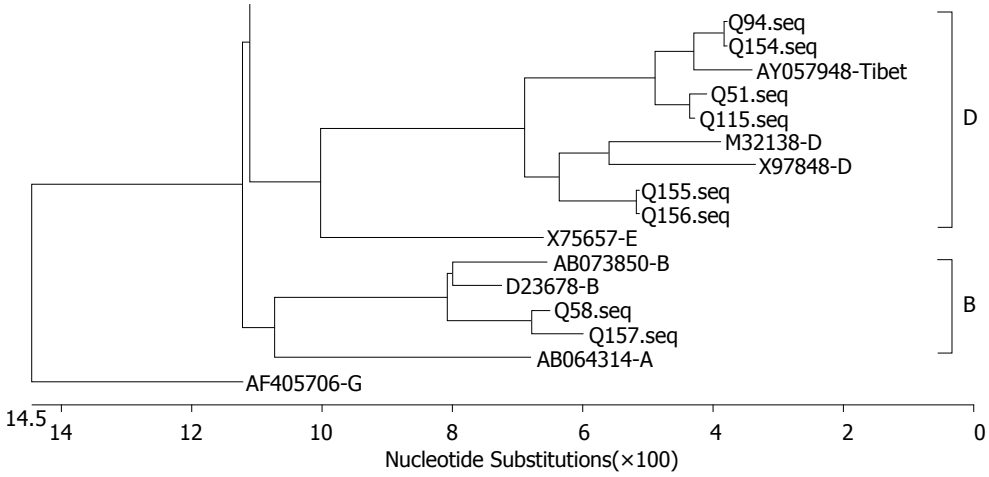


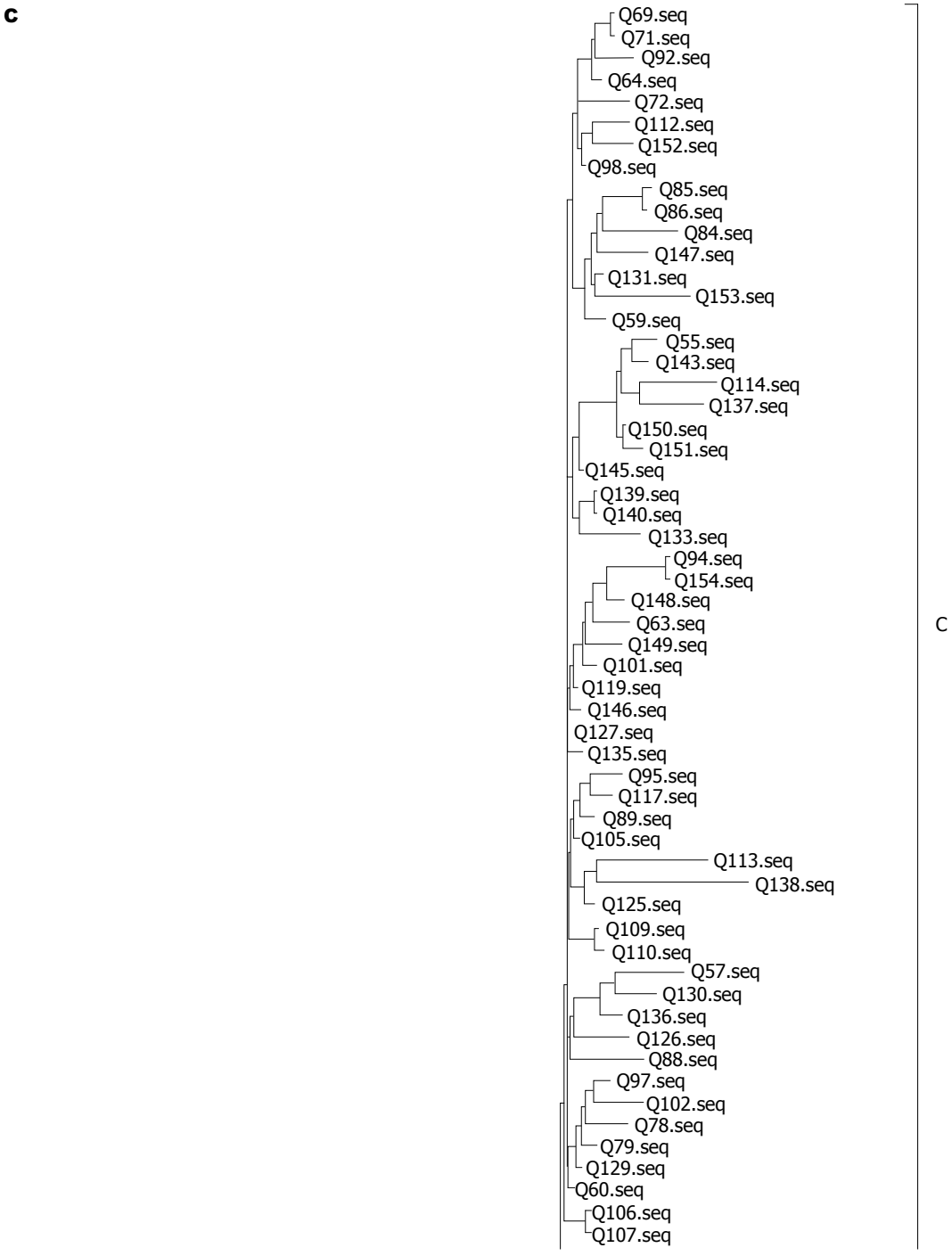
同行评价

本文对HBV分子流行病学调查有重要的意义，也为青海地区诊治和预防乙型肝炎提供理论依据.

B




Q94.seq
Q154.seq
AY057948-Tibet
Q51.seq
Q115.seq
M32138-D
X97848-D
Q155.seq
Q156.seq
X75657-E
AB073850-B
D23678-B
Q58.seq
Q157.seq
AB064314-A
AF405706-G
D
B
14.5
14
12
10
8
6
4
2
0
Nucleotide Substitutions(×100)


c
Q69.seq
Q71.seq
Q92.seq
Q64.seq
Q72.seq
Q112.seq
Q152.seq
Q98.seq
Q85.seq
Q86.seq
Q84.seq
Q147.seq
Q131.seq
Q153.seq
Q59.seq
Q55.seq
Q143.seq
Q114.seq
Q137.seq
Q150.seq
Q151.seq
Q145.seq
Q139.seq
Q140.seq
Q133.seq
Q94.seq
Q154.seq
Q148.seq
Q63.seq
Q149.seq
Q101.seq
Q119.seq
Q146.seq
Q127.seq
Q135.seq
Q95.seq
Q117.seq
Q89.seq
Q105.seq
Q113.seq
Q138.seq
Q125.seq
Q109.seq
Q110.seq
Q57.seq
Q130.seq
Q136.seq
Q126.seq
Q88.seq
Q97.seq
Q102.seq
Q78.seq
Q79.seq
Q129.seq
Q60.seq
Q106.seq
Q107.seq
C

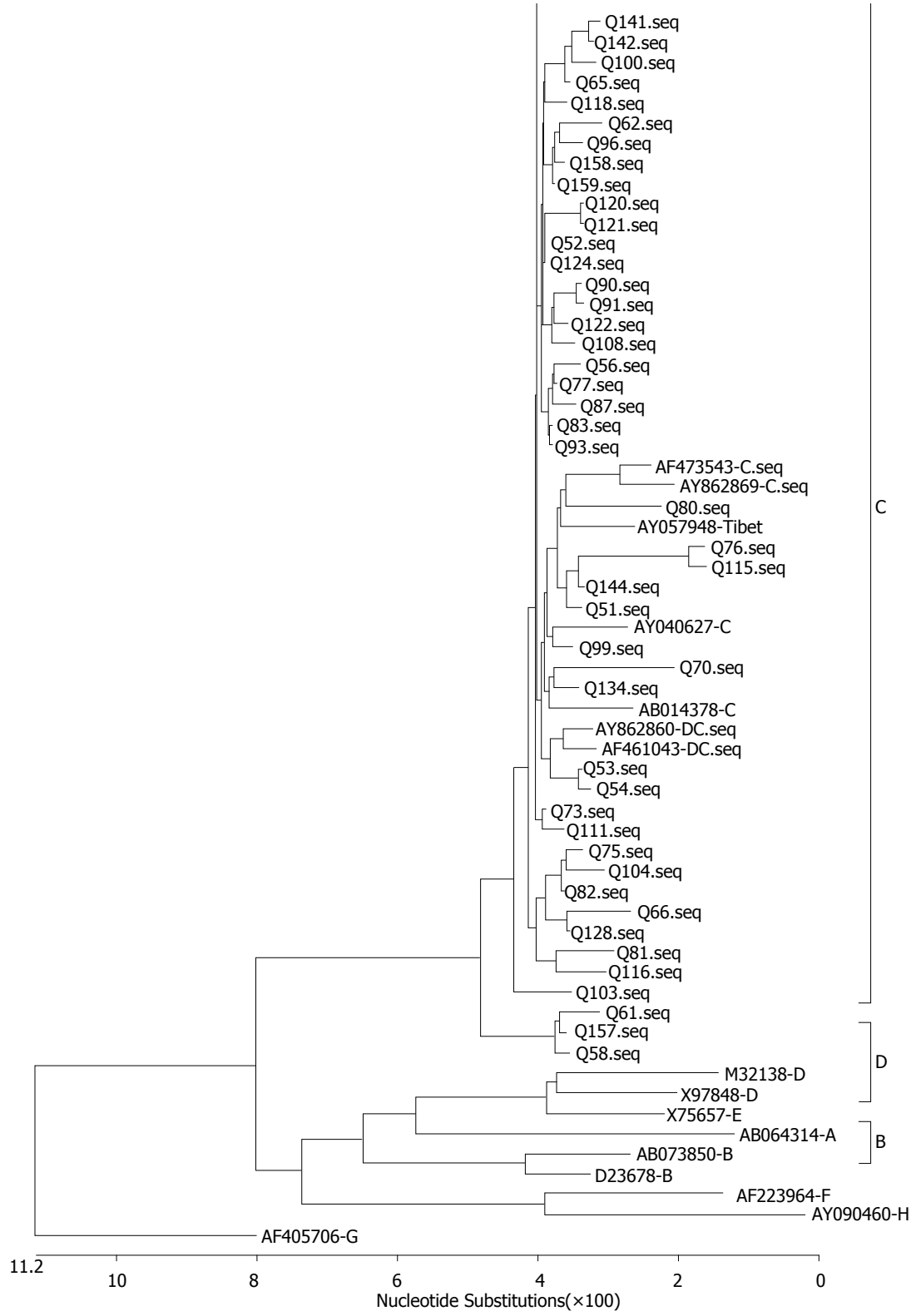


图 1　不同HBV基因区域的进化树分型结果. A: 593−799 nt基因进化树; B: 799−1450 nt基因进化树; C: 1799−2400 nt的基因进化树.

CD2占C/D重组株的比例分别为 88%和12%. 青海地区的B基因型均为Ba亚型. 如图1所示Q58和Q157在前C区(1799-2400 nt)基因进化树分型为C基因型, 在其他区域为B基因型, 归为Ba亚型.

2.2.2 INNO-LiPA基因型检测C/D重组株的结果: C/D重组株采用 INNO-LiPA基因型试剂检测, 按照INNO-LiPA试剂的检测区域, 理论上

表 3　不同基因型之间的血清学模式和病毒核酸载量的几何均数

基因型	血清学模式		病毒载量(IU/mL)
	Ⅰ+Ⅱ	Ⅲ+Ⅳ	
C	5	18	1.85×10^6
C/D重组	26	70	1.13×10^6

应为D基因型. 实际检测结果87.8%为D基因型, 12.2%为CD基因型, 2.8%为其他基因型.

2.3 基因型的分布在不同民族之间的差异比较　基因型分布结果表现出了民族间的显著差异, 藏族中的C/D重组基因型和C基因型比例为91.5%和8.5%; 而汉族中的C/D重组基因型和C基因型比例分别为62.6%和32.3%, B基因型占4.1%; 回族中的C/D重组基因型和C基因型的比例分别为62.5%和37.5%. 不同民族之间基因型分布差异具有显著的统计学意义(χ^2 = 17.9, P<0.01).

2.4 基因型与病毒载量和血清学模式的相关性　在藏族和汉族之间病毒载量的几何均数差异无显著的统计学意义(F = 0.68, P>0.05), 藏族男女之间和汉族男女的病毒载载量差异均无显著的统计学意义(t = 3.55, P>0.05; t = 0.549, P>0.05). C/D重组基因型感染者病毒载量低于C基因型感染者, 但差异无显著统计意义(t = 1.125, P = 0.25). Ⅰ和Ⅱ血清学模式为e抗原阴性, Ⅲ和Ⅳ血清学模式为e抗原阳性, 按照e抗原阴阳性分组, C基因型和C/D重组基因型之间的e抗原差异没有显著的统计学意义(χ^2 = 0.28, P>0.05)(表3).

3 讨论

关于青藏高原地区HBV基因型分布和C/D重组亚型的分布有不同的报告数据. 如果不区分C/D重组类型, 该地区的C/D重组株可被报告为D基因型. Zhou等[9]研究发现青藏高原地区的乙型肝炎流行株为C/D基因型重组株, 占该地区乙型肝炎感染者的51.9%, 结果和曹占良等[14]研究报告拉萨地区乙型肝炎感染者中D基因型占53.4%的比例类似, 后者未区分重组类型; 另外Zhou等[9]报告青海地区C/D重组基因型比例为68.5%, 与本研究发现青海地区C/D重组基因型比例为70.2%的结果类似. Chen等[15]研究结果显示西宁地区的D基因型比例为34/56(60.7%), Chen等[15]的研究也未区分重组类型. 以上研究均表明青藏高原地区以D基因型或C/D重组基因型为主, 但是这一结果与Zhang等[16]的研究数据存在较大的差距, 后者报告该地区以C基因型为主, 占53.0%.

另外, 在C/D重组亚型分布方面也存在结果差异, Cui等[17]首先在2002年报告了西藏地区的D基因型主要为一种新的C/D基因型重组类型, 即CD2重组株. 我们于2003年在青海藏民中分离出另外一种C/D基因型重组类型[11], 即CD1重组株. 后来Zhou等[9]研究发现CD1和CD2两种重组类型是青藏高原地区乙型肝炎感染者的主要基因型. 本研究结果也表明我国青海地区HBV感染者以CD1和CD2两种重组基因型为主, 占70.2%, 重组类型中又以CD1为主, 占C/D重组基因型的88%, 略低于Zhou等[9]报告的92%, 也略低于我国其他研究者[18]报告的青海同德地区C/D重组株比例为96.3%, 后者未区分重组类型. 以上结果均与Zhang等[16]的研究结果存在较大差异, Zhang等[16]研究发现C/D重组情况是该地区的少数情况, 占比为6.2%, 且为CD2重组类型. 分析不同研究分型结果差异的原因, 可能和样品选择及分型方法的差异有关. 本研究选择来自青海省传染病医院的样品, 具有青海地区的代表性, 对CD1和CD2重组类型采用HBV分区基因序列分析法进行鉴别, 考虑了HBV重组区域附近的整体基因序列情况, Zhou等[9]采用的方法为PCR-RFLP法, 具有简单快速的特点, 由于考虑了重组基因型之间的个别保守位点, 对亚型检测有较好的区分能力, 但是不能准确区分特殊基因型[19]. 相比之下, Zhang[16]的结果和大多研究结果不太一致, 很可能是由于其扩增HBV的RT部分序列, 不能区分C/D基因型重组情况. 本研究的方法还可鉴别检测我国的B/C基因型重组情况, 结果显示青海地区B基因型比例为2.4%, 符合我国主要流行株特点, 在前核心区发生了和C基因型的重组, 为B基因型的Ba重组株[20]. 对本研究检测C/D重组类型的样品, 采用了INNO-LiPA HBV分型试剂进行对比验证, INNO-LiPA HBV分型试剂是一种准确快速的分型试剂[12,21], 已在我国获批上市, 用于临床乙型肝炎基因型检测. 但INNO-LiPA分型试剂不能区分C/D基因型重组的情况, C/D基因型重组的样品理论上检测均应为D基因型. 有报告

INNO-LiPA HBV分型试剂结果和测序结果的符合率为81%[12]和82%[21], 本研究对C/D重组株的检测结果与理论基因型D的检出符合率为87.8%, 表明该研究采用的分区构建进化树的方法准确性较好, 而且可准确区分CD重组情况和具体的重组类型. 同样, 传统采用S基因划分基因型的方法也不能区别CD1和CD2两种重组类型, 对于青藏高原地区HBV基因型研究可以采用本研究方法或采用全因序列分析的方法更为准确[12]. 采用全基因序列分析的方法还可全面了解HBV基因序列特点[22], 发现新的基因型重组情况[2,11,23,24], 了解HBV的基因进化趋势[25].

很多研究[4-6,26-29]表明, 不同HBV基因型感染后的预后和抗病毒治疗效果不同: 在急性感染慢性化的比例中, A、D基因型高于B、C基因型; HBeAg自发阴转在C、D基因型感染者中的比例低于A、B基因型; 基本核心区(basic core promoter, BCP)A1762T/G1764A突变联合前S基因缺失和高病毒滴度的情况在C基因型感染者中的比例高于B基因型HBV感染者; 单纯BCPA1762T/G1764A突变率在D基因型比A基因型高; 在严重的终末期肝脏疾病, 如HBV相关的原发性肝细胞癌中C和D基因型比例高. HBV基因型与治疗相关性研究中也发现, 对干扰素治疗反应性有基因型之间的差异: A、B基因型好于C、D基因型; 核苷类似物抗病毒药物使用后, 发生聚合酶区变异的比例在B基因型亚组之间有不同, Ba组比Bj组出现的频率要高. 所以检测HBV基因型对乙型肝炎感染者的预后估计和用药指导具有一定的临床意义[4]. 本研究对青海地区的C/D重组病毒的临床特点初步分析发现, 乙型肝炎感染者中C/D基因重组与C基因型之间e抗原阴/阳性和HBV病毒载量差异没有显著的统计学意义, 这与西藏拉萨的研究结果一致[26], 可能与选择的样品为慢性感染者样品有关. 为做好该地区的HBV防治工作, 获得更多与C/D基因重组相关的临床进展和预后信息, 值得对该地区HBV引起的肝癌、肝硬化病例进行深入分析, 比较C/D基因型重组分布, 以及对干扰素等治疗的反应情况. 有报告C和D基因型的临床表现不同[5], 且C和D基因型的感染者较B基因型易发生肝病进展, D基因型临床肝功能酶指标高于B和C基因型[26], D基因型干扰素治疗效果差[30]. 由于本研究的样品为保存血样, 未进行肝功能检测和临床HBV感染分期, 也有报告重组株的病毒滴度低于非重组株[24], C/D基因型重组与C基因型HBV感染是否预后不同, 应进一步的积累数据, 深入分析.

志谢: 青海省传染病医院(青海省第四人民医院)检验科王芝主任等, 负责收集样品和整理样品信息.

4 参考文献

1 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]

2 Cui Y, Jia J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 7-10 [PMID: 23855289 DOI: 10.1111/jgh.12220]

3 庄辉. 乙型肝炎病毒基因型及其临床和流行病学意义. 首都公共卫生 2007; 1: 1-4

4 Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 123-130 [PMID: 21199523 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x]

5 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展. 中国医学前沿杂志 2009; 1: 18-23

6 周晨浩, 任宁. 乙型肝炎病毒基因分型与肝细胞癌发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1688-1694

7 Li GJ, Hue S, Harrison TJ, Yang JY, Chen QY, Wang XY, Fang ZL. Hepatitis B virus candidate subgenotype I1 varies in distribution throughout Guangxi, China and may have originated in Long An county, Guangxi. *J Med Virol* 2013; 85: 799-807 [PMID: 23508905 DOI: 10.1002/jmv.23533]

8 Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69 (Pt 10): 2575-2583 [PMID: 3171552 DOI: 10.1099/0022-1317-69-10-2575]

9 Zhou B, Xiao L, Wang Z, Chang ET, Chen J, Hou J. Geographical and ethnic distribution of the HBV C/D recombinant on the Qinghai-Tibet Plateau. *PLoS One* 2011; 6: e18708 [PMID: 21494570 DOI: 10.1371/journal.pone.0018708]

10 Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyaee S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7152-7168 [PMID: 24966586 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7152]

11 黄维金, 张华远, 王佑春, 林京香, 吴星, 周诚, 李河民. 乙型肝炎病毒全基因克隆及序列分析发现-D/C基因型重组株. 中华微生物学和免疫学杂志 2003; 23: 418-422

12 Osiowy C, Giles E. Evaluation of the INNO-LiPA HBV genotyping assay for determination of hepatitis B virus genotype. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5473-5477 [PMID: 14662927 DOI: 10.1128/JCM.41.12.5473-5477.2003]
13 Thakur V, Kazim SN, Guptan RC, Malhotra V, Sarin SK. Molecular epidemiology and transmission of hepatitis B virus in close family contacts of HBV-related chronic liver disease patients. *J Med Virol* 2003; 70: 520-528 [PMID: 12794713 DOI: 10.1002/jmv.10426]
14 曹占良, 高英堂, 刘糟, 景丽, 吉宗, 刘彤, 刘持佳, 杜智. 基因芯片技术检测西藏粉萨地区的乙型肝炎病毒基因型. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3500-3506
15 Chen X, Gao J, Ji Z, Zhang W, Zhang L, Xu R, Zhang J, Li F, Li S, Hu S, Shang L, Shao Z, Yan Y. A description of the hepatitis B virus genomic background in a high-prevalence area in China. *Virol J* 2014; 11: 101 [PMID: 24884702 DOI: 10.1186/1743-422X-11-101]
16 Zhang Q, Liao Y, Chen J, Cai B, Su Z, Ying B, Lu X, Tao C, Wang L. Epidemiology study of HBV genotypes and antiviral drug resistance in multi-ethnic regions from Western China. *Sci Rep* 2015; 5: 17413 [PMID: 26612031 DOI: 10.1038/srep17413]
17 Cui C, Shi J, Hui L, Xi H, Zhuoma G. The dominant hepatitis B virus genotype identified in Tibet is a C/D hybrid. *J Gen Virol* 2002; 83: 2773-2777 [PMID: 12388813 DOI: 10.1099/0022-1317-83-11-2773]
18 张杰, 姜双应, 王学文, 王锋, 边涛, 牟振云, 张勇. 青海同德藏族人群感染HBV基因型、血清型调查. 中华实验和临床病毒学杂志 2009; 23: 2-4
19 李可可, 刘莹, 姚品芳, 陈真, 王红, 李劲. 中国人群乙型肝炎病毒基因分型不同方法和标准的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2306-2316
20 Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 2002; 76: 5985-5992 [PMID: 12021331 DOI: 10.1128/JVI.76.12.5985-5992.2002]
21 房继莲, 魏来, 李若冰, 丛旭, 许军, Erwin Sablon, 王宇. INNO-LiPA乙型肝炎病毒基因分型方法的评价. 中华检验医学杂志 2004; 27: 846-848
22 黄维金, 周诚, 王佑春, 张华远, 吴星, 梁争论, 李河民. 乙型肝炎病毒中国流行株B、C、D/C及A基因型的全基因克隆与序列分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2978-2983
23 Wang Z, Liu Z, Zeng G, Wen S, Qi Y, Ma S, Naoumov NV, Hou J. A new intertype recombinant between genotypes C and D of hepatitis B virus identified in China. *J Gen Virol* 2005; 86: 985-990 [PMID: 15784891 DOI: 10.1099/vir.0.80771-0]
24 Liao H, Li X, Liu Y, Xu Z, Huang P, Nian X, Liu X, Xu D. Intergenotype recombinant analysis of full-length hepatitis B virus genomes from 516 Chinese patients with different illness categories. *J Med Virol* 2016 Jun 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27328656 DOI: 10.1002/jmv.24609]
25 Araujo NM. Hepatitis B virus intergenotypic recombinants worldwide: An overview. *Infect Genet Evol* 2015; 36: 500-510 [PMID: 26299884 DOI: 10.1016/j.meegid.2015.08.024]
26 曹占良, 高英堂, 吉宗, 刘持佳, 鲍布和, 赵金梅. 西藏拉萨地区乙型肝炎病毒基因型分布及与肝病的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 49-52
27 张磊, 张淑云. 乙型肝炎病毒的基因变异及其临床意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1644-1652
28 李彩东, 吴斌, 段正军, 田鹏飞. 兰州地区乙型肝炎病毒基因型分布与临床的相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3520-3525
29 Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016; 64: S4-S16 [PMID: 27084035 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.027]
30 Tian Q, Jia J. Hepatitis B virus genotypes: epidemiological and clinical relevance in Asia. *Hepatol Int* 2016 Jun 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27300749 DOI: 10.1007/s12072-016-9745-2]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3790

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3790-3798
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

干扰素治疗轮状病毒肠炎有效性和安全性的Meta分析

李兴川, 王 松, 张 妮, 周永宁

背景资料
病原学证实, 我国婴幼儿秋季腹泻病例中的40%-60%以上由轮状病毒引起. 轮状病毒肠炎可导致部分患儿重度脱水、休克、甚至死亡.

李兴川, 周永宁, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

王松, 兰州大学第一医院放疗科 甘肃省兰州市 730000

张妮, 兰州大学第二医院儿科 甘肃省兰州市 730030

李兴川, 硕士, 主要从事儿科消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 李兴川与王松负责文献检索, 文献质量评价提取资料及论文撰写; 张妮与李兴川负责论文的数据分析与文献审核; 周永宁负责论文的审阅与修改.

通讯作者: 周永宁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730000, 甘肃省兰州市东岗西路1号, 兰州大学第一医院.
yongningzhou@sina.com.cn
电话: 0931-8356872
传真: 0931-8356872

收稿日期: 2016-06-26
修回日期: 2016-07-19
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-18

Efficacy and safety of interferon for treating rotavirus enteritis: A meta-analysis

Xing-Chuan Li, Song Wang, Ni Zhang, Yong-Ning Zhou

Xing-Chuan Li, Yong-Ning Zhou, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Song Wang, Department of radiotherapy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Ni Zhang, Department of pediatrics, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Yong-Ning Zhou, Professor, Chief Physician, The First Hospital of Lanzhou University, No. 1 Donggang West Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yongningzhou@sina.com.cn.

Received: 2016-06-26
Revised: 2016-07-19
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To systematically review the efficacy and safety of interferon for treating rotavirus enteritis.

METHODS

We searched the databases including PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, and WanFang Data for collecting randomized controlled trials (RCTs) about interferon for treating rotavirus enteritis from the inception of databases to April 2016. Two of the authors assessed trial eligibility and risk of bias, extracted and analyzed the data by using Revman5.2 and Stata12.0 software.

RESULTS

Twenty-two trials, enrolling 2135 children, met our inclusion criteria. The results of meta-analysis showed that, compared with the control group (conventional therapy group), the interferon group had a higher total effective rate (RR = 1.33, 95%CI: 1.19-1.48, P < 0.00001) and shorter time to fever relief [MD = -0.90, 95%CI: -1.17-(-0.63), P < 0.00001], time to diarrhea relief [MD = -1.66, 95%CI: -2.10-(-1.22), P < 0.00001], and length of hospital stay [MD = -1.46, 95%CI: -1.83-(-1.08), P < 0.00001]. There was no significant difference in the rate of adverse reactions between the two groups.

同行评议者
高峰, 副教授, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

CONCLUSION
Using interferon to treat rotavirus enteritis is an effective and safe therapeutic method. However, with the impact of the quality of the included studies, our findings should be confirmed by more high-quality RCTs.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Interferon; Rotavirus enteritis; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

Li XC, Wang S, Zhang N, Zhou YN. Efficacy and safety of interferon for treating rotavirus enteritis: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3790-3798 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3790.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3790

摘要

目的
系统评价干扰素治疗轮状病毒肠炎的有效性及安全性.

方法
计算机检索PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, CBM, CNKI, WanFang Data数据库, 搜集干扰素治疗轮状病毒肠炎的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 检索时限均从建库至2016-04. 由2位评价员独立筛选文献, 提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用Revman5.2及Stata12.0软件进行Meta分析.

结果
共纳入22个RCT, 共计2135例患儿. Meta分析结果显示: 干扰素组的总有效率高于对照组(90.5% *vs* 66.4%, RR = 1.33, 95%CI: 1.19-1.48, *P*<0.00001), 退热时间[MD = -0.90, 95%CI(-1.17-(-0.63), *P*<0.00001], 止泻时间[MD = -1.66, 95%CI: -2.10-(-1.22), *P*<0.00001], 住院时间[MD = -1.46, 95%CI: -1.83-(-1.08), *P*<0.00001]均短于对照组, 差异有统计学意义; 两组的不良反应发生率无统计学差异.

结论
干扰素在轮状病毒肠炎治疗中应用是一种有效和安全的新治疗方法, 但受纳入研究质量的影响, 仍需后续纳入高质量随机对照试验进一步证实.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 干扰素; 轮状病毒肠炎; 系统评价; Meta分析; 随机对照试验

核心提要: 传统观念认为轮状病毒肠炎是一种自限性疾病, 无特异性治疗药物, 主要采用纠正水与电解质紊乱及对症治疗. 但是, 作者通过纳入22篇涉及2135名患儿的随机对照研究Meta分析结果显示干扰素治疗轮状病毒肠炎较常规治疗方法能提高总有效率, 减少退热时间, 止泻时间及住院时间, 而不良反应与常规治疗方法无差别.

李兴川, 王松, 张妮, 周永宁. 干扰素治疗轮状病毒肠炎有效性和安全性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3790-3798 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3790.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3790

研发前沿
近年来多项临床研究发现干扰素有减轻腹泻症状及腹泻持续时间的作用, 但这些研究样本量小, 且结论存在不一致性, 因此作者对公开发表的关于干扰素治疗轮状病毒肠炎的临床随机对照研究进行Meta分析, 论证其临床应用的有效性及安全性.

0 引言

轮状病毒是5岁以下儿童严重胃肠炎最常见的病原之一. 5岁以下因腹泻住院的儿童中, 轮状病毒所致腹泻占32%-50%[1]. 虽然轮状病毒肠炎具有自限性, 但仍能导致部分患儿重度脱水, 休克, 甚至死亡. 目前临床上常规治疗轮状病毒的药物主要有病毒唑, 阿昔洛韦, 喜炎平, 炎琥宁, 西咪替丁, 思密达等. 近年来多项临床研究发现干扰素有减轻腹泻症状及腹泻持续时间的作用, 但这些研究样本量小, 且结论存在不一致性, 因此我们采用Meta分析方法综合评价干扰素治疗轮状病毒肠炎的有效性及安全性, 为临床治疗提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, CBM, CNKI, WanFang Data数据库, 搜集干扰素治疗轮状病毒肠炎的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCT), 检索时限均从建库至2016-04. 英文检索词包括: interferon, INF, interferon alpha, type 1 interferon, virus interferon, interferon regulatory factor, rotavirus enteritis, rotavirus diarrhea, rotavirus infection, rotavirus gastroenteritis, human rotavirus; 中文检索词包括: 干扰素, 轮状病毒肠炎.

相关报道
李慧的关于干扰素治疗轮状病毒肠炎临床随机对照研究表明干扰素组总有效率高于对照组, 退热时间和止泻时间短于对照组, 且未发现不良反应, 值得临床推广.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)RCT; (2)研究对象符合以下诊断标准: ①大便性状改变, 呈稀便, 水样便, 黏液便或脓血便; 大便次数比平时增多; ②病程在2 wk以内; ③实验室轮状病毒病原学检测阳性[2]; (3)纳入研究干预措施: 实验组在常规治疗基础上给予肌肉注射干扰素, 对照组采用常规治疗; (4)纳入研究包含如下结局指标: 总有效率、退热时间、止泻时间、住院时间、不良反应. 总有效率 = 显效率+有效率. 疗效判定标准: ①显效: 经治疗72 h大便性状及次数恢复正常, 症状消失; ②有效: 治疗72 h大便性状及次数明显好转, 症状改善; ③无效: 治疗72 h大便性状及次数无好转甚至恶化[2]; (5)纳入研究为公开发表的中文或英文文献.

1.2.2 排除标准: (1)重复发表的文献; (2)不符合轮状病毒肠炎诊断标准; (3)干扰素给药途径不符, 未说明剂量及疗程; (4)结局指标不符; (5)非RCT; (6)病例资料描述不清楚, 原始资料不完整.

1.2.3 文献筛选, 资料提取和纳入研究的偏倚风险评价: 由两名评价员(李兴川和王松)独立按照纳入及排除标准进行文献筛选和资料提取, 资料提取内容包括文献题目, 作者, 发表时间, 研究对象, 分组, 干预措施, 结局指标. 如遇到分歧, 通过讨论表决或交由第3位评价员(周永宁)裁决. 纳入研究的偏倚风险评价采用Cochrane系统评价员手册针对RCT偏倚风险评估工具进行评价.

统计学处理 本研究采用RevMan5.2软件进行Meta分析. 本研究结局变量总有效率为计数资料, 采用相对危险度RR为效应指标, 同时给出点估计值和95%CI; 止泻时间, 退热时间, 住院时间为计量资料, 采用mean±SD为效应指标. 首先用χ^2检验分析各研究间的异质性(检验水准$\alpha = 0.1$), 并结合I^2定量判断各研究间异质性大小. 若各研究异质性无统计学差异, 则采用固定效应模型进行Meta分析, 若各研究异质性有统计学差异, 则进一步分析异质性来源, 采用亚组分析或敏感性分析等方法处理. 本研究中我们按照干扰素种类进行亚组分析. 发表偏倚首先绘制漏斗图定性分析, 然后应用统计软件Stata12.0软件进行Egger回归法和Begg秩相关法定量检测, 检验水准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究一般情况 初步检出相关文献487篇, 经阅读题目, 摘要及全文后, 根据纳入和排除标准, 最终筛选出符合本研究文献22篇, 累计2135例患儿. 纳入研究基本特征如表1[3-24], 偏倚风险评价结果如表2.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率: 纳入的研究中有18个研究[3-8,11-16,18,19-24]报告了总有效率, 共1848例患儿. 随机效应模型Meta分析结果提示, 干扰素治疗组的总有效率明显高于对照组(90.5% *vs* 66.4%), 差异具有统计学意义(RR = 1.33, 95%CI: 1.19-1.48, $P<0.00001$). 但异质性检验结果提示$I^2 = 81\%$, 研究间存在较大的异质性, 我们进一步按照干扰素不同亚型进行亚组分析, 使用干扰素α-1b治疗研究有10篇, 异质性检验卡方$\chi^2 = 32.18$, $P>0.1$, $I^2 = 72\%$, 各研究间仍有较大异质性, 结果提示干扰素α-1b治疗组的总有效率明显高于对照组(89.8% *vs* 64.7%), 差异具有统计学意义(RR = 4.79, 95%CI: 3.55-6.48, $P<0.00001$); 使用干扰素α-2b治疗研究有3篇, 异质性检验$\chi^2 = 0.46$, $P>0.1$, $I^2 = 0\%$, 各研究间不存在异质性, 结果提示干扰素α-2b治疗组的总有效率明显高于对照组(95.9% *vs* 71.5%), 差异具有统计学意义(RR = 11.11, 95%CI: 4.19-29.48), $P<0.00001$](图1A); 敏感性分析提示剔除任何一项研究对结果影响不大, 结果较为稳健.

2.2.2 退热时间: 纳入的研究中有12个研究[6,9,10,12,13,16-19,21,22,24]报告了退热时间, 共1036例患儿. 随机效应模型Meta分析结果提示, 干扰素治疗组的退热时间较对照组短, 差异具有统计学意义[MD = -0.90, 95%CI: -1.17-(-0.63), $P<0.00001$]. 但异质性检验结果提示$I^2 = 89\%$, 研究间存在较大的异质性, 故进一步按照干预措施进行亚组分析, 提示干扰素α-1b组及干扰素α-2b组退热时间比对照组短(图1B). 敏感性分析提示剔除任何一项研究对结果影响不大, 结果较为稳健.

2.2.3 止泻时间: 纳入的研究中有16个研究[6,9,10,12-24]报告了止泻时间, 共1580例患儿. 随机效应模型Meta分析结果提示, 干扰素治疗组的止泻时间较对照组短, 差异具有统计学意义[MD = -1.66, 95%CI: -2.10-(-1.22), $P<0.00001$].

表 1　纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	年龄	干预措施		组间可比性	结局指标[4]
			治疗组	对照组		
邓向红等[3]1996	33/22	0-2岁	干扰素α10万U im *qd* 2-3 d+对症治疗[2]	对症治疗	未提及	①
雷玉等[4]1997	30/30	8.7 mo[1]	干扰素α50万U im *qd* 7 d+常规治疗[3]	常规治疗	可比	①
陈邦安等[5]1998	100/100	≤6岁	干扰素α-1b100万U im *qd* 3-5 d+对症治疗	SMZco溶液或黄连素+对症治疗	可比	①
李强等[6]1998	45/35	4 mo-2.8岁	人白细胞干扰素10万U im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①②③④
刘文彬等[7]1998	35/35	1 mo-2.2岁	干扰素5万U im *qd* 7 d+常规治疗	常规治疗	可比	①
胡从秀等[8]1998	42/47	2 mo-1.5岁	人白细胞干扰素100万U im 3 d+常规治疗	抗生素+常规治疗	未提及	①⑤
陈王利等[9]2000	20/20	8 mo-2岁	干扰素α-2b 50万U im 1次+常规治疗	常规治疗	可比	②③④
汪叶红等[10]2002	49/49	6 mo-3岁	干扰素α-1b<1岁60-80万U, ≥1岁100万U/次 im *qd* 2-3 d+氯丙嗪0.5 mg/kg im 1次+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	②③
朱凤兰等[11]2004	43/38	6 mo-2岁	干扰素α-2b<1岁50万U, 1-2岁100万U im *qd* 3 d+常规治疗	病毒唑+常规治疗	可比	①
龙晓玲等[12]2004	89/74	6 mo-3岁	干扰素α-1b每次8万U/kg im *qd* 5 d+对症治疗	对症治疗	可比	①②③
徐樨巍等[13]2005	65/54	2 mo-2岁	干扰素α-1b 6 μg/次 im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①②③⑤
秦桂云等[14]2005	60/60	11.2 mo±4.7 mo[1]	干扰素α-1b<1岁60-80万U, >1岁100万U/次 im *qd* 2-3 d+思密达+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①③
肖贞等[15]2005	62/64	11.5 mo[1]	干扰素α-1b 100万U/次 im *qd* 3 d+常规治疗+保肝治疗	常规治疗+保肝治疗	可比	①③
李慧等[16]2007	55/53	5 mo-2岁	干扰素α-1b 6 μg/次 im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①②③
黄玲玲等[17]2007	48/50	6 mo-3岁	干扰素α-2每天1.5万U/kg im *bid* 3-5 d+常规治疗	常规治疗	可比	②③④
周莉等[18]2007	28/28	8 mo-2岁	干扰素α-2b≤2岁50万U, >2岁100万U/次 im *qd* 3-5 d+对症治疗	阿昔洛韦+对症治疗	可比	①②③
王玉杰等[19]2008	26/25	1 mo-1.5岁	干扰素α-1b 6 μg/次 im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	②③④
江蕙芸等[20]2008	89/74	6 mo-3岁	干扰素α-1b每次8万U/kg im *qd* 3 d+对症治疗	对症治疗	可比	①②③⑤
施传娥等[21]2010	50/50	3 mo-2岁	干扰素α-1b每次5-10万U/kg im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①②③
陆庆军等[22]2011	34/34	6 mo-3岁	干扰素α-1b 6 μg/次 im *qd* 3 d+对症治疗	阿昔洛韦+对症治疗	可比	①②③
孙军英等[23]2011	50/48	6 mo-2岁	干扰素α-2b每次5-10万U/kg im 3-5 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①③⑤
邹胜群等[24]2015	46/46	5 mo-2岁	干扰素α-1b 6 μg/次 im *qd* 3 d+对症治疗	病毒唑+对症治疗	可比	①②③

[1]纳入研究仅报告了平均年龄; [2]对症治疗: 补液纠正脱水, 纠正电解质及酸碱失衡, 保护肠黏膜, 退热等治疗; [3]常规治疗: 使用喜炎平, 炎琥宁, 病毒唑, 阿昔洛韦等临床常用的对病毒复制有抑制作用的中药或西药; [4]结局指标: ①总有效率; ②退热时间; ③止泻时间; ④住院时间; ⑤不良反应.

创新盘点

目前关于干扰素治疗轮状病毒肠炎的有效性及安全性的荟萃分析尚未见报道, 本文首次采用Meta分析方法评价干扰素治疗轮状病毒肠炎的有效性及安全性.

应用要点
本文研究发现干扰素治疗轮状病毒肠炎较常规治疗方法能提高总有效率, 减少退热时间, 止泻时间及住院时间, 而不良反应与常规治疗方法无差别, 因此干扰素治疗轮状病毒肠炎具有一定的临床应用价值.

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性
邓向红等[3]1996	未提及	未提及	未提及	完整
雷玉等[4]1997	未提及	未提及	未提及	完整
陈邦安等[5]1998	未提及	未提及	未提及	完整
李强等[6]1998	未提及	未提及	未提及	完整
刘文彬等[7]1998	未提及	未提及	未提及	完整
胡从秀等[8]1998	未提及	未提及	未提及	完整
陈王利等[9]2000	未提及	未提及	未提及	完整
汪叶红等[10]2002	未提及	未提及	未提及	完整
朱凤兰等[11]2004	未提及	未提及	未提及	完整
龙晓玲等[12]2004	未提及	未提及	未提及	完整
徐樨巍等[13]2005	随机数字表	未提及	未提及	完整
秦桂云等[14]2005	随机数字表	未提及	未提及	完整
肖贞等[15]2005	未提及	未提及	未提及	完整
李慧等[16]2007	未提及	未提及	未提及	完整
黄玲玲等[17]2007	未提及	未提及	未提及	完整
周莉等[18]2007	未提及	未提及	未提及	完整
王玉杰等[19]2008	未提及	未提及	未提及	完整
江蕙芸等[20]2008	未提及	未提及	未提及	完整
施传娥等[21]2010	未提及	未提及	未提及	完整
陆庆军等[22]2011	未提及	未提及	未提及	完整
孙军英等[23]2011	未提及	未提及	未提及	完整
邹胜群等[24]2015	未提及	未提及	未提及	完整
孙军英等[23]2011	未提及	未提及	未提及	完整
邹胜群等[24]2015	未提及	未提及	未提及	完整

表 3 发表偏倚Begg检测和Egger检测结果

结局指标	Begg's Test		Egger's test	
	z	Pr>|z|	*t*	P>|t|
总有效率	3.64	0.000	3.81	0.002
热退时间	1.85	0.064	-2.23	0.050
止泻时间	2.39	0.017	-4.11	0.001

但异质性检验结果提示I^2 = 95%, 研究间存在较大的异质性, 故进一步按照干预措施进行亚组分析, 结果显示干扰素α-1b组及干扰素α-2b组止泻时间较对照组短(图1C). 敏感性分析提示剔除任何一项研究对结果影响不大, 结果较为稳健.

2.2.4 住院时间: 纳入的研究中仅有4篇[6,9,17,19]报告了住院时间, 共269例患儿. 随机效应模型Meta分析结果提示, 干扰素治疗组的住院时间较对照组短, 差异具有统计学意义[MD = -1.46, 95%CI: -1.83-(-1.08), *P*<0.00001](图1D).

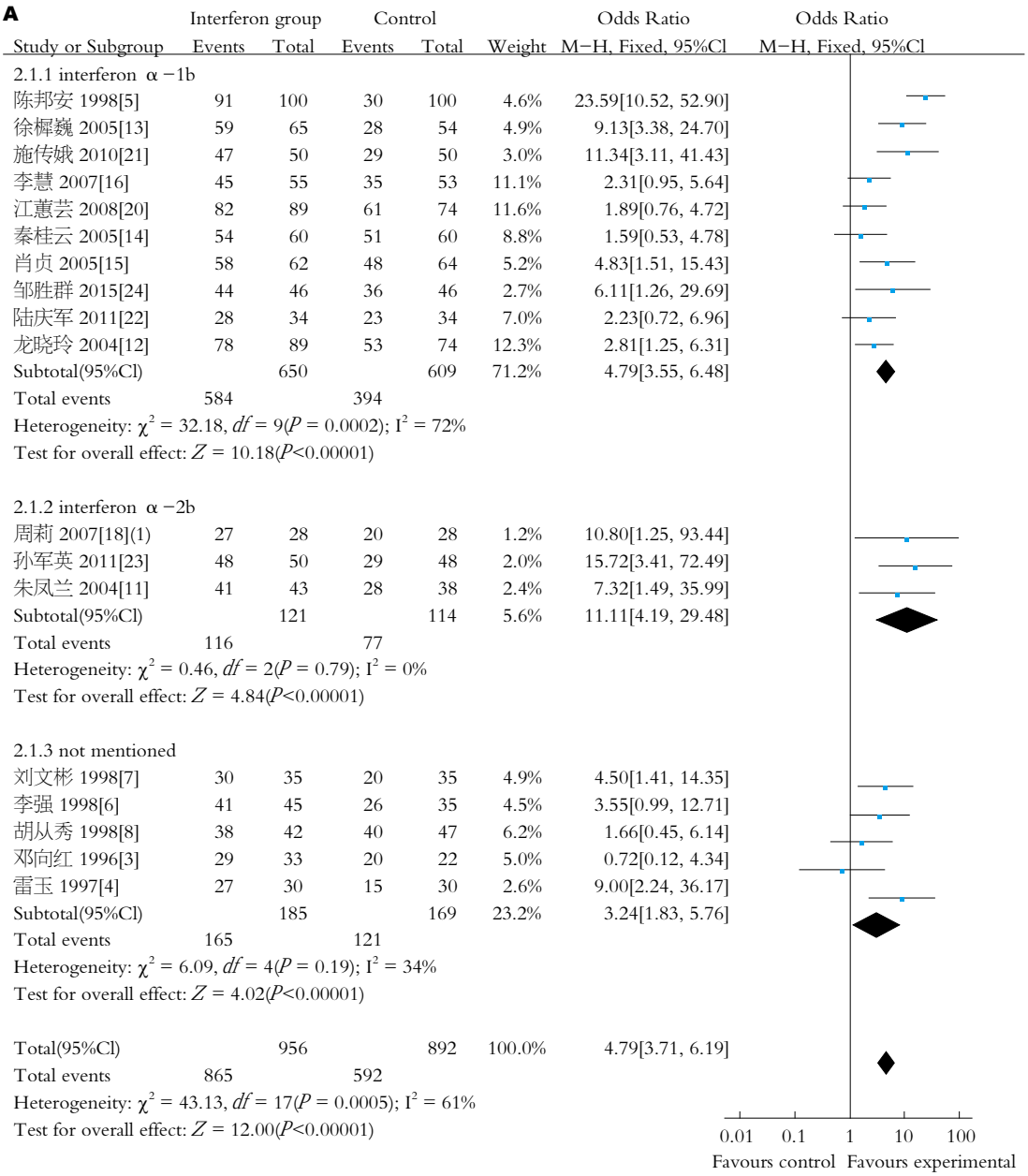
2.2.5 不良反应: 纳入的研究中仅有4篇[8,13,20,23]报告了不良反应. 随机效应模型Meta分析结果提示, 干扰素治疗组的不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义, (RR = 2.87, 95%CI: 0.25-32.56, *P* = 0.4)(图1E).

2.3 发表偏倚 首先对总有效率, 退热时间, 止泻时间3个结局指标采用漏斗图定性检测发表偏倚, 然后进一步采用Begg秩相关法和Egger回归法定量检测发表偏倚, 提示上述3项结局指标均存在发表偏倚(表3).

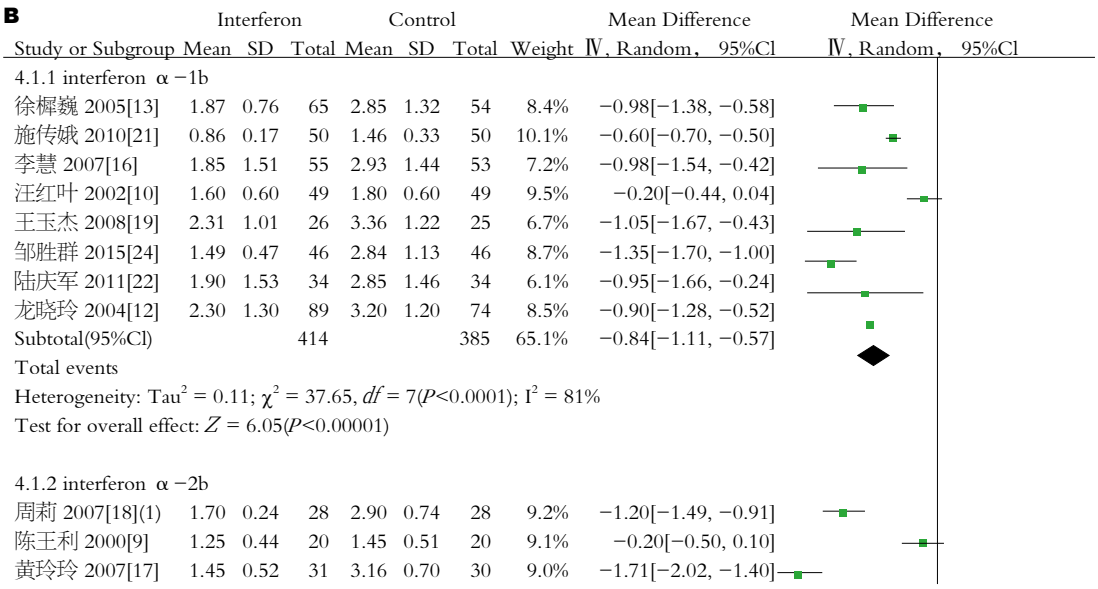
3 讨论

轮状病毒是呼肠孤病毒科中的一属, 病毒基因组含11个分节段的双链RNA片段, 根据血清学反应将轮状病毒分为不同的组, 目前研究发现有A-G 7个组, 其中A组轮状病毒主要引起婴幼儿腹泻[25]. 干扰素是一种具有抗病毒, 抗增殖和免疫调节功能的细胞因子, 通过与不同受体结合激发不同的信号转导通路, 从而刺激下游效应蛋白(2', 5'-寡聚腺苷酸合成酶、蛋白激酶、ISG15)的产生. 这些效应蛋白通过抑制病毒转录, 降解病毒RNA, 抑制翻译和修饰蛋白的功能来抑制病毒复制[26].

A



B

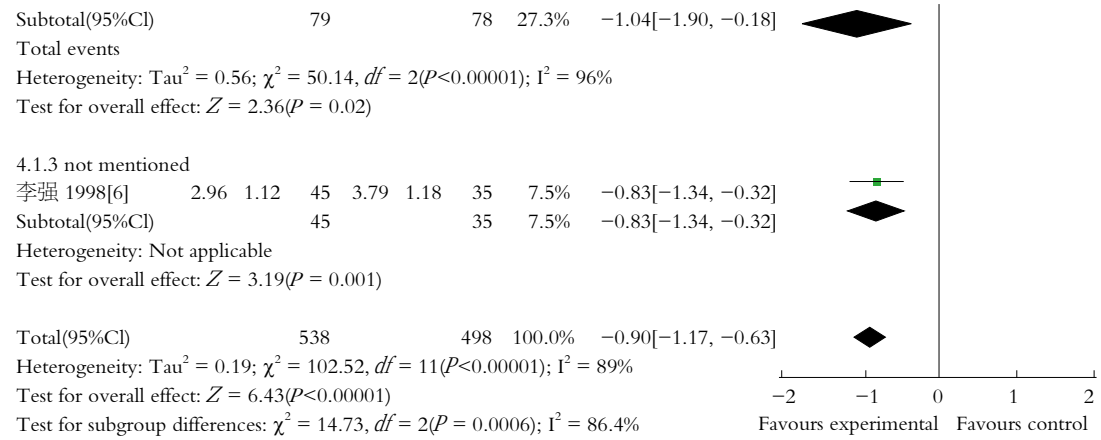


名词解释

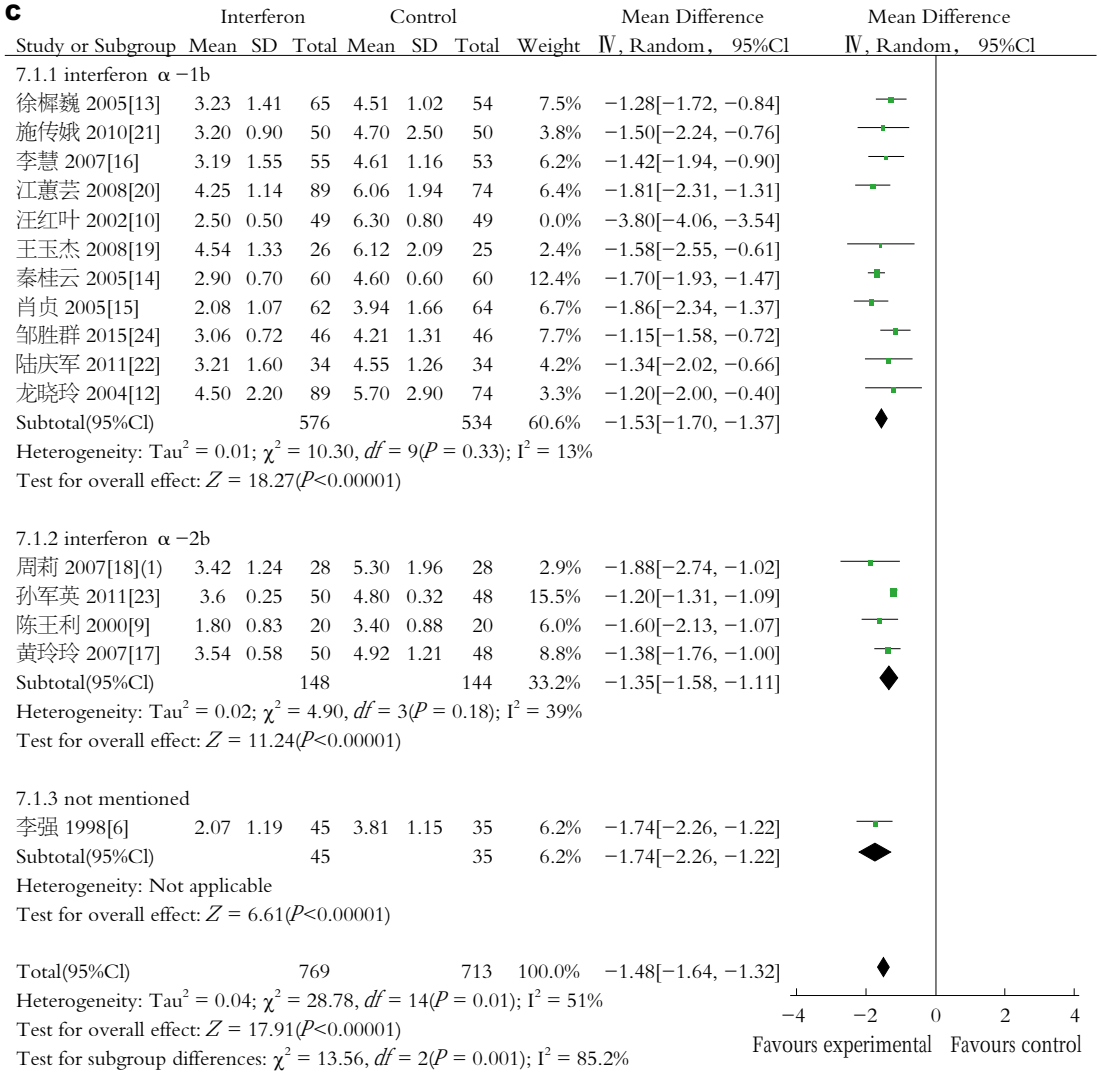
轮状病毒肠炎的对症治疗：补液纠正脱水，纠正电解质及酸碱失衡，保护肠黏膜，退热等治疗；轮状病毒肠炎的常规治疗：使用喜炎平，炎琥宁，病毒唑，阿昔洛韦等临床常用的对轮状病毒复制有抑制作用的中药或西药治疗.

同行评价

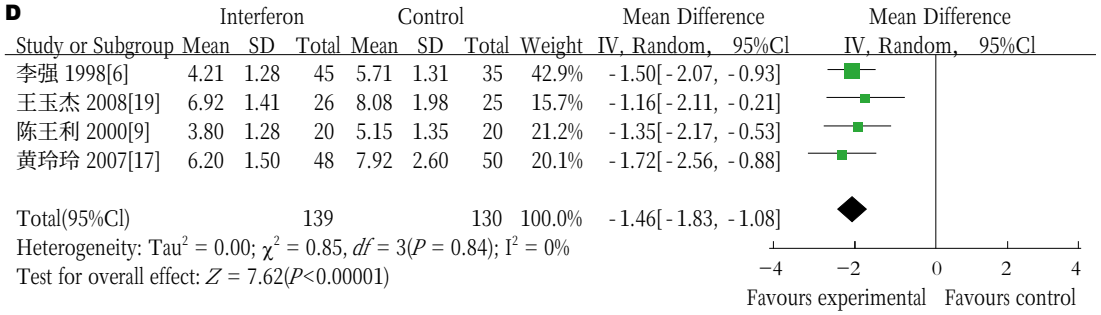
本文干扰素治疗轮状病毒肠炎有效性和安全性的Meta分析结果显示干扰素治疗轮状病毒肠炎较常规治疗方法能提高总有效率, 减少退热时间, 止泻时间及住院时间, 而不良反应与常规治疗方法无差别. 但受纳入研究质量的影响, 仍需后续纳入高质量随机对照试验进一步证实, 对临床工作有一定的指导价值.



C



D



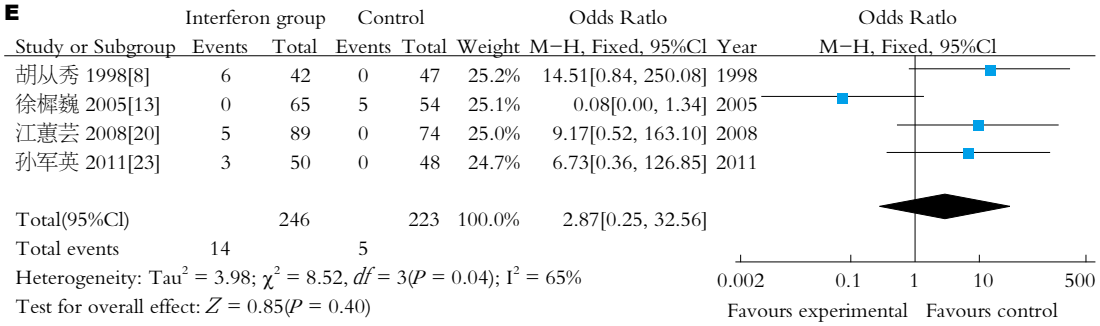


图 1　干扰素与常规方法治疗轮状病毒肠炎比较的森林图. A: 总有效率比较; B: 退热时间比较; C: 止泻时间比较; D: 住院时间比较; E: 不良反应比较.

本文通过纳入关于干扰素治疗轮状病毒肠炎22篇研究, 涉及2135名患儿的Meta分析结果显示, 在常规治疗基础上应有干扰素与常规方法治疗轮状病毒肠炎相比较, 前者的总有效率高, 热退时间, 止泻时间及住院时间更短, 而不良反应与常规方法比较无统计学差异. 以往研究样本量小且研究结论不一致, 本文第一次对干扰素治疗轮状病毒肠炎进行系统评价. 本文纳入的绝大多数研究, 治疗组与对照组基线水平均衡, 具有良好的可比性, 突出了干扰素的治疗效应, 敏感性分析提示上述结论较为稳健. 我们的研究总体上纳入的研究质量偏低, 各研究间存在异质性, 可能与干预措施(干扰素种类、厂家、剂量、疗程不统一), 研究设计(随机分组、分配隐藏、盲法、结局指标的定义)有关. 3个结局指标(总有效率、退热时间、止泻时间)均存在发表偏倚.

本研究的局限性: (1)除2个研究叙述具体的随机分组方法, 其余研究均未描述随机分组方法, 仅一个研究报道失访情况, 所有研究均未叙述分配隐藏及盲法, 上述问题均可导致本研究可能出现选择性偏倚, 随访偏倚; (2)干预措施中干扰素种类, 剂量及疗程标准不统一, 可能造成实施偏倚; (3)绝大多数研究对结局指标均未做充分说明, 疗效判定标准不统一, 上述情况均可造成测量偏倚.

总之, 目前证据显示干扰素治疗轮状病毒肠炎较常规治疗方法能提高总有效率, 减少退热时间, 止泻时间及住院时间, 而不良反应与常规治疗方法无差别. 但受纳入研究质量的影响, 仍需后续纳入高质量随机对照试验进一步证实.

4　参考文献

1 Nan X, Jinyuan W, Yan Z, Maosheng S, Hongjun L. Epidemiological and clinical studies of rotavirus-induced diarrhea in China from 1994-2013. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 3672-3680 [PMID: 25668671 DOI: 10.4161/21645515.2014.979691]

2 方鹤松, 段恕诚, 董宗祀, 虞爱华, 刘湘云, 张家骥, 彭文伟, 肖东楼, 郑庆斯, 谢立春, 刘宗恩, 杜百年, 鲍秀兰, 王文杰, 毕振强, 宋应同. 中国腹泻病诊断治疗方案. 中国实用儿科杂志 1998; 6: 381-384

3 邓向红, 欧萍. 思密达与干扰素治疗小儿轮状病毒肠炎的疗效比较. 中国现代医学杂志 1996; 7: 67

4 雷玉, 赵杰东, 王金堂, 蒋安明, 肖丽, 朱贵丽. 干扰素治疗婴幼儿轮状病毒肠炎临床疗效及免疫功能观察. 大理医学院学报 1997; 4: 9-11

5 陈邦安. 干扰素治疗轮状病毒肠炎100例疗效观察. 临床内科杂志 1998; 5: 239

6 李强, 刘运广. 人白细胞干扰素治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎45例疗效观察. 小儿急救杂志 1998; 2: 69-70

7 刘文彬, 袁丽, 蒋安明, 谢桂芝. 干扰素治疗婴幼儿轮状病毒肠炎临床疗效及免疫功能研究. 实用儿科临床杂志 1998; 3: 144-145

8 胡从秀. 干扰素治疗轮状病毒肠炎42例探讨. 温州医学院学报 1998; 3: 242-243

9 陈王利, 李慧民, 王保兴, 张国平, 黄丽华, 陈晓青, 许冠英. 大剂量干扰能治疗轮状病毒肠炎疗效观察. 河北医科大学学报 2000; 3: 168-169

10 汪叶红, 杨华彬, 何晓玲. 干扰素联合氯丙嗪治疗轮状病毒肠炎临床观察. 中国药物与临床 2002; 3: 178-179

11 朱凤兰, 王国庆. 干扰素治疗婴幼儿轮状病毒肠炎43例疗效观察. 山东医药 2004; 25: 62

12 龙晓玲, 张晓敏, 付四毛. 干扰素治疗急性轮状病毒肠炎临床疗效观察. 中国现代医学杂志 2004; 20: 123-124

13 徐樨巍, 王惠玲, 王国丽. 重组人干扰素α-1b治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察. 临床儿科杂志 2005; 8: 582-583

14 秦桂云. 干扰素联合思密达治疗小儿轮状病毒肠炎临床观察. 广西中医学院学报 2005; 3: 51-52

15 肖贞, 刘东成, 李源斌. 干扰素α-1b治疗轮状病毒肠炎并肝脏损伤疗效观察. 实用医学杂志 2005; 23: 2694-2695

16 李慧. 干扰素治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察. 齐齐哈尔医学院学报 20007; 23: 2826-2827

17 黄玲玲. 干扰素治疗小儿轮状病毒肠炎50例效果观察. 南通大学学报 2007; 27: 321-322

18 周莉. α-2b干扰素在婴幼儿轮状病毒肠炎中的作用. 现代诊断与治疗 2007; 18: 180-181

19 王玉杰, 赵凯. 运德素治疗婴幼儿轮状病毒肠炎临床疗效观察. 中国误诊学杂志 2008; 4: 795-796

20 江蕙芸, 王艳华, 陈红慧, 李柏. 干扰素治疗婴幼儿

轮状病毒腹泻的疗效评价和动态排毒观察. 临床儿科杂志 2008; 11: 976-977
21 施传娥, 姜海云. 干扰素α-1b治疗轮状病毒肠炎50例疗效观察. 中国药物与临床 2010; 12: 1414
22 陆庆军. 干扰素对轮状病毒肠炎患儿的疗效观察. 当代医学 2011; 32: 134-135
23 孙军英, 申兴田. 干扰素对轮状病毒肠炎患儿的疗效观察. 中国医学创新 2011; 11: 150-151
24 邹胜群. 重组人干扰素α-1b治疗婴幼儿轮状病毒肠炎的临床观察. 现代诊断与治疗 2005; 26: 3066-3067
25 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 847
26 刘颖, 侯利华, 陈薇. 干扰素的信号传导和抗病毒效应机制. 生物技术通 2012; 1: 123-126

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3799

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3799-3803
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系

朱春英, 张英福, 马静静, 杨 茜, 郭淑芹, 李志红

朱春英, 马静静, 杨茜, 李志红, 保定市第一中心医院内分泌二科 河北省保定市 071000

张英福, 保定市第一中心医院内镜室 河北省保定市 071000

郭淑芹, 保定市第一中心医院内分泌科 河北省保定市 071000

朱春英, 主治医生, 研究方向为内分泌学.

作者贡献分布: 此课题由朱春英、马静静、杨茜、郭淑芹及李志红共同设计; 由张英福完善内镜检查及病理检测; 数据分析由朱春英、马静静及杨茜共同完成; 本论文写作由朱春英完成; 由郭淑芹与李志红审核.

通讯作者: 郭淑芹, 主任医师, 071000, 河北省保定市朝阳北大街与恒滨路交叉口, 保定市第一中心医院内分泌科.
taksun86@126.com
电话: 0312-3389127

收稿日期: 2016-07-21
修回日期: 2016-07-28
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-18

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes complications

Chun-Ying Zhu, Ying-Fu Zhang, Jing-Jing Ma, Qian Yang, Shu-Qin Guo, Zhi-Hong Li

Chun-Ying Zhu, Jing-Jing Ma, Qian Yang, Zhi-Hong Li, the Second Department of Endocrinology, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Ying-Fu Zhang, Department of Digestive Endoscopy, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Shu-Qin Guo, Department of Endocrinology, the No. 1 central hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Correspondence to: Shu-Qin Guo, Chief Physician, Department of Endocrinology, the No. 1 Central Hospital, the Intersection of Chaoyang North Street and Hengbin Road, Baoding 071000, Hebei Province, China. taksun86@sina.com

Received: 2016-07-21
Revised: 2016-07-28
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and type 2 diabetes complications, to provide guidance for prevention and treatment of diabetes complications.

METHODS

One hundred and thirty-one patients with type 2 diabetes who underwent gastric mucosa biopsy staining to determine *H. pylori* infection were divided into an *H. pylori* positive group (n = 62) and an *H. pylori* negative group (n = 69). Diabetic vascular lesions were diagnosed by color Doppler ultrasound, diabetic nephropathy was diagnosed by the urine trace albumin(ALB) and 24 h urinary protein test, diabetic retinopathy diagnosed by ophthalmic fundus examination, and diabetic peripheral neuropathy by electromyography or clinical symptoms. The relationship between *H. pylori* infection and the above-mentioned diabetes complications was then analyzed.

RESULTS

In the *H. pylori* positive group, the incidence rate of diabetic vascular lesions was 62.9%, the incidence rate of diabetic nephropathy was 27.4%, and the incidence rate of diabetic

背景资料
近年来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病特别是糖尿病研究越来越多, 但是*H. pylori*与糖尿病并发症的研究相对较少.

同行评议者
高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科

研发前沿
目前*H. pylori*感染与糖尿病并发症的研究结果不一, 二者之间机制不是很明确, 希望从基础研究及临床研究中共同深入探讨*H. pylori*感染与糖尿病之间的关系, 预防或改善糖尿病并发症的发生、发展.

peripheral neuropathy was 56.4%, all of which were significantly higher than those of the *H. pylori* negative group ($P < 0.05$). ALB and 24 h urinary protein in the *H. pylori* positive group were significantly higher than those of the *H. pylori* negative group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
There is a close relationship between *H. pylori* infection and diabetic vascular lesions, diabetic nephropathy, and diabetic peripheral neuropathy. Anti-*H. pylori* treatment can help reduce the occurrence and development of diabetic complications.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetes mellitus; Complication; *Helicobacter pylori*

Zhu CY, Zhang YF, Ma JJ, Yang Q, Guo SQ, Li ZH. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and type 2 diabetes complications. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3799-3803 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3799.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3799

摘要

目的
探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与2型糖尿病并发症之间的关系, 为防治并发症提供依据.

方法
于我科住院的131例2型糖尿病患者, 均行胃黏膜组织切片染色确定*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组62例, *H. pylori*阴性组69例, 通过血管彩超确定糖尿病性血管病变、尿微量白蛋白(the urine trace albumin, ALB)及24 h尿蛋白定量确定糖尿病性肾病、依据眼科眼底检查确定糖尿病性视网膜病变以及肌电图或临床神经病变症状确定糖尿病性周围神经病变. 观察*H. pylori*与糖尿病并发症的关系.

结果
*H. pylori*阳性组中糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病、糖尿病性周围神经病变发病率依次为62.9%、27.4%、56.4%, 与*H. pylori*阴性组比较差异有统计学意义($P<0.05$). *H. pylori*阳性组中ALB及24 h尿蛋白明显高于*H. pylori*阴性组, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论
*H. pylori*与糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病及糖尿病性周围神经病变关系密切, 积极抗*H. pylori*治疗, 辅助降低糖尿病并发症的发生、发展具有十分重要的意义.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 2型糖尿病; 并发症; 幽门螺杆菌

核心提要: 本文通过对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与糖尿病并发症的相关性探讨, 发现*H. pylori*与糖尿病性血管病变、糖尿病性肾病及糖尿病性周围神经病变关系密切, *H. pylori*与糖尿病视网膜病变无明显相关性, 本文具有一定的临床价值.

朱春英, 张英福, 马静静, 杨茜, 郭淑芹, 李志红. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病并发症的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3799-3803 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3799.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3799

0 引言

据我国卫计委发布数据显示, 目前中国成人2型糖尿病患病率已经达到11.4%, 近年来, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃肠外疾病特别是糖尿病研究越来越多, 据统计糖尿病患者*H. pylori*感染率是非糖尿病患者1.3倍[1], 但是*H. pylori*与糖尿病并发症的研究相对较少. 本文重在探讨*H. pylori*与糖尿病并发症之间的相关性, 以便指导临床工作.

1 材料和方法

1.1 材料 选择我院2013-01/2015-12住院的2型糖尿病并行胃镜检查的患者131例, 其中男性68人, 女性63人, 平均年龄57.01岁±9.75岁, 糖化血红蛋白8.38%±1.96%, 通过胃镜取胃黏膜组织, 行胃黏膜组织切片染色确定*H. pylori*感染情况, 通过血管彩超确定糖尿病性血管病变、尿微量白蛋白(the urine trace albumin, ALB)及24 h尿蛋白定量确定糖尿病性肾病、依据眼科眼底检查确定糖尿病性视网膜病变以及肌电图或临床神经病变症状确定糖尿病性周围神经病变. 排除1型糖尿病及继发性糖尿病, 排除糖尿病急性并发症、排除高血压肾病、排除泌尿系感染、排除中枢神经病变、

相关报道
Albaker等研究显示根治*H. pylori*可改善胰岛素抵抗, 同时对动脉内粥样硬化、脂质代谢及炎症反应均有改善作用, 根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变.

排除严重心肝肾功能不全患者.

1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*感染的检测: 将131例2型糖尿病患者通过胃镜取胃黏膜病变组织, 行胃黏膜组织切片染色检测有无*H. pylori*感染, 分为*H. pylori*阳性组与*H. pylori*阴性组.

1.2.2 尿蛋白检测: 嘱患者留取晨起第一次中段尿液, 应用HemoCue尿微量白蛋白分析仪检测ALB, ALB>30 mg为异常, 并留取24 h尿液检测24 h尿蛋白定量, 其数值>220 mg/24 h为异常, 二者均升高临床诊断糖尿病性肾病.

1.2.3 糖尿病性大血管病变: 行颈部血管彩色多普勒超声检测, 发现颈部血管多发斑块或血管管腔狭窄、甚至是管腔闭塞, 考虑糖尿病性血管病变.

1.2.4 糖尿病性周围神经病变: 存在以下任意一项即可诊断: (1)肌电图检查, 提示神经源性损害; (2)患者存在周围神经病变症状如痛觉过敏、手套袜套样感觉异常等; (3)深感觉、浅感觉减退或消失如温度觉、针刺觉、振动觉等.

1.2.5 糖尿病性视网膜病变: 由眼科副主任医师会诊散瞳后通过眼底镜检查眼底, 了解有无糖尿病性视网膜病变.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较用*t*检验, 计数资料比较采用χ^2检验, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组糖尿病并发症发病率的比较 糖尿病患者中*H. pylori*阳性组62人, *H. pylori*阴性组69人. 在*H. pylori*阳性组中糖尿病性血管病变发病率62.9%(39/62)、糖尿病性肾病发病率27.4%(17/62)、糖尿病性周围神经病变发病率56.4%(35/62), *H. pylori*阴性组中糖尿病性血管病变发病率43.5%(30/69)、糖尿病性肾病发病率11.6%(8/69)、糖尿病性周围神经病变发病率37.7%(26/69), 两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$). *H. pylori*阳性组中糖尿病性视网膜病变发病率25.8%(16/62), *H. pylori*阴性组中糖尿病性视网膜病变发病率24.6%(17/69), 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 两组尿蛋白的比较 *H. pylori*阳性组中ALB和24 h尿蛋白明显高于*H. pylori*阴性组, 差异具有统计学意义(149.56±141.13 *vs* 63.09±73.92; 171.60±208.30 *vs* 83.52±134.13, $P<0.05$).

3 讨论

糖尿病患者免疫功能低下, 是*H. pylori*感染的易感人群, 多项研究[1-3]发现糖尿病患者中*H. pylori*感染率高于非糖尿病患者, 在我们的研究中也有类似发现, Wilkin[4]认为*H. pylori*感染可导致糖尿病, 可能由于慢性感染影响胰岛素分泌及其功能, 出现胰岛素抵抗, 加速胰岛B细胞功能衰竭, 从而导致糖代谢紊乱所致.

糖尿病主要危害在于该疾病导致的多种慢性并发症(视网膜、肾脏、周围神经病变及外周血管病变), 影响糖尿病患者生活质量. *H. pylori*感染正在影响着糖尿病慢性并发症的发生、发展. 本研究中发现, 糖尿病合并*H. pylori*患者糖尿病大血管病变发病率较无*H. pylori*感染者发病率高. 谢焕琴等[5]通过彩色多普勒发现在糖尿病合并*H. pylori*感染组中, 出现轻度、中度、重度的下肢血管病变的发病率明显高于*H. pylori*阴性组, *H. pylori*感染可能是糖尿病血管病变的危险因素. 马杰等[6]研究发现*H. pylori*感染组, *H. pylori*感染数值高低(DOB值)与双侧踝肱脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)呈正相关, 且年龄、DOB值是baPWV的独立影响因素, 提示幽门螺旋杆菌感染可使动脉弹性下降, 进而促进动脉硬化的发生. 但是在Agrawal等[7]临床研究中并未发现糖尿病合并*H. pylori*感染与外周血管病变、脑血管病变的关系. 糖尿病大血管病变是基于血管的动脉粥样硬化, 刘宾荣等[8]发现在人颈动脉硬化斑块中存在*H. pylori*及炎性因子的浸润, *H. pylori*通过增加急慢性反应物如纤维蛋白原的浓度和炎症介质如C反应蛋白、白介素等, 破坏血管内皮细胞, 改变血液凝血状况而增加动脉硬化和血栓形成. Hamed等[9]研究发现在糖尿病*H. pylori*阳性组中, 其大血管病变(心血管和脑血管疾病)和微血管病变(肾病、神经病变、视网膜病变)发生率均明显高于对照组.

我们发现糖尿病合并*H. pylori*感染与糖尿病肾病及糖尿病神经病变有关, 但是与糖尿病视网膜病变无明显相关性, *H. pylori*感染的糖尿病患者中ALB及24 h尿蛋白明显高于非*H. pylori*感染者. 该结果与Kayar等[2]人研究结果类似, 但是在Demir等[10]研究发现糖尿病患

创新盘点

本文研究从临床研究出发, 探讨*H. pylori*感染与糖尿病大血管病变和微血管病变的相关性, 为临床糖尿病血管并发症的改善和预防有指导作用. 此外, 结合国外研究发现根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变.

应用要点
大家应重视糖尿病患者*H. pylori*感染，根治*H. pylori*对血糖的改善、对糖尿病并发症的改善都需要做长期的随访，或许能在一定程度上改善糖尿病并发症的发生、发展.

表 1　两组糖尿病并发症的比较*n*(%)

糖尿病并发症	血管病变	肾病	视网膜病变	周围神经病变
*H. pylori*阳性组	39(62.9)	17(27.4)	16(25.8)	35(56.4)
*H. pylori*阴性组	30(43.5)	8(11.6)	17(24.6)	26(37.7)
*P*值	0.026	0.021	0.878	0.032

H. pylori: 幽门螺杆菌.

者*H. pylori*感染仅与糖尿病肾病变有关, 而与神经病变及视网膜病变无关. 在Agrawal等[7]人研究发现在糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性周围神经病变中, *H. pylori*阳性率均高于*H. pylori*阴性组. Chung等[11]研究显示糖尿病患者*H. pylori*阳性组中ALB明显高于*H. pylori*阴性组, 与本研究结果类似. 在来自Wang等[12]人通过Meta分析发现*H. pylori*感染与糖尿病肾病及糖尿病神经病变有关, 尤其在糖尿病肾病中*H. pylori*感染率更高, 与1型糖尿病肾病相比, 在2型糖尿病肾病中*H. pylori*感染可能更加突出. 盛春永等[13]发现*H. pylori*感染组中血浆同型半胱氨酸、ALB及α1-微球蛋白均高于*H. pylori*阴性组, 吕淼[14]发现糖尿病感染*H. pylori*后, 尿白蛋白排泄率显著增加, 加速进入临床糖尿病肾病期, 提示*H. pylori*感染与2型糖尿病肾病尿白蛋白形成有关, 可能由于*H. pylori*感染释放炎症介质, 促进肾脏微血管动脉硬化以及毛细血管通透性增加, 使内皮细胞不同程度的肿胀, 基底膜增厚, 继而使肾脏漏出尿蛋白增多.

目前*H. pylori*感染与糖尿病并发症的研究结果不一, 尽管*H. pylori*感染与糖尿病及其并发症之间的关系机制不是很明确, 但是*H. pylori*感染对血管的损伤毋庸置疑. Albaker等[15]研究显示根治*H. pylori*可改善胰岛素抵抗, 同时对动脉内粥样硬化、脂质代谢及炎症反应均有改善作用, 根除*H. pylori*治疗可预防糖尿病大血管及微血管病变. 在Kayar等[2]和Zojaji等[16]研究中均发现随糖化血红蛋白的升高*H. pylori*感染率增加, *H. pylori*与糖化血红蛋白的根治率呈负相关, 在HbA1c<7的2型糖尿病患者中约有48.5% *H. pylori*阳性, 但根治率81.2%, 在HbA1c>7的2型糖尿病患者中*H. pylori*阳性占82.8%, 其根治率约50%, 提示血糖控制情况影响着*H. pylori*的根治率. 研究中还发现糖尿病组*H. pylori*根治率62.5%, 而非糖尿病组根治率达93.5%, 提示糖尿病患者*H. pylori*根治率低, 并发现影响糖尿病*H. pylori*根治率可能与糖尿病患者BMI肥胖、腰围、血脂、糖尿病微血管病变等有关[2,17], 此外在糖尿病肾病及周围神经病变中*H. pylori*根治率相对于视网膜病变者明显提高, 可能由于胃排空延迟或出现胃轻瘫、细菌过度繁殖增加*H. pylori*感染机率, 胃酸缺乏或胃酸分泌减少、白细胞功能障碍、炎症反应、高血糖均增加了糖尿病患者*H. pylori*感染机会[10]. 此外, Dai等[18]发现*H. pylori*感染与1型糖尿病患者血糖控制欠佳有关, 但是在短时期内根治*H. pylori*并未见对血糖改善的益处. 很遗憾, 在本研究中未随访*H. pylori*的根治情况, 希望在以后能对此方面做更深入的研究, 但是依据上述文献我们应重视糖尿病患者*H. pylori*感染, 根治*H. pylori*对血糖的改善、对糖尿病并发症的改善都需要做长期的随访, 或许能在一定程度上改善糖尿病并发症的发生、发展, 积极有效的根治*H. pylori*或许可改善糖尿病患者的预后, 延缓并发症的发生.

4　参考文献

1 Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]

2 Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, Ilhan A, Kocaman O. Relationship between Helicobacter pylori Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 1-6 [PMID: 26464868 DOI: 10.1155/2015/290128]

3 Marrollo M, Latella G, Melideo D, Storelli E, Iannarelli R, Stornelli P, Valenti M, Caprilli R. Increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 21-29 [PMID: 11303971]

4 Wilkin TJ. Is autoimmunity or insulin resistance the primary driver of type 1 diabetes? *Curr Diab Rep* 2013; 13: 651-656 [PMID: 24005814 DOI: 10.1007/s11892-013-0407-7]

5 谢焕琴, 黄璐, 吕小平. 幽门螺杆菌感染与2型糖尿病

血管病变的关系. 临床医学 2011; 31: 27-28
6 马杰, 杨明, 韩凌, 赵燕, 徐源. 幽门螺旋杆菌感染对2型糖尿病患者踝臂指数及脉搏波传到速度的影响. 心肺血管病杂志 2014; 33: 674-677
7 Agrawal RP, Sharma R, Garg D, Pokharna R, Kochar DK, Kothari RP. Role of Helicobacter pylori in causation of diabetic gastropathies and non-gastrointestinal complications in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 140-143 [PMID: 21043350]
8 刘宾荣, 肖瑾, 陈伟, 丁新生. 幽门螺杆菌感染与脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系. 中国脑血管病杂志 2013; 10: 264-267
9 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94 [PMID: 18346651 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006]
10 Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2646-2649 [DOI: 10.1007/s10620-007-0185-7]
11 Chung GE, Heo NJ, Park MJ, Chung SJ, Kang HY, Kang SJ. Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 97-102 [PMID: 23326169 DOI: 10.3748/wjg.v19.i1.97]
12 Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis. *Endocr Res* 2014; 39: 7-12 [PMID: 23879556 DOI: 10.3109/07435800.2013.794426]
13 盛春永, 陈祥坤, 马元涛. 早期2型糖尿病肾病尿微量蛋白与幽门螺杆菌相关性研究. 中原医刊 2007; 34: 20-22
14 吕淼. 糖尿病肾病与H. pylori感染的关系研究. 医药与保健 2009; 17: 37-38
15 Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: is it a myth or fact? *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 165-169 [PMID: 21546717 DOI: 10.4103/1319-3767.80377]
16 Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6: 36-40 [PMID: 24834243]
17 Tseng CH. Diabetes, insulin use and Helicobacter pylori eradication: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 46 [PMID: 22571603 DOI: 10.1186/1471-230X-12-46]
18 Dai YN, Yu WL, Zhu HT, Ding JX, Yu CH, Li YM. Is Helicobacter pylori infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5407-5416 [PMID: 25954115 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5407]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

目前T2DM与*H. pylori*感染间相关性研究较多, 但尚存争议. 本文研究发现*H. pylori*感染与2型糖尿病并发症之间存在显著的相关性, 为防治并发症提供依据. 临床意义较大, 文章结构合理, 选题新颖.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3804

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3804-3808
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

横开口与纵开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓疗效对比

李冉, 张瑾, 徐莲

背景资料
贲门失驰缓是食管胃结合部肌间抑制性神经元变性, 造成食管蠕动减缓或消失, 食管下段括约肌松弛不全和压力增加的原发性食管功能性疾病. 目前临床治疗以机械性破坏食管下段括约肌、解除梗阻为主, 常用术式为内镜扩张术、开放式手术等, 但术后并发症较高.

李冉, 徐莲, 山东省医学科学院第三附属医院消化内科 山东省济宁市 272100

张瑾, 山东省女子监狱医院 山东省济南市 250104

作者贡献分布: 本文由李冉与徐莲完成; 张瑾校审.

通讯作者: 张瑾, 主治医师, 250104, 山东省济南市高新区世纪大道3777号, 山东省女子监狱医院.
504226866@qq.com

收稿日期: 2016-05-19
修回日期: 2016-07-28
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-18

Clinical effects of transverse entry incision *vs* longitudinal entry incision during peroral endoscopic myotomy for achalasia

Ran Li, Jin Zhang, Lian Xu

Ran Li, Lian Xu, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Shandong Province Academy of Medical Sciences, Jining 272100, Shandong Province, China

Jin Zhang, Shandong Province Women's Prison Hospital, Ji'nan 250104, Shandong Province, China

Correspondence to: Jin Zhang, Attending Physician, Shandong Province Women's Prison Hospital, 3777 High-tech Zone Century Avenue, Ji'nan 250104, Shandong Province, China. 504226866@qq.com

Received: 2016-05-19
Revised: 2016-07-28
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM
To compare the clinical effects of transverse entry incision *vs* longitudinal entry incision during peroral endoscopic myotomy for achalasia.

METHODS
Eighty-two patients with achalasia treated at our hospital from December 2012 to December 2014 were randomly divided into two groups to undergo either transverse entry incision (observation group; n = 41) or longitudinal entry incision (control group; n = 41) during peroral endoscopic myotomy for achalasia. Therapeutic effects were compared between the two groups.

RESULTS
After treatment, sphincter resting pressure and Eckardt symptom score were significantly reduced in both groups ($P < 0.05$), while the maximum width of the esophagus was significantly decreased ($P < 0.05$). Sphincter resting pressure, Eckardt symptom score, and complication rate in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), while the maximum width of the esophagus was significantly smaller than that of the control group ($P < 0.05$). Operative time, tunnel establishment time, circular muscle incision time, incision clipping time, and postoperative hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). Clinical efficacy in the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Transverse entry incision has better clinical effects than longitudinal entry incision during peroral endoscopic myotomy for achalasia.

同行评议者
黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transverse entry incision; Longitudinal entry incision; Endoscopy; Achalasia

Li R, Zhang J, Xu L. Clinical effects of transverse entry incision *vs* longitudinal entry incision during peroral endoscopic myotomy for achalasia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3804-3808 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3804.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3804

摘要

目的

探讨横开口与纵开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓的临床疗效.

方法

选取山东省医学科学院第三附属医院2012-12/2014-12诊治的贲门失驰缓患者82例, 采用随机数字表法分为两组, 观察组患者41例采用横开口内镜下肌切开治疗, 对照组患者41例采用纵开口内镜下肌切开治疗, 比较两组患者的治疗效果.

结果

治疗后, 两组括约肌静息压、Eckardt症状评分降低(P<0.05), 食管最大宽度减小(P<0.05). 观察组括约肌静息压、Eckardt症状评分、并发症发生率小于对照组(P<0.05), 食管最大宽度小于对照组(P<0.05), 手术时间、隧道建立时间、环形肌切开时间、切口夹闭用时、术后住院时间小于对照组(P<0.05), 临床疗效好于对照组(P<0.05).

结论

横开口与纵开口内镜下肌切开均可用于贲门失驰缓的临床治疗, 其中横开口内镜下肌切开治疗效果更佳.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 横开口; 纵开口; 内镜; 贲门失驰缓

核心提要: 横开口与纵开口内镜下肌切开均可用于贲门失驰缓的临床治疗, 其中横开口内镜下肌切开治疗效果更佳, 术后恢复快, 且安全性高.

李冉, 张瑾, 徐莲. 横开口与纵开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3804-3808 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3804.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3804

0 引言

贲门失驰缓是临床常见病症的一种, 是食管胃结合部肌间抑制性神经元变性, 造成食管蠕动减缓或消失, 食管下段括约肌松弛不全和压力增加的原发性食管功能性疾病. 目前临床治疗以机械性破坏食管下段括约肌、解除梗阻为主, 常用术式为内镜扩张术、开放式手术等, 但术后并发症较高[1,2]. 经口内镜下肌切开术是一种新型的微创手术, 利用内镜下隧道技术, 实施黏膜下剥离-隧道建立-切断食管下段括约肌肌纤维, 从而达到治疗疾病的目的, 效果显著, 病症缓解率可到90%以上[3,4]. 但不同的切口方式取得的治疗效果是否一致, 报道较少, 因而开展了此次研究, 将贲门失驰缓患者82例随机分为两组, 分别实施横开口与纵开口内镜下肌切开治疗, 针对治疗效果进行对比分析, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取山东省医学科学院第三附属医院2012-12/2014-12诊治的贲门失驰缓患者82例, 经胃镜检查确诊, 排除患有器质性疾病、血液性疾病、免疫性疾病、感染性疾病、精神疾病、内镜治疗相关禁忌证的患者. 此次研究已取得患者同意, 签订知情同意书, 经医院伦理委员会通过. 采用随机数字表法分为两组, 观察组41例, 男25例, 女16例, 年龄为43.9岁±7.3岁(23-61岁), 病程为5.2年±1.8年(1-12年), 术前Eckardt症状评分为7.3分±0.4分(4-10分). 对照组41例, 男27例, 女14例, 年龄为43.7岁±6.8岁(24-60岁), 病程为5.3年±1.7年(1-12年), 术前Eckardt症状评分为7.2分±0.3分(4-10分). 2组年龄、性别、病程、术前Eckardt症状评分比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 术前禁食48 h, 术前行胃镜检查, 给予食管清洗, 确保食管清洁后, 实施气管插管全麻, 给予呼吸机辅助呼吸, 明确胃食管连接处距门齿的距离, 在胃食管连接处近端约8 cm处切开, 黏膜下注射, 在食管右侧壁用Dual刀横形或纵行切开黏膜层约1.5 cm, 建立隧道, 用Dual刀、Hybrid刀、HOOK刀由上而下分离

研发前沿

经口内镜下肌切开术是一种新型的微创手术, 利用内镜下隧道技术, 实施黏膜下剥离-隧道建立-切断食管下段括约肌肌纤维, 从而达到治疗疾病的目的, 但其疗效说法不一.

相关报道
周平红研究显示, 作为一种新的微创治疗方法, POEM治疗AC短期疗效肯定, 可以迅速解除AC患者吞咽困难, 但其长期疗效及远期并发症仍有待随访观察. 翟亚奇研究显示, 横开口法POEM不仅有效显著缓解患者症状, 且更能缩短手术时间, 降低皮下气肿、气胸等气体相关并发症的发生率.

表 1 两组手术指征比较 (n = 41)

分组	手术时间(min)	隧道建立时间(min)	环形肌切开时间(min)	切口夹闭用时(min)	术后住院时间(d)
观察组	64.8±10.5	36.7±4.6	10.5±1.3	6.0±0.7	7.1±0.9
对照组	73.9±11.2	45.8±6.9	14.2±1.4	6.6±0.8	8.2±1.1
t值	4.406	5.517	7.028	4.039	4.549
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

黏膜下层, 建立1条延续到贲门小弯胃食管连接处下约3 cm的黏膜下隧道, 用三角刀由近及远切开环行肌, 切开范围为胃食管连接处近端6 cm到胃食管连接处远端2 cm, 用钛夹纵行完整封闭创面. 于治疗前后行括约肌静息压测定, 经鼻插入测压导管, 采用定点牵拉法测定。

1.2.2 评定标准: Eckardt症状评分标准[5]: 按体质量减轻、吞咽困难、胸痛、食物返流有无和程度或频率分别计作0-3分, 分为4级, 其中0级为0-1积分, 无上述症状, 1级为2-3积分, 体质量减轻不足5 kg, 吞咽固化困难, 偶有胸痛和食物返流, 2级为4-6积分, 体质量减轻5-10 kg, 吞咽半流质食物困难, 每日出现胸痛和食物返流, 3级为6积分以上, 体质量减轻10 kg以上, 吞咽流质食物困难, 每餐都有胸痛和返流. 满分12分, 分数越高, 病症越严重.

临床疗效评定标准[6]: (1)治愈. 症状评分为1分; (2)显效. 症状改善2个积分或完全消失; (3)有效. 症状改善1个积分; (4)无效. 症状无改善, 甚至加重, 积分>6个积分.

统计学处理 数据资料用SPSS16.0软件行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示和t检验, 计数资料用率(%)表示和χ^2检验, 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组手术指征比较 观察组手术时间、隧道建立时间、环形肌切开时间、切口夹闭用时、术后住院时间<对照组(P<0.05)(表1).

2.2 两组治疗前后观察指标及Eckardt症状评分比较 治疗后, 两组括约肌静息压、Eckardt症状评分降低(P<0.05), 食管最大宽度减小(P<0.05). 观察组括约肌静息压、Eckardt症状评分<对照组(P<0.05), 食管最大宽度<对照组(P<0.05)(表2).

2.3 两组临床疗效与并发症比较 观察组临床疗效(治愈36例、显效4例、有效1例)好于对照组(治愈26例、显效12例、有效3例, P<0.05). 观察组并发症发生率<对照组(4.9% *vs* 22.0%, P<0.05)(表3).

3 讨论

贲门失弛缓症是食管动力障碍性疾病, 是指吞咽后食管体部无蠕动、贲门括约肌弛缓不良的一种疾病. 主要症状有吞咽困难、反流呕吐、胸部不适或疼痛, 很多患者会出现不同程度体质量减轻[7,8]. 本病的病因尚不清楚, 有认为病毒感染、毒素、营养缺乏及局部炎症可能是本病的病因, 但在迷走神经和壁内神经丛的电镜检查中未能发现病毒颗粒, 不支持病毒感染学说. 某些患儿有家族病史, 提示发病与基因有关. 临床研究[9,10]发现, 精神顾虑可使患儿症状加重, 考虑是否由于精神刺激引起皮质神经功能障碍, 导致中枢及自主神经功能紊乱而发病. 但贲门失弛缓症的基本缺陷是神经肌肉异常, 病理所见为食管体部及食管下括约肌均有不同程度的肌肉神经丛病变存在. Auerbach丛内单核细胞浸润到整个神经节细胞为纤维组织所替代. 迷走神经有Wallerian变性, 背运动核内丧失神经细胞体. 食管平滑肌在光镜下正常, 但在电镜下表现为微丝丛表面膜脱落及细胞萎缩, 但这些变化是原发或继发还不清楚. 经组织学、超微结构及药物学研究的结果表示失弛缓症的食管已失神经支配. 病变位于脑干、迷走神经纤维、Auerbach神经丛及肌内神经纤维, 但不能澄清原发病灶在何处, 可能是有弥漫性神经退行性变或向神经毒性物质影响了从脑到肌纤维的所有神经系统.

手术治疗是贲门失弛缓症的有效方法[11,12], 但传统开放手术创伤太大, 不宜作为首选. 随着微创技术的不断开展与应用, 经口内镜下肌切开术逐渐用于贲门失弛缓症的手术治疗, 取得了较好的治疗效果[13,14], 有望成为治疗贲门失弛缓症的首选根治性治疗方案. 但经口内镜下肌切开术的要求很高, 需要操作者娴熟掌握内镜下操作技能, 还要具有独立处理出血、穿孔

创新盘点
采用横开口内镜下肌切开治疗贲门失弛缓的临床报道极少, 不同于纵切口, 从另一个角度探讨了手术疗效及安全性.

表 2　两组治疗前后观察指标及Eckardt症状评分比较 (n = 41)

分组	括约肌静息(mmHg)	食管最大宽度(cm)	Eckardt症状评分
观察组			
治疗前	26.5±1.3	6.6±0.5	7.3±0.4
治疗后	21.4±1.0	4.8±0.3	2.8±0.3
t值	5.381	6.759	19.071
P值	0.000	0.000	0.000
对照组			
治疗前	26.7±1.2	6.6±0.4	7.2±0.3
治疗后	23.8±0.9	5.6±0.5	3.4±0.4
t值	4.304	4.786	14.176
P值	0.000	0.000	0.000

两组治疗后比较, 括约肌静息压t = 4.121, P = 0.000; 食管最大宽度t = 4.667, P = 0.000; 症状评分t = 5.143, P = 0.000.

表 3　两组临床疗效与并发症比较[n = 41, n(%)]

项目	观察组	对照组	χ^2值	P值
疗效			6.613	0.037
治愈	36(87.8)	26(63.4)		
显效	4(9.8)	12(29.3)		
有效	1(2.4)	3(7.3)		
无效	0(0.0)	0(0.0)		
并发症			5.145	0.023
纵膈积气	0(0.0)	1(2.4)		
颈部皮下气肿	1(2.4)	4(9.8)		
气胸	0(0.0)	1(2.4)		
黏膜穿孔	1(2.4)	2(4.9)		
反流性食管炎	0(0.0)	1(2.4)		
总计	2(4.9)	9(22.0)		

等并发症的能力和经验. 如何开口治疗也是临床争议的热点之一[15].

本次研究的结果显示, 治疗后, 两组括约肌静息压、Eckardt症状评分降低, 食管最大宽度减小. 观察组括约肌静息压、Eckardt症状评分低于对照组, 食管最大宽度<对照组, 说明横开口与纵开口内镜下肌切开均可用于贲门失驰缓的临床治疗, 其中横开口内镜下肌切开治疗效果更佳, 改善患者病症更为明显, 能有效恢复括约肌静息压、食管最大宽度到正常水平. 观察组手术时间、隧道建立时间、环形肌切开时间、切口夹闭用时、术后住院时间少于对照组, 说明横开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓, 可明显缩短患者的治疗时间和恢复时间, 分析如下: 术中操作时, 需要不断进出隧道, 不仅要确保隧道直线性进展, 确保胃底段隧道的长度足够, 还需要通过有无阻力判断肌肉切开是否充分, 实施电凝是否会过度损伤而造成黏膜穿孔. 与纵行切口不同, 横行切口可以让开口长度达到1.5 cm, 具有一定的外张能力, 在内镜进出隧道时, 会更加容易, 开口后镜身和隧道周围边缘的空隙较大, 镜身可以扩大自由度, 便于隧道操作.

因而认为横开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓的效果更好, 这与此研究的结果一致, 观察组临床疗效好于对照组, 且观察组并发症发生率低于对照组, 说明横开口内镜下肌切开治疗贲门失驰缓是安全有效的, 不会引发过多并发症, 具有较高安全性, 分析如下: 由于镜身的重力作用, 实施横切口可以让开口外帐, 镜身和隧道边缘的空隙较大, 能让隧道和外界相通, 不断注入气体, 还可以及时排出, 能避免隧

应用要点
本文探讨了不同切口治疗贲门失驰缓的临床疗效, 对于临床, 具有较高的指导价值.

名词解释
贲门失驰缓症: 是食管动力障碍性疾病, 是指吞咽后食管体部无蠕动、贲门括约肌弛缓不良的一种疾病. 主要症状有吞咽困难、反流呕吐、胸部不适或疼痛, 很多患者会出现不同程度体质量减轻.

同行评价
本文初步探讨了横开口与纵开口经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症的效果,有一定临床意义.

道压力过高. 而纵切口的出口处黏膜会紧包内镜, 气体容易聚集, 形成隧道高压. 由于食管外层没有浆膜层, 即便没有切开纵行肌, 也会让气体基尼如纵膈和胸腔, 增加并发症风险. 但此次研究也存在一定的弊端, 样本量较少, 需要进一步扩大样本量再进行探讨.

4 参考文献

1 耿嘉蔚, 李娅琳, 郭心璋, 唐晓丹, 范红, 陈艳敏. 贲门失驰缓症患者内镜下气囊扩张压力与超声下贲门厚度关系的探讨. 中华超声影像学杂志 2011; 20: 915-916
2 Rohof WO, Boeckxstaens GE. Treatment of the patient with achalasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 389-394 [PMID: 22508324]
3 周平红, 姚礼庆, 蔡明琰, 钟芸诗, 任重, 徐美东, 陈巍峰, 秦文政, 胡健卫, 李亮, 刘靖正, 王萍, 秦新裕. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症的初探. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 63-66
4 令狐恩强, 王楠钧, 王向东, 杜红, 孟江云, 王红斌, 朱静. 渐近全层肌切开式经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症41例临床疗效分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 435-438
5 谭年娣, 肖英莲, 王锦辉, 林金坤, 彭穗, 崔毅, 陈旻湖. 高分辨食管测压下贲门失驰缓症患者食管动力学特点的相关分析. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 234-239
6 秦咏梅, 张彩凤, 刘竹娥, 罗艳丽, 王文菊. 内镜下支架置入治疗贲门失驰缓症27例. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2043-2046
7 王东, 霍继荣, 刘德良, 王学红, 欧大联. 经口内镜下肌切开术与球囊扩张治疗贲门失驰缓症的疗效比较. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 116-118
8 令狐恩强, 李惠凯, 冯秀雪. 横开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症疗效及安全性评价. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 483-486
9 周震宇, 莫剑忠. 贲门失驰缓症. 胃肠病学 2011; 16: 762-764
10 周震宇, 莫剑忠. 贲门失驰缓症的治疗. 胃肠病学 2012; 17: 56-58
11 缪林, 范志宁, 李国忠, 张发明, 张秀华, 王翔, 文卫, 蒋国斌, 熊观瀛, 吴萍.经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症的初步研究. 中国内镜杂志 2012; 18: 376-378
12 吕宾, 李蒙, 鉏莉, 张烁, 蔡利军, 孙翠萍. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症疗效分析. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 245-248
13 晋弘, 张莉莉, 郑忠青, 王涛, 赵威, 李婷, 吴兰兰, 王邦茂. 经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症术后3年疗效评估. 中华消化杂志 2015; 35: 217-220
14 钟芸诗, 李亮, 周平红, 徐美东, 任重, 朱博群, 姚礼庆. 经口内镜下肌切开术对贲门失驰缓症患者的食管动力学影响. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 668-670
15 翟亚奇, 令狐恩强, 李惠凯, 秦治初, 王向东, 杜红, 孟江云. 横开口法与纵开口法经口内镜下肌切开术治疗贲门失驰缓症的比较研究. 南方医科大学学报 2013; 33: 1399-1402

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3809

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3809-3813
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

智能染色内镜联合放大内镜对早期胃癌的诊断价值

王 磊, 时军利, 张月晓, 李炳庆

王磊, 时军利, 张月晓, 李炳庆, 承德医学院附属医院消化内科 河北省承德市 067000

王磊, 主治医师, 主要从事消化内镜下诊断及治疗.

作者贡献分布: 王磊与时军利对实验贡献等同; 王磊负责设计实验; 操作过程由王磊、时军利、张月晓及李炳庆共同完成; 李炳庆校审.

通讯作者: 李炳庆, 教授, 主任医师, 067000, 河北省承德市南营子大街36号, 承德医学院附属医院消化内科. libq68@sohu.com

收稿日期: 2016-07-23
修回日期: 2016-08-03
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-18

Value of flexible spectral imaging color enhancement combined with magnifying endoscopy in diagnosis of early gastric cancer

Lei Wang, Jun-Li Shi, Yue-Xiao Zhang, Bing-Qing Li

Lei Wang, Jun-Li Shi, Yue-Xiao Zhang, Bing-Qing Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Bing-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, 36 Nanyingzi Street, Chengde 067000, Hebei Province, China. libq68@sohu.com

Received: 2016-07-23
Revised: 2016-08-03
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To evaluate the value of flexible spectral imaging color enhancement (FICE) combined with magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer.

METHODS

Patients with suspected early gastric cancer who underwent FICE combined with magnifying endoscopy from March 2015 to December 2015 were retrospectively analyzed. The endoscopic diagnosis criteria for early gastric cancer were made according to the microstructure, microvascular and demarcation line. Finally, the accuracy of FICE combined with magnifying endoscopy for the diagnosis of early gastric cancer was assessed by comparing with pathological results.

RESULTS

Of 177 lesions that underwent FICE and magnifying endoscopy, 26 were pathologically diagnosed as low grade intraepithelial neoplasia, 12 as high grade intraepithelial neoplasia, and 139 as non-cancer lesions. The sensitivity, specificity and Youden index of FICE combined with magnifying endoscopy were 68.4%, 87.8% and 56.2% for intraepithelial neoplasia, and 75.0%, 100% and 75.0% for early gastric cancer, respectively.

CONCLUSION

FICE combined with magnifying endoscopy can improve the diagnostic accuracy for early gastric cancer.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Early gastric cancer; Flexible spectral imaging color; Endoscopy

Wang L, Shi JL, Zhang YX, Li BQ. Value of flexible spectral imaging color enhancement combined with

背景资料
早期胃癌较进展期胃癌有着较好的预后, 早期胃癌5年生存率可达到90%以上, 然而早期胃癌发现较困难, 目前电子染色内镜智能染色内镜(flexible spectral imaging color, FICE)、NBI可用于早期胃癌的筛查, 联合放大内镜后可提高内镜诊断早期胃癌的准确性.

同行评议者
姜春萌, 教授, 主任医师, 大连医科大学附属第二医院消化内科

研发前沿
近年来关于早期胃癌筛查的研究越来越多, 尤其是色素内镜、放大内镜及电子染色内镜, 尤以NBI研究居多, 但FICE诊断早期胃癌的研究较少, 且FICE的各项功能有待进一步研究.

magnifying endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3809-3813 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3809.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3809

摘要

目的

通过研究智能染色内镜(flexible spectral imaging color, FICE)联合放大内镜在早期胃癌中的诊断准确度, 探讨其临床应用价值.

方法

回顾性分析承德医学院附属医院自2015-03/2015-12行胃镜检查怀疑早期胃癌并行FICE下放大观察的内镜图片, 根据放大内镜下胃黏膜表面微结构、微血管及有无边界线, 制定早期胃癌的内镜诊断标准, 通过此标准对胃内病变做出诊断, 再与病理比较, 得出胃镜诊断早期胃癌的敏感性及特异性.

结果

共有177例图像进行了回顾性分析, 病理诊断为低级别上皮内瘤变26例, 高级别上皮内瘤变12例, 慢性炎症或萎缩性胃炎或肠上皮化生患者139例, FICE联合放大内镜诊断上皮内瘤变的敏感性为68.4%, 特异性为87.8%, Youden指数为56.2%. 诊断为早期胃癌的敏感性为75.0%, 特异性为100%, Youden指数75.0%.

结论

根据我们制定的标准, FICE联合放大内镜可提高胃镜诊断早期胃癌的准确性.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 早期胃癌; 智能染色内镜; 胃镜

核心提要: 通过智能染色内镜联合放大内镜观察胃黏膜表面微结构、微血管、边界线来制定早期胃癌诊断标准: 微结构消失+网格状微血管/网格状微血管中断/不规则微血管+可见明显边界, 根据该标准可提高内镜诊断早期胃癌的准确性.

王磊, 时军利, 张月晓, 李炳庆. 智能染色内镜联合放大内镜对早期胃癌的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3809-3813 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3809.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3809

0 引言

胃癌是消化道常见肿瘤, 在肿瘤引起死亡中居于第2位[1], 尤其进展期胃癌严重影响人民的生命及生活质量, 是最常见、致命癌症之一[2]. 胃癌的早发现及早治疗显得尤为重要, 早期胃癌手术切除后5年生存率可达到90%以上. 然而早期胃癌的检出率却较低, 多数内镜医师应用普通白光内镜对早期胃癌做出诊断较困难, 进而越来越多的方法用来提高早期胃癌的检出率, 如放大内镜、染色内镜、电子染色内镜等. 富士公司的智能染色内镜(flexible spectral imaging color, FICE)联合放大内镜检查可观察胃黏膜表面的微细结构、微血管形态及与周边黏膜的边界, 从而能够提高早期胃癌的诊断率, 本研究探讨FICE联合放大内镜对早期胃癌的诊断价值.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析承德医学院附属医院自2015-03/2015-12行胃镜检查怀疑早期胃癌并行FICE下放大观察的患者图片, 内镜采用富士公司EG590ZW.

1.2 方法 本研究共4人完成, 预先制定内镜下诊断早期胃癌与非癌的标准. 1人负责将内镜图片及病理进行整理, 然后由2个经验丰富的内镜医师进行内镜图片浏览及做出内镜诊断, 此2人对病理不知情, 诊断分为上皮内瘤变、早期胃癌(高级别上皮内瘤变)与非癌, 2人诊断不一致时以第三人判断为准, 最后由1人进行数据整理及分析.

诊断标准: 采用病理为金标准. FICE及放大内镜对早期胃癌的诊断主要基于对表面微结构、微血管及有无明确边界线的判断. 表面微结构分型为: (1)结构规则: 腺管结构均匀一致; (2)结构不规则: 腺管结构分布不均、长短不一、形态各异、排列紊乱; (3)结构消失: 未见腺管结构. 微血管分型为: (1)未见微血管; (2)网格状微血管: 微血管呈现网格状; (3)网格状微血管中断: 在2型微血管基础上出现微血管不连续; (4)不规则微血管: 微血管形态各异、长短不一、粗细不均、分布不均、排列紊乱; (5)规则微血管: 微血管形态、大小、粗细均匀. 边界: (1)可见明显边界; (2)未见明显边界. 诊断为上皮内瘤变标准: 结构不规则/结构消失+网格状微血管/网格状微血管中断/不

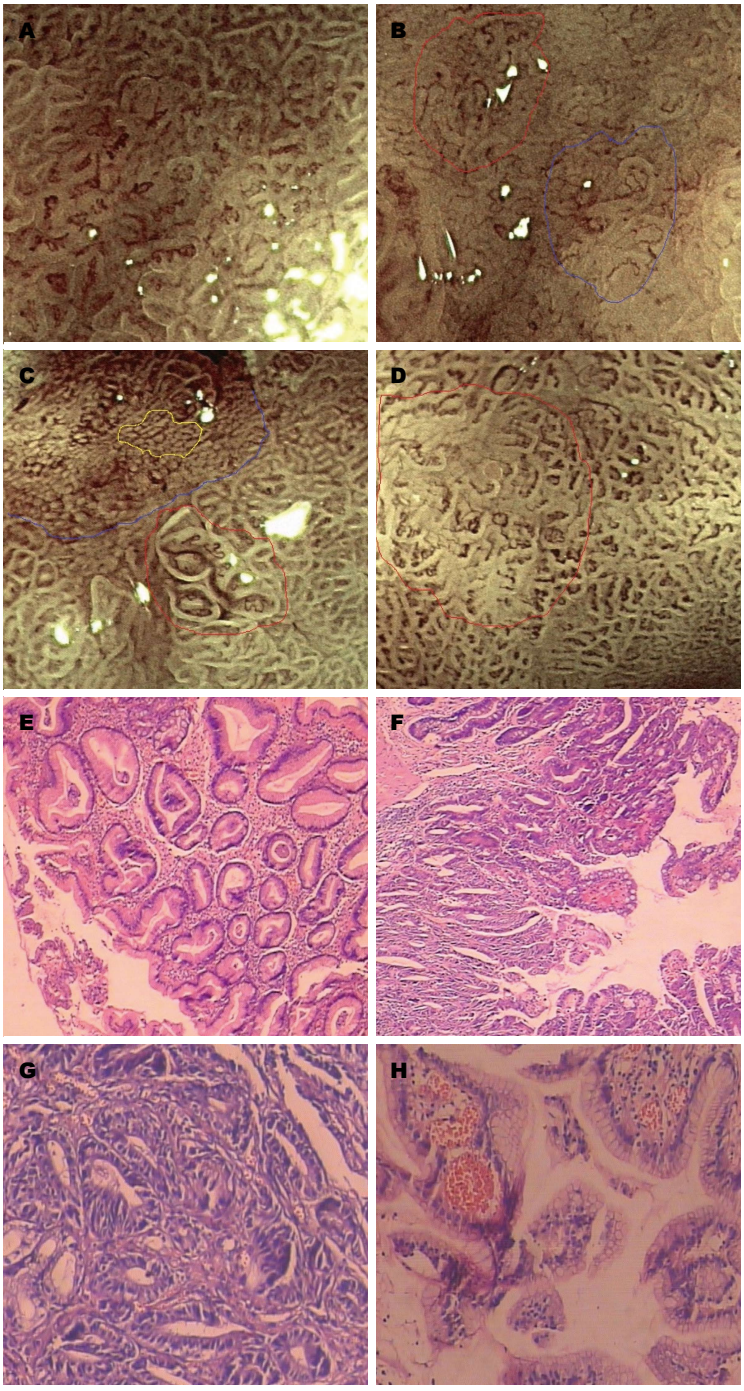


图 1　FICE放大内镜及病理. A: 表面结构规则, 微血管不规则, 未见明显边界线; B: 红色区域内表面结构消失, 微血管不规则, 蓝色区域内表面结构不规则, 微血管不规则; C: 红色区域内表面结构不规则, 微血管不规则, 蓝色线条示明显边界线, 黄色区域内表面结构消失, 微血管呈网格状; D: 红色区域内表面结构不规则, 微血管不规则, 未见明显边界线. 内镜诊断A、D非癌, B、C早期胃癌. E-H为分别对应A-D内镜图片的病理, E, H(HE×100): 黏膜慢性炎; F(HE×100), G(HE×400): 高级别上皮内瘤变. FICE: 智能染色内镜.

规则微血管+可见明显边界, 其中诊断早期胃癌(高级别上皮内瘤变)标准: 结构消失+网格状微血管/网格状微血管中断/不规则微血管+可见明显边界(图1).

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 两人的内镜诊断进行一致性检验(Kappa检验), 计算FICE联合放大内镜诊断上皮内瘤变及诊断早期胃癌的敏感性、特异性, Youden指数.

2 结果

2.1 一般情况 共有177例图像进行了回顾性分

相关报道
已有文章报道了FICE对于早期胃癌的观察优于白光观察, 其联合放大内镜后也优于靛胭脂染色. 也有学者通过FICE联合放大内镜观察胃黏膜腺管开口及微血管而制定了早期胃癌的内镜诊断标准.

创新盘点
本研究通过FICE联合放大内镜观察胃黏膜, 而制定了内镜诊断上皮内瘤变、早期胃癌、非癌的标准, 大大提高了内镜诊断早期胃癌的准确性, 值得深入研究.

表 1 FICE联合放大内镜诊断早期胃癌与病理比较

诊断方法	病理诊断为上皮内瘤变		病理诊断为非癌	总数
	低级别上皮内瘤变	高级别上皮内瘤变		
内镜诊断为低级别上皮内瘤变	16	1	17	34
内镜诊断早期胃癌	0	9	0	9
内镜诊断为非癌	10	2	122	134
总数	26	12	139	177

FICE: 智能染色内镜.

析, 病理诊断低级别上皮内瘤变26例, 高级别上皮内瘤变12例, 慢性炎症或萎缩性胃炎或肠上皮化生139例. 2人均诊断为上皮内瘤变42例, 均诊断为非癌133例, 其中有2例1人诊断为上皮内瘤变, 另1人诊断为非癌, 2人内镜诊断一致性较高, Kappa值为0.969.

2.2 病理比较 FICE联合放大内镜诊断早期胃癌及病理结果如表1, FICE联合放大内镜对上皮内瘤变诊断敏感性为68.4%, 特异性为87.8%, Youden指数为56.2%. 诊断为早期胃癌(高级别上皮内瘤变)的敏感性为75.0%, 特异性为100%, Youden指数75.0%.

3 讨论

本回顾性分析探讨了FICE联合放大内镜对早期胃癌的诊断价值, 结果显示FICE联合放大内镜对胃上皮内瘤变的诊断特异性较高, 但敏感性不高, 而对胃高级别上皮内瘤变的诊断敏感性及特异性均较高, 提示了FICE联合放大内镜对早期胃癌有很高的诊断价值.

内镜对早期胃癌的判断方法多种多样, 主要有白光下观察、色素内镜、电子染色内镜、放大内镜等等. 白光诊断早期胃癌的敏感性最低, 靛胭脂染色及AIM染色均高于白光观察[3,4], FICE对于早期胃癌的诊断也优于白光观察[5], 同时FICE下放大观察对于早期胃癌诊断的敏感性又高于靛胭脂及靛胭脂染色下放大观察[6]. 而放大内镜主要观察腺管开口、微血管等情况, Sakaki等[7]将胃表面微结构分为以下4类: (1)点状; (2)短线状; (3)条纹状; (4)网状. Nakayoshi等[8]将微血管分为4型: Ⅰ型: 未见黏膜微血管; Ⅱ型: 海星状; Ⅲ型: 细网状或螺旋状; Ⅳ型: 不规则或粗大新生血管, Ⅲ型、Ⅳ型微血管出现在癌中. 此外黄永辉等[9]将胃小凹形态分为5型, Zhang等[10]通过共聚焦显微内镜的观察将胃小凹分为7型, 关于微血管、表面微结构的分类多种多样. Yao[11,12]等应用NBI联合放大内镜观察早期胃癌, 将早期胃癌的内镜下表现描述为两类: (1)不规则表面结构, 同时存在边界线; (2)不规则微血管形态, 同时存在边界线. 郑洪伟等[13]也通过该标准证实了NBI联合放大内镜可提高早期胃癌诊断率. 同时FICE可以达到与NBI一样的效果[14]. 而本研究中描述了FICE放大观察下胃黏膜表面微形态, 包括表面微结构、微血管及边界线,较以上研究中的分类更为简单, 并将三者综合起来判断胃内病变的性质, 其中结构消失+网格状微血管/网格状微血管中断/不规则微血管+可见明显边界诊断为高级别上皮内瘤变, 敏感性为75.0%, 特异性为100%. 提高了胃镜诊断早期胃癌的诊断率.

FICE联合放大内镜可提高内镜诊断早期胃癌的准确率, 尤其特异性达到100%. 但仍存在误诊, 有两例患者内镜诊断为非癌, 而病理提示高级别上皮内瘤变, 这2例中1例未见明显边界线, 1例未见微血管形态, 从而内镜判断为非癌. 也有文章报道了早期胃癌未见微血管[15]. 本研究中有1例患者内镜诊断为低级别上皮内瘤变, 而病理提示高级别上皮内瘤变, 这例中内镜观察表面结构为不规则, 从而内镜判断为低级别上皮内瘤变. 胃黏膜上皮发生癌变会导致表面结构的变化, 由规则到不规则再到消失, 尤其是进展期癌必然会破坏表面结构, 但进展期肿瘤周边可能表现为低级别或者高级别上皮内瘤变, 当然也会出现炎症性改变, 炎症本身对胃黏膜表面形态有一定的影响, 从而导致无法判断出癌变的边界. 同样当胃黏膜发生病变时会对腺管开口基底部及开口周边上皮下毛细血管网形成影响, 改变其走形, 使其粗细紊乱或中断. 正因为此类原因, 无论是表面结

应用要点
本研究制定了FICE联合放大内镜诊断早期胃癌的标准, 该标准简单、明了, 易于记忆, 且在临床中操作简单, 同时也可联合色素内镜等方法进一步提高内镜诊断早期胃癌的准确性.

构、微血管还是边界线单独判断胃黏膜病变的性质准确性均较差, 而将其联合起来可提高内镜判断早期胃癌的准确性, 也正因为此类原因导致了FICE联合放大内镜对早期胃癌诊断的敏感性没有达到100%, 导致了内镜诊断上皮内瘤变的准确性较差, 尤其是低级别上皮内瘤变. 同时还有另外1个原因导致了FICE联合放大内镜诊断早期胃癌敏感性的下降, 这个原因可能是人为判断失误, 不同内镜学家对表面微结构及微血管形态判断不一致, 这可能导致诊断早期胃癌的敏感性及特异性下降, 有学者基于FICE联合放大内镜的观察制定了1个电脑程序来判断早期胃癌, 敏感性达到了84.8%[16], 这个方法可对表面微结构及微血管的判断达到一致.

总之, FICE联合放大内镜可提高内镜诊断早期胃癌的准确性, 有很高的临床应用价值.

志谢: 感谢承德医学院附属医院消化内镜室尹春英护士长等护士对本研究中图片的整理、统计的大力支持.

4 参考文献

1 Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5 Suppl 1: 5-11 [PMID: 12772880 DOI: 10.1007/s10120-002-0203-6]

2 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504 [PMID: 9167458 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2]

3 Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, Kawano S, Inoue M, Tsuzuki T, Tanioka D, Hori K, Yamamoto K. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Dig Endosc* 2009; 21: 14-19 [PMID: 19691795 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2008.00824.x]

4 Kono Y, Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Kawano S, Yamasaki Y, Takemoto K, Miyake T, Fujiki S, Yamamoto K. Chromoendoscopy of gastric adenoma using an acetic acid indigocarmine mixture. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5092-5097 [PMID: 24803824 DOI: 10.3748/wjg.v20.i17.5092]

5 Osawa H, Yamamoto H, Miura Y, Yoshizawa M, Sunada K, Satoh K, Sugano K. Diagnosis of extent of early gastric cancer using flexible spectral imaging color enhancement. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 356-361 [PMID: 22912909 DOI: 10.4253/wjge.v4.i8.356]

6 余世界, 沈磊, 罗和生, 沈志祥, 于皆平. 能染色内镜对早期胃癌的诊断价值探讨. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 502-505

7 Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y, Kawamura S, Takemoto T. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy* 1978; 10: 269-274 [PMID: 738222 DOI: 10.1055/s-0028-1098307]

8 Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, Kaise M, Ikegami M, Sasaki H. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36: 1080-1084 [PMID: 15578298 DOI: 10.1055/s-2004-825961]

9 黄永辉, 周丽雅, 林三仁, 金珠, 刘建军, 丁士刚, 夏志伟, 段丽萍, 常红. 放大内镜下胃小凹形态学分类及其临床病理意义. 中国内镜杂志 2004; 10: 14-16

10 Zhang JN, Li YQ, Zhao YA, Yu T, Zhang JP, Guo YT, Liu H. Classification of gastric pit patterns by confocal endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 843-853 [PMID: 18440377 DOI: 10.1016/j.gie.2008.01.036]

11 Yao K, Iwashita A, Tanabe H, Nagahama T, Matsui T, Ueki T, Sou S, Kikuchi Y, Yorioka M. Novel zoom endoscopy technique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 869-878 [PMID: 17544872]

12 Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009; 41: 462-467 [PMID: 19418401 DOI: 10.1055/s-0029-1214594]

13 郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 刘华, 鞠辉, 刘希双. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3917-3922

14 Yoshida N, Naito Y, Kugai M, Inoue K, Uchiyama K, Takagi T, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Kokura S, Yagi N, Morimoto Y, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J Gastroenterol* 2011; 46: 65-72 [PMID: 21061025 DOI: 10.1007/s00535-010-0339-9]

15 Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, Chiba T, Ohtsu A. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 477-484 [PMID: 20189506 DOI: 10.1016/j.gie.2009.10.036]

16 Miyaki R, Yoshida S, Tanaka S, Kominami Y, Sanomura Y, Matsuo T, Oka S, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Yoshihara M, Chayama K. Quantitative identification of mucosal gastric cancer under magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 841-847 [PMID: 23424994 DOI: 10.1111/jgh.12149]

名词解释

高级别上皮内瘤变: 包括重度不典型增生及原位癌; 低级别上皮内瘤变: 包括轻度及中度不典型增生; 早期胃癌: 指肿瘤仅侵及黏膜层及黏膜下层, 无论有无淋巴结转移.

同行评价

本文采用较新的内镜FICE+放大技术, 观察了对早期胃癌及癌前病变的诊断敏感性及特异性, 并提出了自己的标准, 研究内容较新, 方法可靠, 具有临床意义.

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3814

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3814-3819
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

慢性胃炎炎症程度及活动度影响因素探讨

张 燕, 许倩倩, 朱婷婷, 窦迎春, 李 青, 孟欣颖, 周长宏

背景资料
慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是指多种病因引起的胃黏膜慢性炎症. 近年来, CG在日常门诊中占有较高的发病率, 其症状多不典型, 慢性病程, 易反复发作, 严重影响患者的生活质量. CG的形成与多种因素有关, 但各种因素在导致胃黏膜炎症中所起的作用程度目前尚不明确, 找出主要危险因素, 对以后日常工作中开展防治工作具有重要意义.

张燕, 许倩倩, 朱婷婷, 窦迎春, 李青, 孟欣颖, 周长宏, 青岛大学附属青岛市市立医院东院干部保健科 山东省青岛市 266071

张燕, 住院医师, 主要从事慢性胃炎基础与临床方面研究.

作者贡献分布: 孟欣颖与周长宏负责课题设计及指导; 张燕负责课题实施、数据分析及论文写作; 许倩倩、朱婷婷、窦迎春及李青协助临床资料收集及胃镜、^{13}C尿素呼气试验检查的完成.

通讯作者: 周长宏, 主任医师, 266071, 山东省青岛市市南区东海中路5号, 青岛大学附属青岛市市立医院东院干部保健科. zchchanghong@163.com
电话: 0532-85937729

收稿日期: 2016-07-21
修回日期: 2016-08-01
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-18

Factors affecting degree and activity of inflammation in chronic gastritis

Yan Zhang, Qian-Qian Xu, Ting-Ting Zhu, Ying-Chun Dou, Qing Li, Xin-Ying Meng, Chang-Hong Zhou

Yan Zhang, Qian-Qian Xu, Ting-Ting Zhu, Ying-Chun Dou, Qing Li, Xin-Ying Meng, Chang-Hong Zhou, Department of Health Care, Qingdao Municipal Hospital (East) Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Chang-Hong Zhou, Chief Physician, Department of Health Care, the Qingdao Municipal Hospital (East) Affiliated to Qingdao University, 5 Donghai Middle Road, Shinan District, Qingdao 266071, Shandong Province, China. zchchanghong@163.com

Received: 2016-07-21
Revised: 2016-08-01
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To identify the factors affecting the degree and activity of inflammation in chronic gastritis (CG) and their effect extent, in order to guide the clinical prevention and treatment of CG.

METHODS

The self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale (SDS) and ^{13}C urea breath test were used to detect indices such as poor diet habits, smoking, drinking, anxiety, depression and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in patients who had upper gastrointestinal (GI) symptoms and were diagnosed with CG by gastroscopy. Factors affecting the degree and activity of inflammation in CG were then identified and their effect extent was analyzed.

RESULTS

Based on the degree of action, the factors that affect the degree of inflammation in CG were *H. pylori* infection, drinking, smoking, anxiety and poor diet preferences (OR = 8.732, 3.666, 2.812, 2.328, and 1.978, respectively). The factors that affect the activity of inflammation in CG were *H. pylori* infection and poor diet preferences (OR = 6.437 and 1.891, respectively).

CONCLUSION

H. pylori infection, drinking, smoking, anxiety and poor diet preferences have certain impact on degree of inflammation in CG, and poor diet preferences and *H. pylori* infection can aggravate the inflammatory activity of CG as well. Therefore, the combination of health education, psychological instruction and

同行评议者
马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

medication should be adopted in the prevention and treatment of CG.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic gastritis; *Helicobacter pylori* infection; Poor diet habits; Anxiety

Zhang Y, Xu QQ, Zhu TT, Dou YC, Li Q, Meng XY, Zhou CH. Factors affecting degree and activity of inflammation in chronic gastritis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3814-3819 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3814.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3814

摘要

目的

探讨慢性胃炎(chronic gastritis, CG)炎症程度及活动度的影响因素及其作用程度, 以便更好地指导CG的临床防治.

方法

采用调查问卷、焦虑自评量表、抑郁自评量表、^{13}C尿素呼气试验的方法对有上消化道症状并行胃镜及病理检查确诊为CG的患者进行不良饮食习惯、吸烟、饮酒、胃癌家族史、焦虑、抑郁及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染等情况的调查, 分析影响CG炎症程度及活动度的危险因素及其所起作用程度.

结果

根据作用程度大小, 影响CG炎症程度的因素有: *H. pylori*感染、饮酒、吸烟、焦虑状态及不良饮食喜好, OR值分别为8.732、3.666、2.812、2.328、1.978. 影响CG活动度的因素有: *H. pylori*感染和不良饮食喜好, OR值分别为6.437、1.891.

结论

*H. pylori*感染、饮酒、吸烟、焦虑状态及不良饮食喜好均可不同程度的影响CG的炎症程度, *H. pylori*感染及不良饮食喜好可同时影响CG的活动度, 因此CG的防治应注重健康教育、心理疏导及药物治疗相结合.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胃炎; 幽门螺杆菌感染; 不良饮食习惯; 焦虑

核心提要: 本文采用调查问卷、焦虑自评量表、抑郁自评量表、^{13}C尿素呼气试验的方法对慢性胃炎(chronic gastritis, CG)的患者进行调查, 结果显示, 依作用程度大小影响CG炎症程度的因素有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、饮酒、吸烟、焦虑状态及不良饮食喜好; 影响CG活动度的因素有*H. pylori*感染和不良饮食喜好.

张燕, 许倩倩, 朱婷婷, 窦迎春, 李青, 孟欣颖, 周长宏. 慢性胃炎炎症程度及活动度影响因素探讨. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3814-3819 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3814.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3814

0 引言

慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是指多种病因引起的胃黏膜慢性炎症. 近年来, CG在日常门诊中占有较高的发病率, 也属老年人常见慢性病, 其症状多不典型, 慢性病程, 易反复发作, 严重影响患者的生活质量. CG的发病是生物、物理、化学、及个人的易感体质等多种因素作用的结果, 随着生物-心理-社会医学模式的转变, 心理因素对CG的影响也越来越受到重视[1], 本文主要探讨不良生活方式、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染及焦虑抑郁状态对CG炎症程度及活动度的影响及其各自作用程度大小, 找出主要危险因素, 以便在日常工作中有针对地开展防治.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-06/2015-12因上消化道症状在青岛市市立医院消化科门诊及病房接受胃镜及病理组织学检查确诊为CG患者235例, 其中男性98例, 女性137例, 年龄23-89岁, 平均50.7岁±14.3岁. 纳入标准: 有腹痛、腹胀、反酸、烧心等上消化道症状且近4 wk内未服用质子泵抑制剂及抗生素者. 排除标准: (1)长期服用非甾体抗炎药者; (2)合并消化性溃疡和胃癌; (3)免疫功能异常、内分泌功能障碍、严重心血管、脑血管、肝、肾、造血系统原发性疾病及严重精神病患者; (4)其他系统或器官良性或恶性肿瘤患者; (5)妊娠期、哺乳期妇女. 本研究通过青岛市市立医院伦理委员会的审核批准, 所有纳入对象均签署知情同意书.

研发前沿
CG是常见病、多发病, 其影响因素是目前研究的重点之一. 且心理因素是目前研究的热点. 但各种因素与其炎症程度及活动度的关系的研究尚不明确, 亟需验证两者之间的关系.

相关报道
目前已经证明吸烟、饮酒、喜食辣和生冷的不良生活习惯及焦虑抑郁等不良心理因素可引起胃炎的发生. 而与CG炎症程度及活动度的关系及所起作用程度研究较少.

创新盘点

不良生活方式、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染及焦虑抑郁状态等不良心理因素在CG炎症程度中的作用程度及是否可加重CG炎症活动度目前尚未见报道. 本文明确了上述因素与炎症程度及活动度的关系, 并应用多项有序反应变量的逐步Logistic回归进一步明确所起作用程度.

1.2 方法

1.2.1 问卷调查: 设计调查问卷, 调查内容包括个人基本情况、不良饮食习惯、吸烟、饮酒、胃癌家族史等几个方面. 不良饮食习惯分为不良饮食喜好(喜食过热、粗糙及辛辣刺激性食物)及饮食是否规律(三餐是否按时进食)两方面; 吸烟是指平均每天吸烟1支以上并持续1年或以上[2]; 饮酒定义为平均每天饮酒超过30 g, 持续或累积6 mo[2].

1.2.2 焦虑抑郁状态的评定: 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估研究对象的焦虑抑郁状态[3]. SAS及SDS分别为20个项目, 1-4级评分, 以标准分50分作为焦虑抑郁症状分界值.

1.2.3 胃黏膜组织标本的收取: 胃镜下取距幽门3 cm的胃窦黏膜标本2-3块, 常规固定、包埋、切片, HE及改良Giemsa染色检测, 依据CG病理诊断标准进行诊断[4].

1.2.4 *H. pylori*感染的评定: 采用组织切片染色检查及^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT)检测有无*H. pylori*感染, 两项检查结果之一为阳性者则认为存在*H. pylori*感染, 两项检查结果均为阴性认为无*H. pylori*感染[5]. ^{13}C-UBT药盒及呼气试验测试仪(HCBT-01型)均为深圳市中核海德威生物科技有限公司生产. 检测结果判断: DOB值≥4判断为阳性, 表示存在*H. pylori*现症感染.

1.2.5 CG炎症程度及活动度分级的评定: 根据黏膜层慢性炎性细胞(单个核细胞)的密集程度和浸润深度, 炎症程度可分为轻度、中度、重度; 根据慢性炎症背景上中性粒细胞浸润程度, 活动度可分为无活动、轻度活动、中度活动、重度活动[4].

统计学处理 使用SPSS17.0软件包进行统计学分析. 计数资料均以百分数(%)表示; 单因素分析采用χ^2检验进行, 其结果有统计学意义的因素再进一步行多项有序反应变量的逐步Logistic回归, P<0.05为差异有显著性.

2 结果

2.1 一般资料 本次问卷调查结果显示: 不良饮食喜好者88例(37.4%); 进食不规律者44例(18.7%); 吸烟者47例(20.0%); 饮酒者38例(16.2%); 胃癌家族史者49例(20.9%); 伴发焦虑状态者108例(46.0%); 伴发抑郁状态者129例(54.9%); *H. pylori*阳性者154例(65.5%); CG中轻度炎症30例(12.8%)、中度90例(38.7%)、重度114例(48.5%); 无活动35例(14.9%)、轻度93例(39.6%)、中度96例(40.9%)、重度11例(4.7%).

2.2 CG炎症程度的危险因素分析

2.2.1 CG炎症程度危险因素的单因素分析: 对性别、年龄及可能影响CG炎症程度的危险因素进行χ^2检验, 结果显示, 年龄、不良饮食喜好、吸烟、饮酒、焦虑状态及*H. pylori*感染指标存在统计学意义(P<0.05), 而性别、进食不规律、胃癌家族史、抑郁状态无统计学意义(表1).

2.2.2 CG炎症程度危险因素的多因素分析: 将单因素分析筛选出的单因素纳入Logistic模型, 进行有序反应变量的Logistic逐步回归模型的拟合. 结果显示, 不良饮食喜好、吸烟、饮酒、焦虑状态、*H. pylori*感染均是胃黏膜炎症程度加重的危险因素(P<0.05). 依其所起的作用程度大小依次是*H. pylori*感染(8.732)、饮酒(3.666)、吸烟(2.812)、焦虑状态(2.3328)、不良饮食喜好(1.978)(表2).

2.2.3 CG炎症活动度危险因素分析: (1) CG炎症活动度危险因素的单因素分析, 对性别、年龄及可能影响CG炎症活动度的危险因素进行χ^2检验, 结果显示, 不良饮食喜好、吸烟、饮酒、胃癌家族史及*H. pylori*感染指标存在统计学意义(P<0.05), 而性别、年龄、饮食不规律、焦虑状态、抑郁状态无统计学意义(表3); (2) CG炎症活动度危险因素的多因素分析, 将单因素分析筛选出的单因素纳入Logistic模型, 进行有序反应变量Logistic逐步回归模型的拟合. 结果显示, 不良进食喜好和*H. pylori*感染是胃黏膜炎症活动度加重的危险因素(P<0.05), 其所起的作用程度大小分别是*H. pylori*感染(OR = 6.437)、不良饮食喜好(OR = 1.891).

3 讨论

CG胃黏膜损伤程度主要与中性粒细胞浸润程度相关, 因其释放的蛋白酶类引起组织损伤[6]. 有研究[7]显示, 吸烟、饮酒、喜食辣和生冷的不良生活习惯及焦虑抑郁等不良心理因素可引起胃炎的发生. 但其在CG炎症程度中的作用程度及是否可加重CG炎症活动度目前尚未

表 1　慢性胃炎炎症程度危险因素的单因素分析

分组	慢性胃炎炎症活动度			χ^2值	*P*值
	轻度	中度	重度		
年龄					
<60岁	15	62	84	6.185	0.045
≥60岁	15	29	30		
性别					
男性	12	37	49	0.153	0.926
女性	18	54	65		
不良饮食喜好					
有	5	31	52	9.221	0.010
无	25	60	62		
饮食不规律					
有	4	14	26	2.489	0.228
无	26	77	88		
吸烟					
有	0	12	35	18.300	0.000
无	30	79	79		
饮酒					
有	1	6	31	20.022	0.000
无	29	83	85		
胃癌家族史					
是	2	23	24	4.739	0.094
否	28	68	90		
焦虑状态					
是	7	39	62	7.796	0.007
否	23	52	52		
抑郁状态					
是	13	50	66	2.034	0.362
否	17	41	48		
*H. pylori*感染					
阳性	5	49	100	62.061	0.000
阴性	25	42	14		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 2　慢性胃炎炎症程度危险因素的多因素分析

Wald	β	SE		*P*值	OR	95%CI
不良饮食喜好	0.682	0.299	5.191	0.023	1.978	1.100-3.557
吸烟	1.034	0.428	5.822	0.016	2.812	1.214-6.508
饮酒	1.299	0.511	6.448	0.011	3.666	1.344-9.984
*H. pylori*感染	2.167	0.324	44.875	0.000	8.732	4.632-16.478
焦虑状态	0.845	0.291	8.445	0.004	2.328	1.317-4.112

H. pylori: 幽门螺杆菌.

见报道.

本研究发现, *H. pylori*感染既可以加重CG炎症程度, 又可以加重CG的炎症活动度, 对胃黏膜炎症的影响作用最大. *H. pylori*可产生尿素酶、黏蛋白酶等多种酶, 可直接损伤胃黏膜上皮细胞; 其产生的内毒素能刺激胃黏膜上皮

应用要点

研究不良生活方式、*H. pylori*感染及焦虑抑郁状态对CG炎症程度及活动度的影响及其各自作用程度大小, 找出主要危险因素, 以便在日常工作中有针对地开展防治.

名词解释
中性粒细胞激活蛋白: 是*H. pylori*的一种重要毒力因子, 是由*napA*基因编码, 分子量150 kDa, 是由4螺旋结构单体构成的十二聚体蛋白, 对中性粒细胞、单核细胞有趋化作用, 并可诱导中性粒细胞NADPH氧化酶激活, 产生活性氧中间产物, 引起黏膜炎症和组织损伤.

表 3　慢性胃炎炎症活动度危险因素的单因素分析

分组	慢性胃炎炎症活动度				χ^2值	*P*值
	无	轻度	中度	重度		
年龄						
<60岁	22	64	67	8	0.674	0.879
≥60岁	13	29	29	3		
性别						
男性	13	38	39	8	4.727	0.193
女性	22	55	57	3		
不良饮食喜好						
有	6	34	42	6	9.877	0.020
无	29	59	54	5		
饮食不规律						
有	3	19	20	2	3.294	0.348
无	32	74	76	9		
吸烟						
有	4	14	24	5	8.389	0.039
无	31	79	72	6		
饮酒						
有	3	12	17	6	11.155	0.011
无	32	81	79	5		
胃癌家族史						
是	5	29	14	1	10.036	0.018
否	30	64	82	10		
焦虑状态						
是	13	42	49	4	2.525	0.471
否	22	51	47	7		
抑郁状态						
是	17	56	52	4	3.179	0.365
否	18	37	44	7		
*H. pylori*感染						
阳性	11	50	83	10	47.910	0.000
阴性	24	43	13	1		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

细胞、巨噬细胞产生大量炎症趋化因子, 引起胃黏膜中淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞浸润. 并且*H. pylori*还可通过产生中性粒细胞激活蛋白直接激活中性粒细胞反应, 诱导大量的炎性细胞聚集感染部位, 造成胃黏膜炎症反应[8]. 以往研究认为*H. pylori*感染是慢性活动性胃炎的主要病因, 本研究发现*H. pylori*仍是加重炎症活动性的主要因素, 与以往研究相一致. 另外, 不良饮食习惯对CG炎症程度及活动度同样都有影响. 粗糙、过热、辛辣刺激性食物可直接刺激胃黏膜, 引起胃黏膜上皮细胞损伤, 加重炎症细胞的浸润.

有研究[9]报道吸烟、饮酒可能是导致胃癌的独立危险因素, 本研究发现饮酒和吸烟均可加重CG的炎症程度, 但两者所起的作用程度并不相同, 主要可能与两者的致病机制有关: 乙醇对胃黏膜有强腐蚀性, 可直接破坏表面黏液层和黏液细胞. 长期饮酒可使胃黏膜中的NO和一氧化氮合酶减少, 从而削弱胃黏膜防御因子的保护作用[10]; 吸烟对胃黏膜损害并非直接作用, 其主要是因为烟草中的尼古丁刺激胃黏膜下血管收缩和痉挛, 导致胃黏膜缺血缺氧, 引起幽门括约肌功能紊乱, 造成胆汁返流, 从而破坏黏膜屏障[11].

近年来, 心理因素对CG的影响受到重视. 王伯军等[12]报道焦虑抑郁评分与消化道症状

积分成正相关. 但焦虑抑郁状态与CG炎症程度的关系尚未见报道. 本研究发现焦虑状态可明显加重CG炎症程度. 研究认为中枢神经系统和消化系统之间通过神经和体液发生着广泛的联系[13], 情绪障碍患者血中内皮素、糖皮质激素、去甲肾上腺素等增加, 这些激素会引起胃血供障碍, 导致胃黏膜保护屏障减弱和胃黏膜修复功能减退[14]. 长期焦虑状态可激动交感神经, 释放去甲肾上腺素, 激动α_1受体, 收缩血管, 引起胃黏膜缺血, 胃蠕动减慢, 刺激G细胞分泌胃酸, 从而引起胃黏膜的损害[15], 因此对伴发抑郁状态的CG患者在予以治疗的同时应积极的心理疏导, 必要时予以抗焦虑药物治疗.

本研究发现吸烟、饮酒、胃癌家族史、焦虑抑郁状态因素虽可加重慢性炎症程度, 但对慢性炎症的活动度无影响作用. 且抑郁状态及胃癌家族史与炎症程度及活动度均无相关性. 可能是因为抑郁状态患者主要是体液中多巴胺、去甲肾上腺素等激素发生了变化[16]. 在CG的发病中*H. pylori*感染、物理、化学等环境因素还是起主要作用的, 而遗传基因自身体质所起的作用有待于进一步研究.

综上, 本研究发现*H. pylori*感染、吸烟、饮酒、焦虑状态、不良饮食喜好可加重CG炎症程度和/或炎症活动度. 因此为减轻胃黏膜损伤程度, 积极治疗*H. pylori*感染是首要的, 同时应注意做到教育患者改变不良的生活方式, 戒烟, 限酒, 少吃粗糙、辛辣刺激食物, 对伴有焦虑状态的患者应积极的心理疏导, 必要时予以抗焦虑药物治疗.

4 参考文献

1 Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 128-132 [PMID: 23073472 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.016]

2 桂希刚. 健康体检人群上消化道疾病影响因素分析. 第三军医大学学报 2013; 35: 582-584

3 汪向冬, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版). 中国心理卫生杂志 1999: 83-86

4 房静远, 刘文忠, 李兆申, 杜亦奇, 纪小龙, 戈之铮, 李延青, 姒健敏, 吕农华, 吴开春, 陈萦晅, 萧树东. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 5-16

5 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志 2012; 10: 655-661

6 Pham CT. Neutrophil serine proteases: specific regulators of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 541-550 [PMID: 16799473 DOI: 10.1038/nri1841]

7 Ddine LC, Ddine CC, Rodrigues CC, Kirsten VR, Colpo E. Factors associated with chronic gastritis in patients with presence and absence of Helicobacter pylori. *Arq Bras Cir Dig* 2012; 25: 96-100 [PMID: 23381751]

8 Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci* (Lond) 2006; 110: 305-314 [PMID: 16464172 DOI: 10.1042/CS20050232]

9 Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2287-2297 [PMID: 20699372 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0362]

10 张雅博, 阮研硕, 赵晓红, 刘畅. 乙醇性胃粘膜损伤及其保护作用的研究进展. 食品安全质量检测学报 2013; 4: 1239-1245

11 魏伟, 邹宇华. 慢性胃炎危险因素的病例对照研究. 现代预防医学 2010; 37: 115-116

12 王伯军, 丁勇, 马微波, 季林根. 胃肠专科门诊病人情绪障碍的研究. 中国医师进修杂志 2006; 29: 34-36

13 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599 [PMID: 22314561]

14 陈玉龙. 慢性胃炎与功能性消化不良诊治的心身医学观. 中华消化杂志 2015; 35: 577-579

15 喻东山. 广泛性焦虑症的共患疾病. 临床精神医学杂志 2012; 22: 205-206

16 Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012; 379: 1045-1055 [PMID: 22189047 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8]

同行评价

该项研究以临床常见的CG为研究对象, 研究内容非常实际, 设计合理, 为临床诊治CG提供了充足的有意义的信息. 研究立题新颖, 并符合伦理学要求.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3820

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3820-3824
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

对比笑气清醒镇静镇痛技术与丙泊酚静脉麻醉用于胃镜检查安全性及有效性分析

麻睿骏, 叶秋玉, 章玲宾

背景资料
无痛胃镜检查需求越来越大, 丙泊酚静脉麻醉技术对心肺功能有明显抑制作用, 笑气清醒镇静镇痛技术具有操作简单、对专业要求低、镇静镇痛效果好、费用低等优点, 逐渐应用于无痛胃镜检查.

麻睿骏, 叶秋玉, 章玲宾, 丽水市人民医院麻醉科 浙江省丽水市 323000

麻睿骏, 主治麻醉医师, 主要从事麻醉方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由麻睿骏设计; 研究过程及数据分析由麻睿骏、叶秋玉及章玲宾共同实施完成; 本论文写作由麻睿骏完成.

通讯作者: 麻睿骏, 主治麻醉医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 浙江省丽水市人民医院麻醉科.
2872737247@qq.com
电话: 0578-2780016

收稿日期: 2016-07-11
修回日期: 2016-08-04
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-18

Safety and effectiveness of sedation analgesia with nitrous oxide *vs* intravenous anesthesia with propofol in gastroscopy

Rui-Jun Ma, Qiu-Yu Ye, Ling-Bin Zhang

Rui-Jun Ma, Qiu-Yu Ye, Ling-Bin Zhang, Department of Anesthesia, People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rui-Jun Ma, Attending anesthesiologist, Department of Anesthesia, People's Hospital of Lishui City, No. 15 Dazhong street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. 2872737247@qq.com

Received: 2016-07-11
Revised: 2016-08-04
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To compare the safety and effectiveness of sedation analgesia with nitrous oxide and intravenous anesthesia with propofol in gastroscopic examination.

METHODS

From September 2015 to May 2016, 400 patients who would undergo painless gastroscopy, met the ASA first-level and second-level classification standard, and had good tolerance to anesthesia and surgery were included and randomly divided into either a propofol group (n = 200) or a nitrous oxide group (n = 200). The two groups underwent gastroscopy with propofol intravenous anesthesia and nitrous oxide sedation analgesia, respectively.

RESULTS

Before and after examination, the heart rate, blood pressure and pulse oxygen saturation in the propofol group were significantly higher than those during gastroscopic examination (P < 0.05), while in the nitrous oxide group, the heart rate, blood pressure and pulse oxygen saturation during examination were significantly higher than those before examination. Propofol intravenous anesthesia in gastroscopy significantly inhibited cardiopulmonary function, while nitrous oxide did not. Adverse reactions in the nitrous oxide group were mainly nausea and retching (13%), and the rates of slow heart rate, low blood pressure, and low oxygen blood syndrome

同行评议者
李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科; 王永兵, 兼职教授, 主任医师, 上海市浦东新区人民医院外一病区

were significantly lower than those in the propofol group ($P < 0.05$). The time of sedative effect was significantly longer for propofol intravenous anesthesia than nitrous oxide sedation analgesia ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nitrous oxide sedation analgesia can quickly and effectively have a sedative and analgesic effect, but does not induce deep and long-term anesthesia and therefore shortens the recovery time for patients. Although both nitrous oxide conscious sedation analgesia and intravenous propofol used in painless gastroscopic examination are safe and effective, nitrous oxide conscious sedation analgesia has better security.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nitrous oxide; Propofol; Gastroscopy; Sedation and analgesia

Ma RJ, Ye QY, Zhang LB. Safety and effectiveness of sedation analgesia with nitrous oxide *vs* intravenous anesthesia with propofol in gastroscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3820-3824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3820.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3820

摘要

目的

探讨笑气清醒镇静镇痛技术和丙泊酚静脉麻醉技术在胃镜检查中的安全性及有效性, 对比两者在胃镜检查中的镇静镇痛效果以及诊疗后的不良反应的发生率, 研究在胃镜检查中, 笑气清醒镇静镇痛技术和丙泊酚静脉麻醉技术的临床价值.

方法

选取2015-09/2016-05丽水市人民医院接收的400例要求接受无痛胃镜检查的患者作为研究对象, 入选的患者符合ASA分级标准中第一级和第二级, 患者接受麻醉以及接受手术的耐受能力较好. 随机将400例患者分为丙泊酚组200例和笑气组200例, 丙泊酚组接受胃镜检查时给予丙泊酚静脉麻醉, 笑气组采取笑气清醒镇静镇痛技术. 观察和记录患者的心率、血压和脉搏血氧饱和度, 研究分析笑气和丙泊酚的镇静镇痛麻醉效果.

结果

丙泊酚组患者在胃镜检查前和检查后的心率、血压和脉搏血氧饱和度均比胃镜检查中的含量偏高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$). 笑气组患者的心率、血压和脉搏血氧饱和度在检查中比检查前稍有增高, 且差异具有统计学意义($P<0.05$). 统计结果显示, 丙泊酚静脉麻醉在胃镜检查过程中对于患者的心肺具有显著的抑制作用, 笑气对于患者的心肺功能没有显著的抑制作用. 笑气组的不良反应以是恶心干呕为主占13%, 而心率过缓、低血压、低氧血症等症状所占的比率明显低于丙泊酚组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$). 笑气组患者的操作时间明显比丙泊酚组患者较长, 且药物的起效时间笑气组明显比丙泊酚组较长, 但差异具有统计学意义($P<0.05$). 但丙泊酚组的恢复时间以及患者的留院时间明显比笑气组的留院时间和恢复时间显著较多, 经统计结果分析, 丙泊酚静脉麻醉的镇静起效时间要比笑气清醒镇静镇痛技术的起效时间更长, 且差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

笑气清醒镇静镇痛技术能够快速有效的发挥镇静镇痛的效果, 但是不会引起患者的深度和长时间的麻醉, 能够有效地缩短患者的恢复时间. 笑气清醒镇静镇痛技术和丙泊酚静脉用于胃镜无痛检查是安全有效的, 相比于丙泊酚静脉注射镇静作用, 笑气清醒镇静镇痛技术的安全性更好.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 笑气; 丙泊酚; 胃镜检查; 镇静镇痛

核心提要: 笑气清醒镇静镇痛技术和丙泊酚静脉麻醉技术在胃镜检查中均可以有效缓解患者的疼痛, 笑气清醒镇静镇痛技术能够快速有效的发挥镇静镇痛的效果, 不会引起患者长时间的麻醉, 能够有效地缩短患者的恢复时间.

麻睿骏, 叶秋玉, 章玲宾. 对比笑气清醒镇静镇痛技术与丙泊酚静脉麻醉用于胃镜检查安全性及有效性分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3820-3824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3820.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3820

0 引言

电子胃镜检查是检测上消化道疾病并进行治疗的最有效手段, 常规的胃镜检查仍是最常见的检查方式, 但在临床诊断的过程中患者的焦虑不安的情绪易诱发机体产生恶心呕吐或心率加

研发前沿

目前研究笑气清醒镇静镇痛技术在无痛胃镜检查中的安全性和有效性. 以下问题值得进一步研究: (1)笑气清醒镇静镇痛技术目前没有统一的操作规范; (2)判断笑气清醒镇静镇痛技术在治疗过程中是否达到理想镇静镇痛状态没有评判指标; (3)影响笑气清醒镇静镇痛技术实施的因素有哪些.

相关报道

徐胜浩的研究详述了笑气化状态的诱导及笑气清醒镇静镇痛技术的作用原理和作用机制以及影响笑气清醒镇静镇痛技术的安全性和有效性的相关因素.

创新盘点

本文主要研究笑气清醒镇静镇痛技术对比于丙泊酚静脉麻醉技术的优点, 并观察和记录两组在治疗过程的不同之处, 根据两组患者在胃镜检查中的不同表现情况的数据统计, 重点突出笑气清醒镇静镇痛技术的优势.

速, 甚至诱发心血管疾病的并发症[1]. 在进行胃镜检查的过程中使用镇静麻醉类药物, 能够在一定程度上缓解患者的焦虑和不安, 减轻患者在检查过程中的痛苦, 增强患者接受麻醉以及接受手术的耐受能力, 降低患者在检查过程中的风险. 丙泊酚静脉麻醉是临床进行胃镜检查经常采用的药物, 具有抑制咽喉反射且作用时间短, 起效快的特点[2]; 但是丙泊酚静脉麻醉对呼吸循环系统有明显的抑制作用, 患者静脉注射丙泊酚后会出现血压下降、呼吸放缓、心率降低的情况, 使得麻醉风险加大. 因此, 使用丙泊酚静脉麻醉进行无痛胃镜检查未能普遍推广. 笑气是一种吸入性麻醉药, 具有镇痛镇静和抗焦虑的作用, 但具有较弱的麻醉作用[3]. 笑气清醒镇静镇痛技术是通过使患者吸入一定浓度的氧气和笑气的混合气体, 使患者镇痛镇静麻醉[4,5]. 本文研究探索笑气清醒镇静镇痛技术用于胃镜检查的临床效用, 检测使患者达到符合胃镜检测标准的理想麻醉状态下笑气的浓度, 通过对比胃镜检查过程中丙泊酚静脉麻醉的作用效果, 分析胃镜检测过程中使用笑气清醒镇静镇痛技术的安全性和有效性, 探索影响笑气清醒镇静镇痛技术的因素, 为国内实施推广无痛胃镜检查提供一定的参考价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取自201-09/2016-05丽水市人民医院接收的400例要求接受无痛胃镜检查的患者作为研究对象, 入选的患者符合ASA分级标准中第一级和第二级, 患者接受麻醉以及接受手术的耐受能力较好. 入选实验的患者症状一般表现为: 恶心呕吐甚至呕血, 腹胀且食欲不振, 腹痛和口臭等. 患者检查排除标准[6]: (1)接受胃镜检查前患有高血压或心血管类疾病的患者; (2)对笑气和丙泊酚静脉麻醉有不良反应病史的患者; (3)孕妇以及接受检查前过度紧张放弃检查的患者. 患者接受检查前均同意填写相关知情同意书. 将400例患者随机分为丙泊酚组200例和笑气组200例, 丙泊酚组接受胃镜检查时给予丙泊酚静脉麻醉, 笑气组采取笑气清醒镇静镇痛技术. 两组患者的一般资料和ASA分级, 经统计学分析可知差异无统计学意义(表1).

1.2 方法 丙泊酚组患者左侧卧位给予吸氧面罩吸入适当浓度的纯氧, 开放静脉通路, 开通多功能监护仪, 待患者适应之后由专业的麻醉师进行操作, 给予患者静脉注射丙泊酚, 同时观察患者对药物的反应, 待患者表现相对放松, 达到呼吸平稳后进行胃镜检查治疗[7]. 手术过程中根据患者对药物的反应, 随时调整静脉注射丙泊酚的剂量在1.5-2.5 mg/kg范围之内, 以维持良好的静脉麻醉效果[8]. 笑气组给予吸氧面罩吸入适当浓度的纯氧, 待患者适应之后给予适当浓度配比的笑气和纯氧的混合气体(笑气浓度约25%), 维持1 min, 同时根据患者的反应情况逐渐增加5%-10%浓度的笑气, 治疗过程中随时调整笑气吸入的浓度使得患者达到镇静镇痛的效果[9]. 在实施清醒镇静镇痛技术过程中嘱咐患者, 如果感觉手脚发麻、头晕发困以及身体虚浮等症状应告知医生, 维持笑气和纯氧的混合气体的浓度大约在35%-60%使患者保持较好的镇静催眠状态, 随后开始进行胃镜检查. 胃镜检查结束后及时给予患者吸入适当浓度的纯氧, 避免出现低氧血症[10].

1.3 检测指标 连续观察并检测丙泊酚组和笑气组患者接受胃镜检查前、检查中、检查后的心率(HR)、血压(包括舒张压DBP和收缩压SBP)、脉搏血氧饱和度(S_pO_2)[11]. 心率通过心电监护仪进行测量, 血压通过患者病床边的心电监测仪的血压计显示的数据进行测量, S_pO_2≤90%为低氧血症, S_pO_2≤85%为严重低氧血症(表2).

连续观察丙泊酚组和笑气组患者在吸入笑气后和进行胃镜检查过程中的不良反应发生的状况以及并发症的发生情况[11], 低血压(SBP<90 mmHg,)、低氧血症(S_pO_2<90%), 心率过缓(HR<60次/min)(表3).

监测并记录丙泊酚组和笑气组患者在胃镜检查过程中对麻醉镇静药物的起效时间、检查时间、恢复时间、镇静效果、留院时间、离院时间(表4)[11].

镇静麻醉效果评价指标: 镇静麻醉效果采用ramsay分级: 一级为患者焦虑、躁动不安; 二级为患者安静、配合, 定向准确. 三级为患者嗜睡, 能听从指令. 四级为患者处于睡眠状态, 对轻叩眉间或大声听觉刺激反应灵敏. 五级为患者处于睡眠状态, 对轻叩眉间或大声听觉刺激反应迟纯. 六级为患者处于深睡状态, 呼唤不醒.

统计学处理 统计学分析采用SPSS20.0统计软件进行统计学处理, 计量资料表示(样本率及构成比的比较)采用χ^2检验[12], 样本间对比采用t检验, 等级资料的对比采用非参数秩和检验, 其中P<0.05表示差异有统计学意义.

应用要点

笑气清醒镇静镇痛技术在实施过程中对患者心肺功能影响较小, 研究影响笑气清醒镇静镇痛的安全性有效性的因素, 能够进一步优化笑气清醒镇静镇痛的临床效果.

表 1 丙泊酚组和笑气组患者的临床资料对比 (n = 200)

组别	体质量(kg/m^2)	年龄(岁)	ASA分级		胃镜检查病史		
			一级	二级	无痛	常规	无
丙泊酚组	21.2 ± 1.4	42.3 ± 8.1	174	26	47	65	88
笑气组	20.3 ± 1.2	41.6 ± 11.2	165	35	48	59	93

表 2 两组患者在胃镜检查中心率、血压(收缩压和舒张压)和脉搏血氧饱和度的含量 (n = 200)

指标	丙泊酚组			笑气组		
	检查前	检查中	检查后	检查前	检查中	检查后
HR(次/min)	85.45 ± 13.52	76.40 ± 10.34	82.21 ± 12.30	80.78 ± 12.29	90.38 ± 9.79	82.78 ± 12.49
SBP(mmHg)	126.46 ± 15.28	104.12 ± 20.48	112.34 ± 18.56	114.78 ± 10.97	122.68 ± 14.56	115.41 ± 11.72
DBP(mmHg)	79.34 ± 13.16	68.46 ± 16.22	73.23 ± 14.21	76.24 ± 8.56	88.66 ± 6.19	78.36 ± 7.42
S_PO_2(%)	98.29 ± 1.39	93.15 ± 5.10	97.25 ± 1.35	98.87 ± 0.91	99.28 ± 0.93	98.91 ± 0.78

表 3 笑气组和丙泊酚组患者在胃镜检查中的表现情况 (n = 200)

组别	心率过缓	低血压	低氧血症	恶心干呕	不良反应发生率(%)
丙泊酚组	4	12	6	2	12%
笑气组	1	3	2	26	16%

表 4 胃镜检查中笑气和丙泊酚麻醉效果比较

组别	操作时间(min)	起效时间(min)	镇静效果(min)	恢复时间(min)	留院时间(min)
丙泊酚组	2.79 ± 1.19	1.02 ± 0.31	5.84 ± 0.46	8.71 ± 1.23	1.19 ± 0.31
笑气组	4.62 ± 1.36	3.18 ± 0.65	3.56 ± 0.24	1.42 ± 0.25	0.5 ± 0.24

名词解释

笑气: 笑气为一氧化二氮, 是无色微甜味且对人体组织无刺激性的气体, 具有镇静麻醉作用;

丙泊酚: 丙泊酚为烷基酚类短效静脉麻醉药, 作用机制为通过增加氯离子传导, 使GABA受体脱敏感, 从而抑制中枢神经系统产生镇静效果.

2 结果

丙泊酚组患者在胃镜检查过程中, 检查前、检查后的心率、血压和脉搏血氧饱和度均比胃镜检查中的心率、血压和脉搏血氧饱和度的含量偏高, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 统计结果显示, 丙泊酚静脉麻醉在胃镜检查过程中对于患者的心肺具有显著的抑制作用. 笑气组患者的心率、血压和脉搏血氧饱和度在检查前与检查后的差异较小, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 笑气组患者的心率、血压和脉搏血氧饱和度在检查中比检查前稍有增高, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 统计结果显示, 笑气对于患者的心肺功能没有显著的抑制作用.

笑气组的不良反应是心率过缓、低血压、低氧血症和恶心干呕, 而恶心干呕主要因为咽部刺激而引发的, 且恶心干呕占13%, 是主要的不良反应的症状, 而心率过缓、低血压、低氧血症等症状所占的比率明显低于丙泊酚组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 丙泊酚组的不良反应是心率过缓、低血压、低氧血症和恶心干呕, 恶心干呕所占的比率明显低于笑气组, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 笑气组和丙泊酚组没有出现肠穿孔相关的并发症, 且两组的不良反应发生率差异较小, 且无显著性差异(χ^2 = 0.679, P>0.05).

笑气组患者的操作时间明显比丙泊酚组患者较长, 且药物的起效时间笑气组明显比丙泊酚组较长, 但差异具有统计学意义(P<0.05). 但丙泊酚组的恢复时间以及患者的留院时间明显比笑气组的留院时间和恢复时间显著较多, 经统计结果分析, 丙泊酚静脉麻醉的镇静起效时间要比笑气清醒镇静镇痛技术的起效时间更长, 且差异具有统计学意义(P<0.05). 综上所述, 笑气的镇静镇痛效果没有丙泊酚静脉麻醉的效果好, 持续时间较短, 但丙泊酚静脉麻醉持续时间过长不利于患者的康复, 笑气的

同行评价
本文是关于笑气与丙泊酚在无痛胃镜检查中的应用对比分析, 所述内容有一定新颖性, 有一定的临床意义.

镇静镇痛效果消失的快, 更利于缩短患者的康复时间和出院时间.

3 讨论

常规胃镜检查容易使得患者咽喉部位刺痛引起恶心呕吐, 患者易对胃镜检查感到恐惧和焦虑, 进一步抗拒胃镜检查. 为了缓解患者在胃镜检查之前的恐惧和焦虑, 无痛胃镜检查技术能够增加患者耐受能力, 同时减少患者在治疗过程中的风险发生, 提高患者对于胃镜检查的满意度, 使得医生能够获得更加合适的诊疗环境[13]. 丙泊酚静脉麻醉具有良好的镇静镇痛和麻醉的效果, 为了缓解患者的不适反应以及减少并发症的发生, 丙泊酚静脉麻醉广泛应用于胃镜检查; 但是丙泊酚静脉麻醉容易使得老年人出现一些不良反应, 如低氧血症、血压降低、心率减慢甚至导致呼吸抑制, 这些不良反应与丙泊酚静脉注射的速度和含量有关[14]. 笑气是一种惰性无机气体且是镇静镇痛作用强而麻醉作用弱的镇痛麻醉药, 笑气可经过呼吸系统进行代谢, 在体内不发生转化能够快速将药物排出体外, 且笑气对呼吸循环消化系统和心肺功能的抑制作用并不明显. 鉴于上述优点, 笑气清醒镇静镇痛技术逐渐代替丙泊酚静脉麻醉而广泛应用于胃镜检查中.

本研究中经统计结果分析可知, 笑气组的心率、收缩压和舒张压以及脉搏血氧饱和度表现较平稳, 且在胃镜检查前和胃镜检查后的差异并不显著, 患者能够顺利进行胃镜检查. 在胃镜检查中, 笑气组患者的心率、血压和脉搏血氧饱和度比检查前稍有增高, 且笑气对患者的心肺功能没有显著的抑制作用. 丙泊酚组患者在胃镜检查过程中, 检查前、检查后的心率、血压和脉搏血氧饱和度均比检查中的含量偏高, 说明丙泊酚静脉麻醉在胃镜检查过程中对于患者的心肺具有显著的抑制作用. 笑气组的不良反应症状中恶心干呕占主导, 主要因为咽部刺激而引发的[15], 且心率过缓、低血压、低氧血症等症状所占的比率明显低于丙泊酚组. 笑气组患者的操作时间明显比丙泊酚组患者较长, 且药物的起效时间笑气组明显比丙泊酚组较长, 但丙泊酚组的恢复时间以及患者的留院时间明显比笑气组的留院时间和恢复时间显著较多. 综上, 笑气清醒镇静镇痛技术能够快速有效的发挥镇静镇痛的效果, 但是不会引起患者的深度和长时间的麻醉, 能够有效地缩短患者的恢复时间, 所以笑气清醒镇静镇痛技术用于胃镜无痛检查是安全有效的, 相比于丙泊酚静脉注射镇静作用, 笑气清醒镇静镇痛技术的安全性更好.

4 参考文献

1 吴高梅, 李茹华, 江丽萍. 笑气吸入和丙泊酚静脉无痛胃镜检查的效果比较. 临床护理杂志 2015; 2: 18-20
2 徐胜浩. 笑气化状态的诱导及笑气清醒镇静镇痛用于胃镜检查的临床价值研究. 广州市: 南方医科大学, 2016
3 王寰, 陈晓光, 黎君. 笑气清醒镇静对肠镜检查的有效性和安全性评价. 武警医学 2012; 23: 492-494
4 Likis FE, Andrews JC, Collins MR, Lewis RM, Seroogy JJ, Starr SA, Walden RR, McPheeters ML. Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg* 2014; 118: 153-167 [PMID: 24356165 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a7f73c]
5 何启平. 笑气清醒镇静对肠镜检查的有效性和安全性. 现代医药卫生 2015; 31: 567-569
6 成健康, 杜勇, 刘锄非. 笑气清醒镇静术在胃镜检查中的应用. 湖北医药学院学报 2011; 30: 535-536
7 赵静, 孔娟, 艾远征. 笑气清醒镇静用于无痛胃镜检查的观察与护理. 护理实践与研究 2014; 11: 40-42
8 梁庆艳. 笑气清醒镇静在胃镜检查中的应用. 医学理论与实践 2011; 24: 1294-1295
9 Wu R, Okrainec A, Penner T. Laparoscopic peritoneal dialysis catheter insertion using nitrous oxide under procedural sedation. *World J Surg* 2015; 39: 128-132 [PMID: 25189449 DOI: 10.1007/s00268-014-2761-2]
10 朱祖安, 李利, 刘诚. 笑气吸入与丙泊酚静脉麻醉用于胃镜检查的效果及安全性对比研究. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 224-226
11 Del Valle Rubido C, Solano Calvo JA, Rodríguez Miguel A, Delgado Espeja JJ, González Hinojosa J, Zapico Goñi Á. Inhalation analgesia with nitrous oxide versus other analgesic techniques in hysteroscopic polypectomy: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22: 595-600 [PMID: 25596171 DOI: 10.1016/j.jmig.2015.01.005]
12 苏连明, 艾江, 孔祥红. 笑气吸入应用于胃镜检查的临床效果观察. 中国全科医学 2012; 15: 2015-2016
13 程峰. 笑气吸入与静脉麻醉在无痛胃肠镜中的优劣性比较. 中国医药指南 2015; 12: 88-89
14 李玉梅, 杨世忠, 王建建. 笑气吸入与异丙酚静脉麻醉镇痛技术在结肠镜检查中的临床对比研究. 中国内镜杂志 2013; 19: 376-379
15 顾君娣, 王伯军, 张新军, 郑拓, 柯珠花, 隋樱. 笑气吸入在胃镜检查中的临床效果及安全性分析. 中国现代医生 2016; 54: 69-72

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3825

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3825-3830
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

TIPS术后分流道闭塞的平行分流

孙广明, 李 兴

孙广明, 李兴, 贵州医科大学附属医院介入科 贵州省贵阳市 550004

孙广明, 主要从事TIPS术后分流道功能障碍相关影响因素及防治对策方面的研究.

作者贡献分布: 病例选择、临床资料整理、数据分析及文章起草由孙广明完成; 课题设计、文章修改及审阅由李兴完成.

通讯作者: 李兴, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵州医科大学附属医院介入科. lixing111@sina.com
电话: 0851-6908282

收稿日期: 2016-06-02
修回日期: 2016-07-25
接受日期: 2016-08-07
在线出版日期: 2016-09-18

Parallel shunt for management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt occlusion

Guang-Ming Sun, Xing Li

Guang-Ming Sun, Xing Li, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xing Li, Professor, Chief Physician, Department of Interventional Radiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. lixing111@sina.com

Received: 2016-06-02
Revised: 2016-07-25
Accepted: 2016-08-07
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To evaluate the security and efficacy of parallel shunt in the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) occlusion.

METHODS

From March 2012 to October 2015, 18 cirrhotic patients who underwent TIPS revision with the creation of parallel shunt were investigated retrospectively in our institution. Parallel shunt was established due to the original shunt occlusion. The mean follow-up period was 16.7 mo ± 10.8 mo (range, 6-42 mo). Technical success and the duration of the first and second operation were recorded. Branch of hepatic vein receiving TIPS, portal pressure gradient and shunt patency were also assessed.

RESULTS

Technical success rate of parallel shunt creation was 100%. The mean duration of the second operation was 57.1 min ± 12.9 min, which was significantly shorter than that of the first operation (89.2 min ± 29.4 min, t = 4.24, P < 0.01). The mean portosystemic pressure gradient significantly decreased from 25.5 mmHg ± 7.4 mmHg (range, 16-37 mmHg) to 10.9 mmHg ± 2.4 mmHg (range, 7-16 mmHg) after the parallel shunt was created (t = 10.1, P < 0.01). Four patients developed recurrent TIPS dysfunction during the follow-up period, of whom three presented with stenosis in the portal vein and one with stenosis in the liver vein. One patient received angioplasty. Insertion of an additional stent-graft was performed in the other three patients. The shunt patency rates at 12 mo after the creation of parallel shunt was 70.1% with Fluency endoprostheses and 87.6% with Fluency

背景资料
经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)后分流道功能障碍限制了其临床应用及推广. 针对TIPS术后原分流道闭塞, 开通原分流道困难的患者, 建立平行分流通道是很有必要的.

同行评议者
龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院

研发前沿
探讨建立平行通道治疗TIPS后分流道闭塞的疗效及安全性. 平行分流肝静脉端狭窄闭塞风险大, 肝静脉端选择有待探讨.

endoprostheses and bare stent.

CONCLUSION
The creation of parallel shunt is a safe and effective approach for managing TIPS occlusion.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Parallel shunt; Portal pressure gradient

Sun GM, Li X. Parallel shunt for management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt occlusion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3825-3830 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3825.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3825

摘要

目的
探讨建立平行通道治疗经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)后分流道闭塞的疗效及安全性.

方法
回顾性分析2012-03/2015-10贵州医科大学附属医院18例TIPS术后分流道完全闭塞的肝硬化患者的临床资料, 18例患者均选择建立平行分流道, 术后定期随访6-42 mo(平均16.7 mo±10.8 mo). 记录所有患者平行分流手术技术成功率, 手术持续时间(初次分流及平行分流), 平行分流前、后门体静脉压力梯度(portal pressure gradient, PPG), 分流道通畅情况等.

结果
18例患者均成功重建平行分流道; 建立平行分流通道手术时间为57.1 min±12.9 min(建立初次分流道手术的平均持续时间为89.2 min±29.4 min, t = 4.24, P<0.01); 平行分流前PPG平均为25.5 mmHg±7.4 mmHg(范围, 16-37 mmHg), 术后为10.9 mmHg±2.4 mmHg(范围, 7-16 mmHg), 平行分流后PPG明显降低, 差异有统计学意义(t = 10.1, P<0.01); 随访阶段4例患者再次出现不同程度的分流道功能障碍, 再次分流道造影见3例患者门静脉端狭窄, 1例患者肝静脉端狭窄, 均经支架及球囊成形后平行分流道恢复通畅. 单用覆膜支架、联合运用裸支架及覆膜支架行平行TIPS后1年分流道通畅率分别为70.1%及87.6%.

结论
建立平行分流通道治疗TIPS后分流道完全闭塞是一种安全、有效的方法.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经颈静脉肝内门腔静脉分流术; 平行分流通道; 门体静脉压力梯度

核心提要: 对于国内经颈静脉肝内门体分流术术后分流道闭塞建立平行分流通道的病例国内专门报道较少, 本组病例平行分流道通畅率与国外文献报道的平行分流通畅率相当. 平行分流建立时间短(较首次建立分流道), 双支架技术用于建立平行分流道理论上可以是平行分流道保持长期通畅率. 因原分流道影响, 平行分流道建立后需注意肝静脉端通畅情况.

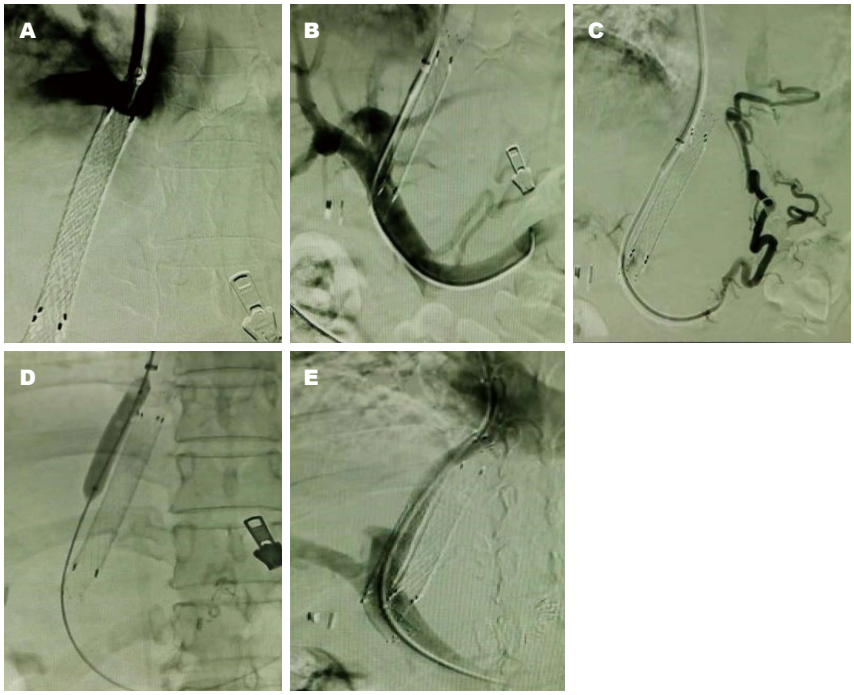
孙广明, 李兴. TIPS术后分流道闭塞的平行分流. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3825-3830 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3825.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3825

0 引言

根据最新的肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南, 经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)作为药物和(或)内镜治疗失败大出血患者的抢救治疗方法, 且提出了实施早期TIPS的概念(72 h内, 最好24 h内); 而对于本病的二级预防, TIPS作为药物、内镜治疗失败的优先选择方案[1]. 但TIPS术后分流道功能障碍却限制了其临床应用及推广. 针对TIPS术后原分流道闭塞, 开通原分流道困难的患者, 建立平行分流通道是很有必要的[2-4]. 目前建立平行分流道治疗TIPS分流道闭塞的相关研究报告较少. 本文回顾性分析贵州医科大学附属医院18例分流道闭塞并重建平行分流道患者的临床资料, 旨在评估建立平行分流道治疗TIPS分流道闭塞的疗效及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 在2012-03/2015-10贵州医科大学附属医院124例被证实存在分流道功能障碍的患者中, 其中有18例患者原分流道完全闭塞并重建分流道(具体入组及排除标准如下段所述), 将他们的临床资料进行回顾性分析. 其中男13例,



相关报道
Parvinian报告了2例因肝硬化门静脉高压并发症行平行通道的患者, PPG分别降至12 mmHg和10 mmHg.

图 1 TIPS后分流道闭塞建立平行分流道过程的造影表现. A: 原分流道造影显示分流道(肝静脉端)闭塞; B: 穿刺门静脉右支成功, 造影见曲张的胃底静脉; C: 栓塞曲张静脉; D: 球囊扩张分流道; E: 平行分流道内植入覆膜支架, 近心端延伸至肝静脉开口处, 其远端连接裸支架延伸至门静脉主干内, 并造影证实分流道通畅. TIPS: 经颈静脉肝内门腔静脉分流术.

女5例, 平均年龄50.2岁±12.1岁(范围, 31-69岁). 12例为慢性乙型病毒性肝炎肝硬化; 4例为酒精性肝硬化; 1例为慢性丙型病毒性肝炎肝硬化及1例布加氏综合症. 术前Child-Pugh肝功能分级: A级4例, B级9例, C级5例. 原分流道发生闭塞的时间为12.6 mo±13.7 mo(范围, 1-53 mo). 原分流道闭塞具体表现为食管胃底静脉曲张破裂出血(11例), 顽固性腹水(2例), 超声复查见分流道血流异常(5例). 病例入组标准: 经造影证实原分流道完全闭塞且无法经原分流道开通的TIPS术后患者. 病例排除标准: (1)严重肝功能异常并发肝性脑病、肝肾综合征或并发多器官功能衰竭患者; (2)难以逆转的凝血功能障碍; (3)存在难以控制的恶性肿瘤, 预计生存期<3 mo; (4)术中造影血管解剖位置原因难于成功平行分流患者.

1.2 方法

1.2.1 平行TIPS操作方法: 采用右侧颈内静脉入路, 首先尝试导丝配合导管开通原分流道(同时记录闭塞位置), 未成功, 考虑原分流道完全闭塞, 于是选择建立平行分流通道. 根据原分流道定位穿刺, 经肝右静脉或肝中静脉穿刺门静脉右支或左支, 穿刺门静脉成功行门静脉造影了解门静脉解剖结构, 测量后门体静脉压力梯度(portal pressure gradient, PPG), 用球囊导管扩张门体分流道, 植入相应直径覆膜支架, 并测量PPG(<12 mmHg), 分流道肝静脉端覆盖肝静脉与下腔静脉接点. 若门静脉端支架与血管壁成角过小, 同时接1枚裸支架. 术中同时栓塞曲张的食管胃底静脉(图1). 术后密切监测患者生命体征、意识状态、有无消化道出血, 穿刺部位渗血、腹痛情况等. 禁蛋白饮食1 mo, 保持大便通畅, 根据患者凝血功能及血小板情况予以抗凝、抗血小板治疗.

1.2.2 观察指标: (1)原分流道闭塞位置; (2)平行分流技术成功率及术中并发症; (3)建立分流道所需时间(初次及重建分流道); (4)所选支架种类及直径; (5)穿刺肝静脉属支位置; (6)平行分流前、后PPG变化; (7)分流道通畅情况; (8)死亡率.

1.2.3 随访方法: 随访期间注意观察患者消化道再次出血、腹水消退及并发症情况. 在术后1、3、6、12 mo及此后每6 mo或者出现临床症状时行分流道多普勒超声检查, 如果再次出现消化道出血或腹水再次增多, 且支架内血流速度<50 cm/s或者>200 cm/s, 就疑有分流道功能障碍, 即行分流道造影. 若分流道造影见狭窄程度>50%, 和/或门腔静脉压力梯度>12 mmHg,

创新盘点
平行分流肝静脉端建立，最好选择原分流道肝静脉端不同的肝静脉属支，减少肝静脉端狭窄及闭塞的风险.

表 1 患者情况、技术数据及随访结果

序号/年龄	原分流道闭塞时间(mo)	初次TIPS穿刺肝静脉属支	平行分流穿刺肝静脉属支	PPG下降指数(mmHg)[1]	随访结果
1/42	1	右	中	6	肝功能衰竭(17 mo)
2/69	12	右	中	22	未能随访(6 mo)
3/49	6	右	中	13	存活(42 mo)
4/69	18	右	中	13	曲张静脉破裂出血(13 mo)
5/53	11	中	右	17	曲张静脉破裂出血(7 mo)
6/40	2	中	右	4	存活(35 mo)
7/46	6	右	中	9	肝功能衰竭(10 mo)
8/38	8	中	中	14	存活(30 mo)
9/31	12	右	中	24	肝肾综合征(8 mo)
10/56	38	右	中	24	分流道功能障碍(6 mo)
11/41	10	中	右	20	存活(28 mo)
12/50	3	右	右	18	曲张静脉破裂出血(6 mo)
13/32	2	中	右	15	未能随访(18 mo)
14/58	12	中	右	14	死因不详(13 mo)
15/66	3	右	中	8	存活(22 mo)
16/60	24	中	右	21	存活(20 mo)
17/40	53	右	中	10	存活(20 mo)
18/63	7	右	中	10	存活(18 mo)

[1]PPG下降指数 = 术前PPG - 术后PPG. TIPS: 经颈静脉肝内门腔静脉分流术; PPG: 后门体静脉压力梯度.

则明确有分流道功能障碍, 并直接行球囊扩张或支架成形术. 随访截止至2015-10-30, 患者失访、死亡归为随访终止.

统计学处理 对观察指标采用SPSS20.0软件进行统计分析. 计量资料采用mean±SD的形式来描述, 计数资料采用百分比的形式来描述. 单用覆膜支架、联合运用裸支架及覆膜支架重建分流道后分流道通畅率的比较采用log-rank检验. 手术持续时间(初次及建立平行分流道)、术前术后PPG比较用配对t检验, 以P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 平行分流术中观察指标 原分流道闭塞均发生于支架的两端(肝静脉端16例、门静脉端2例). 平行分流技术成功率为100%. 无腹腔出血、心包填塞及穿刺部位血肿等术中并发症, 围手术期无死亡患者. 平行分流道建立平均用时为57.1 min±12.9 min, 初次建立分流道平均用时为89.2 min±29.4 min, 差异有统计学意义(t = 4.24, P<0.01). 分流前PPG为25.5 mmHg±7.4 mmHg(范围, 16-37 mmHg), 分流后为10.9 mmHg±2.4 mmHg(范围, 7-16 mmHg), 差异有统计学意义(t = 10.1, P<0.01). 初次建立分流道穿刺肝右静脉11例, 肝中静脉7例; 建立平行分流通道11例穿刺肝中静脉, 7例患者穿刺肝右静脉. 有16例患者选择与建立原分流道所用肝静脉属支不同的属支重建分流道, 2例患者(8、12号)选择同一肝静脉属支重建分流道. 其中8例患者为解决门静脉端支架与门静脉成角问题, 同时为覆盖实质及肝静脉端, 而运用Fluency支架及裸支架建立平行分流道, 其余10例患者仅单用Fluency支架建立平行分流道. 植入支架直径7-8 mm(8 mm 14例, 7 mm 4例), 其中8例在覆膜支架植入后同时于其门静脉端植入相同直径裸支架.

2.2 随访情况 18例患者平均随访时间为16.7 mo±10.8 mo(范围, 6-42 mo). 平行分流后7-14 d, 所有患者出血均停止, 腹水明显减少. 随访期间, 4例患者死亡, 死亡率22.2%, 1、7号患者死于肝功能衰竭, 9号患者死于肝肾综合征, 14号患者死因不详(表1).

2.3 平行分流道的通畅情况 在随访期间, 4例患者再次出现分流道功能障碍, 具体表现: 曲张静脉破裂出血3例(4、5、12号), 超声诊断1例(10号). 其中肝静脉端狭窄1例(12号), 通过单

表 2　平行TIPS后支架狭窄发生情况

项目	3 mo	3–6 mo	6 mo–1年	1–2年
随访患者	18	17	15	12
支架狭窄发生	0	2	3	4
支架狭窄发生(%)	0	11.67	20	33.3

TIPS: 经颈静脉肝内门腔静脉分流术.

纯球囊扩张成形后恢复了分流道通畅, 门静脉端狭窄3例(4、5、10号), 通过分流道球囊扩张并在门静脉端再次植入1枚裸支架. 2例患者失访, 近期随访中都未见分流道功能障碍表现. 单用Fluency支架与联合运用Fluency支架、裸支架重建分流道的1年内分流道通畅率分别为70.1%及87.6%(P = 0.358), 差异无统计学意义. 术后半年的累积通畅率88.2%, 术后1年累积通畅率80%, 术后2年累积通畅率66.7%. 平行TIPS术后支架狭窄发生情况详如表2.

3 讨论

TIPS术后分流道功能障碍严重影响TIPS的中远期疗效, 分流道闭塞是分流道功能障碍中一类. 目前常用处理分流道功能障碍的介入治疗方式包括血管成形术、再次支架置入及平行分流通道的建立等. 对于原分流道完全闭塞, 导丝通过原分流道困难, 建立平行分流通道是很有必要的. 同时, 有些患者建立初级分流道后PPG下降不明显, 建立平行分流通道也是很有必要的. 本研究中18例患者原分流道均完全闭塞, 尝试开通未成功, 因此行平行TIPS手术. 本文原分流道闭塞均发生于支架的两端, 以肝静脉端多见(肝静脉端16例、门静脉端2例). 考虑分流道建立后, 压力相对较高的门静脉血经分流道进入肝静脉或下腔静脉, 这种高速及异常血流易对肝静脉内皮细胞造成损伤. 这些损伤需要血管内膜的不断增生来修复, 长时间损伤修复过程可引起支架的肝静脉端狭窄或闭塞[5,6]. Clark等[7]认为TIPS分流道延伸到肝静脉及下腔静脉连接点比分流道仅终止于肝静脉具有更高的通畅率. 将分流道延伸至肝静脉与下腔静脉接口处, 可以减少高速血流对血管壁的冲刷, 从而减少可能出现的损伤、修复, 使肝静脉端保持长时间通畅. 我们建立平行分流道就运用这个经验.

门体静脉压力梯度差的大小, 反映了术后分流血流量的大小, 压差过大, 可能导致严重肝性脑病, 压差过小, 则可能影响治疗效果. 2006年, 巴西Néstor[8]医生报告了1例行平行通道的患者, 术后PPG降至9 mmHg, 患者术前临床症状明显改善. Parvinian等[9]报告了2例因肝硬化门静脉高压并发症行平行通道的患者, PPG分别降至12 mmHg和10 mmHg, 患者临床症状亦得到明显改善. 美国肝病研究学会建议将PPG降至8 mmHg以下以提高患者生存质量. 降门脉压是TIPS手术成功的关键. 本研究中入组的患者平行分流前后PPG改善明显, 差异有统计学意义(P<0.01), 且患者术后消化道出血或腹水症状明显改善.

我们研究的18例患者当中, 手术平均持续时间为57.1 min±12.9 min(初次为89.2 min±29.4 min), 差异有统计学意义(P<0.01). 手术中最耗时及最关键的一步为穿刺门静脉, 理论上术前应先行腹部增强CT评判肝静脉与门静脉位置关系, 但临床上在很多患者需急诊手术, 术前无时间完善CT, 所以为看清门静脉情况, 常先经股动脉行间接门静脉造影, 这就增加了动脉出血及形成血肿的风险. 本研究中, 由于原分流通道的建立, 术者可以原分流道为参照穿刺门静脉, 就不用行间接门静脉造影, 缩短了手术时间, 同时也减少了手术并发症.

术中根据以往经验为减少肝静脉端狭窄率发生率, 均将分流道延伸至肝静脉与门静脉接点处, 但随访期间仍有1例患者出现肝静脉端狭窄, 考虑本身肝静脉空间狭小, 加上原分流道的建立使空间更狭小, 使平行分流道肝静脉端易发生狭窄. 本研究中2例患者与原分流道选择同1属支肝静脉重建分流道, 1例患者出现肝静脉端分流道狭窄. 所以我们认为应尽量避免选择建立原分流道所选择的肝静脉作为穿刺属支; 若迫不得已选择同一肝静脉属支, 必要时可先行肝静脉成形术, 使肝静脉端有充足的空间建立分流道. 分流道建立后, 还需造影证实肝静脉端是否通畅, 必要时行球囊扩张术, 防止术后分流道再狭窄.

美国肝病研究学会[10]明确推荐使用Viatorr覆膜支架建立肝内门体分流道, 但该支架至今未进入我国市场. 李常青等[11]尝试运用双支架来模拟Viatorr支架, 取得与Viatorr支架相近似的效果. 在我们的研究中, 单用Fluency支架及覆膜支架联合裸支架建立平行分流道术

应用要点
建立平行分流通道治疗TIPS后分流道完全闭塞是一种安全、有效的方法. 覆膜支架配合裸支架建立平行分流道理论上是可以延长分流道通畅率的.

名词解释
平行分流: 以Seldinger法穿刺右颈内静脉, 在导丝引导下穿刺系统至肝静脉, 行肝静脉造影; 以原分流道门静脉端为定位, 经肝静脉在原分流道附近建立第2条分流通道.

后1年分流道通畅率分别为70.1%及87.6%(P = 0.358). 由于收集患者数量有限, 差异没有达到统计学意义, 但我们的数据显示利用双支架建立分流道的有利趋势, 本研究中, 平行分流术后半年内通畅率88.2%, 术后1年通畅率80%, 术后2年通畅率66.7%. 2006年, Helmy等[12]描述了40例TIPS术后功能不全的患者建立平行分流通道的随访过程, 平均随访期11.6 mo, 建立平行分流通道组及未建立平行分流通道组以同样的方式记录关于支架通畅率, 在6 mo、1年、2年及3年分别为60.3%、33.6%、22.4%及7%, 相对的65.1%、46.1%、18.5%及8.5%. 本研究所统计的通畅率数据高于Helmy等[12]所统计的分流道长期通畅率, 考虑: (1)本研究中患者Fluency覆膜支架在肝静脉端均延伸至肝静脉开口处, 支架覆盖肝静脉端完全, 术后发生再狭窄可能性小; (2)若穿刺路径较长, 支架长度不够, 在保证肝实质和肝静脉段释放, 采用双支架技术, 既门静脉端接裸支架顺延至门静脉主干内, 这样能保证支架在门静脉端与门静脉分支桥接, 支架与门静脉平行贴壁. 又可防止覆膜支架覆盖门脉分支, 使肝脏门静脉灌注减少[13].

本研究的局限性是多方面的: 入组患者数量少, 考虑到多普勒超声用于发现早期分流道功能障碍已经运用非常广泛, 可以在早期就发现支架狭窄. 此外, 一些研究者描述了一种结合经颈静脉穿及经肝穿的方法[14], 这些都使重建分流道患者的数量减少; 缺乏同期对照组; 平均随访时间短; 回顾性设计. 部分患者随访阶段没有直接行经分流道静脉造影评估平行分流通道通畅性能, 研究只有临床结果. 尽管有这些局限性, 但是我们的数据表明, 建立平行分流道治疗TIPS术后分流道闭塞是安全、有效的方法. 然而, 这些观察需要进一步验证.

同行评价
本文设计合理, 结果可靠, 讨论丰富, 对临床医师有很好的参考价值.

4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会中华医学会肝病学分会中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 203-219
2 Luo X, Nie L, Tsauo J, Wang Z, Tang C, Li X. Parallel shunt for the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction. *Korean J Radiol* 2013; 14: 423-429 [PMID: 23690708 DOI: 10.3348/kjr.2013.14.3.423]
3 He FL, Wang L, Yue ZD, Zhao HW, Liu FQ. Parallel transjugular intrahepatic portosystemic shunt for controlling portal hypertension complications in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11835-11839 [PMID: 25206289 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11835]
4 王磊, 刘福全, 岳振东, 赵洪伟. TIPS术后支架再狭窄或闭塞的介入治疗. 首都医科大学学报 2014; 35: 136-139
5 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013, 22: 629-633
6 李松蔚, 李迎春, 闫东, 王家平, 赵睿敏, 童玉云, 姜华, 李琳, 赵洁, 谢雯钰. Fluency覆膜支架行TIPS术后支架狭窄原因分析. 介入放射学杂志 2015; 24: 1047-1051
7 Clark TW, Agarwal R, Haskal ZJ, Stavropoulos SW. The effect of initial shunt outflow position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 147-152 [PMID: 14963180]
8 Néstor HK. Tips for controlling portal hypertension complications: efficacy, predictors of outcome and technical variations. *Radiol Bras* 2006; 39: 385-395
9 Parvinian A, Gaba RC. Parallel TIPS for treatment of refractory ascites and hepatic hydrothorax. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3052-3056 [PMID: 23625294 DOI: 10.1007/s10620-013-2688-8]
10 Boyer TD, Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 306 [PMID: 19902484 DOI: 10.1002/hep.23383]
11 李常青, 李洪璐, 郭江, 魏建, 赵冬, 蔡亮, 段又佳, 罗燕. 双支架技术在TIPS治疗中的临床应用研究. 中华肝脏病杂志 2014; 6; 51-54
12 Helmy A, Redhead DN, Stanley AJ, Hayes PC. The natural history of parallel transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts using uncovered stent: the role of host-related factors. *Liver Int* 2006; 26: 572-578 [PMID: 16762002 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01264.x]
13 蒋天鹏, 王黎洲, 李兴, 宋杰, 吴晓萍, 周石. 经颈静脉肝内门体分流术手术使用全覆膜支架. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3265-3269
14 罗泽龙, 赵剑波, 冯超, 胡朋, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 李彦豪. 全覆膜支架经颈静脉肝内门腔静脉分流术后分流道功能不全的介入处理方法. 中华放射学杂志 2015; 49: 754-757

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3831

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3831-3836
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EST术后胆道感染的发生情况及危险因素分析

周乐宝, 吴杰云

周乐宝, 吴杰云, 湖北省咸宁市中心医院消化内科 湖北省咸宁市 437100

周乐宝, 主管护士, 研究方向为消化内镜对消化道疾病的诊断、治疗.

作者贡献分布: 周乐宝与吴杰云数据分析; 周乐宝完成了写作.

通讯作者: 吴杰云, 主治医师, 437000, 湖北省咸宁市金桂路228号, 湖北省咸宁市中心医院消化内科.
zhoulebaohubei@163.com
电话: 0715-8896093

收稿日期: 2016-07-23
修回日期: 2016-08-02
接受日期: 2016-08-15
在线出版日期: 2016-09-18

Risk factors for post-endoscopic sphincterotomy biliary tract infection in patients with choledocholithiasis

Le-Bao Zhou, Jie-Yun Wu

Le-Bao Zhou, Jie-Yun Wu, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, Xianning 437100, Hubei Province, China

Correspondence to: Jie-Yun Wu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xianning Central Hospital, Jin Road 228, Xianning 437100, Hubei Province, China. zhoulebaohubei@163.com

Received: 2016-07-23
Revised: 2016-08-02
Accepted: 2016-08-15
Published online: 2016-09-18

Abstract

AIM

To identify the risk factors for post-endoscopic sphincterotomy (EST) biliary tract infection in patients with choledocholithiasis.

METHODS

From May 2012 to May 2015, 102 patients with choledocholithiasis were chosen as study subjects, and all patients were treated by EST. These patients were divided into an infection group and a control group. Pre-operative data, operative data, basic diseases and history were compared between the two groups to identify the risk factors for biliary tract infection after EST.

RESULTS

A total of 29 patients were diagnosed with biliary tract infection. Diameter of stones ≥ 25 mm (OR = 1.971, 95%CI: 0.975-3.489), biliary dilatation/stricture (OR = 2.971, 95%CI: 1.165-4.724), multiple ERCP (OR = 2.217, 95%CI: 1.019-4.876), lithotripsy (OR = 2.598, 95%CI: 1.147-4.790), operative time ≥ 60 min (OR = 2.087, 95%CI: 1.994-3.867), diabetes (OR = 2.176, 95%CI: 1.763-3.885), biliary operation (OR = 1.723, 95%CI: 1.357-3.109), ERCP history (OR = 2.089, 95%CI: 1.665-3.576) and biliary stent (OR = 2.219, 95%CI: 1.982-3.347) were risk factors for post-EST biliary tract infection. Usage of antibiotics was identified to be a protective factor for post-EST biliary tract infection (OR = 0.471, 95%CI: 0.231-0.796).

CONCLUSION

Post-EST biliary tract infection demonstrates significant relativity with multiple factors, while usage of antibiotics exerts a protective effect against the infection.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

■背景资料
内镜乳头括约肌切开取石术(endoscopic sphincterotomy, EST)是经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)的基础上发展起来的一种微创手术, 具有广泛的应用前景, 但术后并发症的发生是临床上不容忽视的问题, 其中术后胆道感染是EST术后发生率最高、最为严重的并发症之一. 而预防性应用抗生素对术后并发症的影响尚无同一结论.

■同行评议者
杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Choledocholithiasis; Endoscopic sphincterotomy; Biliary tract infection

Zhou LB, Wu JY. Risk factors for post-endoscopic sphincterotomy biliary tract infection in patients with choledocholithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3831-3836 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3831.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3831

摘要

目的

分析胆总管结石患者内镜乳头括约肌切开取石(endoscopic sphincterotomy, EST)术后胆道感染的危险因素.

方法

选取2012-05/2015-05我院收治的102例胆总管结石患者作为研究对象, 所有患者均行EST手术, 将患者是否发生术后胆道感染分为感染组及对照组, 比较两组患者的术前资料、手术资料、基础疾病及既往史, 并对胆道感染的危险因素进行Logistic多元回归分析.

结果

102例患者中29例(28.43%)出现术后胆道感染. 结石直径超过25 mm(OR = 1.971, 95%CI: 0.975-3.489)、胆管扩张/狭窄(OR = 2.971, 95%CI: 1.165-4.724)、手术期间多次应用经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)(OR = 2.217, 95%CI: 1.019-4.876)、碎石术应用(OR = 2.598, 95%CI: 1.147-4.790)、手术时间≥60 min(OR = 2.087, 95%CI: 1.994-3.867)、糖尿病(OR = 2.176, 95%CI: 1.763-3.885)、胆道手术(OR = 1.723, 95%CI: 1.357-3.109)、既往ERCP(OR = 2.089, 95%CI: 1.665-3.576)及胆管支架(OR = 2.219, 95%CI: 1.982-3.347)是胆道感染的危险因素, 预防性使用抗生素是胆道感染的保护因素(OR = 0.471, 95%CI: 0.231-0.796).

结论

EST后患者胆道感染的发生与多种因素有关, 预防性使用抗生素具有一定的保护作用.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆总管结石; 内镜乳头括约肌切开取石术; 胆道感染

核心提要: 本次研究选取102例患者作为研究对象, 29例发生术后胆道感染, 发生率为28.43%, 任何原因引起的胆道梗阻、胆汁引流不畅及胆汁淤积都是胆道感染的重要原因之一, 经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)部分操作及内镜下十二指肠乳头括约肌切开术切开十二指肠乳头会损伤Oddi括约肌的重要功能, 从而增加胆道感染的发生风险, 同时, 胆道感染发生机制主要为肠道细菌经过血行途径、经乳头口逆转途径及器械进入胆道引起感染. 结石直径超过25 mm、胆管扩张/狭窄、手术期间多次应用ERCP、碎石术应用、手术时间≥60 min、糖尿病、胆道手术、既往ERCP及胆管支架是胆道感染的危险因素.

周乐宝, 吴杰云. EST术后胆道感染的发生情况及危险因素分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3831-3836 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3831.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3831

0 引言

内镜乳头括约肌切开取石术(endoscopic sphincterotomy, EST)是在经十二指肠镜逆行胰胆管造(endoscopic retrograde biliary drainage, ERCP)的基础上发展起来的, 其手术方法为经口插入电子十二指肠镜至十二指肠乳头, 用特制的乳头切开刀将乳头括约肌切开, 达到取出胆石或蛔虫、引流胆道等目的[1,2]. EST是一种具有广泛临床应用及广阔发展前景的微创手术, 但术后并发症的发生是临床上不容忽视的问题, 其中术后胆道感染是EST术后发生率最高、最为严重的并发症之一[3]. 本次研究旨在对102例胆总管结石患者的病例资料进行分析, 研究患者EST术后胆道感染的发生情况及危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2012-05/2015-05我院收治的102例胆总管结石患者作为研究对象, 其中男性61例, 女性41例, 患者年龄21-78岁, 平均49.5岁±15.7岁.

1.1.2 病例纳入与排除标准: 纳入标准: (1)所有患者均经过ERCP等确诊为胆总管结石; (2)所

研发前沿

ERCP及EST是目前治疗胆胰疾病常用的微创治疗方法, 具有广泛的适应证, 治疗胆总管结石的疗效较为稳定, 但EST及ERCP术后感并发症的发生需要引起临床上的重视, 其中胆道感染是最常见的并发症之一. 如何有效降低术后并发症的发生率以及改善患者的临床疗效是临床上需要解决的问题.

相关报道

根据我国《消化内镜预防性使用抗生素指南》报道, 对于以下疾病患者在进行手术治疗前可以使用抗菌药物: (1)已发生胆道感染/脓毒血症; (2)肝门部肿瘤; (3)器官移植/免疫抑制患者; (4)胰腺假性囊肿的介入治疗; (5)原发性硬化性胆管炎; (6)有中、高度风险的心脏疾病患者. 目前, 临床上对预防性使用抗生素是否可以降低ERCP及EST患者术后并发症的发生率尚无明确定论.

有患者均自愿参与本次研究, 符合医学伦理学原则. 排除标准: (1)近期1 mo内有胆囊、胆道感染及胰腺炎者; (2)手术前白细胞、中性粒细胞, 血淀粉酶及体温升高者; (3)合并严重的心脑血管疾病者, 术前严重凝血功能障碍且不能就纠正者; (4)合并胆囊结石但不同意胆囊切除者; (5)病例资料不全者. 手术器材: JF-M20电子十二指肠镜; 取石网篮、碎石网篮、一次性碎石机及取石球囊等[奥林巴斯(中国)有限公司]; Ultrasound XL三腔括约肌切开刀、黄斑马导丝、鼻胆引流管、GRE导丝引导球囊扩张导管[波科国际医疗贸易(上海)有限公司].

1.2 方法

1.2.1 手术方法: 患者于ERCP造影后根据结石的大小及乳头的情况行EST, 以11-12点方向切开乳头, 如结石较大可先行碎石网篮机械碎石后再取石, 常规胆管造影明确无结石残留置入引流管行鼻胆管引流.

1.3 观察指标

1.3.1 胆道感染诊断标准: 术后反复发作的右上腹绞痛或顿痛; 寒战、高热、黄疸; 伴发有肝脓肿、肝硬化; 感染性休克及神志变化; 体温升高、脉搏加快, 剑突下压痛, 腹肌紧张; B超、CT、PCT、MRCP显示胆管扩张; 实验室检查: 白细胞计数及中性粒细胞比例上升, 肝功能检查血清转氨酶、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶及胆红素等升高. 血培养阳性[4].

将患者根据是否发生感染分为感染组及对照组, 比较两组患者的临床资料.

1.3.2 临床资料收集: (1)术前资料: 记录患者的性别、年龄等一般资料. 所有患者术前均进行体温及血压测量, 记录收缩压及舒张压. 患者术前进行常规血常规及血生化检查, 记录患者的进行血尿便3大常规, 记录患者血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALb)、总及直接胆红素(Total and direct bilirubin, TB/DB)水平及空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)等, 记录患者术前是否预防性使用抗生素; (2)手术资料: 记录患者手术过程中取出的结石个数、最大结石直径及是否合并胆囊结石等, 观察患者有无胆管扩张或狭窄. 记录患者一次取石成功率、患者是否行2次以上ERCP、是否性碎石术等, 记录患者手术时间(min); (3)基础疾病及既往史: 记录患者是否有糖尿病等基础疾病, 患者既往是否行胆道手术及ERCP(及次数)、是否置入胆管支架等.

统计学处理 采用SPSS16.0软件对文中数据进行分析, 计量资料用mean±SD表示, 采用*t*检验; 计量资料采用χ^2检验, $P<0.05$表示差异具有统计学意义, 患者发生胆道的危险因素采用Logistic多元回归分析.

2 结果

2.1 感染组及对照组患者的术前资料比较 102例患者中29例(28.43%)出现术后胆道感染. 感染组及对照组的年龄、Hb及Alb的差异具有统计学意义($P\leq0.05$), 体温、血压、TB、DB及FPG的差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 感染组及对照组患者的手术资料比较 感染组及对照组的结石数、直径、手术时间、胆囊结石、胆管扩张及狭窄、多次ERCP及碎石术使用的差异具有统计学意义($P<0.05$), 两组患者一次取石成功率的差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 感染组及对照组的基础疾病及既往史比较 两组患者糖尿病、既往行胆道手术、ERCP及胆管支架的发生率的差异具有统计学意义($P<0.05$)(表3).

2.4 EST后胆道感染的危险因素的Logistic分析 根据表4结果, 对EST术后胆道感染的危险因素进行分析: 结石直径超过25 mm、胆管扩张/狭窄、手术期间多次应用ERCP、碎石术应用、手术时间≥60 min、糖尿病、胆道手术、既往ERCP及胆管支架是胆道感染的危险因素, 预防性使用抗生素是胆道感染的保护因素.

3 讨论

EST是在ERCP及高频电息肉切除术的基础上发展起来的, 是通过十二指肠镜到达十二指肠乳头开口, 用乳头切开刀切开乳头括约肌, 使其开口扩大, 从而进行各种治疗的微创手术. ERCP及EST时目前治疗胆胰疾病常用的微创治疗方法, 具有广泛的适应证, 治疗胆总管结石的疗效较为稳定, 但EST及ERCP术后感并发症的发生需要引起临床上的重视, 其中胆道感染是最常见的并发症之一: 正常情况下胆道系统具有防御功能, 当疾病、手术及操作等破坏正常屏障功能时, 胆道系统防御能力减弱, 肠道细菌通过血行途径、经乳头口逆行及内镜器械进入胆道引起感染[5,6].

创新盘点

目前, 临床上认为多次行ERCP因为乳头已切开, 不容易感染, 但本次研究得出不同结论. 作者认为胆道感染主要是由于胆道系统的防御功能减弱, 感染性病原体侵犯胆道并生长繁殖造成的. Oddi括约肌具有控制及调节胆胰管排放及防治内容物反流的重要作用, 尽管再次行ERCP时患者的乳头已经切开, 但笔者认为侵入性操作仍然很难避免造成Oddi括约肌功能上的障碍(可能是暂时性的). 操作过程中也可能将外源性细菌带入胆道系统, 增加感染的发生风险.

应用要点

本次研究根据纳入与排除标准筛选102例行EST的患者作为研究对象，采用前瞻性的分析，在纳入患者并进入研究时并未明确那些患者会出现感染，因此可以反应当前本医院患者的感染发生率，笔者认为本文研究方法尽管可能因为感染率的问题导致感染组及对照组患者例数不相符，可能存在偏移的问题，但是更接近临床实际的情况，便于分析感染发生的危险因素及指导临床工作.

表 1 感染组及对照组的术前资料比较

组别	感染组(*n* = 29)	对照组(*n* = 73)	χ^2/t	*P*值
性别(男/女)	16/13	45/28	0.287	>0.05
年龄(岁)	39.8±12.5	67.1±9.5	8.124	<0.05
体温(℃)	36.5±0.4	36.6±0.3	1.227	>0.05
SBP(mmHg)	122.7±11.4	124.8±10.7	1.275	>0.05
DBP(mmHg)	89.1±6.5	88.7±7.2	0.885	>0.05
Hb(g/L)	109.2±4.7	99.5±3.4	5.267	<0.05
Alb(g/L)	38.9±7.5	29.8±5.8	4.988	<0.05
TB(μmol/L)	67.9±6.2	66.4±7.1	1.086	>0.05
DB(μmol/L)	40.8±5.1	41.2±5.6	0.119	>0.05
FPG(mmol/L)	7.2±0.4	6.8±0.5	3.387	<0.05

SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; Hb: 血红蛋白; Alb: 白蛋白; TB/DB: 总及直接胆红素; FPG: 空腹血糖.

表 2 感染组及对照组患者的手术资料比较

组别	感染组	对照组	t/χ^2	*P*值
结石数	3.1±1.2	1.5±0.4	4.487	<0.05
直径(mm)	24.5±7.4	14.4±5.6	4.829	<0.05
手术时间(min)	57.8±22.5	43.8±11.3	5.226	<0.05
合并胆囊结石	15(51.72)	7(9.59)	8.994	<0.05
胆管扩张/狭窄	7(24.14)	3(4.11)	7.685	<0.05
一次取石成功率	23(79.31)	64(87.67)	1.167	>0.05
2次及以上ERCP	15(51.72)	14(19.18)	5.983	<0.05
碎石术	14(48.28)	13(16.43)	6.069	<0.05
预防性使用抗生素	3(10.34)	25(34.25)	4.482	<0.05

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术.

表 3 两组患者的基础疾病及既往史比较

组别	感染组	对照组	χ^2	*P*值
糖尿病	10(34.48)	11(15.07)	5.724	<0.05
胆道手术	15(51.72)	12(16.44)	7.298	<0.05
ERCP	5(17.24)	2(2.74)	6.823	<0.05
胆管支架	5(17.24)	1(1.37)	7.443	<0.05

ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术.

本次研究选取102例患者作为研究对象，29例发生术后胆道感染，发生率为28.43%，略高于既往国内文献报道(0.35%-20.04%)[7,8]，不同地区人群的生活饮食习惯及基本状况差异，故发生率存在不同. 近年来，多项研究结果得出术后胆道感染的危险因素包括胆管引流不畅或失败、胆囊结石、检测时造影剂胆囊充盈过度、胆道内恶性肿瘤等[9]. 本次研究中，结石直径超过25 mm、胆管扩张/狭窄、手术期间多次应用ERCP、碎石术应用、手术时间≥60 min、糖尿病、胆道手术、既往ERCP及胆管支架与胆道感染的危险因素，预防性使用抗生素与胆道感染的保护因素.

对这一结果进行分析：任何原因引起的胆道梗阻、胆汁引流不畅及胆汁淤积都是胆道感染的重要原因之一[10]. Oddi括约肌具有控制

表 4 胆道感染的危险因素的Logistic分析

	β	wald值	*P*值	OR(95%CI)
年龄	1.187	0.122	0.173	1.109(0.785, 1.774)
FPG	0.291	0.079	0.135	1.154(0.884, 1.571)
多发结石	1.098	0.132	0.069	1.698(0.931, 3.186)
结石直径≥25 mm	0.176	0.112	0.046	1.971(0.975, 3.489)
胆囊结石	0.198	0.083	0.052	2.752(1.152, 4.688)
胆管扩张/狭窄	0.097	0.127	0.012	2.971(1.165, 4.724)
手术期间多次ERCP	0.174	0.102	0.049	2.217(1.019, 4.876)
碎石术	0.872	0.097	0.039	2.598(1.147, 4.790)
预防性使用抗生素	-0.974	0.072	0.035	0.471(0.231, 0.796)
手术时间≥60 min	0.885	0.098	0.045	2.087(1.994, 3.867)
糖尿病	1.194	0.225	0.049	2.176(1.763, 3.885)
胆道手术	0.798	0.034	0.038	1.723(1.357, 3.109)
既往ERCP	0.884	0.105	0.048	2.089(1.665, 3.576)
胆管支架	0.889	0.174	0.046	2.219(1.982, 3.347)

FPG: 空腹血糖; ERCP: 经内镜逆行性胰胆管造影术.

名词解释
抗菌药物的合理使用: 在有明确指征下, 选择适宜的抗菌药物, 采用适当的剂量与疗程, 达到杀灭致病微生物和/或控制感染的目的; 同时采用各种相应措施增强患者的免疫力及阻止各种不良反应的发生; 预防用药: 用于防止目前不存在, 但可能发生的某种感染的出现, 通常是指在一定的易于发生感染的情况下.

及调节胆囊及胆管排放及防止肠道内容物反流的重要作用, ERCP部分操作及EST切开十二指肠乳头会损伤Oddi括约肌的重要功能, 从而增加胆道感染的发生风险, 同时, 胆道感染发生机制主要为肠道细菌经过血行途径、经乳头口逆转途径及器械进入胆道引起感染[11,12]. 既往多次行ERCP、胆道手术及支架植入的患者常存在Oddi括约肌功能障碍, 胆道排泄功能不良导致胆汁淤积; 多次侵入性操作可能增加细菌随着仪器进入胆道的几率, 因此上述因素为胆道感染的危险因素[9]. 操作时间延长导致感染率升高可能与梗阻部位高、操作难度加大及器械反复进出胆管带入细菌有关, 同时, 操作时间延长可能导致患者术后乳头水肿, 增加胰腺炎的发生风险[13]. 胆结石数目较多、直径较大增加手术操作难度, 导致手术时间延长, 从而增加感染风险; 同时, 结石直径大压迫胆管壁, 导致胆管损伤, 屏障功能减弱. 同时, 患者的一般状态与胆道感染的发生风险具有相关性: 年龄>75岁及糖尿病均为其危险因素: 术前合并糖尿病的患者常存在免疫功能降低, 手术过程中易发生感染; 高龄患者一般情况较差, 患者术后Oddi括约肌功能恢复较慢, 故患者感染的发生风险较高.

预防性使用抗生素是在患者尚未出现感染的情况下患者接受用药, 根据我国《消化内镜预防性使用抗生素指南》[14]提到, 对于以下疾病患者在行手术治疗前可以使用抗菌药物: (1)已发生胆道感染/脓毒血症; (2)肝门部肿瘤; (3)器官移植/免疫抑制患者; (4)胰腺假性囊肿的介入治疗; (5)原发性硬化性胆管炎; (6)有中、高度风险的心脏疾病患者. 本次研究中, 患者术前无明确感染征象, 用药对象主要是血常规检查存在低ALB、低HB的患者, 血糖较高的患者, 存在心脏风险的患者, 胆道检查存在较为明显的狭窄及引流不畅的患者. 目前, 临床上对预防性使用抗生素是否可以降低ERCP及EST患者术后并发症的发生率尚无明确定论[15], 本次研究发现抗生素应用是术后胆道感染的保护因素. 既往研究[16]发现胆道感染是由肠道菌群引起. 发生胆道梗阻时, 高浓度的胆汁酸对胆道细胞具有直接毒性作用, 同时, 胆汁也是细菌的良好培养基, 细菌增殖导致感染发生, 严重时大量细菌及毒素进入肝循环及体循环引起全身感染及多器官功能障碍, 预先使用抗生素有助于预防感染的发生.

总之, EST后患者胆道感染的发生与多种因素有关, 预防性使用抗生素具有一定的保护作用.

4 参考文献

1 李兆申. 中国ERCP研究现状. 世界华人消化杂志 2000; 4: 446
2 刘晓敏, 唐建光, 苏艺群, 严丽萍. ERCP检查常见并发症处理及预防措施. 世界华人消化杂志 2002; 10:

同行评价

本文回顾了胆总管结石EST术后的感染病例, 分析了可能导致感染的因素, 如结石较大、胆总管有扩张、没有术前应用抗生素等, 结论分析较可靠, 对临床预防EST术后感染有一定意义.

1238-1239

3 Maekawa Y, Abe S, Yoshimura Y, Uchida T, Kim C, Kuroda Y, Mizumoto M, Sadahiro M, Morikane K. [Clinical characteristics of biliary tract infection and acalculous cholecystitis after cardiovascular surgery]. *Kyobu Geka* 2014; 67: 1039-143; discussion 1039-1043; discussion 1043-1046 [PMID: 25391463]

4 杨杰, 张毓青, 姚希. 胆肠吻合与经内镜十二指肠乳头切开术后胆道感染的回顾性分析. 山东医药 2012; 28: 75-77

5 Zong Z. Biliary tract infection or colonization with Elizabethkingia meningoseptica after endoscopic procedures involving the biliary tract. *Intern Med* 2015; 54: 11-15 [PMID: 25742887 DOI: 10.2169/internalmedicine,54.3034]

6 Yang J, Jin H, Gu W, Zhang X, Zhang X. Determinants of long-term complications of endoscopic sphincterotomy are infections and high risk factors of bile duct and not sphincter of Oddi dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 412-418 [PMID: 25874514 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000295]

7 杜渡, 王健, 但杰. ERCP术后相关并发症的分析与防治. 中国实用医药 2012; 21: 14-16

8 陈涛, 张炳印, 汤礼军, 田伏洲, 庞勇, 刘丹青. 治疗性ERCP术后相关并发症的防治. 中国普通外科杂志 2011; 3: 245-248

9 胡钢, 钱小星, 杨仁保. ERCP术后发生胆道感染的危险因素. 肝胆外科杂志 2015; 1: 29-31

10 Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaeuthimiou A, Terzoudis, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 65-72 [PMID: 24714755]

11 董金良, 梁金荣, 张玉惠. 内镜下乳头切开加球囊扩张术后胆道感染危险因素与预防措施. 中华医院感染学杂志 2015; 9: 2083-2085

12 陈潇, 吴晓康, 毛根军, 张兆辉, 吴荣进. 内镜胆道支架置入术后胆道感染的危险因素分析. 中华医院感染学杂志 2015; 19: 4491-4493

13 Sato M, Matsuyama R, Kadokura T, Mori R, Kumamoto T, Nojiri K, Taniguchi K, Takeda K, Kubota K, Tanaka K, Endo I. Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 120-127 [PMID: 23798326 DOI: 10.1002/jhbp.10]

14 何小平, 江学良, 李兆申. 消化内镜预防性使用抗生素指南. 世界华人消化杂志 2004; 11: 2707-2712

15 Ahn KS, Kim YH, Kang KJ, Kim TS, Cho KB, Kim ES. Impact of Preoperative ERCP on Laparoscopic Cholecystectomy: A Case-Controlled Study with Propensity Score Matching. *World J Surg* 2015; 39: 2235-2242 [PMID: 25894408 DOI: 10.1007/s00268-015-3076-7]

16 Li G, Chen Y, Zhou X, Lv N. Early management experience of perforation after ERCP. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 657418 [PMID: 22899906 DOI: 10.1155/2012/657418]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i26.3837

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): 3837-3840
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

胃癌术后单纯骨骼肌转移1例

向卉楠, 方 媛, 方志红

向卉楠, 方媛, 方志红, 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科 上海市 200071

向卉楠, 在读硕士研究生, 研究方向为中医药阻抑恶性肿瘤基础研究.

基金项目: 上海市卫生局科研课题项目, No. 20134351; 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金项目, No. 2014LP075A.

作者贡献分布: 向卉楠负责撰写文章; 方媛修改; 方志红审校.

通讯作者: 方志红, 主任医师, 200071, 上海市芷江中路274号 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科. ffwf2001@126.com
电话: 021-56639828-2702

收稿日期: 2016-07-15
修回日期: 2016-07-28
接受日期: 2016-08-17
在线出版日期: 2016-09-18

Skeletal muscle metastasis of gastric cancer after surgery: A case report

Hui-Nan Xiang, Yuan Fang, Zhi-Hong Fang

Hui-Nan Xiang, Yuan Fang, Zhi-Hong Fang, Department of Oncology, Shanghai Municipal Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanghai 200071, China

Supported by: Research project of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 20134351; Project of Shanghai municipal health and Family Planning Commission on traditional Chinese medicine scientific research, No. 2014LP075A.

Correspondence to: Zhi-Hong Fang, Chief Physician, Department of Oncology, Shanghai Municipal Traditional Chinese Medicine Hospital, 274 Middle Zhijiang Road, Shanghai 200071, China. ffwf2001@126.com

Received: 2016-07-15
Revised: 2016-07-28
Accepted: 2016-08-17
Published online: 2016-09-18

Abstract

Metastasis of gastric cancer is mainly seen in lymph nodes and abdominal organs, and the skeletal muscle is infrequently affected. This paper reports a case of skeletal muscle metastasis of gastric cancer after surgery. We also discuss the pathogenesis, diagnostic method and prognosis of skeletal muscle metastasis of gastric cancer after surgery.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Skeletal muscle metastasis; Gastric cancer after surgery; Misdiagnosis

Xiang HN, Fang Y, Fang ZH. Skeletal muscle metastasis of gastric cancer after surgery: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(26): 3837-3840 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3837.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3837

摘要

胃癌转移一般以淋巴转移和腹腔脏器转移为主, 较少侵及骨骼肌. 本文报道了胃癌术后单纯骨骼肌转移1例, 探讨了胃癌术后骨骼肌转移的发病机理、诊断方法及预后转归.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 骨骼肌转移; 胃癌术后; 误诊

核心提要: 胃癌术后骨骼肌转移常以腰痠痛起病, 临床表现缺乏特异性, 而且因为转移部位罕见, 较易被误诊, 增强磁共振、正电子发射计算机断层扫描-计算机断层扫描以及穿刺活检是

■背景资料
胃癌术后骨骼肌转移临床罕见, 早期难发现, 容易误诊, 局部放疗能有效控制病灶, 改善症状, 提高生活质量.

■同行评议者
徐阿曼, 教授, 博士生导师, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

研发前沿
胃癌术后骨骼肌转移, 疾病发展已至晚期, 预后较差, 多采取个体化治疗, 可以结合原发肿瘤的部位及性质, 通过化疗控制转移瘤的生长. 转移瘤出现疼痛压迫症状的, 可根据转移部位选择局部放疗或者姑息手术的方法. 因此, 对该病的治疗尚需多学科合作, 积累更多的资料, 进行更深入的研究.

确诊的有效方法, 及早明确诊断, 进行局部放疗是该病的治疗基础.

向卉楠, 方媛, 方志红. 胃癌术后单纯骨骼肌转移1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(26): 3837-3840 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i26/3837.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i26.3837

0 引言

胃癌转移途径以淋巴转移和腹腔种植转移为主, 本例患者胃癌术后3年以腰痠痛为主要症状起病, 通过正电子发射计算机断层扫描-计算机断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)及左腰部骨骼肌穿刺活检, 确诊左腰部单纯骨骼肌转移. 现将1例胃癌术后骨骼肌转移的临床资料分析报告如下.

1 病例报告

患者李×, 男性, 76岁. 患者2011-09出现进食不畅, 行胃镜检查提示贲门占位. 2011-10-25患者行贲门癌切除+食管胃弓下吻合术, 术后病理(0000184905): 贲门部低分化腺癌, 部分印戒细胞癌, 侵浆膜, 淋巴管癌栓, 5 cm×3.2 cm×1 cm, “胃左动脉旁”淋巴结1+/1枚(1.2 cm×1 cm)见癌转移, 余LN(-); 酶标: CK5/6-, CD117+, CD5-, CEA+, 34BE12-, P53+, Vim-. 术后患者行化疗6 wk, 具体用药: S-1 60 mg 1 d 2次口服, 第1-14天, 奥沙利铂250 mg 静滴第1天, 每3 wk 1次后患者每3 mo定期复查. 2014-07患者出现胃脘隐痛不适, 对症处理后无缓解. 2014-09-18行PET-CT检查示: “贲门癌”术后, 目前未见明确复发征象. 左侧竖脊肌肿块, FDG摄取增高, 考虑恶性, 转移可能性大, 建议穿刺活检(图1). 2014-09-19患者行穿刺病理示: (左后胸壁活检)纤维及横纹肌组织, 其间见低分化腺癌浸润或转移, 以印戒细胞为主. 后患者行左侧竖脊肌肿块放疗, 总DT 50 Gy, 同时予替吉奥80 mg *bid* po d1-14化疗2 wk, 2015-06-11患者复查磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示左侧竖脊肌病灶缩小. 2015-07患者再次出现左腰部胀痛不适(图2), 2015-07-10复查PET-CT示: (1) 胃贲门癌综合治疗后, 吻合口区软组织影, FDG代谢未见异常, 考虑炎症可能大, 建议胃镜除外其他; 左侧腰大肌转移放化疗后, 现仍有肿瘤活性; 两侧肺门淋巴结转移(图3). 之后予希罗达1500 mg po d1-14化疗4 wk, 病灶未控制. 2016-02-22患者在CT引导下行左侧腰大肌肿瘤^{125}I粒子植入术+腰大肌穿刺活检术, 术后病理(16-03621): “腰大肌穿刺组织”见印戒样细胞浸润, 倾向印戒细胞癌组织转移. 粒子植入术后患者腰部病灶得以控制. 患者目前一直没有内脏转移, 定期随访.

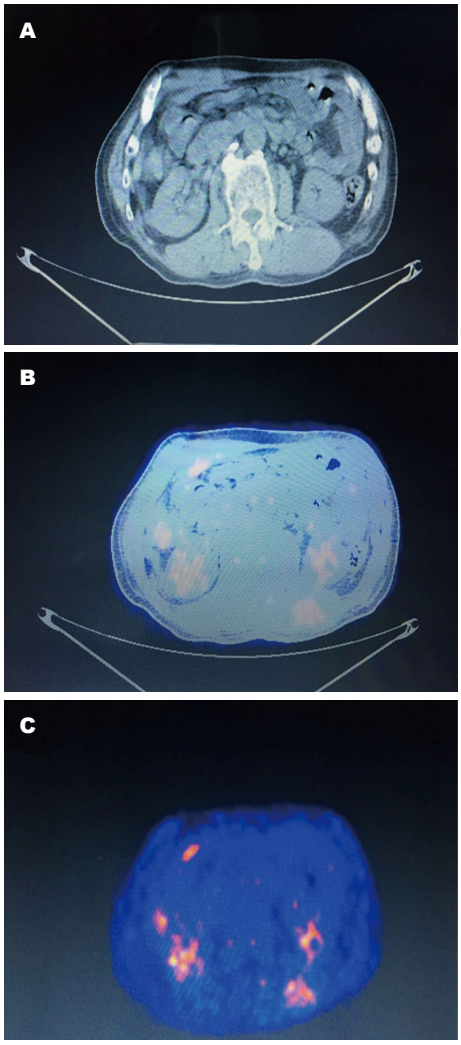


图 1 2014-09复查时PET-CT检查图像. A: CT图像示左侧竖脊肌占位; B, C: 左侧竖脊肌肿块, FDG摄取增高. PET-CT: 电子发射计算机断层扫描-计算机断层扫描.

相关报道
胃癌术后骨骼肌转移罕见, 国内外公开报道少, 报道的焦点主要是骨骼肌转移瘤的诊断与鉴别诊断、治疗要点.

2 讨论

转移是影响胃癌病人预后的首要因素. 就其发生的频率依次是淋巴结转移、腹膜种植转移和血行转移. 进展期胃癌的淋巴结转移率约在65%以上, 早期胃癌出现淋巴结转移的几率明显低于进展期胃癌[1,2]. 胃癌根治术后腹膜种植性转移约占40%-50%, 是影响预后的首要因素.

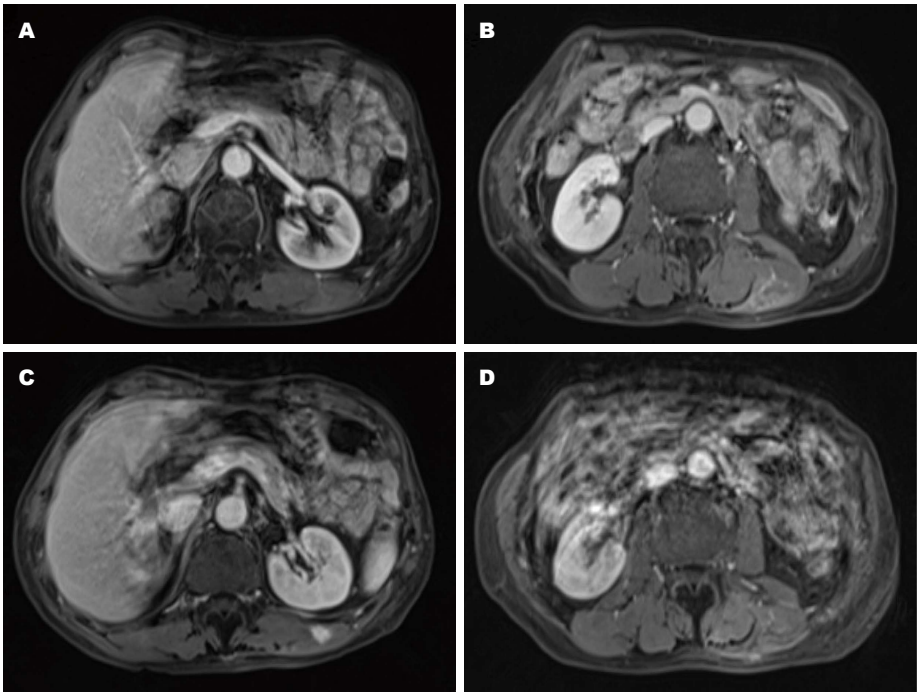


图 2　上腹部核磁共振检查, 骨骼肌转移治疗前后磁共振成像变化. A: 2014-11病灶转移时图像; B: 2014-11病灶转移时图像; C, D: 2015-06复查时图像.

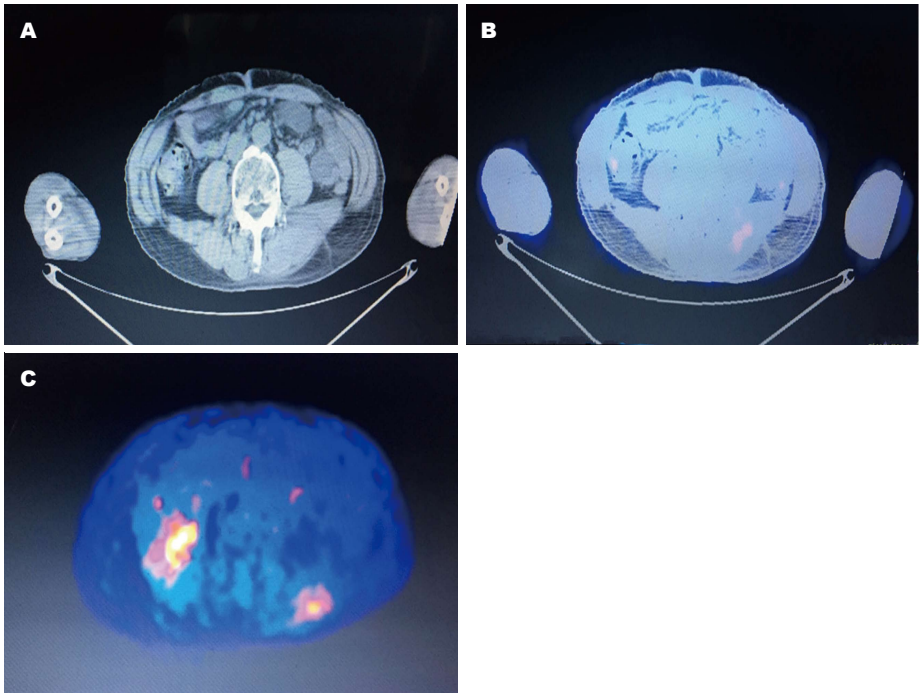


图 3　2015-07复查时PET-CT检查图像. A: CT图像示左侧腰大肌占位; B, C: 左侧腰大肌肿块, FDG摄取增高. PET-CT: 电子发射计算机断层扫描-计算机断层扫描.

腹膜转移病灶一旦形成, 即为临床转移, 治疗十分困难, 中位生存期5-7 mo. 胃癌的血行转移发生率仅次于淋巴结、腹膜转移, 约占20%, 临床确诊多属晚期, 预后极差. 多发生于肝、肺、骨等脏器[3].

恶性肿瘤可扩散、转移至近乎机体所有器官, 但骨骼肌转移瘤罕见. 骨骼肌转移瘤占所有恶性肿瘤血源性转移的1%以下[4,5]. 最常转移至骨骼肌的肿瘤是恶性淋巴瘤及白血病, 其他如肺、乳腺、胃肠道、泌尿生殖道是较

创新盘点

本例患者胃癌术后2年余以单纯骨骼肌转移起病, 不同于已有报道内脏转移合并骨骼肌转移, 临床医师应加强对该疾病的认识, 重视相关检查的诊断价值, 及早诊断, 及早治疗.

应用要点

对于消化系肿瘤患者, 如出现不明原因的腰酸、胀痛症状, 临床医师应警惕骨骼肌转移瘤可能, 尽早行相关检查, 及时明确诊断并给予积极治疗, 以期改善患者预后.

名词解释
正电子发射计算机断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT): PET-CT将PET与CT融为一体, 由PET提供病灶详尽的功能与代谢等分子信息, 而CT提供病灶的精确解剖定位, 一次显像可获得全身各方位的断层图像, 具有灵敏、准确、特异及定位精确等特点.

同行评价
本文报道了1例胃癌术后单纯骨骼肌转移的病例, 虽然是少见病, 对减少误诊, 指导临床工作有重要的参考意义.

常见的原发部位. 导致骨骼肌转移罕见性的因素仍未被阐明, 目前认为, 可能与骨骼肌的生物机械运动, 微血管内皮细胞黏附特性以及微环境因素有关[6].

胃癌骨骼肌转移,本文检索到2篇报道, 其中1篇报道患者是有内脏转移的同时有骨骼肌转移[7,8]. 本患者是单纯骨骼肌转移, 更加罕见. CT、MRI、正电子(PET)/CT、彩色多普勒超声等影像学检查是诊断骨骼肌转移瘤的主要方法, 本例患者除了有影像学检查, 还有穿刺病理, 诊断更加完善. 骨骼肌转移的治疗多采取个体化治疗, 本例患者采用局部放疗及粒子植入术, 局部病灶控制效果较好. 因患者一直没有内脏转移, 转移后生存期也已超过2年. 因此, 对于单纯骨骼肌转移的胃癌患者, 局部治疗能有效控制病灶, 提高生活质量.

3 参考文献

1 黄宝俊, 鲁翀, 徐莹莹, 郑新宇, 徐惠绵. 292例早期胃癌淋巴结转移规律的研究. 中华外科杂志 2007; 45: 192-195
2 Tong JH, Sun Z, Wang ZN, Zhao YH, Huang BJ, Li K, Xu Y, Xu HM. Early gastric cancer with signet-ring cell histologic type: risk factors of lymph node metastasis and indications of endoscopic surgery. *Surgery* 2011; 149: 356-363 [PMID: 20727560 DOI: 10.1016/j.surg.2010.07.006]
3 徐惠绵, 徐岩. 胃癌转移规律研究新进展. 中国实用外科杂志 2011; 31: 666-669
4 Ménard O, Parache RM. [Muscle metastases of cancers]. *Ann Med Interne* (Paris) 1991; 142: 423-428 [PMID: 1772183]
5 Chang PC, Low HC, Mitra AK. Colonic carcinoma with metastases to the tibialis anterior muscle--a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 115-116 [PMID: 8185259]
6 罗成华. 骨骼肌转移肿瘤罕见性及其机理. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册 1999; 19: 218-220
7 王健. 胃癌腰大肌转移一例. 山西医药杂志 2012; 41: 207
8 何俊玲, 龚道军, 姜明, 陈力. 以骨骼肌转移为首发表现的胃癌临床分析(附1例报道). 实用肿瘤杂志 2009; 24: 397-399

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或Tl_2, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229
4.2 基础研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225
4.3 临床研究写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228
4.4 焦点论坛写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226
4.5 文献综述写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230
4.6 研究快报写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231
4.7 临床经验写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227
4.8 病例报告写作格式实例
http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月18日; 24(26): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白雪 副主任医师
解放军北京军区总医院普通外科, 全军普通外科中心

蔡建春 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

陈平 教授
江苏省苏北人民医院外科

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

范辉 副教授 副主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

郭卉 主任医师
天津中医药大学第一附属医院肝胆科

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

江学良 教授 主任医师
济南军区总医院消化科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李子禹 教授
北京大学肿瘤医院肿瘤外科

刘德良 教授 主任医生
中南大学湘雅二医院消化内科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

刘尚国 副教授
新乡医学院第一附属医院胸外二科

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院

马赟 副教授
首都医科大学

缪应雷 主任医师
云南省昆明医科大学第一附属医院消化内科

志谢

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王长淼 教授
大连医科大学附属第一医院

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科

朱世凯 副主任医师
四川省人民医院器官移植中心



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

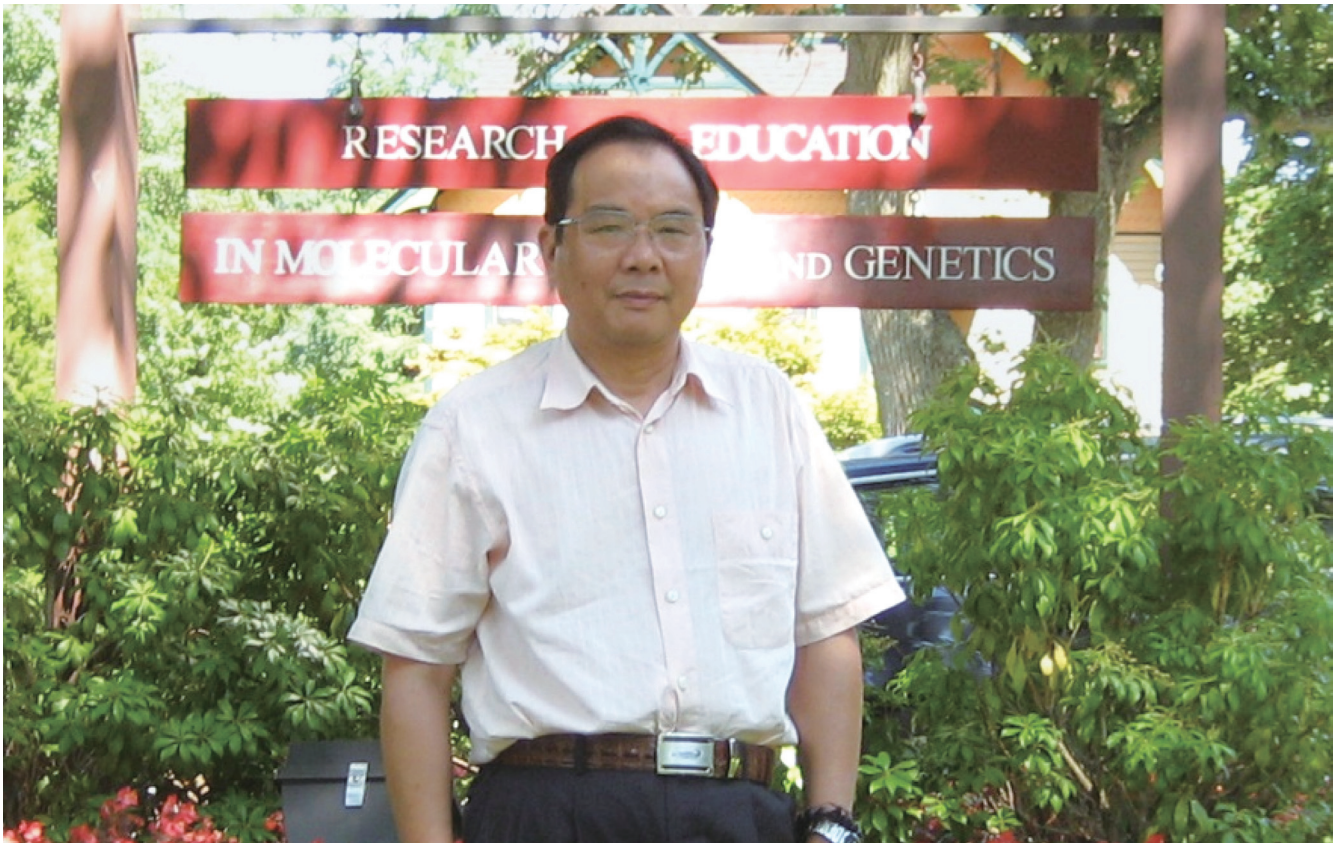
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 9 月 28 日　第 24 卷　第 27 期　(Volume 24 Number 27)



27/2016

ISSN 1009-3079
27>

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年九月二十八日　第二十四卷　第二十七期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位．

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
庹必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木•阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年9月28日 第24卷 第27期 (总第539期)

述评

3841 手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望

刘逸

3846 关注肝硬化性心肌病

李云静, 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

3853 肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农

3860 非酒精性脂肪性肝病研究进展

张莉, 张福奎

3870 蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初

基础研究

3877 骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦

文献综述

3884 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞

3891 MicroRNA-155在肝脏中的作用

扈星, 李昌平

3899 CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展

罗伟, 谭盛葵

研究快报

3905 基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲

临床经验

3910 改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lg$_f$型胃静脉曲张临床观察

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田

3915 重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛

3920 老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙

3925 双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响

金娅, 应露, 施丽

病例报告

3930 原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3852 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3869 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3876 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3883 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3890 《世界华人消化杂志》栏目设置
3904 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3919 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈主初, 教授, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室. 主要从事肿瘤与蛋白质组学的相关研究. 先后兼任中华医学会理事, 湖南省医学会副会长、常务理事, 全国肿瘤学分会委员, 湖南省肿瘤专业委员会主任. 担任多家国际、国内杂志的编委及审稿人; 主编临床医学七年制和八年制规划教材《病理生理学》、《肿瘤蛋白质组学》和《疾病蛋白质组学》、《实验动物学》; 承担国家“973”、“863”、自然科学基金、霍英东科研基金、CMB和湖南省科技重点项目等20余项, 获得国家科技进步二等奖、教育部、卫生部科技进步奖及湖南省科技进步奖等共10多项, 发表科研论文300余篇, 其中SCI收录论文100余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-09-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 27 September 28, 2016

EDITORIAL

3841 Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors

Liu Y

3846 Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research

Li YJ, Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB

3853 Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma

Zeng QS, Xie BH, Xie YK, Wang XN

3860 Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease

Zhang L, Zhang FK

3870 Advances in proteomic study of colorectal cancer

Huang HC, Yan L, Shao MY, Chen ZC

BASIC RESEARCH

3877 Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*

Sheng XL, Yuan R, Liu ZM

REVIEW

3884 Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer

Dong MJ, Jiang KQ, He SQ, Jin JF

3891 Role of microRNA-155 in the liver

Hu X, Li CP

3899 Correlation between CBX8 protein and tumors

Luo W, Tan SK

RAPID COMMUNICATION

3905 Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Zheng LY, Wang SX, Zhao XL

CLINICAL PRACTICE

3910 Clinical effects of a modified sandwich method for Lg_f type gastric varices

Lin H, Xu Y, Tian F, Chen QF, Chen XT

3915 Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis

Li Y, Guo J, Chen XC, Fang W, Miao CF, Ma YT

3920 Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management

Chen SQ, He X, Lv SW, Lei Y, Liu LX

3925 Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions

Jin Y, Ying L, Shi L

CASE REPORT

3930 Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report

Tang GH, Fu CL, Shan JP, Jiang DB, Zhu JQ, Zheng YY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 27 September 28, 2016

APPENDIX Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Zhu-Chu Chen, Professor, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Indexed/Abstracted by Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date September 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3841

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3841-3845
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望

刘 逸

刘逸, 南昌大学第一附属医院普外六科 江西省南昌市 330006

刘逸, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠肿瘤的临床治疗与基础研究.

作者贡献分布: 本文题目的选择与写作均由刘逸完成.

通讯作者: 刘逸, 副主任医师, 硕士生导师, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普外六科. liuyi2522@sina.com
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-12
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors

Yi Liu

Yi Liu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Liu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liuyi2522@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-12
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract

Hand-assisted laparoscopic surgery (HALS) refers to operations in which the surgeon inserts his/her non-dominant hand through a specific auxiliary device into the peritoneal cavity to assist the laparoscopic instruments. Because there is one hand to assist in the operation, HALS can reduce the difficulty of operation and shorten operative time. Previously, HALS is considered the transitional bridge from the traditional open surgery to laparoscopic surgery, but now, HLAS, together with total laparoscopic surgery and laparoscopic assisted surgery, is considered three forms of routine laparoscopic surgery. Along with the extensive use of laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors, HALS, as a new method of laparoscopic surgery, has been gradually used in gastrointestinal tumors in recent years.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hand-assisted laparoscopic surgery; Hand-assisted device; Gastrointestinal tumors

Liu Y. Current application and prospects of hand-assisted laparoscopic surgery in gastrointestinal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3841-3845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3841.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3841

摘要

手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)是指术者经特定的手辅助装置将非优势手伸入腹腔从而协助完成手术. 因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间. 以前, HALS被认为是外科医生由传统开放手术向腹腔镜手术过渡

背景资料
随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床广泛和深入的开展, 手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展. 因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间, 扩大腹腔镜手术的适应证.

同行评议者
崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

创新盘点

HALS手术手辅助切口和操作孔的设置对于手术顺利完成以及术者的舒适性非常重要. HALS结直肠肿瘤手术独立创新的操作孔设置值得临床借鉴. 首创的“三明治”HALS胃癌根治术, 推动了HALS在胃癌根治术中的临床应用.

的桥梁, 而现在的观点, 则把HLAS和全腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术并列作为腹腔镜手术3种常规开展的临床手术方式. 随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床的广泛和深入的开展, HALS作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 手辅助腹腔镜手术; 手辅助装置; 胃肠肿瘤

核心提要: 手辅助腹腔镜胃肠肿瘤手术具有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 也符合肿瘤根治原则; 但又具有降低手术难度, 缩短手术时间, 减少中转开腹率等优点, 是胃肠肿瘤可选择的微创手术方式之一.

刘逸. 手辅助腹腔镜在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3841-3845 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3841.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3841

0 引言

手辅助腹腔镜手术(hand-assisted laparoscopic surgery, HALS)是指术者经特定的手辅助装置将非优势手伸入腹腔从而协助完成手术. 因为有一只手协助手术操作, 能降低手术难度, 缩短手术时间, 减少中转开腹率. 以前, HALS被认为是外科医生由传统开放手术向腹腔镜手术过渡的桥梁, 而现在的观点, 则把HLAS和全腹腔镜手术、腹腔镜辅助手术并列作为腹腔镜手术3种常规开展的临床手术方式. 随着腹腔镜胃肠肿瘤手术在临床的广泛和深入的开展, HALS作为近年来兴起的一种新型腹腔镜手术方式也得到了一定的发展.

1 HALS在结直肠肿瘤手术中的临床应用

在20世纪90年代, HALS[1-3]随着腹腔镜结直肠肿瘤手术的出现和发展运用而生. 在国外一直得到很好的开展. 多个随机对照研究[4,5]显示了HALS与开腹手术同样安全, 尽管手术时间延长, 但仍保留了腹腔镜手术的微创效果, 术后住院时间缩短、出血减少并疼痛减轻. 其他几个随机对照研究[6-8]显示, 与腹腔镜结肠手术相比, HALS能显著降低手术时间及减少中转开腹率. 而HALS在国内则停滞不前, 主要是以下两点阻碍了他在临床上的进一步开展: (1)手辅助装置; (2)手辅助切口的选取[9-12]. 早期手辅助装置的密封性能和操作协调性不理想, 随着新一代手辅助装置蓝碟投入临床使用, 使得这一问题得到很好的解决. 大约2008年始Larry sasaki在国内提出并推广手辅助切口和操作孔的钻石菱形排列, 将HALS结直肠肿瘤手术的手辅助切口统一选择绕脐切口, 这对HALS在临床的快速开展具有里程碑的意义. 而其钻石菱形中操作孔的设置则值得商榷. 国内顾晋等一些研究者[13-19]沿用Larry sasaki的技术, 率先在国内开展了HALS结直肠肿瘤手术, 取得不错的临床微创效果, 并在国内推广该项技术. Larry sasaki的操作孔的设置存在缺陷, 主要表现在腹腔镜手术视野狭小, 不能和腹腔镜辅助结直肠肿瘤手术那样展现手术视野全貌, 对扶镜手的技术要求很高. 我们治疗组[20-23]自2009年末开展第1例HALS直肠癌经腹前切除术手术以来, 就对操作孔的设置进行了改变, 通过临床的不断摸索, 已经形成了一套固定的操作孔位置的设置, 使得HALS结直肠肿瘤手术腹腔镜术野和腹腔镜辅助手术基本一样, 提高了HALS手术的观赏性. 具体实施手术的过程, 和腹腔镜辅助结直肠肿瘤手术一样, 也采取现在主流的从中间到外侧入路[24-26]. 到目前为止, 已经开展HALS结直肠肿瘤手术1000余例. 多项综述和研究[27-30]表明HALS结直肠肿瘤手术拥有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 符合肿瘤根治的原则, 除此之外, 因为HALS有一只手协助手术操作, 恢复了手眼的协调性, 可明显缩短手术时间, 降低手术难度, 减少中转开腹率, 尤其适合于肥胖, 肿瘤较大, 或者与周围组织境界欠清楚的局部偏晚的患者. Zhou等[18]报道了一份HALS和开腹中低位直肠癌经腹前切除术病例对照研究的长期随访结果, 结果显示HALS组术中出血量少, 切口感染率低, 术后恢复进食时间短, 术后住院时间少但手术时间更长. 两组在并发症发生率, 淋巴结清扫数目, 环周切缘和直肠下切缘, 以及局部区域累积复发的发生率, 无病生存率或者总生存率差异无统计学意义.

在常规开展HALS结直肠肿瘤手术的基础上, 我们治疗组还对HALS结直肠肿瘤手术进行了拓展. HALS在右半结肠肿瘤合并肠梗阻患者手术中的应用[31,32], 就是先利用手辅助小切口进行小肠肠管的减压, 为气腹的建立创

造条件, 从而为梗阻性右半结肠癌的微创治疗创造了操作空间, 提高了手术安全性, 并且为腹腔镜手术的发展提供了新的方向. HALS结肠造瘘返纳术, 利用结肠造瘘口处作为手辅助切口, 在直视下进行造瘘口周围腹腔内的黏连分离, 置入手辅助装置, 建立气腹, 然后在腹腔镜下游离结肠脾曲, 完成结肠肠管的吻合, 达到微创效果. Lin等[33]通过HALS对结直肠癌和肝转移进行同期切除, 结论是该手术方式安全、可行、微创, 具有缩短手术时间, 降低手术难度, 减轻术后疼痛和术后迅速恢复的优势. Schneider等[34]报道了一个外科医生在2005-10/2010-04对一系列家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)患者进行HALS全结肠切除, 回肠贮袋肛管吻合术, 对包括问卷调查在内的资料, 进行了回顾性分析. 结论认为HALS安全, 不需要中转开腹.

2 HALS在胃癌根治术中的临床应用

1997年, Naitoh等[35]最早报道采用手辅助器完成了3例胃部分切除术. 2001年, Tanimura等[36]回顾性分析对比60例早期胃癌行HALS和60例胃癌患者行传统开腹手术的结果, 发现尽管HALS组手术时间较开腹手术明显延长, 但两组淋巴结清扫数目相当, HALS组在术后胃肠功能恢复时间, 术后住院时间和止痛剂使用方面较开腹组具有明显优势. 附在此文献后面的评价对HALS胃癌根治术期望很高. 但随后国内外关于HALS胃癌根治术的应用文献相对较少[37].

我们治疗组[38]在成功开展HALS结直肠肿瘤手术的同时, 对HALS胃癌根治术进行了临床探索, 与前者相比, 后者手术操作空间小, 伸入腹腔协助手术操作的手活动相对受限, 更容易出现疲劳, 这也是我们早期没有像广泛开展HALS结直肠肿瘤手术一样开展HALS胃癌根治术的主要原因. 通过临床的不断摸索, 我们治疗组[39]对HALS胃癌根治术进行了改良, 创造了一种先经过手辅助小切口直视下手术, 然后在腹腔镜下手术, 最后又在直视下手术的改良术式, 称之为“三明治”手术方式, 取得了很好的临床效果. 一直以来, 是我们治疗组开展胃癌根治术的主要手术方式之一. 到目前为止, 我们治疗组共进行了HALS胃癌根治术600余例. 曹毅等[40]进行了HALS与开腹根治术治疗进展期远端胃癌的效果比较, 结果显示HALS组均在腹腔镜下成功完成根治性胃切除术, 无中转开腹和术中死亡病例. 与开腹组比较, HALS组患者术中出血量(123.6 mL±41.3 mL *vs* 189.2 mL±52.4 mL), 术后肠道恢复功能时间(3.2 d±1.3 d *vs* 3.9 d±1.1 d), 术后住院时间(9.8 d±3.4 d *vs* 11.7 d±4.2 d), 差异有统计学意义(P<0.01). 两组手术时间(116.4 min±23.5 min *vs* 109.3 min±29.7 min)、清扫淋巴结数目(18.1枚±3.2枚 *vs* 19.3枚±5.6枚)、术后并发症发生率(6.7% *vs* 7.3%), 差异无统计学意义(P>0.05). 国内曹永宽等[41]报道了HALS与腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床对照研究, 结果显示手辅助组与腹腔镜组的术中出血量和术后住院时间比较, 差异无统计学意义. 虽然手辅助组的手术切口长度长于腹腔镜组, 但与腹腔镜组比较, 手辅助组的病理检出淋巴结数目更多, 手术时间更短. 其协作组对HALS胃癌和残胃癌手术[42-47]进行了一系列的临床研究和报道. Yang等[48]也比较了HALS和腹腔镜辅助胃癌根治术, 结论是在两组总的并发症发生率和死亡发生率以及术后的恢复和总的生存率之间差异均无统计学意义, 但需要设计更好的随机对照研究来进一步证实这个结果.

在常规开展HALS胃癌根治手术的基础上, 我们治疗组[49]也对HALS胃癌根治手术进行了拓展. 脾门淋巴结清扫一直以来都是腹腔镜胃癌根治术操作难点[50-52]. 我们创新地通过腹腔镜下充分游离脾脏和胰体尾后, 将脾脏经手辅助切口搬到体外在直视下进行脾门淋巴结清扫, 显著降低了脾门淋巴结清扫难度, 并且缩短了手术时间, 取得了不错的临床效果.

3 展望

HALS将传统开放手术和腹腔镜微创手术有机结合起来, 对于手术团队的要求没有腹腔镜手术要求那样高, 大部分HALS结直肠肿瘤手术只需要术者和扶镜手两人完成, 作为一种实用的微创技术, 便于在临床推广. 目前, 制约着HALS在临床广泛开展的因素主要有以下两点: (1)手辅助装置价格比较高, 尚未纳入国家报销的范围. 随着国产的手辅助装置在临床的应用以及进口手辅助装置的降价, 在不久的将来, 这个不利因素应该会消失; (2)外科医师微创理念. 外科医师对HALS有一种先入为主的

应用要点

HALS应用于胃肠肿瘤手术安全可行, 可达到肿瘤根治要求以及腹腔镜围手术期微创效果, 是临床上治疗胃肠肿瘤可供选择的微创手术之一.

名词解释

手辅助腹腔镜手术(HALS): 指术者经特定的手辅助装置(Lap Disc™, 例如: 蓝碟)将一只非优势手伸入腹腔协助完成手术操作的一种微创手术.

偏见, 因为HALS有一只手伸入腹腔协助手术操作, 就认为HALS不是完全意义上的微创技术. 随着HALS同仁们在国内的宣传和推广, 相信会有越来越多的外科医生会结合自己的实际情况, 在临床运用HALS技术.

4 结论

由于我国地域辽阔, 医疗资源及医疗技术参差不齐, HALS作为近年来兴起的一种新型的微创技术, 不仅具有腹腔镜辅助手术一样的围手术期微创效果, 也符合肿瘤根治原则; 而且具有降低手术难度, 缩短手术时间和减少中转开腹率等优点, 是胃肠肿瘤可选择的微创手术方式之一, 必将在胃肠肿瘤手术治疗中占据一席之地.

5 参考文献

1 Dunn DC. Digitally assisted laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 474 [PMID: 8173941 DOI: 10.1002/bjs.1800810359]
2 Ballantyne GH. Laparoscopic-assisted colorectal surgery: review of results in 752 patients. *Gastroenterologist* 1995; 3: 75-89 [PMID: 7743123]
3 Kusminsky RE, Boland JP, Tiley EH. Hand-assisted laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 111 [PMID: 8601348]
4 Kang JC, Chung MH, Chao PC, Yeh CC, Hsiao CW, Lee TY, Jao SW. Hand-assisted laparoscopic colectomy vs open colectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004; 18: 577-581 [PMID: 15026923]
5 Chung CC, Ng DC, Tsang WW, Tang WL, Yau KK, Cheung HY, Wong JC, Li MK. Hand-assisted laparoscopic versus open right colectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 728-733 [PMID: 17968162]
6 HALS Study Group. Hand-assisted laparoscopic surgery vs standard laparoscopic surgery for colorectal disease: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2000; 14: 896-901 [PMID: 11080399]
7 Targarona EM, Gracia E, Garriga J, Martínez-Bru C, Cortés M, Boluda R, Lerma L, Trías M. Prospective randomized trial comparing conventional laparoscopic colectomy with hand-assisted laparoscopic colectomy: applicability, immediate clinical outcome, inflammatory response, and cost. *Surg Endosc* 2002; 16: 234-239 [PMID: 11967670 DOI: 10.1007/s00464-001-8168-9]
8 Marcello PW, Fleshman JW, Milsom JW, Read TE, Arnell TD, Birnbaum EH, Feingold DL, Lee SW, Mutch MG, Sonoda T, Yan Y, Whelan RL. Hand-assisted laparoscopic vs. laparoscopic colorectal surgery: a multicenter, prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 818-826; discussion 826-828 [PMID: 18418653 DOI: 10.1007/s10350-008-9269-5]
9 Dai LH, Xu B, Zhu GH. Hand-assisted laparoscopic surgery of abdominal large visceral organs. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4736-4740 [PMID: 16937448 DOI: 10.3748/wjg.v12.i29.4736]
10 王自强. 手辅助腹腔镜手术在胃肠外科中的应用及适应证选择. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 796-798
11 翟志伟, 李明, 顾晋. 手辅助腹腔镜外科技术在腹部外科手术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 862-863
12 王贵玉. 手辅助腹腔镜结直肠癌根治术的发展、优势与应用. 中华结直肠疾病电子杂志 2015; 4: 26-31
13 李明, 詹天成, 姚云峰, 彭亦凡, 顾晋. 手辅助腹腔镜在结直肠肿瘤手术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 375-377
14 张辉, 李明, 詹天成, 姚云峰, 彭亦凡, 顾晋. 乙状结肠癌根治术手辅助腹腔镜与开腹手术围手术期疗效的对比. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 462-464
15 盛勤松, 刘凡隆, 陈文斌, 王金海, 华汉臣, 林才照, 林建江. 手助腹腔镜结直肠癌根治术111例短期疗效分析. 中华胃肠外科杂志 2011; 14: 288-289
16 刘凡隆, 盛勤松, 陈文斌, 王金海, 华汉臣, 林建江. 手辅助腹腔镜下直肠癌根治术. 中华外科杂志 2012; 50: 622-624
17 Sheng QS, Lin JJ, Chen WB, Liu FL, Xu XM, Lin CZ, Wang JH, Li YD. Hand-assisted laparoscopic versus open right hemicolectomy: short-term outcomes in a single institution from China. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 267-271 [PMID: 22678326]
18 Zhou X, Liu F, Lin C, You Q, Yang J, Chen W, Xu J, Lin J, Xu X. Hand-assisted laparoscopic surgery compared with open resection for mid and low rectal cancer: a case-matched study with long-term follow-up. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 199 [PMID: 26055832 DOI: 10.1186/s12957-015-0616-4]
19 朱信强, 张明, 丁闯, 管小青, 陈焰. 手辅助腹腔镜右半结肠切除术的临床应用56例. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2728-2731
20 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳. 手辅助腹腔镜在结直肠肿瘤中的临床应用. 实用肿瘤杂志 2013; 28: 411-413
21 曹毅, 刘逸, 李正荣, 揭志刚. 手辅助腹腔镜扩大右半结肠切除术应用体会. 中华结直肠疾病电子杂志 2013; 2: 20-24
22 林良庆, 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 张国阳. 手辅助腹腔镜左半结肠根治性切除术的临床应用. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5561-5565
23 乐志标, 揭志刚, 刘逸, 李正荣, 曹毅, 李道江, 谭升声. 手辅助腹腔镜在横结肠中部癌手术中的临床应用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5722-5727
24 严俊, 应敏刚, 周东, 陈夏, 陈路川, 叶文飞, 臧卫东. 腹腔镜右半结肠切除中间入路与侧方入路的前瞻性随机对照研究. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 403-405
25 Poon JTC, Law WL. Reply: The impactof the standardized medial-to-lateral approach on outcome of laparoscopic colorectal resection. *World J Surg* 2010; 34: 1148-1149 [PMID: 20054538 DOI: 10.1007/s00268-010-0435-2]
26 Ding J, Liao GQ, Xia Y, Zhang ZM, Pan Y, Liu S, Zhang Y, Yan ZS. Medial versus lateral approach in laparoscopic colorectal resection: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2013; 37: 863-872 [PMID: 23254947 DOI: 10.1007/s00268-012-1888-2]
27 Aalbers AG, Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA. Hand-assisted or laparoscopic-assisted approach in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2008; 22: 1769-1780 [PMID: 18437486 DOI: 10.1007/s00464-008-9857-4]

28 Yang I, Boushey RP, Marcello PW. Hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2013; 17 Suppl 1: S23-S27 [PMID: 23337969 DOI: 10.1007/s10151-012-0933-3]
29 Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Hand-Assisted Laparoscopic Approach in Colon Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2045-2053 [PMID: 26302878 DOI: 10.1007/s11605015-2924-y]
30 Meshikhes AW. Controversy of hand-assisted laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5662-5668 [PMID: 21128315 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5662]
31 李正荣, 揭志刚, 刘逸, 曹毅, 张乡城, 吴昆. 手助腹腔镜治疗急诊梗阻性右半结肠癌. 中华普通外科杂志 2013; 28: 392-393
32 Li Z, Li D, Jie Z, Zhang G, Liu Y. Comparative Study on Therapeutic Efficacy Between Hand-Assisted Laparoscopic Surgery and Conventional Laparotomy for Acute Obstructive Right-Sided Colon Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015; 25: 548-554 [PMID: 26134068 DOI: 10.1089/lap.2014.0645]
33 Lin C, Lu S, Tang C, Sheng Q, Pan Z, Chen W, Yan S, Lin J, Zheng S. Simultaneous Resection of Colorectal Cancer and Liver Metastases through Hand-assisted Laparoscopic Surgery: Preliminary Exploration. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1014-1017 [PMID: 26158158]
34 Schneider R, Schneider C, Dalchow A, Jakobeit C, Möslein G. Prophylactic surgery in familial adenomatous polyposis (FAP)--a single surgeon's short- and long-term experience with hand-assisted proctocolectomy and smaller J-pouches. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1109-1115 [PMID: 25935449 DOI: 10.1007/s00384-015-2223-9]
35 Naitoh T, Gagner M. Laparoscopically assisted gastric surgery using Dexterity Pneumo Sleeve. *Surg Endosc* 1997; 11: 830-833 [PMID: 9266645]
36 Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Osugi H. Hand-assisted laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 155-160 [PMID: 11444743]
37 Ikeda Y, Sasaki Y, Niimi M, Kan S, Takami H, Kodaira S. Hand-assisted laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition and lymphadenectomy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 578-581 [PMID: 12375768]
38 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅. 手辅助腹腔镜胃癌根治手术技巧探讨. 消化肿瘤杂志(电子版) 2012; 4: 93-95
39 刘逸, 揭志刚, 李正荣, 曹毅, 蒋蒙蒙, 张国阳, 林良庆. 改良手辅助腹腔镜胃癌根治手术技巧探讨. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 1009-1010
40 曹毅, 李正荣, 刘逸, 蒋蒙蒙, 张国阳, 林良庆, 揭志刚. 手辅助腹腔镜与开腹根治术治疗进展期远端胃癌的效果比较. 广东医学 2014; 35: 3351-3353
41 曹永宽, 周均, 刘立业, 王永华, 龚加庆, 张国虎, 张林, 王培红, 罗国德. 手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助胃癌D2根治术的临床对照研究. 中国普外基础与临床 2012; 19: 1208-1212
42 曹永宽, 刘立业, 周均, 罗国德, 王永华, 张国虎, 王培红, 龚加庆, 张林. 手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助和开腹胃癌根治性切除术的临床比较. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 796-798
43 刘立业, 曹永宽, 罗国德, 周均, 张国虎. 手辅助腹腔镜胃癌根治性全胃切除术15例. 广东医学 2012; 33: 265-267
44 曹永宽, 刘立业, 龚加庆, 王永华, 罗国德, 周均, 干伟, 黄岭. 手辅助腹腔镜胃癌D2根治术中淋巴结清扫模式分析. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 970-973
45 Luo GD, Chen BH, Cao YK, Gong JQ, Tang SH, Li YM. Hand-assisted laparoscopic versus open radical resection of gastric remnant cancer: a clinical comparison. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21152-21158 [PMID: 26885048]
46 Gong JQ, Cao YK, Wang YH, Zhang GH, Wang PH, Luo GD. Learning curve for hand-assisted laparoscopic D2 radical gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1606-1613 [PMID: 25663780 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1606]
47 Gong J, Cao Y, Wang Y, Zhang G, Wang P, Luo G. Three-step hand-assisted laparoscopic d2 radical gastrectomy for chinese obese patients: a highly efficient and feasible surgical approach. *J Cancer* 2015; 6: 120-127 [PMID: 25561976 DOI: 10.7150/jca.10639]
48 Yang K, Zhang WH, Chen XL, Chen XZ, Guo DJ, Zhang B, Chen ZX, Zhou ZG, Hu JK. Comparison of hand-assisted laparoscopic gastrectomy vs. laparoscopy assisted gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 2411-2415 [PMID: 25699393]
49 林良庆, 曹毅, 李正荣, 刘逸, 蒋蒙蒙, 揭志刚. 改良手辅助腹腔镜全胃切除的脾门淋巴结清扫. 中国普通外科杂志 2014; 23: 227-231
50 李国新, 牟廷裕, 余江, 王亚楠, 胡彦锋. 胰后入路保留胰脾的原位脾门淋巴结清扫在腹腔镜胃癌根治术中的应用. 中华消化外科杂志 2012; 11: 58-60
51 黄昌明, 林建贤. 腹腔镜胃上部癌保脾手术的脾门区淋巴结清扫技术. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 784-786
52 Zhang GT, Zhang XD. Hand-assisted laparoscopic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: technical feasibility and early results. *Am Surg* 2013; 79: 407-413 [PMID: 23574852]

同行评价

本文通过查阅文献, 结合自身的工作经验及临床研究总结, 对HALS在胃肠肿瘤手术中的临床应用现状和展望进行了综述, 对HALS的正确认识及临床应用推广起到一定的推动作用.

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3846

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3846-3852
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

关注肝硬化性心肌病

李云静, 雷 旭, 殷 华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳

背景资料
肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)发现于20世纪50年代, 既往对其临床重要性认识不足. 近年来因在原位肝移植、外科门体分流术、经颈静脉肝内门体分流术、上消化道大出血、严重感染后出现的心血管意外逐渐引起临床重视.

李云静, 雷旭, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所 湖北省十堰市 442000

殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝病与感染性疾病的研究.

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2011CDB130; 十堰市科学技术研究与开发基金资助项目, No. 14Y34; 2014年湖北医药学院校级大学生创新创业训练计划, No. 2014XS09.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 李云静与雷旭在谭华炳的指导下, 查阅参考文献, 参与论文撰写; 殷华、柏杏丽、严文婷、杨光敏及桂兰兰在谭华炳的指导下参与文献的收集与整理、校级大学生创新创业训练计划设计工作.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 肝病研究所. renmthb@163.com
电话: 0719-8637659

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-05-22
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research

Yun-Jing Li, Xu Lei, Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan

Yun-Jing Li, Xu Lei, Hua-Bing Tan, Department of Infections Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Institute of Liver Disease, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Hua Yin, Xing-Li Bai, Wen-Ting Yan, Guang-Min Yang, Lan-Lan Gui, Hua-Bing Tan, Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB130; Science Technology Research and Development Program of Shiyan City, No. 14Y34; Innovation and Entrepreneurship Training Programs for Undergraduates of Hubei University of Medicine, No. 2014XS09.

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infections Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Institute of Liver Disease, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-05-22
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract

Cirrhotic cardiomyopathy (CCM) is a common complication of liver cirrhosis. Recent research found that a blunted inotropic and chronotropic response to stress, systolic and diastolic dysfunctions and prolongation of the QT interval are major reasons for the development of cardiovascular events under stress conditions in CCM patients. Myocardial apoptosis, abnormalities of adrenergic transduction pathways, gaseous signal molecule imbalance and derangement of various ion channels are involved in the development of CCM. The combination of measurement of BNP, H_2S, electrocardiogram and echocardiography (resting and stress) is' helpful in the diagnosis of CCM. Liver transplantation is the only proven treatment with specific effect on CCM. Monitoring of cardiac function and timely treatment in case of severe trauma and infection are effective measures for preventing cardiovascular events. Only aldosterone antagonists have certain effects on CCM. The clinical efficacy of TCM therapy needs

同行评议者
张占卿, 主任医师, 上海市公共卫生临床中心

to be verified in future studies. New agents, targeting its pathogenic mechanisms, such as supplementing exogenous hydrogen sulfide, may play a role in patients who cannot undergo liver transplantation.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhotic cardiomyopathy; Diagnosis; Treatment; Cardiovascular events; Prevention; Prospect

Li YJ, Lei X, Yin H, Bai XL, Yan WT, Yang GM, Gui LL, Tan HB. Cirrhotic cardiomyopathy: Basic and clinical research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3846-3852 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3846.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3846

摘要

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)是肝硬化的常见并发症. 研究发现, 其对刺激迟钝的变力和变时反应、舒缩功能障碍、QT间期延长是导致应激状态下发生心血管意外的主要原因. 细胞凋亡、肾上腺素能转导途径、气体信号分子、离子通道功能异常与CCM发生发展有关. 利钠肽、硫化氢检测, 心电图、超声心动图及负荷试验有助于诊断. 原位肝移植可能是治愈CCM的唯一方法. 严重创伤、感染时强化心脏功能监测和处理是预防心血管意外的措施. 抗心衰药物仅醛固酮拮抗剂对CCM有一定作用. 中医药治疗CCM临床疗效有待验证. 靶向治疗如硫化氢前体的补充为不能进行原位肝移植患者的治疗提供了研究方向.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化性心肌病; 诊断; 治疗; 心血管意外; 预防; 展望

核心提要: 肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)因应急状态下导致致命性心血管意外而引起临床重视. 迟钝的变力和变时反应、舒缩功能障碍、QT间期延长是CCM心血管意外的原因. 原位肝移植是治愈CCM的唯一方法. 中医药和靶向治疗为不能进行原位肝移植患者带来希望.

李云静, 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳. 关注肝硬化性心肌病. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3846-3852 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3846.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3846

研发前沿
本文综述了CCM国内外研究的最新进展, 分析了CCM诊治中存在的问题, 并探讨了CCM诊治中亟待研究的问题.

0 引言

肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)发现于20世纪50年代[1], 是肝硬化的并发症之一. 通常情况下CCM不出现心衰症状, 临床对CCM重视程度不够, 而且国内对CCM的重视程度更加不足. 本文对CCM危害和防治研究作一综述, 以提高学界对CCM的重视.

1 CCM的定义及病因

20世纪50年代, 酒精性肝硬化患者存在心血管异常被描述, 但未引起临床足够的重视, CCM直到20世纪80年代末才被定义. 用来描述无基础心脏疾病的肝硬化患者心脏结构和功能的异常. CCM被定义为心脏对刺激迟钝的变力和变时反应、舒张功能障碍、QT间期延长, 而患者没有其他已知的基础心脏疾病. CCM关键病理生理特征是交感神经系统的过度激活, 从而导致肾上腺素能β受体下调及功能异常[2], 进而导致心脏结构和功能异常. 心脏结构和功能异常可通过心电图、经胸超声心动图、B型利钠肽(B type natriuretic peptide, BNP)水平得到反映. CCM病理生理和病理解剖学机制: 肾上腺素能转导途径的异常、心肌细胞膜流动性的改变、心肌纤维化、心肌肥厚、内分泌紊乱、不同离子通道的异常参与了疾病的发生发展[3]. 近年来, 在原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)、外科门体分流术(surgical portosystemic shunt, SPS)、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)等治疗过程中出现心力衰竭[4]; OLT术中观察到异常心脏反应, 也可能是CCM的一个隐匿性表现[5]; 肝硬化上消化道出血诱发的心血管意外等均与CCM相关, CCM逐渐引起临床重视.

CCM导致的心血管异常最早在酒精性肝硬化患者中报道, 以后在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)导致的肝硬化患者中也发现类似的情况, 在乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染导致的CCM患者存在心脏功能(以左室舒张功能)下降和心电图异常[6-11], 其他少见原因导致的肝硬化是否存

相关报道
本文探讨了CCM发病机制、临床诊断、临床治疗, 有利于指导CCM临床防治. 特别是为进一步开展CCM基础和临床研究指明了方向, 实用性强.

在CCM目前没有临床报道证实.

2 CCM基础研究现状

CCM发病机制涉及不同神经、细胞通路异常, 包括β-肾上腺能受体异常、钙离子信号转导、心肌细胞膜生理特性改变、交感神经过度激活、与NO、CO、内源性大麻素有关的血管过度舒张. CCM主要的临床特点包括对生理或药理性刺激的收缩反应降低、舒张功能和收缩功能减退、电信号传导异常、变时性功能不全. 舒张功能不全的发生机制可能与心肌肥厚、纤维化引起的室壁僵硬性增加、左心房、心室充盈压过高引起的心肌内皮细胞水肿有关[12]. 收缩功能下降与心肌坏死和凋亡等有关. 失代偿期肝硬化患者的血流动力学改变为“高动力循环状态”, 最终导致CCM发生[13]. 随后出现收缩功能异常, 通常被药理或生理学刺激所诱发, 易向肝肾综合征发展. QT间期延长约在50%的肝硬化患者中发现, 极少导致致命性心律失常. 合并心功能异常的肝硬化患者与没有合并心功能异常相比, 生存率下降且TIPS和OLT术中发生心血管意外的风险增加, 上消化道大出血、严重感染后发生心血管意外的风险增加.

2.1 CCM心脏结构改变 国外于20世纪50年代病理学检查发现肝硬化患者存在心肌结构改变. 国内王爱鱼等[14]发现肝硬化患者存在心肌间质充血水肿、点状出血、心肌坏死、心肌纤维断裂等改变, 心肌损害程度与肝脏病变程度相关. 雷旭等[15]发现CCM大鼠存在心肌水肿、坏死, 与肝硬化程度相关.

2.2 心肌细胞凋亡 CCM以舒缩功能异常、电生理学改变、心脏大体结构改变为特征已经得到公认. 除与心肌水肿、坏死、纤维化外, 也与心肌细胞凋亡有关[16,17]. 说明CCM心肌收缩力下降是多因素的, 需要关注心肌细胞凋亡对心肌收缩力的影响.

2.3 CCM神经-内分泌-气体信号分子变化 动物实验研究发现, 肝硬化大鼠模型心肌细胞β-肾上腺素信号通路的多重缺陷, 包括受体密度下降, Gs蛋白水平下降, 腺苷酸环化酶及环磷酸腺苷的产生减少. 心肌细胞浆膜双层脂质组成的改变, 膜流动性下降妨碍了蛋白质受体嵌入膜的功能, 如钙通道和β-肾上腺素受体. 心脏抑制系统的活性增加包括内源性大麻素, 活性气体NO、CO[18], 课题组近年的研究发现气体信号分子硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)在CCM发生发展中也起重要作用.

2.3.1 β-肾上腺素受体信号传导通路异常: 基础研究证实, β-肾上腺素受体(β-adrenergic receptor, BAR)信号传导系统在心脏收缩功能中起重要作用. 在CCM临床和动物实验均发现BAR异常导致心肌收缩功能下降[18,19].

2.3.2 内源性大麻素、NO变化: 内源性大麻素、NO参与心脏收缩力调节. CCM大鼠肝脏和心脏中的大麻素含量和活性升高; 肝脏和心脏产生的NO含量升高; 导致心肌收缩力下降[18,20].

2.3.3 H_2S水平变化: H_2S作为新型气体信号分子, 在心血管疾病、肝脏疾病的发生发展中发挥重要作用. H_2S对心肌组织的具有负性肌力作用, 对血管具有舒张作用等[21]. 临床和动物实验发现, 心肌、肝组织、血浆H_2S含量下降, 与CCM和肝硬化程度相关[15,18,22,23]. 说明CCM时心肌和血管内H_2S浓度下降与CCM的进展相关, 外源性补充H_2S也许可以改善CCM病情.

2.3.4 利钠肽: 利钠肽具有减少肾素的分泌、抑制醛固酮的分泌、对抗血管紧张素的缩血管效应、拮抗醛固酮的滞钠离子作用等活性. 肝硬化患者利钠肽升高, 可能与心脏不良应激有关[24,25], 也许就是CCM产生的标准. BNP是对心功能不全敏感性很高的神经内分泌激素, 肝硬化患者BNP的升高说明心房心室存在前负荷的增加和/或心肌损伤, 存在亚临床状态的心功能不全, 在有心衰诱因时可能发生心力衰竭, 在CCM患者发生严重感染、上消化道大出血、大型手术时需要监测BNP.

2.4 心电图变化 CCM存在QT间期延长、ST-T改变、肢体导联低电压[7,8,10]. 这与神经-内分泌-气体信号分子变化, 以及心脏解剖学变化相关. 肝硬化患者出现上述心电图改变提示CCM可能, 需要进行CCM相关检查如超声心动图、心脏负荷超声心动图等以明确诊断.

3 CCM诊断研究现状

CCM缺乏典型症状、体征, 辅助检查也不具有特异性. 因此, CCM的诊断要根据病史、体征、辅检, 并作出排他性诊断.

3.1 血清BNP检测 对于失代偿性肝硬化常规进行BNP检测, 有利于早期发现CCM.

3.2 心电图监测 心电图是发现CCM的常用无创性检测, 心电图可以发现QT延长、ST-T改变、肢体导联低电压、心律失常等具有提示意义的变化. CCM的病理改变、心肌离子通道的重构、电解质紊乱、自主神经功能受损、肝肾综合征、代谢异常、高龄、炎症反应综合征、应激事件、药物代谢异常等均可以导致心电图异常. 由于QT间期延长、副交感神经功能受损、移植后再灌注及免疫抑制等因素的持续存在, 心律失常的风险在肝移植术后可能依然存在, 同时移植术本身对患者来说也是一种应激事件[7,8,26].

3.3 超声心动图及负荷试验 CCM以心脏收缩功能受损、舒张功能不全和电生理异常为主要特征. 舒张功能异常的严重程度可能是高死亡风险的一个重要指标. 通过超声心动图检查确定舒张功能异常, 通过负荷试验确定收缩功能异常, 是诊断CCM的手段[27]. 超声心动图检测E/A率可以被用作CCM的长期随访监测. 超声心动图联合组织多普勒是目前最有效的检测舒张功能不全最有效的方法. 超声心动图可能被用来评估静息状态下收缩功能不全[28]. 检测发现, CCM患者均有左心房、左心室增大, 左心室后壁厚度增加, 舒张早期E/A减低; 左心室等容收缩期延长、晚期心肌舒张峰及右室收缩峰增高. BNP水平增高、与三尖瓣E峰、右心室E/A具有相关性. CCM患者对多种生理性和药物刺激的收缩反应减弱, 药物/运动负荷下, 患者左室舒张末压显著增加, 每搏输出量指数未增加, 甚至下降[29-31]. 多巴酚丁胺负荷超声心动图对发现CCM舒张功能不全、收缩功能不全具有较高敏感性, 与QT间期延长、BNP水平升高相关[32]. 国外也有通过心肌张力核磁共振检测的报道[33].

4 CCM治疗研究现状

CCM在没有心血管应激的稳定情况下, 几乎通过“自动保护”避免发展为严重或明显的心力衰竭, 显著心脏应激如败血症、TIPS、上消化道大出血、大手术, 心室储备的临界状态从潜伏转化为严重的心力衰竭, 必须对心脏恶化的可能性保持警惕. 当患者出现心力衰竭, 治疗与非CCM相似, 如卧床休息、吸氧、使用利尿剂[34]. 与非CCM患者充心衰不同, CCM患者外周血管扩张显著, 对降低前负荷与后负荷的药物耐受性低, 尤其是血管扩张剂如血管紧张素转换酶抑制剂. 洋地黄等没有益处, 短效毒毛旋花甙不能增强心脏收缩. β-肾上腺素激动剂如异丙肾上腺素和多巴胺, 对CCM患者无益.

4.1 OLT CCM无特异性治疗方法, 肝移植是唯一有效的方法, 肝移植可逆转心脏舒缩功能的异常及QT间期延长. 但要关注围术期心血管的管理, 防治超负荷的心室不能对过强的应激做出反应[35,36]. 关于OLT后心功能变化临床报道有所不同: 有研究认为OLT后CCM相关的心血管变化完全逆转; 也有研究[37]发现OLT后第一年内, 心脏舒张功能恶化. 但认为CCM可通过OLT得到改善的是主流.

4.2 TIPS 作为治疗失代偿性肝硬化的治疗手段, TIPS对CCM的疗效没有报道. 只有1项置入后E/A比对CCM预后影响的报道[38].

4.3 醛固酮拮抗剂和蛋白输注 大量抽腹水并输入白蛋白后, 舒张功能部分改善[39,40]. 使用醛固酮拮抗剂坎利酸盐6 mo后, 左心室心腔容积和室壁厚度减小, 舒张功能轻度改善[41,42]. 但这些报道的标本量较小, 观察较短, 需要增加标本量和延长观察时间.

4.4 中医药治疗 在动物实验中发现, 三黄泻心汤治疗CCM有效[43,44]. 课题组研究发现补阳还五汤可以显著改善CCM大鼠心肌病变程度.

4.5 预后评估 CCM导致的左室舒张功能不全是肝硬化常见并发症, 即使在肝硬化青少年人群中也并非罕见[45], 其进展与患者的预后相关[46]. 有研究[47]认为, 心脏舒张功能不全与疾病进展并没有明显的相关性, 预后取决于肝硬化严重程度. 有报道认为, 心室舒张功能障碍与CCM的病因相关; 也有报道认为心脏舒张功能障碍在酒精性和非酒精性肝硬化患者中无区别[48,49]. 总体上认为, 对CCM患者各种手术前进行心功能评价是十分必要的. 经食管超声心动描记术可使心脏射血功能和收缩功能可视化, 已成为CCM患者手术期检测的重要手段, 可优化手术麻醉管理. OLT前左心室舒张肝功能异常与OLT术后的死亡率相关[50].

5 结论

CCM的后备军众多, 导致CCM人群巨大. CCM因应急状态下导致致命性心血管意外严重影响患者预后. 治疗心血管病的常规方法如强

创新盘点

心肌细胞坏死、细胞凋亡、肾上腺素能转导途径、气体信号分子、离子通道功能异常是CCM发病机制. 特别强调了CCM可疑患者在开展肝脏相关手术、上消化道大出血、大手术、严重感染时注意CCM导致的心血管意外.

应用要点

利钠肽、硫化氢检测, 心电图、超声心动图及负荷试验有助于CCM的诊断. 原位肝移植可能是治愈CCM的唯一方法. 抗心衰药物仅醛固酮拮抗剂对CCM有一定作用. 靶向治疗如硫化氢前体的补充、中医药治疗为不能进行原位肝移植患者的治疗提供了研究方向.

心、扩管、β受体阻滞剂等对CCM无效或有害, 必须探索治疗CCM的新方法. 提高对CCM的临床危害的认识, 预防CCM的发生, 预防CCM导致的心血管意外发生, 是当前CCM防治中急需解决的问题. 针对CCM这一特殊类型的心血管病, 需要加强基础和临床应用研究: (1)从基础研究出发, 探索延缓肝硬化向CCM发展的方法; (2)探索CCM特异性诊断技术, 如影像学或临床检验上更加直观的诊断技术; (3)探索CCM特异性治疗方法, 例如干细胞治疗技术在CCM是否可行? 如何在基础研究的基础上, 开展靶向治疗技术, 例如H_2S前体的补充技术. 如何在基础研究的基础上, 将中医药技术应用于CCM的防治. 这些都是未来CCM防治研究的热点.

6 参考文献

1 Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-1033 [PMID: 13096569 DOI: 10.1172/JCI102813]

2 Rahman S, Mallett SV. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol* 2015; 7: 507-520 [PMID: 25848474 DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.507]

3 Marchetta S, Delwaide J, Lancellotti R. [Cirrhotic cardiomyopathy: a brief overview]. *Rev Med Liege* 2015; 70: 86-91 [PMID: 26011993]

4 Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 15 [PMID: 17389039 DOI: 10.1186/1750-1172-2-15]

5 Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008; 85: 1766-1772 [PMID: 18580469 DOI: 10.1097/TP.0b013e318172c936]

6 王风雷, 李金科, 李刚, 杜卫星, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者Tei指数与Child-Pugh分级的相关性研究. 西南国防医药 2013; 23: 129-131

7 王风雷, 雷飞飞, 杜卫星, 李刚, 李儒贵, 李芳, 李金科, 谭华炳. 肝炎后肝硬化患者心电图改变与Child-Pugh分级及预后的相关性. 中国药物与临床 2013; 13: 196-197

8 胡俊华, 李儒贵, 谭华炳. 慢性丙型肝炎后肝硬化患者心电图改变与 Child-Pugh分级相关性. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 45-48

9 许亚琴, 王小红. 肝硬化性心肌病的临床心电学特点. 中国现代医药杂志 2012; 14: 96-97

10 Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15 [PMID: 11751653 DOI: 10.1136/heart.87.1.9]

11 李小鹏, 余珊珊, 李路, 韩东刚, 戴社教, 高亚. 肝硬化患者左心功能变化与终末期肝病模型评分的相关性研究. 南方医科大学学报 2015; 35: 557-561

12 Gassanov N, Caglayan E, Semmo N, Massenkeil G, Er F. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15492-15498 [PMID: 25400434 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492]

13 Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1141-1151 [PMID: 25404411 DOI: 10.1007/s10620-014-3432-8]

14 王爱鱼, 侯培珍, 高军. 肝硬化所致心脏损害–附96例尸解分析. 中华消化杂志 1998; 18: 184

15 雷旭, 殷华, 柏杏丽, 严文婷, 杨光敏, 桂兰兰, 谭华炳. 气体信号分子硫化氢在肝硬化心肌病大鼠心肌组织中的变化. 世界华人消化病杂志 2015; 23: 5606-5612

16 Nam SW, Liu H, Wong JZ, Feng AY, Chu G, Merchant N, Lee SS. Cardiomyocyte apoptosis contributes to pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated mice. *Clin Sci* (Lond) 2014; 127: 519-526 [PMID: 24712830 DOI: 10.1042/CS20130642]

17 Abbasi A, Joharimoqaddam A, Faramarzi N, Khosravi M, Jahanzad I, Dehpour AR. Opioid receptors blockade modulates apoptosis in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 404-409 [PMID: 24971217 DOI: 10.4103/2141-9248.133468]

18 雷旭, 谭华炳. 肝硬化性心肌病诊治研究进展. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 1394-1396

19 刘锄非, 周力, 陈晓琴. 肝硬化心肌病研究进展. 贵州医药杂志 2014; 38: 377-378

20 宋香谆, 朴云峰, 冯玉珍. 肝硬化性心肌病的研究现况. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 317-319

21 侯明英, 朱建民, 陈运清. 硫化氢在心血管系统中作用的研究进展. 检验医学与临床杂志 2015; 11: 1634-1635

22 谭华炳, 李金科. 气体信号分子硫化氢与肝硬化关系研究进展. 西南国防医药 2011; 21: 109-110

23 李芳, 雷飞飞, 谭华炳, 李云静, 李儒贵, 李金科, 占国清. 肝康Ⅱ号对乙型肝炎肝硬化患者血浆硫化氢和一氧化氮水平的影响. 实用肝脏病 2012; 15: 23-25

24 Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, Moreau R, Langlet P, Elman A, Bernuau J, Valla D, Erlinger S, Lebrec D. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 640-643 [PMID: 10051461 DOI: 10.1002/hep.510290332]

25 Henriksen JH, Gøtze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52: 1511-1517 [PMID: 12970147 DOI: 10.1136/gut.52.10.1511]

26 Zambruni A, Trevisani F, Gülberg V, Caraceni P, Domenicali M, Cantarini MC, Cappa FM, Di Micoli A, Magini G, Labate-Morselli AM, Gerbes AL, Bernardi M. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 642-647 [PMID: 17454886 DOI: 10.1080/00365520601013739]

27 Licata A, Novo G, Colomba D, Tuttolomondo A, Galia M, Camma' C. Cardiac involvement in patients with cirrhosis: a focus on clinical features

and diagnosis. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2016; 17: 26-36 [PMID: 26065511 DOI: 10.2459/JCM.0000000000000288]
28 Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 662-672 [PMID: 25866603 DOI: 10.4254/wjh.v7.i4.662]
29 Wiese S, Hove JD, Møller S. Cardiac imaging in patients with chronic liver disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015 Nov 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26541640 DOI: 10.1111/cpf.12311]
30 苗俊旺, 尹立雪. 肝硬化性心肌病的超声心动图研究进展. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 263-265
31 Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11502-11521 [PMID: 26556983 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11502]
32 Sampaio F, Pimenta J. Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 112-125 [PMID: 26755864 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.112]
33 Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, Bonnevie O, Godtfredsen J. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984; 54: 852-855 [PMID: 6486037 DOI: 10.1016/S0002-9149(84)80220-9]
34 Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 326-332 [PMID: 7608484 DOI: 10.1016/0168-8278(95)80286-X]
35 Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 61 [PMID: 26187817 DOI: 10.1186/s12968-015-0157-6]
36 Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, Gónzalez A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68-74 [PMID: 15629509 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.008]
37 Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, Armstrong WF. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-1188 [PMID: 8610415]
38 De Pietri L, Mocchegiani F, Leuzzi C, Montalti R, Vivarelli M, Agnoletti V. Transoesophageal echocardiography during liver transplantation. *World J Hepatol* 2015; 7: 2432-2448 [PMID: 26483865 DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2432]
39 Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl* 2002; 8: 690-700 [PMID: 12149762 DOI: 10.1053/jlts.2002.34381]
40 Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, Meregaglia D, Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-875 [PMID: 17135305 DOI: 10.1136/gut.2006.102467]
41 Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275 [PMID: 11454805 DOI: 10.1136/gut.49.2.268]
42 Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancia G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26: 1131-1137 [PMID: 9362352 DOI: 10.1002/hep.510260507]
43 Yang CH, Ting WJ, Pai PY, Chang SH, Ho TJ, Lin JY, Tsai FJ, Padama VV, Tsai Y, Huang CY. Anti-apoptosis effects on hearts of SHSST cyclodextrin complex in a carbon tetrachloride-induced cirrhotic cardiomyopathy rat model. *Chin J Physiol* 2015; 58: 38-45 [PMID: 25687490 DOI: 10.4077/CJP.2015.BAD286]
44 Yang CH, Ting WJ, Day CH, Ju DT, Yeh YL, Chung LC, Tsai FJ, Tsai CH, Tsai Y, Huang CY. SHSST cyclodextrin complex prevents the fibrosis effect on CCl_4-induced cirrhotic cardiomyopathy in rats through TGF-β pathway inhibition effects. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8037-8048 [PMID: 24815066 DOI: 10.3390/ijms15058037]
45 Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014; 8: 588-594 [PMID: 26202764 DOI: 10.1007/s12072-014-9544-6]
46 Fattouh AM, El-Shabrawi MH, Mahmoud EH, Ahmed WO. Evaluation of cardiac functions of cirrhotic children using serum brain natriuretic peptide and tissue Doppler imaging. *Ann Pediatr Cardiol* 2016; 9: 22-28 [PMID: 27011687 DOI: 10.4103/0974-2069.171373]
47 Falletta C, Filì D, Nugara C, Di Gesaro G, Minà C, Baravoglia CM, Romano G, Scardulla C, Tuzzolino F, Vizzini G, Clemenza F. Diastolic dysfunction diagnosed by tissue Doppler imaging in cirrhotic patients: Prevalence and its possible relationship with clinical outcome. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 830-834 [PMID: 26525531 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.009]
48 Wehmeyer MH, Heuer AJ, Benten D, Püschel K, Sydow K, Lohse AW, Lüth S. High Rate of Cardiac Abnormalities in a Postmortem Analysis of Patients Suffering From Liver Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 866-872 [PMID: 25856382 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000323]
49 Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2015; 66: 649-655 [PMID: 25634400 DOI: 10.1016/j.ihj.2014.06.001]
50 Carvalheiro F, Rodrigues C, Adrego T, Viana

名词解释

肝硬化性心肌病(CCM): 是心脏对刺激迟钝的变力和变时反应、舒张功能障碍、QT间期延长, 而患者没有其他已知的基础心脏疾病.

同行评价
本文对CCM发生和发展的相关因素、诊断和治疗现状进行了评述, 对肝脏内科和外科进一步开展CCM的研究有参考意义.

J, Vieira H, Seco C, Pereira L, Pinto F, Eufrásio A, Bento C, Furtado E. Diastolic Dysfunction in Liver Cirrhosis: Prognostic Predictor in Liver Transplantation? *Transplant Proc* 2016; 48: 128-131 [PMID: 26915857 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.01.010]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3853

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3853-3859
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 副教授, 主任医师, 主要从事肝癌分子机制的研究.

作者贡献分布: 文献收集与写作由曾青山完成; 谢元康、谢斌辉及王小农负责审校.

通讯作者: 王小农, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科.
xiaonongwang@sina.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-09-28

Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Nong Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiaonongwang@sina.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-09-28

Abstract

Primary liver cancer includes hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocellular carcinoma. The incidence of HCC is different between countries and regions. As one of the common malignant tumors in China, HCC has high mortality and is the second most common cause of cancer-related death. Elucidating the molecular mechanism of HCC pathogenesis is important for the diagnosis and treatment of liver cancer in China. The expression of activated Cdc42 kinase 1 (ACK1) has been found in a variety of cancers, and ACK1 participates in the occurrence and development of cancers. However, there are currently few studies about the relationship between ACK1 protein and HCC. This paper reviews the structure characteristics and biological function of ACK1 as well as its relationship with invasion and metastasis of HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; ACK1; Metastasis; Tumour; Protein kinase B; Epithelial to mesenchymal transition

Zeng QS, Xie BH, Xie YK, Wang XN. Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3853-3859 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3853

摘要

原发性肝癌是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 简称肝癌. 其发生率在各国和地区间差异很大, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位. 针对肝癌发病分子机制的研究是各大肝癌诊治中心的研究热点, 其

背景资料
原发性肝癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 其发生率和死亡率很高. 目前, 早期肝癌首选手术切除治疗, 中晚期肝癌采取综合治疗虽可以提高患者的生存率, 但仍不能有效降低肝癌的复发率. 明确原发性肝癌的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点.

同行评议者
朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

研发前沿

目前, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activited Cdc42 kinase 1, ACK1)如何促进肝癌发生、发展的机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索. 后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 不同信号通路相互交叉的研究, 靶向药物的开发等可为明确肝癌的发生机制及治疗奠定基础.

中对活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activited Cdc42 kinase 1, ACK1)蛋白与肝癌相关性的研究在国内还是很少的. ACK1被发现在多种类型的肿瘤中过表达, 并参与肿瘤的发生、发展, 成为目前肿瘤信号传导通路研究的热点. 本文拟就ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关的研究进展进行简要综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 活化的Cdc42结合蛋白激酶1; 转移; 肿瘤; 蛋白激酶B; 上皮间质转化

核心提要: 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activited Cdc42 kinase 1, ACK1)是一种非受体酪氨酸激酶, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究发现以ACK1为靶点, 可作用于肺癌、前列腺癌、乳腺癌的靶向抑制剂. 目前, ACK1与肝癌的研究较少, 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于ACK1与肝癌的研究.

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农. 肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3853-3859 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3853

0 引言

原发性肝癌是世界范围内恶性程度最高的肿瘤之一, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位[1-3]. 目前由于肝癌的复发率高和早期转移的特点, 肝癌患者的预后仍然很差[4,5]. 肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多肿瘤类型的特定生物标志物, 这就加快了我们对各个肿瘤发病的分子机制的研究进展. 研究[6,7]发现, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activited Cdc42 kinase 1, ACK1)作为一种信号蛋白, 被发现在多种类型的肿瘤中过量激活. ACK1蛋白属于非受体酪氨酸激酶家族, 可特异性地结合Cdc42并抑制其GTP酶活性[8].

1 ACK1的分子结构和生化功能

*ACK1*基因编码的蛋白分子翻译后经剪切、酪氨酸磷酸化等修饰最终的分子全长为1038个氨基酸, 分子量约为140 kDa[9,10]. ACK1分子由多个结构域组成, 至少包含8个主要的结构域, 从氨基端到羧基端依次包含有: SAM结构域, 激酶或催化结构域, SH3结构域, GTP酶结合结构域(也叫做Cdc42结合结构域, CRIB结构域), 网格蛋白作用结构域, WW结构作用结构域, MIG6同源结构域[MHR, 也叫做表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合结构域], 泛素结合结构域(ubiquitin binding domain, UBD). ACK1蛋白有着其特有的不同于其他酪氨酸激酶的结构特点: 其蛋白序列中SH3结构域位于激酶区的羧基侧, 而其他非受体酪氨酸激酶的蛋白序列中的SH3结构域通常位于激酶区的氨基侧[11].

ACK1作为酪氨酸激酶, 在细胞中主要行使着底物酪氨酸残基磷酸化的功能, 即催化底物蛋白的酪氨酸残基发生磷酸化, 在细胞信号传导通路中ACK1可将受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的信号传递给下游的效应蛋白. ACK1分子中MHR结构域的上游有一富含脯氨酸残基序列, 该氨基酸序列与SH3结构域中的蛋氨酸409残基相互作用, 促使MHR结构域与激酶结构域结合, 抑制激酶活性, 使ACK1处于失活态[12-14]. 当配体激活RTKs时, RTKs作用于ACK1的MHR结构域, 解除MHR对激酶的抑制作用, 使ACK1处于活化状态[12,14,15]. ACK1还存在另外的激活方式, 近期研究[16]发现, ACK1分子中SAM结构域含有膜向信号, 可促使ACK1定位于细胞膜, 同时ACK1分子对称同源二聚化, 最终使ACK1处于活化态. 因此, ACK1可通过变构效应来改变自身激酶的活性, 使细胞迅速地适应周围环境的改变.

多个配体可以激活ACK1, 例如: 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), growth arrest specific gene 6, 调蛋白, 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和胰岛素, 提示ACK1是RTK信号的主要传导者[9,10,17,18]. 研究[17]发现, EGFR调节ACK1激活的机制不仅揭示了EGFR通过磷酸化ACK1分子中的酪氨酸来激活ACK1, 并且还发现随着ACK1分子剂量的减少, EGFR分子自身的剂量也下降. 这就说明了EGFR调节ACK1激活可以在维持ACK1的稳态中起作用, 反过来在EGF活化的细胞中ACK1也可以调节EGFR的量, 从而断开EGFR-ACK1信号通路. 因此, 在细胞中通过SiRNA的方法来抑制ACK1的表达可抑制EGF诱导的

EGFR的降解[19]. 细胞中EGFR与ACK1相互作用之间保持平衡状态, 是否存在其他的蛋白来补偿由ACK1导致的EGFR量的减少, 目前还不清楚. 在分子水平, ACK1分子中UBD结构域的缺失可抑制配体依赖的EGFR的降解, 提示ACK1可能通过UBD结构域来同时调节EGFR和ACK1自身的降解. 与这些结论一致, 泛素连接酶可抑制ACK1的表达. ACK1分子的保守PPXY内在序列与含有WW2和WW3结构的E3泛素连接酶Nedd4-2作用时, 可引起ACK1的聚泛素化和降解[20]. ACK1与肿瘤抑制物WWOX相互作用时, 也是通过该序列与WWOX相互作用导致其聚泛素化和降解[9,20]. 因此在肿瘤细胞中, ACK1与WWOX的相互作用可能妨碍ACK1与Nedd4-2的结合, 限制了ACK1的降解, 使ACK1的量处于稳定水平.

最近的研究[21]发现, ACK1的UBD结构域可与自噬受体p62/SQSTM1相互作用, 提示ACK1与p62/SQSTM1, NBR1和Atg16L相互作用时可以诱导活化的EGFR降解. 还有研究[22]发现, ACK1与SIAH泛素连接酶相互作用, 也可以可以诱导活化的EGFR降解. SIAH泛素连接酶可抑制肿瘤形成[23]. 总之, 除了EGFR活化途径, 其他途径也可以诱导肿瘤形成.

2 ACK1在神经元细胞中的作用

在发育中的脑组织和成熟脑组织中ACK1的表达水平是很高的, 其中在海马回、新皮质和小脑中的表达水平是最高的[24]. 随着这些研究的发现, 有研究又发现ACK1可以在神经突触中起作用, 神经冲动越活跃, 其细胞内的ACK1 mRNA的水平也越高. 在大脑发育增殖活跃的区域如脑室下区以及脑桥核与神经嵴起源的原始区域中, ACK1的表达显著升高, 提示其在大脑发育过程中的神经元细胞增殖和迁移的信号通路中可能发挥了重要作用[25]. 神经营养因子刺激神经元时, ACK1可通过与Trk受体相互作用导致其自身激活, 进而激活AKT信号通路[26]. 总之, 这些研究表明ACK1在神经营养因子信号传导, 神经纤维延伸和分支形成中起重要作用, 在大脑中ACK1的病理意义并不完全清楚, 直到有研究[27]发现, 意大利Belgian家族3姐妹先天性癫痫和智能障碍, 被证实是常染色隐性遗传, 并且可能与*ACK1*的基因突变有关. 经外显子测序证实是*ACK1*基因中V638M纯合子错位突变. 和野生型ACK1蛋白不同, EGF配体治疗V638M突变蛋白没有诱导ACK1的降解, 主要是因为突变的ACK1不能结合E3泛素连接酶Nedd4-1和Nedd4-2. 这些研究表明V638M突变可使ACK1表达水平上调. 另外, 这些研究表面ACK1在先天性癫痫和智能障碍起某种作用, 具体起什么作用, 还需后续研究.

3 ACK1的致瘤特性

ACK1蛋白的致癌特性的发现, 是通过研究激活的ACK1可促进不贴壁细胞生长和体内肿瘤的生长获得的[9]. 自从有了这一发现, 在随后的一些研究中又发现, 异常激活的ACK1致瘤特性至少存在3种机制: (1)RTK的持续活化进而持续活化ACK1; (2)*ACK1*基因扩增; (3)*ACK1*基因体细胞错位突变.

ACK1具有快速被激活的特点, 以酪氨酸的磷酸化作为活化标准, 生长因子刺激细胞时不仅表现出快速的活化RTKs, 也观察到ACK1的快速活化, 激活过程呈时间依赖性[9,10,17]. 目前的研究发现, 细胞外信号调节ACK1的活化存在2种主要的机制: (1)RTKs直接激活ACK1; (2)细胞类型依赖性的特异性配体/RTK调节ACK1活化. 另外, 多个RTKs可与ACK1相互作用诱导其激活, 由于细胞类型不同, 各种细胞中ACK1活化的持续时间存在明显的差异[9,10,17,28].

*ACK1*基因位于人染色体3q29. 基因测序提示在多种类型的肿瘤细胞中*ACK1*基因明显扩增, 并诱发ACK1 mRNA过表达, 通过基因扩增来激活ACK1属于RTK非依赖途径. 研究[29-31]发现, *ACK1*基因扩增可见于宫颈癌, 卵巢癌, 肺鳞状细胞癌, 头颈部鳞状细胞癌, 乳腺癌, 前列腺癌和胃癌.

基因外显子测序表明肿瘤细胞中*ACK1*基因存在体细胞突变. ACK1的多种突变方式中, 已经明确的有71种错位突变、替换突变和10种无义突变. 错位突变中的4个R34L、R99Q、E346K和M409I被研究的比较透彻, 因为他们定位于ACK1的功能区域[17]. 卵巢癌细胞中发现了ACK1-E346K突变, 表现出明显增高的ACK1自体活化特性[14,17]. R34L编码的蛋白位于SAM结构域, R99Q和M409I编码的蛋白位于SH3结构域, 均表现出明显的ACK1自体活化特性. 总之, 不同于*ACK1*基因扩增可见于将

相关报道

中南大学湘雅医院的专家研究发现过表达ACK1可促进肝细胞肝癌转移, 并预示较差的临床预后. ACK1是通过促进肝癌细胞上皮间质转化(epithelial tomesenchymal transition, EMT)来促进其转移的, 下调ACK1表达, 肝癌细胞中EMT减弱, 转移性降低.

创新盘点

以往的研究提示, ACK1与人类很多肿瘤存在相关性, 但与肝癌的报道较少. 本文从肝癌的发生、发展及治疗等方面分析其与ACK1之间存在的联系. 为明确肝癌的生物学行为提供了较为全面的理论依据.

近1/4的宫颈癌、卵巢癌和肺癌患者, *ACK1*中错位突变的频率明显更低, 因此认为在多种类型肿瘤中通过*ACK1*基因扩增的途径是激活ACK1的主要途径.

4 肿瘤细胞中ACK1通过调节AKT的活化来抗凋亡和促增殖

ACK1可以将细胞外的信号传导给位于细胞质和细胞核的效应器, 这一特性可以将他与其他非受体酪氨酸激酶区别开来. 之前已经论述了ACK1在细胞中所起的作用和与细胞内多种共作用蛋白之间的关系. 因此我们仔细论述ACK1与下游效应器AKT之间的关系.

AKT分子主要以苏氨酸、丝氨酸残基磷酸化的方式被激活. AKT激活的主要通路是RTK/PI3K,该通路的激活机制是: AKT先募集到细胞膜上, 然后AKT分子中的PH结构域与PIP3结合, 随后AKT中苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, 进而诱发AKT激活[32-34]. 最近的研究发现了AKT激活的新通路, 该通路是非依赖PIP3和PI3K的, 但是需要与非受体酪氨酸激酶相作用. 研究发现ACK1可直接与致癌因子AKT相互作用, 并使AKT酪氨酸176磷酸化. 酪氨酸176磷酸化的AKT选择性地结合于细胞质膜上的磷脂或磷脂酸, 随后苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, AKT被激活[17]. 活化的AKT转入细胞核, 进而抑制促凋亡基因和细胞周期停滞基因表达, 促进细胞有丝分裂, 起抑制细胞凋亡, 促进增殖作用[7,17,35]. *ACK1*基因E346K体细胞突变也可以刺激AKT酪氨酸176磷酸化, 并激活AKT, 提示肿瘤细胞在致癌因子ACK1主导下可避开被抑制的RTK/PI3K依赖的AKT激活通路.

除了激活AKT途径, ACK1也可以通过与其他细胞存活途径来抑制细胞凋亡. 例如, 最近的研究[36]发现果蝇中ACK1具有有效的抗凋亡特性, ACK1通过与2个效应蛋白相互作用来促进增殖基因和抗凋亡基因转录, 这2个蛋白是Drk(果蝇同源的GRB2)和yorkie, 一种转录调节辅激活物.

5 肝癌细胞中过表达ACK1促进转移并提示较差的临床预后

Lei等[37]首先通过cDNA基因芯片筛查孤立性大肝癌(SLHCC, 单个结节, 肿瘤直径>5 cm)和结节性肝癌(NHCC, 结节数≥2个), 结果提示肝癌组织中ACK1的表达水平明显高于癌旁正常肝组织. 随后他们又用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative, qRT-PCR)证实了这一结论, 并用免疫组织化学的方法证实ACK1蛋白主要分布于细胞质. 总之, 在肝癌细胞中ACK1是过表达的.

Xie等[38]应用qRT-PCR和免疫组织化学的方法分析150例肝癌患者手术切除标本中肝癌组织和癌旁组织ACK1的表达水平, 并将ACK1的表达水平与对应患者的临床病理特点作统计分析, 发现ACK1的表达水平与肿瘤的病理分级、数量、血管侵犯和TNM分期是正相关的, 而与患者的性别、年龄、HBsAg、甲胎蛋白、肿瘤数量、肝硬化和肿瘤包膜无明显的相关性. 他们又对患者进行了随访分析, 发现高ACK1表达组患者总体生存期和无病生存期明显低于低ACK1表达组患者. Lei等[37]也用相似的方法发现了这一结论. 还有研究[39]发现肝癌患者中ACK1过表达预示着肿瘤复发和较差的生存期. 因此, 我们认为过表达提示肝癌患者较差的临床预后.

肝癌的早期转移特性是导致其恶性程度高的原因之一[5]. 研究发现ACK1参与了整合素介导的黑色素瘤细胞迁移. 整合素能够刺激黑色素瘤中的MCSP与ACK1结合并使之活化, 活化的ACK1与MCSP和Cdc42组成一个复合物, 该复合物又进一步募集p130cas并使之发生酪氨酸磷酸化激活, 从而促使黑色素瘤细胞发生运动迁移[40]. Lei等[37]首先检测转移能力不同的3种肝癌SHCC(小肝癌, 直接≤5 cm)、SLHCC和NHCC细胞中ACK1的表达水平, 发现转移能力最高的NHCC表达ACK1的水平是最高的. 随后他们又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肝脏成瘤实验, 发现和对照组相比, 下调ACK1表达的肝癌细胞株肝脏成瘤的直径要小并且成瘤结节数目要少. 随后又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肺转移实验, 发现下调ACK1表达后, 肺转移率更低并且转移结节数目更少.

上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为是导致肿瘤细胞转移的重要机制之一[41-43]. EMT是指在某些生理和病理状况下, 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征[44]. 上皮细胞具

有极性并通过细胞间的桥连而紧密相连, 从而防止细胞的移动. 相反, 间质细胞之间没有稳定的连接, 且具有收缩和运动的能力. 在EMT的过程中, 上皮细胞获得间质细胞样特征, 失去彼此间的连接, 从而容易从原发部位脱落. EMT的主要分子特征为上皮细胞标志物表达的下调和间质细胞标志物表达的上调[45]. 目前的研究[45]发现EMT广泛存在于多种上皮来源的肿瘤中, 如卵巢癌、乳腺癌、口腔癌、食管癌、鼻咽癌以及直结肠癌等, 且与肿瘤细胞的原位浸润和远处转移有密切关系. 最近的研究发现ACK1可能在EMT的过程中亦发挥一定的作用. 研究发现过表达ACK1后, 肝癌细胞中上皮细胞标志物如E-cadherin明显减少, 但是其细胞中检测到vimentin、fibronectin和N-cadherin等间质细胞标志物则显著增加, 提示ACK1可能参与了肝癌细胞的EMT. 该研究还发现ACK1通过磷酸化AKT丝氨酸473途径来激活AKT, 而不是磷酸化AKT苏氨酸308途径. 总之, 该研究认为肝癌细胞中ACK1可以通过激活AKT信号通路来促进EMT, 并进一步促进肝癌的转移. 肝癌细胞中ACK1是否可以通过其他途径来促进肝癌的转移, 目前还不明确.

6 ACK1小分子抑制剂

肝癌的治疗, 目前仍然首选手术切除治疗, 缺少有效的化疗药物. 肝癌细胞中过表达ACK1可促进肿瘤增殖、转移、侵袭[37,38], 开发针对肝癌细胞中ACK1特异性抑制剂, 对于肝癌的治疗具有重大意义. 此前已有学者[46]详细综述了多个ACK1小分子抑制剂的. 在众多ACK1抑制剂中, 已经在体外和体内评估对ACK1具有抑制效应的是达沙替尼和AIM-100. 达沙替尼不仅抑制ACK1磷酸化, 也抑制他的底物AR(雄激素受体)酪氨酸磷酸化, KDM3A酪氨酸磷酸化[47,48]. 然而, 由于达沙替尼作用于多个酪氨酸激酶靶点, 很难说明他的激酶抑制效果是特异性地针对ACK1的, 因此限制了他在体内靶向抗癌的应用. 最近的报告[49]显示, 伯舒替尼, 属于小分子激酶抑制剂, 能够靶向抑制*KRAS*突变的非小细胞肺癌细胞中Src和ACK1活性.

相对于达沙替尼和伯舒替尼, AIM-100被认为是特异性最好的ACK1抑制剂[18,35,47,50,51]. 在乳腺癌和前列腺癌中, ACK1通过RTK的激活而活化, 或者通过体细胞突变而自动活化, AIM-100可特异性地抑制AKT酪氨酸176磷酸化和AR酪氨酸267磷酸化[18,35,51]. 尽管他有抑制肿瘤细胞增殖的能力, 由于他的水溶性差, 一直限制了他的临床应用.

7 结论

ACK1作为一个具有强大功能的非受体酪氨酸激酶在肝癌的生长和转移中发挥了十分重要的作用. 然而, ACK1在肝癌组织中表达上调的机制, 其表达与肝癌患者的预后及临床病理特征的关系尚有待进一步的研究加以阐明, 其在肝癌中的作用及其机制尚未完全清晰和统一. 我们相信, 深入研究ACK1在肝癌发病的分子机制及其与预后的关系, 将有望为肝癌的防治提供一个新的诊断、预后标志物和一个潜在的治疗靶点.

■应用要点

ACK1与肝癌的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性. 因此, 抑制ACK1及明确ACK1在肝癌中的调节机制将为肝癌的治疗提供新方向.

8 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, He J. Cancer incidence and mortality in china, 2007. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 1-8 [PMID: 23359628 DOI: 10.1007/s11670-012-0001-6]

3 Nishikawa H, Osaki Y, Endo M, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N. Comparison of standard-dose and half-dose sorafenib therapy on clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in field practice: A propensity score matching analysis. *Int J Oncol* 2014; 45: 2295-2302 [PMID: 25230744 DOI: 10.3892/ijo.2014.2654]

4 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

5 Han S, Han L, Yao Y, Sun H, Zan X, Liu Q. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via the activation of FAK-MMP9 signaling. *Oncol Rep* 2014; 31: 641-648 [PMID: 24284889 DOI: 10.3892/or.2013.2872]

6 Mahajan K, Mahajan NP. Shepherding AKT and androgen receptor by Ack1 tyrosine kinase. *J Cell Physiol* 2010; 224: 327-333 [PMID: 20432460 DOI: 10.1002/jcp.22162]

7 Mahajan K, Mahajan NP. PI3K-independent AKT activation in cancers: a treasure trove for novel therapeutics. *J Cell Physiol* 2012; 227: 3178-3184 [PMID: 22307544 DOI: 10.1002/jcp.24065]

8 Manser E, Leung T, Salihuddin H, Tan L, Lim L. A non-receptor tyrosine kinase that inhibits the GTPase activity of p21cdc42. *Nature* 1993; 363: 364-367 [PMID: 8497321]

名词解释

上皮间质转化(EMT): 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征, 上皮细胞标志物有: α-E-Cadherin、α-α-Catenin、α-β-catenin、α-γ-Catenin和α-β-actin, 间质细胞标志物有: frbronectin和α-SMA.

9 Mahajan NP, Whang YE, Mohler JL, Earp HS. Activated tyrosine kinase Ack1 promotes prostate tumorigenesis: role of Ack1 in polyubiquitination of tumor suppressor Wwox. *Cancer Res* 2005; 65: 10514-10523 [PMID: 16288044]

10 Mahajan NP, Liu Y, Majumder S, Warren MR, Parker CE, Mohler JL, Earp HS, Whang YE. Activated Cdc42-associated kinase Ack1 promotes prostate cancer progression via androgen receptor tyrosine phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8438-8443 [PMID: 17494760]

11 Yokoyama N, Miller WT. Biochemical properties of the Cdc42-associated tyrosine kinase ACK1. Substrate specificity, authphosphorylation, and interaction with Hck. *J Biol Chem* 2003; 278: 47713-47723 [PMID: 14506255]

12 Gajiwala KS, Maegley K, Ferre R, He YA, Yu X. Ack1: activation and regulation by allostery. *PLoS One* 2013; 8: e53994 [PMID: 23342057 DOI: 10.1371/journal.pone.0053994]

13 Prieto-Echagüe V, Miller WT. Regulation of ack-family nonreceptor tyrosine kinases. *J Signal Transduct* 2011; 2011: 742372 [PMID: 21637378 DOI: 10.1155/2011/742372]

14 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Craddock BP, Brown DA, Miller WT. Cancer-associated mutations activate the nonreceptor tyrosine kinase Ack1. *J Biol Chem* 2010; 285: 10605-10615 [PMID: 20110370 DOI: 10.1074/jbc.M109.060459]

15 Lin Q, Wang J, Childress C, Yang W. The activation mechanism of ACK1 (activated Cdc42-associated tyrosine kinase 1). *Biochem J* 2012; 445: 255-264 [PMID: 22553920 DOI: 10.1042/BJ20111575]

16 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Brown DA, Miller WT. Regulation of Ack1 localization and activity by the amino-terminal SAM domain. *BMC Biochem* 2010; 11: 42 [PMID: 20979614 DOI: 10.1186/1471-2091-11-4]

17 Mahajan K, Coppola D, Challa S, Fang B, Chen YA, Zhu W, Lopez AS, Koomen J, Engelman RW, Rivera C, Muraoka-Cook RS, Cheng JQ, Schönbrunn E, Sebti SM, Earp HS, Mahajan NP. Ack1 mediated AKT/PKB tyrosine 176 phosphorylation regulates its activation. *PLoS One* 2010; 5: e9646 [PMID: 20333297 DOI: 10.1371/journal.pone.0009646]

18 Mahajan K, Challa S, Coppola D, Lawrence H, Luo Y, Gevariya H, Zhu W, Chen YA, Lawrence NJ, Mahajan NP. Effect of Ack1 tyrosine kinase inhibitor on ligand-independent androgen receptor activity. *Prostate* 2010; 70: 1274-1285 [PMID: 20623637 DOI: 10.1002/pros.21163]

19 Shen F, Lin Q, Gu Y, Childress C, Yang W. Activated Cdc42-associated kinase 1 is a component of EGF receptor signaling complex and regulates EGF receptor degradation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 732-742 [PMID: 17182860]

20 Chan W, Tian R, Lee YF, Sit ST, Lim L, Manser E. Down-regulation of active ACK1 is mediated by association with the E3 ubiquitin ligase Nedd4-2. *J Biol Chem* 2009; 284: 8185-8194 [PMID: 19144635 DOI: 10.1074/jbc.M806877200]

21 Jones S, Cunningham DL, Rappoport JZ, Heath JK. The non-receptor tyrosine kinase Ack1 regulates the fate of activated EGFR by inducing trafficking to the p62/NBR1 pre-autophagosome. *J Cell Sci* 2014; 127: 994-1006 [PMID: 24413169 DOI: 10.1242/jcs.136895]

22 Buchwald M, Pietschmann K, Brand P, Günther A, Mahajan NP, Heinzel T, Krämer OH. SIAH ubiquitin ligases target the nonreceptor tyrosine kinase ACK1 for ubiquitinylation and proteasomal degradation. *Oncogene* 2013; 32: 4913-4920 [PMID: 23208506 DOI: 10.1038/onc.2012.515]

23 Krämer OH, Stauber RH, Bug G, Hartkamp J, Knauer SK. SIAH proteins: critical roles in leukemogenesis. *Leukemia* 2013; 27: 792-802 [PMID: 23038274 DOI: 10.1038/leu.2012.284]

24 Ureña JM, La Torre A, Martínez A, Lowenstein E, Franco N, Winsky-Sommerer R, Fontana X, Casaroli-Marano R, Ibáñez-Sabio MA, Pascual M, Del Rio JA, de Lecea L, Soriano E. Expression, synaptic localization, and developmental regulation of Ack1/Pyk1, a cytoplasmic tyrosine kinase highly expressed in the developing and adult brain. *J Comp Neurol* 2005; 490: 119-132 [PMID: 16052498]

25 La Torre A, del Rio JA, Soriano E, Ureña JM. Expression pattern of ACK1 tyrosine kinase during brain development in the mouse. *Gene Expr Patterns* 2006; 6: 886-892 [PMID: 16750431]

26 La Torre A, del Mar Masdeu M, Cotrufo T, Moubarak RS, del Río JA, Comella JX, Soriano E, Ureña JM. A role for the tyrosine kinase ACK1 in neurotrophin signaling and neuronal extension and branching. *Cell Death Dis* 2013; 4: e602 [PMID: 23598414 DOI: 10.1038/cddis.2013.99]

27 Hitomi Y, Heinzen EL, Donatello S, Dahl HH, Damiano JA, McMahon JM, Berkovic SF, Scheffer IE, Legros B, Rai M, Weckhuysen S, Suls A, De Jonghe P, Pandolfo M, Goldstein DB, Van Bogaert P, Depondt C. Mutations in TNK2 in severe autosomal recessive infantile onset epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 74: 496-501 [PMID: 23686771 DOI: 10.1002/ana.23934]

28 Galisteo ML, Yang Y, Ureña J, Schlessinger J. Activation of the nonreceptor protein tyrosine kinase Ack by multiple extracellular stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9796-9801 [PMID: 16777958]

29 van der Horst EH, Degenhardt YY, Strelow A, Slavin A, Chinn L, Orf J, Rong M, Li S, See LH, Nguyen KQ, Hoey T, Wesche H, Powers S. Metastatic properties and genomic amplification of the tyrosine kinase gene ACK1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15901-15906 [PMID: 16247015]

30 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1/TNK2 tyrosine kinase: An emerging target for cancer therapeutics. *AACR Education Book* 2014; 2014: 97-102 [DOI: 10.1158/AACR.EDB-14-6109]

31 Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 189-197 [PMID: 24178904 DOI: 10.1002/jso.23482]

32 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717]

33 Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors

at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005; 24: 7410-7425 [PMID: 16288288]
34 Huang H, Tindall DJ. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci* 2007; 120: 2479-2487 [PMID: 17646672]
35 Mahajan K, Coppola D, Chen YA, Zhu W, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1 tyrosine kinase activation correlates with pancreatic cancer progression. *Am J Pathol* 2012; 180: 1386-1393 [PMID: 22322295 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.028]
36 Schoenherr JA, Drennan JM, Martinez JS, Chikka MR, Hall MC, Chang HC, Clemens JC. Drosophila activated Cdc42 kinase has an anti-apoptotic function. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002725 [PMID: 22615583 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002725]
37 Lei X, Li YF, Chen GD, Ou DP, Qiu XX, Zuo CH, Yang LY. Ack1 overexpression promotes metastasis and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 40622-40641 [PMID: 26536663 DOI: 10.18632/oncotarget.5872]
38 Xie B, Zen Q, Wang X, He X, Xie Y, Zhang Z, Li H. ACK1 promotes hepatocellular carcinoma progression via downregulating WWOX and activating AKT signaling. *Int J Oncol* 2015; 46: 2057-2066 [PMID: 25738261 DOI: 10.3892/ijo.2015.2910]
39 Wang B, Xu T, Liu J, Zang S, Gao L, Huang A. Overexpression of activated Cdc42-associated kinase1 (Ack1) predicts tumor recurrence and poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 787-792 [PMID: 25445114 DOI: 10.1016/j.prp.2014.09.014]
40 Eisenmann KM, McCarthy JB, Simpson MA, Keely PJ, Guan JL, Tachibana K, Lim L, Manser E, Furcht LT, Iida J. Melanoma chondroitin sulphate proteoglycan regulates cell spreading through Cdc42, Ack-1 and p130cas. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 507-513 [PMID: 10587647]
41 Chang RM, Yang H, Fang F, Xu JF, Yang LY. MicroRNA-331-3p promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting PH domain and leucine-rich repeat protein phosphatase. *Hepatology* 2014; 60: 1251-1263 [PMID: 24825302 DOI: 10.1002/hep.27221]
42 Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 1031-1034 [PMID: 20335655 DOI: 10.1172/JCI42615]
43 Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 10697-10711 [PMID: 25986923]
44 Hay ED. The extracellular matrix in development and regeneration. An interview with Elizabeth D. Hay. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 687-694 [PMID: 15558460]
45 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386]
46 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase: targeted inhibition to block cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 2013; 338: 185-192 [PMID: 23597703 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.04.004]
47 Mahajan K, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase interacts with histone demethylase KDM3A to regulate the mammary tumor oncogene HOXA1. *J Biol Chem* 2014; 289: 28179-28191 [PMID: 25148682 DOI: 10.1074/jbc.M114.584425]
48 Liu Y, Karaca M, Zhang Z, Gioeli D, Earp HS, Whang YE. Dasatinib inhibits site-specific tyrosine phosphorylation of androgen receptor by Ack1 and Src kinases. *Oncogene* 2010; 29: 3208-3216 [PMID: 20383201 DOI: 10.1038/onc.2010.103]
49 Tan DS, Haaland B, Gan JM, Tham SC, Sinha I, Tan EH, Lim KH, Takano A, Krisna SS, Thu MM, Liew HP, Ullrich A, Lim WT, Chua BT. Bosutinib inhibits migration and invasion via ACK1 in KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 13 [PMID: 24461128 DOI: 10.1186/1476-4598-13-13]
50 DiMauro EF, Newcomb J, Nunes JJ, Bemis JE, Boucher C, Buchanan JL, Buckner WH, Cheng A, Faust T, Hsieh F, Huang X, Lee JH, Marshall TL, Martin MW, McGowan DC, Schneider S, Turci SM, White RD, Zhu X. Discovery of 4-amino-5,6-biaryl-furo[2,3-d]pyrimidines as inhibitors of Lck: development of an expedient and divergent synthetic route and preliminary SAR. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2305-2309 [PMID: 17280833]
51 Mahajan K, Coppola D, Rawal B, Chen YA, Lawrence HR, Engelman RW, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1-mediated androgen receptor phosphorylation modulates radiation resistance in castration-resistant prostate cancer. *J Biol Chem* 2012; 287: 22112-22122 [PMID: 22566699 DOI: 10.1074/jbc.M112.357384]

同行评价

本文综述了ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关的研究进展. 研究ACK1对肝癌侵袭、转移等生物学行为的调节作用, 对于肝癌的发生、发展机制及治疗, 具有重要的指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3860

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3860-3869
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

非酒精性脂肪性肝病研究进展

张 莉, 张福奎

背景资料
非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为全球范围内最常见的慢性肝病, 其风险因素为高脂肪高热量膳食结构和久坐少动的生活方式所致的代谢综合征(metabolic syndrome, MS)及其组分, 与肝硬化和肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率及死亡率增加有关, 更重要的是, NAFLD使2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加.

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗方向的研究.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院; 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-21
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University; Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 24 Shijingshan Road, Shijiingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-21
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common liver disease worldwide. It is related with increased morbidity and mortality of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC); however, its main health implications are increased risks of developing type 2 diabetes (T2D), cardiovascular diseases and malignancies. This paper reviews the advances in research of NAFLD in terms of epidemiology, risk factors, assessment of disease progression and risks for combined cardiovascular diseases and/or T2D as well as management.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Risk factor; Epidemiology; Assessment; Management

Zhang L, Zhang FK. Advances in research of nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3860-3869 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3860.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3860

摘要
非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为全世界最常见的肝脏疾病, 与肝硬化和肝细胞肝癌的发病率及死亡率增加有关, 然而, 其对健康的主要影响为导致2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加. 本文对NAFLD的流行病学、风险因素、疾病进展及合并心血管疾病和/或T2D的风险评估以及治疗的最新研究进展进行综述.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng

同行评议者
汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 风险因素; 流行病学; 评估; 管理

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病的风险因素为代谢综合征及其组分, 对疾病进展进行准确评估以及对心血管疾病和2型糖尿病风险进行分层管理非常重要, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术.

张莉, 张福奎. 非酒精性脂肪性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3860-3869 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3860.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3860

0 引言

随着肥胖和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的流行, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为发达国家和地区最常见的慢性肝病, 全球和我国大陆的NAFLD患病率分别约为25%和20%[1,2]. 根据临床和组织学表现, NAFLD可分为非酒精性单纯性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎, 后者可进展为肝硬化甚至肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 然而, NAFLD对健康的主要影响为导致2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病和恶性肿瘤的发病率及死亡率增加. 本文对NAFLD的流行病学、风险因素、疾病进展及合并心血管疾病和/或T2D的风险评估以及治疗的最新研究进展进行综述.

1 流行病学

世界范围内, NAFLD已经成为最常见的慢性肝病, 多数患者存在肥胖(特别是中心性肥胖)以及与肥胖相关的T2D、动脉粥样硬化、高血压、高脂血症等疾病, 即存在MS及其组分.

总共纳入86项研究, 包括22个国家8515431例患者的一项荟萃分析结果表明, NAFLD的总体患病率为25.24%, 与NAFLD有关的代谢合并征包括肥胖、T2D、高脂血症、高血压和MS. NASH患者中, 肝纤维化进展比例为40.76%, HCC发生率为0.44/(1000人•年), 肝脏特异性死亡率和总死亡率分别为15.44/(1000人•年)和25.56/(1000人•年)[1].

我国大陆人群的NAFLD患病率约为20%[2]. 香港两项研究[3,4]也表明NAFLD呈高度流行, 其中一项研究[3]对2493例志愿者进行综合问卷调查、血液化验、腹部超声和瞬时弹性成像检查, NAFLD的患病率高达42%. 另外一项研究[4]应用质子-磁共振波谱分析, 对来自社区的565例参与者进行肝内甘油三酯含量的检测, 随访中位数时间47 mo后, 有78例参与者(13.8%)新发脂肪肝, 其中16例为中到重度脂肪变. 该组人群在3-5年的NAFLD发生率为13.5%, 每年的NAFLD发生率为3.4%, 基线时患有MS是罹患脂肪肝的最强预测因素.

研发前沿
对NAFLD患者中的非酒精性脂肪性肝炎和纤维化进行准确评估以及对患者合并心血管疾病和/或T2D的风险进行分层和管理非常重要, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术.

2 风险因素

目前常用的体质量指数(body mass index, BMI)并不能对身体脂肪和肌肉以及内脏和皮下脂肪进行区别, 肌肉质量较低但身体脂肪较高者仍有可能为BMI正常. 这些正常体质量的肥胖患者具有下列特征: 身体脂肪含量较高, 肌肉质量较低, 存在内脏肥胖, 甘油三酯水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-C, HDL-C)水平降低, 对胰岛素的敏感性降低, 同样具有发生T2D、高血压和心血管疾病的高风险. 研究[5,6]表明, 非肥胖人群中的NAFLD患病率为20%左右, BMI较高、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})水平较高、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高铁蛋白血症以及PNPLA3 G等位基因为非肥胖个体患有NAFLD的独立风险因素.

与外周肥胖者相比, 内脏肥胖个体更易罹患NAFLD, 内脏脂肪量与NAFLD呈显著相关性[7]. 韩国一项横断面研究[8]表明, 肌肉减少症可独立于肥胖和MS, 显著增加NAFLD和进展期纤维化的发生风险.

高脂肪高热量膳食结构是NAFLD的风险因素, 然而, 一项研究[9]对接受常规健康检查的615例僧人进行回顾性分析表明, 这一长期素食人群与匹配对照人群的NAFLD患病率差异并无显著性(29.90% *vs* 25.05%, $P = 0.055$), 因此, 长期素食对脂肪肝可能并无保护作用.

经常饮用含糖饮料是NAFLD的显著风险因素. 一项研究[10]对2634例参与者进行分析表明, 经常饮用含糖饮料与通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)测量肝脏衰减诊断脂肪性肝病的风险增加有关. 不饮用含糖饮料、饮用1份/mo-<1份/wk、1份/wk-<1份/d和≥1份/d的参与者患有脂肪性肝病的比

创新盘点

应用多种无创性生物指标或影像学检测技术以及多种因素建立的评分系统, 有助于准确评估NAFLD患者的疾病进展, 亟需加强对患者合并心血管疾病和/或T2D风险的管理, 目前, 对NAFLD的治疗措施仍然是以生活方式干预为主, 临床试验表明一些治疗药物具有应用前景.

值比(odds ratio, OR)分别为1、1.16, 95%可信区间(confidence interval, CI): 0.88-1.54、1.32(95%CI: 0.93-1.86)和1.61(95%CI: 1.04-2.49)(趋势检验, P = 0.04), 饮用含糖饮料与丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)水平也呈正相关(趋势检验, P = 0.007). 一项系统评价和荟萃分析[11]也证实, 饮用含糖汽水与NAFLD存在显著相关性: 饮用含糖汽水者患有NAFLD的合并相对危险度(relative risk, RR)为1.53(95%CI: 1.34-1.75, I^2 = 0), 限于具有校正分析的研究时, 饮用含糖汽水者患有NAFLD的合并RR为1.55(95%CI: 1.36-1.78, I^2 = 0).

法国一项研究[12]表明, 缺乏体力活动可不依赖于脂肪量, 使正常体质量女性的血浆ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)和细胞角蛋白18等NAFLD指标升高(均P<0.05), 经常锻炼则可以限制这些指标的升高. 韩国一项研究[13]也表明, 久坐和缺乏体力活动与NAFLD的患病率正相关, 与静坐时间为<5 h/d者相比, 静坐时间为5-9 h/d和≥10 h/d者的NAFLD患病率比分别为1.04(95%CI: 1.02-1.07)和1.09(95%CI: 1.06-1.11)(趋势检验, P<0.001), 在BMI<23 kg/m^{2}的参与者中, 仍然观察到这些关联.

除了饮食和体力活动之外, NAFLD还可能与生活方式的其他方面有关. 意大利一项研究[14]表明, 除了BMI较高和久坐的生活方式之外, 穿衣服较实际尺寸大、缺乏睡眠和每日进餐次数较少, 均与年轻人患有NAFLD的风险增加有关. 日本一项研究[15]表明, 每日睡眠时间为≤4 h、5-6 h、7-8 h和≥9 h成人女性的NAFLD患病率分别为19.3%、13.5%、11%和8%(P = 0.003). 芬兰一项研究[16]表明, 成人经常看电视(≥3 h/d)与γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)水平和脂肪肝指数较高有关(均P<0.02), 使脂肪肝的风险增加2.3倍(95%CI: 1.2-4.5).

血清尿酸(uric acid, UA)水平升高或可作为NAFLD的风险因素. 一项研究[17]表明, 82608例成人参与者的血清UA和ALT水平升高之间呈显著正相关, 具有量效关系, 对潜在混杂因素进行控制后, UA和ALT水平升高之间仍然保持相关性(最高四分位数和最低四分位数相比的风险比: 2.10, 95%CI: 1.93-2.29). 一项荟萃分析[18]证实, 血清UA水平升高是MS和NAFLD的风险因素, 血清UA水平每升高1 mg/dL, 导致NAFLD的风险增加21%.

我国一项研究[19]表明, 中老年人群的全血黏度(whole blood viscosity, WBV)增加与IR及NAFLD有关, 与WBV水平为最低四分位数的成人相比, 最高四分位数者的NAFLD患病率显著较高(校正的HR: 1.77, 95%CI: 1.48-2.13).

NAFLD的诊断必须除外过量饮酒, 适量饮酒的定义一般为: 男性和女性饮用酒精分别<20 g/d(140 g/wk)和10 g/d(70 g/wk). 日本两项研究[20,21]表明, 少量饮酒可以保护机体不易罹患脂肪肝, 尤其是对男性的保护作用更为明显.

3 疾病评估

许多研究关注于如何应用无创性生物指标、影像学检测以及多个因素建立的评分系统, 对NAFLD患者的NASH和纤维化进行评估.

血清ALT、AST和GGT等肝酶水平是最常用的NAFLD替代指标. 我国一项研究[22]表明, 肥胖成人的血清ALT水平与IHTG含量独立相关, 可作为NAFLD程度的预测指标. 美国一项研究[23]也表明, NAFLD患者的脂肪组织IR程度和IHTG含量是血浆转氨酶水平升高的主要决定因素, ALT升高者的脂肪变程度更重(P<0.0001).

日本一项研究[24]表明, TG/HDL-C升高是发生NAFLD的风险因素, 男性和女性的校正OR分别为1.55(95%CI: 1.35-1.77, P<0.0001)和2.72(95%CI: 1.88-3.95, P<0.0001).

以往通常认为NAFL患者病情进展缓慢, 然而, 近期两项研究[25,26]表明, 相当比例的NAFLD患者数年内即可发生肝纤维化进展. 一项研究[25]纳入35例NAFLD患者, 6.4年±0.8年后再次肝活检, 13例患者发生NAFLD活动度评分恶化, 18例患者发生肝纤维化进展, 其中2例已经进展至肝硬化, 无1例患者发生肝纤维化逆转, 血清AST和GGT水平升高是与NAFLD活动度评分恶化相关的风险因素. 另外一项研究[26]纳入接受连续肝活检的108例NAFLD患者, 中位数间隔6.6(范围: 1.3-22.6年)后, 45例(42%)患者发生了肝纤维化进展, 基线时诊断为NAFL/NASH者发生肝纤维化进展的比例并无显著性差异(37% *vs* 43%, P = 0.65), 患有糖尿病为NAFLD发生纤维化进展的风险因素(P = 0.005).

许多研究应用多个因素建立评分系统, 对NAFLD的疾病进展进行评估. 一项研究[27]应用AST水平、BMI、血小板计数、T2D和高血压等常规变量以及铁蛋白水平, 建立的评分系统用于预测NAFLD患者NASH风险的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUROC)为0.81(95%CI: 0.76-0.86). 一项研究[28]表明, NAFLD患者存在进展期肝纤维化(纤维化2期和3期)的风险因素包括: 年龄、血小板计数、红细胞计数/分布宽度比值以及血清内脂素和组织多肽特异性抗原水平, 基于这些变量建立的评分系统对检出进展期肝纤维化具有较高的灵敏度和特异性. 另外一项研究[29]应用Ⅳ型胶原7S、血小板计数、AST及ALT等指标建立的评分系统, 可准确预测NASH患者的肝纤维化分期, 用于预测进展期纤维化(分期≥3)的AUROC为0.909(95%CI: 0.847-0.970, P<0.001), 优于其他几种纤维化评分系统.

尽管AST/ALT比值升高通常用作NAFLD患者进展期纤维化的替代指标, 美国一项研究[30]表明, 患者年龄对AST/ALT比值用于预测进展期纤维化的能力具有影响, 随着年龄增加, ALT水平逐渐降低, 而AST水平保持稳定, 导致AST/ALT比值升高, 有相当高比例的无进展期纤维化老年患者为AST/ALT比值≥1.

一项研究[31]表明, NAFLD患者的血清穿透素-2(pentraxin-2, PTX-2)水平显著降低, 进展期肝纤维化患者进一步降低, 血清PTX-2水平用于诊断NAFLD以及伴进展期纤维化的AUROC分别为0.84(95%CI: 0.71-0.97)和0.77(95%CI: 0.65-0.90). 另外一项研究[32]表明, NAFLD患者较对照组的血浆穿孔素-3(pentraxin-3, PTX-3)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平显著升高, NASH亚组较非NASH亚组的PTX-3和TNF-α水平显著升高, 血浆PTX-3水平与NAFLD活动度评分、纤维化分期和脂肪变分级显著相关.

美国一项研究[33]表明, 二维-磁共振弹性成像(2 dimension-magnetic resonance elastography, 2D-MRE)可作为无创手段, 用于准确预测NAFLD患者的进展期肝纤维化(AUROC: 0.924, P<0.0001). 采用>3.63 kPa的阈值, 2D-MRE用于预测NAFLD患者存在进展期肝纤维化的敏感度和特异度分别为0.86(95%CI: 0.65-0.97)和0.91(95%CI: 0.83-0.96), 阳性预测值和阴性预测值分别为0.68(95%CI: 0.48-0.84)和0.97(95%CI: 0.91-0.99).

应用要点

对NAFLD患者的NASH和纤维化进行准确评估, 重视对合并心血管疾病和/或T2D的风险分层和管理, 目前的主要治疗措施仍然为低热量饮食或者联合增加运动的生活方式干预.

4 心血管疾病和糖尿病风险评估

心血管疾病和NAFLD具有共同的风险因素, 包括不健康的生活方式、IR、中心性肥胖以及T2D、血脂异常和高血压等, 应该对NAFLD患者进行心血管疾病的风险分层和管理.

一项研究[34]表明, NAFLD患者的肝脏脂肪含量与MS的风险独立相关, 肝脏脂肪含量高于中位数的NAFLD患者更可能患有腹部肥胖, HDL-C水平更低, TG和空腹血糖水平更高, 患有MS的风险更高.

此外, 肝脂肪变与之前非致死性心肌梗塞、卒中、短暂性缺血发作、心力衰竭或外周动脉疾病等临床心血管疾病的预后存在相关倾向, 并且与冠状动脉钙化和腹部动脉钙化显著相关[35]. 一项荟萃分析[36]表明, 成人和儿童NAFLD患者的颈动脉内膜中层厚度增加, 并且成人NAFLD患者的颈动脉斑块患病率增加. 另外一项研究[37]也表明NAFLD和高风险的冠状动脉斑块存在相关性, NAFLD患者更常见正性重构、CT衰减<30 HU、餐巾环征、点状钙化等高风险冠状动脉斑块的特征(59.3% *vs* 19.0%, P<0.001), NAFLD与是高风险冠状动脉斑块的独立风险因素(OR = 2.13, 95%CI: 1.18-3.85).

意大利一项研究[38]表明, 跨膜蛋白6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)E167K变体携带者更容易患有NASH(OR = 1.84, 95%CI: 1.23-2.79)和进展期肝纤维化(OR = 2.08, 95%CI: 1.20-3.55), 然而, 血脂水平更低(P<0.05), 颈动脉斑块(OR = 0.49, 95%CI: 0.25-0.94)或心血管事件的发生风险更低(HR = 0.61, 95%CI: 0.39-0.95). 研究者认为, TM6SF2 E167K变体携带者分泌极低密度脂蛋白的能力降低, 对肝脏有害, 但是, 体内的循环脂质较低, 从而可降低动脉粥样硬化的发生风险.

一项研究[39]提示NAFLD可能与亚临床心肌损伤存在关联: 在无饮酒增加的情况下, 较高的ALT、AST和GGT等肝酶水平与高灵敏度心肌肌钙蛋白T浓度可检出(>3 ng/L)以及升高(≥14 ng/L)呈显著独立相关.

一项研究[40]纳入4629例参与者, 平均随

同行评价
本文对NAFLD进行了较为全面和充分的阐释, 有一定的价值.

访12.8年表明, 非超重无NAFLD组、超重无NAFLD组、非超重NAFLD组和超重NAFLD组的T2D发生率分别为3.2%、8.0%、14.4%和26.4%, NAFLD患者罹患T2D的校正HR显著高于无NAFLD者. 另外一项长期随访研究[41]表明, NAFLD的改善与T2D的发生率降低有关. 美国一项研究[42]表明, 即使转氨酶水平正常, 超重或肥胖T2D患者的NAFLD患病率仍然高达50%, NAFLD患者中的NASH患病率高达56%, 其中, NAFLD患病率随着BMI的增加而增加(趋势检验, P = 0.001), 血浆HbA_{1c}水平较高与NAFLD患病率较高和肝脏TG沉积程度较重有关(P = 0.01).

5 治疗

NAFLD的治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术, 然而, 目前尚无药物得到美国食品和药物管理局的批准.

通过低热量饮食或者联合增加运动, 使超重或肥胖NAFLD患者的体质量减轻, 可以有效改善肝脏脂肪变性. 一项研究[43]表明, 如果NASH患者的BMI减少≥5%, MRI检测的肝脏脂肪可由(18.3%±7.6%)显著减少至(13.6%±13.6%)(相对减少25.5%, P = 0.03), 肝脏体积缩小5.3%, 相比之下, 没有达到该体质量减轻目标者的肝脏脂肪以及肝脏体积则显著增加. 另外一项研究[44]表明, 体质量减轻≥10%患者的肝纤维化消退(纤维化评分改善≥1期)率显著较高.

日本一项研究[45]表明, 作为生活方式管理的一部分, 中度至剧烈强度的体力活动≥250 min/wk, 和<150 min/wk相比, 可使男性肥胖NAFLD患者的腹部内脏脂肪组织显著减少, 脂质过氧化显著减轻, 铁蛋白水平显著降低. 英国一项随机对照试验[46]表明, 改良的高强度间歇训练, 可使NAFLD患者的肝脏和全身脂肪量显著减少, ALT、AST水平显著降低, 并且有益于心脏功能. 美国一项前瞻性研究[47]表明, 6 mo时体质量减轻≥5%, 可使NAFLD患者的生活质量显著改善(P<0.0001), 无糖尿病、无进展期肝纤维化的NASH患者最有可能通过体质量减轻获得生活质量改善.

一项研究[48]表明, 可以预测经生活方式干预后NASH消退的独立因素包括: 年龄、体质量减轻、T2D、干预结束时ALT水平正常和NAFLD活动度评分, 应用这些因素建立的无创性评分模型, 可以准确预测NASH的消退.

越来越多的研究表明, 调节肠道微生物或可用于治疗肥胖相关性疾病. 一项小型随机试验[49]应用益生菌胶囊治疗8 wk后, NAFLD患者的IR程度减轻, 胰岛素、TNF-α以及IL-6水平均显著降低. 另外一项随机临床试验[50]发现, NAFLD患者每日食用300 g益生菌酸奶, 治疗8 wk时, 血清ALT、AST、总胆固醇以及LDL-C等水平有所降低. 因此, 补充益生菌可作为NAFLD的辅助性治疗.

NAFLD患者常见血脂异常, 数项研究观察了降脂药物对NASH的疗效. 一项小样本初步研究[51]对肝活检证实为NASH的血脂异常患者应用瑞舒伐他汀(10 mg/d)治疗1年, 肝活检和超声检查均有改善. 美国一项随机双盲对照试验[52]纳入50例经活检证实的NASH患者, 随机分组至口服依折麦布(10 mg/d)或安慰剂, 治疗24 wk结束时, 治疗组患者应用磁共振成像检测的质子密度脂肪部分(magnetic resonance imaging-PDFF, MRI-PDFF)显著减少(15.0%-11.6%, P<0.016), 然而, 和安慰剂组相比, 平均MRI-PDFF减少差异未达到显著性(-1.3%, P = 0.4), 组织学应答率、血清ALT和AST水平或者由MRE所检测的肝脏弹性值变化均无显著性差异. 二十碳五烯酸乙酯(eicosapentaenoic acid ethyl ester, EPA-E)是一种合成的多不饱和脂肪酸, 用于治疗高TG血症. 北美一项多中心前瞻性随机双盲安慰剂对照2b期试验[53]结果表明, EPA-E对NASH患者的肝脏组织学特征以及肝酶水平均无显著疗效. 另外一项小型研究[54]纳入无肝硬化的NASH患者, 应用N-3多不饱和脂肪酸(3000 mg/d)治疗1年, 可使患者的肝脏脂肪含量显著减少, 然而, 对纤维化和NAFLD活动度积分并无显著疗效.

一项研究[55]对60例NAFLD患者应用安慰剂或不同剂量的脂肪酸-胆汁酸偶合物aramchol治疗3 mo, 安全耐受性良好, 患者的肝脏脂肪含量呈剂量依赖性显著减少.

一项系统评价和荟萃分析[56]纳入19项RCT和14项非随机研究, 对应用抗糖尿病药物治疗T2D患者NAFLD的效果进行比较, 结果表明, 应用噻唑烷二酮类或胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗, 可使NAFLD患者的肝脏脂肪含量减少. 英国一项研究[57]纳入14例经肝

活检证实为NASH、BMI≥25 kg/m^{2}的成人患者, 在研究之前至少3 mo, 合并T2D者得到饮食控制或应用稳定剂量的二甲双胍±格列齐特, HbA_{1c}<9.0%. 患者随机接受利拉鲁肽(1次/d, 皮下注射1.8 mg)或安慰剂治疗. 12 wk时, 利拉鲁肽使BMI、HbA_{1c}、LDL-C、ALT、血清瘦素、脂联素水平等显著下降, 肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性增加. 英国4家中心进行的随机双盲安慰剂对照2期试验[58]结果证实, 应用利拉鲁肽治疗(1.8 mg/d)48 wk, 可以使NASH消退, 患者的耐受性良好. 用于治疗T2D的GLP-1 RA和二肽基肽酶-4抑制剂统称为基于肠促胰素的治疗药物, 具有调节代谢和抗炎活性. 一项系统评价和荟萃分析纳入4项研究, 总共包括136例合并T2D的NAFLD患者, 应用基于肠促胰素的治疗后, 患者血清ALT水平显著降低(平均降低14.1 IU/L, 95%CI: 8.3-19.8, P<0.0001), 具有影像学和组织学数据的2项研究[59]表明, 基于肠促胰素的治疗可使脂肪变、炎症和纤维化显著减轻.

通过抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)减轻炎症坏死和纤维化, 可望成为NAFLD的有效治疗. 一项横断面研究[60]对活检证实为NAFLD的290例高血压患者的数据资料进行分析, 应用RAS阻滞剂治疗患者和未应用RAS阻滞剂者相比, 肝细胞气球样变更轻(1.02 *vs* 1.31, P = 0.001), 肝纤维化分期更低(1.63 *vs* 2.16, P = 0.002), 应用RAS阻滞剂与进展期纤维化呈显著负相关(OR = 0.37, 95%CI: 0.21-0.65, P = 0.001).

Elafibranor是一种过氧化物酶体增殖物激活受体-α(peroxisome proliferator-activated receptor-α, PPARA)和PPAR-δ激动剂, 可改善胰岛素敏感性、葡萄糖稳态和脂代谢, 并且可减轻炎症. 一项随机双盲安慰剂对照试验[61]结果表明, 应用Elafibranor(120 mg/d)治疗52 wk, NASH消退且无纤维化加重的患者比例显著较高, 发生NASH消退患者的肝纤维化分期显著减轻, 肝酶、血脂、血糖及全身炎症指标均得到改善. Elafibranor的耐受性良好, 患者可发生轻微、可逆的血清肌酐值升高, 无体质量增加或心血管事件发生.

一项2b期随机临床试验[62]表明, 奥贝胆酸治疗可使NASH患者包括肝纤维化的肝脏组织学获益, 但是, 奥贝胆酸具有引起瘙痒以及对血脂具有负面影响等不良反应.

一项为期6 mo的前瞻性随机对照试验[63]结果表明, 对NAFLD患者通过静脉放血减少铁蛋白, 并未改善肝脏酶学指标、肝脏脂肪或IR程度.

在接受减肥手术的患者中, NAFLD十分常见. 一项研究[64]应用患者年龄、血糖、BMI、血小板计数、白蛋白以及AST/ALT比值等指标所组成的评分系统进行评估, NAFLD患者接受Roux-en-Y胃旁路术后12 mo时, NAFLD肝纤维化评分显著降低, 进展期肝纤维化的消退率达到55%, 肝纤维化的消退与女性性别、术后体质量减轻、术后BMI、术后血小板计数以及糖尿病的消退显著相关.

6 结论

目前, NAFLD已经成为全世界范围内最常见的肝脏疾病, 需要对NAFLD患者进行准确的疾病评估, 检出其中的NASH和肝纤维化患者, 并且加强对患者心血管疾病和T2D的风险分层和管理, 治疗措施主要包括生活方式干预、药物治疗和减肥手术, 然而, 目前尚无治疗药物得到FDA批准.

7 参考文献

1 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 [PMID: 26707365 DOI: 10.1002/hep.28431]

2 Li Z, Xue J, Chen P, Chen L, Yan S, Liu L. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 42-51 [PMID: 24219010 DOI: 10.1111/jgh.12428]

3 Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese - results from the Hong Kong liver health census. *Liver Int* 2015; 35: 542-549 [PMID: 24923704 DOI: 10.1111/liv.12619]

4 Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Lau TK, Chan CK, Chim AM, Abrigo JM, Chan RS, Woo J, Tse YK, Chu WC, Chan HL. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: a population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2015; 62: 182-189 [PMID: 25195550 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.041]

5 Feng RN, Du SS, Wang C, Li YC, Liu LY, Guo FC, Sun CH. Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17932-17940 [PMID: 25548491 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17932]

6 Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung

DK, Chan RS, Chan HL, Chim AM, Woo J, Chu WC, Wong VW. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1306-1314; quiz 1315 [PMID: 26215532 DOI: 10.1038/ajg.2015.235]

7 Ha Y, Seo N, Shim JH, Kim SY, Park JA, Han S, Kim KW, Yu E, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1666-1672 [PMID: 25974139 DOI: 10.1111/jgh.12996]

8 Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, Kang ES, Han KH, Lee HC, Cha BS. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015; 63: 486-493 [PMID: 25772036 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.051]

9 Choi SH, Oh DJ, Kwon KH, Lee JK, Koh MS, Lee JH, Kang HW. A vegetarian diet does not protect against nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study between Buddhist priests and the general population. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 336-343 [PMID: 26039004 DOI: 10.5152/tjg.2015.0046]

10 Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, Saltzman E, McKeown NM. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015; 63: 462-469 [PMID: 26055949 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.032]

11 Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Edmonds PJ, Cheungpasitporn W. Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2016; 109: 461-466 [PMID: 26385233]

12 Rudwill F, Bergouignan A, Gastebois C, Gauquelin-Koch G, Lefai E, Blanc S, Simon C. Effect of enforced physical inactivity induced by 60-day of bed rest on hepatic markers of NAFLD in healthy normal-weight women. *Liver Int* 2015; 35: 1700-1706 [PMID: 25413107 DOI: 10.1111/liv.12743]

13 Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1229-1237 [PMID: 26385766 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.010]

14 Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Catalano D, Musumeci G, Trovato GM. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int* 2016; 36: 427-433 [PMID: 26346413 DOI: 10.1111/liv.12957]

15 Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, Furukawa S, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Nunoi H, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y. Significance of exercise in nonalcoholic fatty liver disease in men: a community-based large cross-sectional study. *J Gastroenterol* 2015; 50: 230-237 [PMID: 24748332 DOI: 10.1007/s00535-014-0959-6]

16 Helajärvi H, Pahkala K, Heinonen OJ, Juonala M, Oikonen M, Tammelin T, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Mikkilä V, Viikari J, Raitakari OT. Television viewing and fatty liver in early midlife. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2015; 47: 519-526 [PMID: 26362414 DOI: 10.3109/07853890.2015.1077989]

17 Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, Shibolet O, Chodick G. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015; 35: 2408-2415 [PMID: 25845417 DOI: 10.1111/liv.12842]

18 Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, Zhang Z, Yang Z. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4198-4207 [PMID: 26308292 DOI: 10.1210/jc.2015-2527]

19 Zhao HY, Li J, Xu M, Wang TG, Sun WW, Chen Y, Bi YF, Wang WQ, Ning G. Elevated whole blood viscosity is associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2015; 83: 806-811 [PMID: 25823525 DOI: 10.1111/cen.12776]

20 Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, Ando M, Yamamoto K. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015; 62: 921-927 [PMID: 25433160 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.025]

21 Sogabe M, Okahisa T, Taniguchi T, Tomonari T, Tanaka T, Tanaka H, Nakasono M, Takayama T. Light alcohol consumption plays a protective role against non-alcoholic fatty liver disease in Japanese men with metabolic syndrome. *Liver Int* 2015; 35: 1707-1714 [PMID: 25438866 DOI: 10.1111/liv.12754]

22 Chen Z, Han CK, Pan LL, Zhang HJ, Ma ZM, Huang ZF, Chen S, Zhuang XJ, Li ZB, Li XY, Li XJ, Yang SY. Serum alanine aminotransferase independently correlates with intrahepatic triglyceride contents in obese subjects. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2470-2476 [PMID: 24861033 DOI: 10.1007/s10620-014-3214-3]

23 Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, Suman A, Weber M, Cusi K. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 153-160 [PMID: 25145475 DOI: 10.1002/hep.27395]

24 Fukuda Y, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Nakamura N, Ohbora A, Kato T, Kojima T, Fukui M. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of incident fatty liver; a population-based cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 713-720 [PMID: 26444696 DOI: 10.1111/liv.12977]

25 Chan WK, Ida NH, Cheah PL, Goh KL. Progression of liver disease in non-alcoholic fatty liver disease: a prospective clinicopathological follow-up study. *J Dig Dis* 2014; 15: 545-552 [PMID: 25060399 DOI: 10.1111/1751-2980.12175]

26 McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt

AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-1155 [PMID: 25477264 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034]

27 Goh GB, Issa D, Lopez R, Dasarathy S, Dasarathy J, Sargent R, Hawkins C, Pai RK, Yerian L, Khiyami A, Pagadala MR, Sourianarayanane A, Alkhouri N, McCullough AJ. The development of a non-invasive model to predict the presence of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 995-1000 [PMID: 26589761 DOI: 10.1111/jgh.13235]

28 Chwist A, Hartleb M, Lekstan A, Kukla M, Gutkowski K, Kajor M. A composite model including visfatin, tissue polypeptide-specific antigen, hyaluronic acid, and hematological variables for the diagnosis of moderate-to-severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a preliminary study. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 704-712 [PMID: 25394651]

29 Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Sorin Y, Fukushima T, Kunimoto H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. New discriminant score to predict the fibrotic stage of non-alcoholic steatohepatitis in Japan. *Hepatol Int* 2015; 9: 269-277 [PMID: 25788193 DOI: 10.1007/s12072-014-9605-x]

30 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Pai RK, Yerian L, Khiyami A, Sourianarayanane A, Sargent R, Hawkins C, Dasarathy S, McCullough AJ. Age impacts ability of aspartate-alanine aminotransferase ratio to predict advanced fibrosis in nonalcoholic Fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1825-1831 [PMID: 25708897 DOI: 10.1007/s10620-015-3529-8]

31 Verna EC, Patel J, Bettencourt R, Nguyen P, Hernandez C, Valasek MA, Kisselva T, Brenner DA, Loomba R. Novel association between serum pentraxin-2 levels and advanced fibrosis in well-characterised patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 582-590 [PMID: 26119353 DOI: 10.1111/apt.13292]

32 Boga S, Koksal AR, Alkim H, Yilmaz Ozguven MB, Bayram M, Ergun M, Sisman G, Tekin Neijmann S, Alkim C. Plasma Pentraxin 3 Differentiates Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) from Non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13: 393-399 [PMID: 26367098 DOI: 10.1089/met.2015.0046]

33 Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology* 2014; 60: 1920-1928 [PMID: 25103310 DOI: 10.1002/hep.27362]

34 Arulanandan A, Ang B, Bettencourt R, Hooker J, Behling C, Lin GY, Valasek MA, Ix JH, Schnabl B, Sirlin CB, Loomba R. Association Between Quantity of Liver Fat and Cardiovascular Risk in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Independent of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1513-1520.e1 [PMID: 25661453 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.01.027]

35 Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, O'Donnell CJ, Speliotes EK. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol* 2015; 63: 470-476 [PMID: 25776891 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045]

36 Madan SA, John F, Pyrsopoulos N, Pitchumoni CS. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1237-1248 [PMID: 26193052 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000429]

37 Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, Liu T, Pursnani A, Ghoshhajra BB, Truong QA, Wiviott SD, Fleg JL, Hoffmann U, Ferencik M. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015; 274: 693-701 [PMID: 25369449 DOI: 10.1148/radiol.14140933]

38 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkelä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]

39 Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Selvin E. The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol* 2015; 62: 841-847 [PMID: 25433159 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.024]

40 Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, Hashimoto Y, Ohbora A, Kato T, Nakamura N, Fukui M. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016; 36: 275-283 [PMID: 26176710 DOI: 10.1111/liv.12912]

41 Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1673-1679 [PMID: 26156527 DOI: 10.2337/dc15-0140]

42 Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231-2238 [PMID: 25885947 DOI: 10.1210/jc.2015-1966]

43 Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, Seki E, Sirlin CB, Loomba R. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 561-568.e1 [PMID:

25218667 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.08.039]
44 Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, Toor A. Total body weight loss of ≥ 10 % is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1024-1030 [PMID: 25354830 DOI: 10.1007/s10620-014-3380-3]
45 Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, Shoda J. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015; 61: 1205-1215 [PMID: 25271091 DOI: 10.1002/hep.27544]
46 Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, Trenell MI. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci* (Lond) 2015; 129: 1097-1105 [PMID: 26265792 DOI: 10.1042/CS20150308]
47 Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016; 63: 1184-1189 [PMID: 26698379 DOI: 10.1002/hep.28416]
48 Vilar-Gomez E, Yasells-Garcia A, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Villa-Jimenez O, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology* 2016; 63: 1875-1887 [PMID: 26849287 DOI: 10.1002/hep.28484]
49 Sepideh A, Karim P, Hossein A, Leila R, Hamdollah M, Mohammad E G, Mojtaba S, Mohammad S, Ghader G, Seyed Moayed A. Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr* 2015 Oct 2. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26430826 DOI: 10.1080/07315724.2015.1031355]
50 Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci* 2014; 97: 7386-7393 [PMID: 25306266 DOI: 10.3168/jds.2014-8500]
51 Kargiotis K, Katsiki N, Athyros VG, Giouleme O, Patsiaoura K, Katsiki E, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 505-511 [PMID: 24805248 DOI: 10.2174/1570161111313119990009]
52 Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, Soaft L, Hooker J, Kono Y, Bhatt A, Hernandez L, Nguyen P, Noureddin M, Haufe W, Hooker C, Yin M, Ehman R, Lin GY, Valasek MA, Brenner DA, Richards L. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015; 61: 1239-1250 [PMID: 25482832 DOI: 10.1002/hep.27647]
53 Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 377-384.e1 [PMID: 24818764 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.046]
54 Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, Shah NL, Al-Osaimi AM, Pramoonjago P, Jayakumar S, Binder LP, Simmons-Egolf WD, Burks SG, Bao Y, Taylor AG, Rodriguez J, Caldwell SH. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190-197 [PMID: 25195547 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.036]
55 Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, Zelber-Sagi S, Halpern M, Gilat T, Oren R. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085-2091.e1 [PMID: 24815326 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.038]
56 Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, Bi Y, Zhu D. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 200-216 [PMID: 26381272 DOI: 10.1002/dmrr.2713]
57 Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Yu J, Gough SC, Newsome PN, Tomlinson JW. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016; 64: 399-408 [PMID: 26394161 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.038]
58 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690 [PMID: 26608256 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X]
59 Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 23-31 [PMID: 26111358 DOI: 10.1111/jgh.13026]
60 Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanane A, Khiyami A, Yerian L, Pai R, McCullough AJ, Dasarathy S. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 979-985 [PMID: 24905085 DOI: 10.1111/liv.12611]
61 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S,

Staels B, Sanyal A. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α and -δ, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]

62 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]

63 Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, Ching HL, Kava J, Bynevelt M, MacQuillan GC, Garas G, Ayonrinde OT, Mori TA, Croft KD, Niu X, Jeffrey GP, Olynyk JK. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555-1564 [PMID: 25524401 DOI: 10.1002/hep.27662]

64 Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg* 2015; 25: 982-985 [PMID: 25381118 DOI: 10.1007/s11695-014-1489-2]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3870

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3870-3876
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展

黄会超, 严 璐, 邵美英, 陈主初

背景资料
蛋白质组学是指细胞或组织基因组所表达的全部蛋白质. 对蛋白质组学的研究可以从整体的角度分析细胞内动态变化的蛋白质组成表达水平与修饰状态, 了解蛋白质之间的相互作用与联系揭示蛋白质功能与细胞生命活动规律.

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室 湖南省长沙市 410008

陈主初, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤与蛋白质组学的相关研究.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973)基金资助项目, No. 2014CBA02004.

作者贡献分布: 本文综述由黄会超与严璐写作完成; 邵美英参与修改; 陈主初提出框架、修改及审校.

通讯作者: 陈主初, 教授, 博士生导师, 410008, 湖南省长沙市开福区湘雅路87号, 中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室. chenzhuchu@126.com
电话: 0731-84327608

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-09-28

Advances in proteomic study of colorectal cancer

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen

Hui-Chao Huang, Lu Yan, Mei-Ying Shao, Zhu-Chu Chen, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hu'nan Province, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2014CBA02004.

Correspondence to: Zhu-Chu Chen, Professor, Key Laboratory of Cancer Proteomics of Chinese Ministry of Health, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Kaifu District, Changsha 410008, Hu'nan Province, China. chenzhuchu@126.com

Received: 2016-05-04
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-09-28

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors and the fourth cause of cancer-related mortality. It is not easy to be found at the early stage and therefore has a poor prognosis. Thus, new molecular biomarkers are required to improve early diagnosis and discover new effective therapeutic targets. Advances in proteomic technologies have greatly enhanced our understanding of the pathogenesis of colorectal cancer at the protein level, and improved our ability of early diagnosis and treatment. Proteomic studies of colorectal tissues, serum and cell lines have identified differentially expressed proteins, new potential diagnostic biomarkers and clinical drug targets. This article reviews the advances in proteomic study of colorectal cancer in recent years.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Proteomics; Advance

Huang HC, Yan L, Shao MY, Chen ZC. Advances in proteomic study of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3870-3876 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3870

摘要

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 高居癌症致死病的第4位. 早期不易发现、预后差, 因此需要寻找新型的分子标志物来提高早期诊断, 并发现有效的治疗新靶点. 蛋白质组学技术的发展, 有助于在蛋白质水平上更

同行评议者
孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 华东, 教授, 主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)肿瘤内科

好的阐述结直肠癌的发病机制、进而提高早期诊断和治疗能力. 近年来, 蛋白质组学通过提供大规模高通量的蛋白质分析技术手段, 在组织、血清、细胞等不同水平鉴定出多种结直肠癌的差异表达蛋白, 并发现新的潜在诊断标志物和临床药物治疗靶点. 本文就近年来结直肠癌蛋白质组学研究进展进行简要介绍.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 蛋白质组学; 进展

核心提要: 蛋白质组学研究方法在阐述结直肠癌发病机制、发现新的肿瘤标志物及治疗靶点方面具有重要意义, 可以在组织、血清、细胞等不同水平进行研究, 有助于从源头上揭示结直肠癌生物学特性变化规律及原因.

黄会超, 严璐, 邵美英, 陈主初. 蛋白质组学在结直肠癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3870-3876 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3870.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3870

0 引言

在世界范围内结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在各种恶性肿瘤中居第3位, 死亡率居第4位[1-3]. 世界卫生组织统计, 全世界每年约有100万结直肠癌新发病例, 其中约有50万人死于结直肠癌. 结直肠癌早期发现的5年生存率是90%, 但结直肠癌发病隐匿, 早期无明显症状, 缺乏特异性高、敏感性强的筛查手段, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 预后差[4,5], 发生远处转移的患者5年生存率不足5%[6]. 因此, 阐述结直肠癌的发病机制, 寻找早期诊断的肿瘤标志物和新的治疗方法成为结直肠癌研究的热点. 近年来随着蛋白质组学及其相关技术的发展, 有关结直肠癌发生发展的机制、相关肿瘤标志物和药物治疗靶点的研究得到快速发展.

蛋白质组的概念最早是由Wilkins在1994年提出, 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质[7]. 蛋白质组学是以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识.

结直肠癌是蛋白质组学研究的重要领域, 研究者运用蛋白质组学相关技术, 比较结直肠癌细胞、组织和正常细胞、组织中蛋白质在表达数量、表达位置、修饰状态上的差异, 发现与肿瘤发生发展相关的蛋白质或特异性蛋白质, 从而为研究疾病的发病机制、寻找肿瘤标志物和药物治疗靶点提供线索. 国内外学者主要在组织、血清和细胞等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 并取得了一定成果.

研发前沿
蛋白质组学不仅在结直肠癌中应用广泛, 在其他肿瘤研究中亦发挥着重要作用. 蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要.

1 组织水平

有研究[8]表明硒结合蛋白1(selenium binding protein 1, SBP1)可以抑制肿瘤细胞增殖, 但其作用机制不清. Ying等[9]用HCT116-Act和HCT116-TetSBP1细胞在小鼠体内成功复制结直肠癌模型, 为进一步探讨SBP1蛋白抑制肿瘤的机制, 使用同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ)技术, 分析得到132个差异表达蛋白, 53个表达上调, 79个表达下调; 其中13个脂质代谢相关蛋白, 包括表达上调的DKK1、DHCR7、ANXA4、AGPAT5、热休克60 kDa蛋白(heat shock 60 kDa protein, HSP60), 表达下调的LPCAT2、BPIFA3、PPIA、FABP4、GPX5、GAPDH、NME2、ALDH2蛋白, 7个糖代谢相关蛋白(GAA、GAPDH、ALDH2、Thioredoxin、ENO3、UGDH和Lumican)全部表达下调, 并用免疫印迹法验证了上述结果, 这对于理解SBP1蛋白抑制肿瘤生长、转移的机制有重要意义.

绞股蓝具有良好的抗肿瘤作用[10], 并被广泛应用于临床, 为了进一步探讨绞股蓝皂苷(gypenosides, Gps)的抗肿瘤机制, Tai等[11]用双向凝胶电泳技术, 比较了使用Gps治疗后小鼠结直肠癌组织和对照组未使用Gps治疗的小鼠结直肠癌组织, 发现40种差异表达蛋白, 其中28个在治疗组中表达上调, 12个表达下调. 经Western blot验证Prdx1和Prdx2蛋白在治疗组表达上调, Raf-1表达下调, 这表明Gps可能是通过上调Prdx1和Prdx2蛋白表达、抑制RAS信号通路发挥抗肿瘤作用.

Yin等[12]为了研究结直肠癌不同发展阶段差异蛋白的表达, 并寻找可预测转移的分子标志物, 从30例不同临床分期的结直肠癌标

相关报道
1994年澳大利亚学者就开始利用蛋白质组学进行研究, 蛋白质组学在肿瘤研究中发挥重要作用, 对阐述疾病的病因、研发新的治疗方法、预后评估等提供了重要信息.

本中提取蛋白, 使用蛋白质非标记定量技术、iTRAQ技术分析不同临床分期结直肠癌标本的蛋白表达水平, 分别鉴定出1017个和6294个差异表达蛋白, 通过蛋白质功能分析, 发现3个蛋白ARP3、VTN、ITA5可能成为预测结直肠癌转移的分子标志物, 其中ARP3、VTN在转移性结直肠癌标本中表达上调, ITA5表达下调, 并经蛋白质免疫印迹法、MS验证. 这对早期发现结直肠癌转移有重要意义.

为了早期诊断肿瘤, 提高结直肠癌患者预后, Fan等[13]使用蛋白非标记定量技术、LC-MS/MS技术, 比较结直肠癌组织和正常黏膜组织蛋白表达水平, 发现67个差异表达蛋白, 其中TPM3、ERp29、CAMP和HSPA8 4种蛋白经蛋白质免疫印迹法、免疫组织化学验证, 在结直肠癌组织中高表达, 准确率达70%以上, 该研究表明这4种蛋白可能成为诊断结直肠癌的分子标志物, 对提高结直肠癌早期诊断率有益. 同样, Besson等[14]用定量蛋白组学的方法, 分析结直肠癌发展的不同阶段, 结果发现555个差异表达蛋白, 其中人类溴素蛋白4(olfactomedin-4, OLFM4)在结直肠癌的早期呈现过表达, 有可能成为结直肠癌的标志物, 实验也证实OLFM4是受Ras-核因子-κB通路调控并激活的, 该通路是结直肠癌发生发展中的主要通路. 结直肠癌组织由正常到癌变, 可出现一系列蛋白质表达变化[15-20]. Peng等[21]利用iTRAQ 2D LC-MS/MS技术对结直肠癌组织由正常到癌变进行研究, 共鉴定出346种差异蛋白, 其中DMBT1、S100A9、Galectin-10和S100A8这4种差异蛋白进一步经免疫组织化学实验验证. 这些差异蛋白参与细胞周期、细胞黏附、蛋白合成等多种生物功能, 这为进一步研究结直肠癌的恶变、转移等机制提供了线索.

肿瘤发生是多基因、多步骤的过程. Karczmarski等[22]使用SDS-PADGE和LC-MS/MS技术, 分析结直肠癌组织和正常黏膜组织, 发现结直肠癌组织中组蛋白在4个位点(H3K27Ac、H3K27Tr、H3K79Ac和H2BS64Ph)的翻译后修饰有明显差异性, 并首次发现组蛋白H3第27位赖氨酸的乙酰化(H3K27Ac)在肿瘤组织中明显增多, 这为进一步阐述结直肠癌的发病机制提供可能. Chen等[23]使用蛋白质组学方法, 对结直肠癌组织和癌旁组织进行研究, 发现结直肠癌组织中CUEDC2蛋白表达明显减少, 且其表达受miR-324-5p调控, 并进一步用动物试验发现敲除CUEDC2的小鼠更易发生结直肠癌, 这对理解结直肠癌复杂的发病机制有重要意义.

2 血清水平

目前常用的诊断结直肠癌的方法有电子结肠镜、大便隐血实验、钡餐双重造影、CEA、CA199等, 但这些检查方法具有费用高、操作复杂、敏感性和特异性低等缺点, 因此需要寻找敏感性和特异性高、无创、操作简单的检测手段. 血清标本容易获得, 创伤小, 因此血清水平蛋白质研究成为寻找新的肿瘤标志物的重要途径.

蛋白质组学技术已经广泛应用到肿瘤相关分子标志物的检测中[14,24-27], 尤其是在结直肠癌领域的研究. Lim等[4]使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对结直肠癌患者和正常对照组患者血清进行比较, 发现23个差异表达蛋白, 经酶标免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)验证, 检测出载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)在结直肠癌患者血清中高表达, 这可能成为结直肠癌早期诊断的分子标志物. Ivancic等[28]应用定量蛋白质组学技术, 对成功复制的小鼠结肠癌模型血清进行研究, 发现表皮生长因子受体、LRG1、ITIH4和F5可能成为早期诊断结直肠癌的标志物. Bertuzz等[29]对结直肠癌患者和健康人的血清使用LC-ESI-MS/MS技术进行分析, 发现CLU蛋白可能成为结直肠癌早期诊断的标志物.

Fan等[30]对结直肠癌患者和健康志愿者的血清进行蛋白质组学研究, 基于弱阳离子磁珠多肽固相分离技术(MB-WCX)和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF-MS), 结果发现, 质荷比(m/z)为1208、1467、1505、1618、1656和4215的6种蛋白联合诊断结直肠癌有很高的敏感性和特异性(分别为94.44%和94.29%), 而且证实质荷比为1505和1618的两种蛋白分别是α2-HS糖蛋白前体和β微管蛋白, 因此我们认为这两种蛋白可能和结直肠癌的发病机制有关, 并可能成为诊断结直肠癌的标志物.

晚期结直肠癌患者使用抗血管内皮生长

因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体, 如贝伐单抗, 可延长生存期[31], 但有研究[32,33]表明, 只有不足50%的晚期结直肠癌患者可从该治疗中获益. 目前缺乏一类分子标志物来预测结直肠患者是否能从贝伐单抗治疗中获益. Martin等[34]把使用贝伐单抗治疗的晚期结直肠癌患者根据其无进展生存期分为可获益组和无获益组, 使用2D-DIGE、LC-MS/MS技术, 对两组患者血清蛋白进行分析, 共检测到68个差异表达蛋白, 其中3种蛋白: 载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE), 血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)和维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP)经ELISA验证和患者无进展生存期、总生存期有关, 可能成为预测晚期结直肠癌患者使用贝伐单抗治疗是否有效的分子标志物, 但这仍需大规模的临床试验进一步验证.

3 细胞水平

细胞水平蛋白质组学研究是肿瘤研究的重要模型, 可行性强, 可进行干扰或处理观察效果, 为药物疗效、作用机制、耐药性等研究提供较好的实验模型.

Lee等[35]使用二维凝胶电泳、免疫印迹等技术, 对11组结直肠癌细胞系分别采用贝伐单抗、辛伐他汀、贝伐单抗+辛伐他汀治疗法进行试验, 发现辛伐他汀可以通过抑制血管生成素2、BiP和HSP90a生成来抑制肿瘤细胞的活性、侵袭性, 且贝伐单抗联合辛伐他汀治疗可以更明显抑制肿瘤生长、转移. 该研究不仅首次证实辛伐他汀抗血管形成的机制, 也为临床治疗结直肠癌提供了新的方法.

有研究[36-38]证实咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)具有抗肿瘤细胞增殖的作用, 但其作用机制不清. He等[39]使用二维电泳凝胶技术、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)技术对结直肠癌SW480细胞进行研究, 发现在CAPE处理的SW480细胞中4个表达上调蛋白, 7个表达下调蛋白, 经蛋白质免疫印迹、免疫荧光实验验证, 发现PSMA1和 PSAT1蛋白低表达, GNPDA1和GPX-1蛋白高表达, 这对阐述CAPE抗肿瘤机制具有重要意义.

转录因子Sox2为miR200c的靶基因, miR200c负向调节Sox2, 两者均与大肠癌细胞增殖、迁移调节密切相关[40], 但是对于Sox2在大肠癌中的具体作用及其下游作用蛋白研究仍不完善, 为了进一步研究Sox2在大肠癌中的作用及其下游作用蛋白, Zhou等[41]对大肠癌细胞系SW480, 利用SDS-PAGE电泳结合考马斯亮蓝及镀胺银染色方法, 筛选差异蛋白. 用质谱分析筛选Sox2下游调控蛋白, 应用蛋白质免疫印迹实验验证和鉴定下游调控蛋白, 成功筛选出Sox2下调蛋白S3a, 上调蛋白ENO1和Gama-actin, 经PCR和蛋白质免疫印迹实验验证后显示, Sox2负向调控S3a的表达, 正向调控ENO1的表达, 促进大肠癌细胞增殖和迁移. 这为阐述Sox2如何促进大肠癌的增殖和迁移提供了新的证据.

肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性, 严重影响了患者的治疗效果. 蛋白质组学技术在研究药物耐药机制、预测新的治疗靶点方面有重要意义[42-45]. 奥沙利铂是结直肠癌化疗的主要药物[46], 但约有50%患者对含奥沙利铂的化疗方案不敏感, 为了发现可预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物, Suzuki等[47]使用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)技术, 分析结直肠癌细胞系使用奥沙利铂处理后蛋白表达情况, 发现细胞内S100A10蛋白的表达水平和奥沙利铂的敏感性相关, 有可能成为预测奥沙利铂治疗敏感性的标志物. 但仍需进一步的临床验证和研究阐述其分子机制.

在研究结直肠癌发病机制方面, Lei等[48]使用二维电泳凝胶技术, 对SW480和SW620细胞系进行蛋白质组学研究, 发现ITGB3和ITGB3-STMN1在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)引起的肿瘤转移和侵袭中发挥重要作用, 这有助于理解ROS导致肿瘤转移的分子机制, 且ITGB3和ITGB3-STMN1可能成为治疗转移性结直肠癌的新的药物靶点. Wang等[49]利用蛋白质组学相关技术, 对结直肠癌细胞进行分析, 发现JMJD6蛋白通过抑制细胞凋亡, 负向调控P53蛋白羟基化修饰等途径促进肿瘤发生发展, 表明JMJD6蛋白是结直肠癌药物治疗的潜在靶点, 也为进一步研究结直肠癌的发病机制提供了思路.

4 结论

通过从细胞、组织和血清等不同水平对结直肠癌进行蛋白质组学研究, 为揭示其发病机

创新盘点

蛋白质组学在肿瘤领域的研究, 多集中在肝癌、肺癌等方面, 本文总结了近几年国内外学者在结直肠癌方面蛋白质组学研究进展, 从不同研究水平分别就发病机制、分子标志物、治疗靶点等进行总结.

应用要点

蛋白质组学技术可阐述结直肠癌的发病机制、发现早期诊断标志物、新的治疗靶点, 对提高结直肠癌患者的早期诊断率、治疗有效率、生存率等有重要意义.

制、发现新的肿瘤标志物和药物治疗靶点等提供了新的途径. 蛋白组成复杂, 性质不稳定, 易发生相互作用, 因此, 对于不同来源的样品, 选择正确的制备方法、合适的研究策略非常重要. 在蛋白质组学研究中, 低丰度蛋白易被高丰度蛋白掩盖而难以分离, 从而丢失很多重要的蛋白质信息, 因此需要发展高通量、高分辨率、高敏感性的蛋白质分离和鉴定技术. 随着蛋白质组研究技术和新方法的不断涌现, 生物信息学的进一步完善, 蛋白质组研究数据的不断积累, 蛋白质组学将会为结直肠癌的研究带来新的希望, 在结直肠癌的预防、诊断和治疗等方面取得重大突破.

5 参考文献

1 Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-165 [PMID: 15639298 DOI: 10.1016/s0140-6736(05)17706-x]

2 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]

3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

4 Lim LC, Looi ML, Zakaria SZ, Sagap I, Rose IM, Chin SF, Jamal R. Identification of Differentially Expressed Proteins in the Serum of Colorectal Cancer Patients Using 2D-DIGE Proteomics Analysis. *Pathol Oncol Res* 2016; 22: 169-177 [PMID: 26463353 DOI: 10.1007/s12253-015-9991-y]

5 Surinova S, Radová L, Choi M, Srovnal J, Brenner H, Vitek O, Hajdúch M, Aebersold R. Non-invasive prognostic protein biomarker signatures associated with colorectal cancer. *EMBO Mol Med* 2015; 7: 1153-1165 [PMID: 26253080 DOI: 10.15252/emmm.201404874]

6 Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-572 [PMID: 19196673 DOI: 10.1056/NEJMoa0808268]

7 Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, Duncan MW, Harris R, Williams KL, Humphery-Smith I. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-1094 [PMID: 7498152]

8 Ansong E, Yang W, Diamond AM. Molecular cross-talk between members of distinct families of selenium containing proteins. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 117-123 [PMID: 24395536 DOI: 10.1002/mnfr.201300543]

9 Ying Q, Ansong E, Diamond AM, Lu Z, Yang W, Bie X. Quantitative proteomic analysis reveals that anti-cancer effects of selenium-binding protein 1 in vivo are associated with metabolic pathways. *PLoS One* 2015; 10: e0126285 [PMID: 25974208 DOI: 10.1371/journal.pone.0126285]

10 Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, Bansiddhi J, Techadamrongsin Y, Mitrijit O, Chaorai B, Chavalittumrong P. Chronic toxicity of Gynostemma pentaphyllum. *Fitoterapia* 2004; 75: 539-551 [PMID: 15351107 DOI: 10.1016/j.fitote.2004.04.010]

11 Tai WC, Wong WY, Lee MM, Chan BD, Lu C, Hsiao WL. Mechanistic study of the anti-cancer effect of Gynostemma pentaphyllum saponins in the Apc(Min/+) mouse model. *Proteomics* 2016; 16: 1557-1569 [PMID: 26970558 DOI: 10.1002/pmic.201500293]

12 Yin X, Zhang Y, Guo S, Jin H, Wang W, Yang P. Large scale systematic proteomic quantification from non-metastatic to metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12120 [PMID: 26175278 DOI: 10.1038/srep12120]

13 Fan NJ, Gao JL, Liu Y, Song W, Zhang ZY, Gao CF. Label-free quantitative mass spectrometry reveals a panel of differentially expressed proteins in colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 365068 [PMID: 25699276 DOI: 10.1155/2015/365068]

14 Besson D, Pavageau AH, Valo I, Bourreau A, Bélanger A, Eymerit-Morin C, Moulière A, Chassevent A, Boisdron-Celle M, Morel A, Solassol J, Campone M, Gamelin E, Barré B, Coqueret O, Guette C. A quantitative proteomic approach of the different stages of colorectal cancer establishes OLFM4 as a new nonmetastatic tumor marker. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M111.009712 [PMID: 21986994 DOI: 10.1074/mcp.M111.009712]

15 Meding S, Balluff B, Elsner M, Schöne C, Rauser S, Nitsche U, Maak M, Schäfer A, Hauck SM, Ueffing M, Langer R, Höfler H, Friess H, Rosenberg R, Walch A. Tissue-based proteomics reveals FXYD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer. *J Pathol* 2012; 228: 459-470 [PMID: 22430872 DOI: 10.1002/path.4021]

16 Nimri L, Barak H, Graeve L, Schwartz B. Restoration of caveolin-1 expression suppresses growth, membrane-type-4 metalloproteinase expression and metastasis-associated activities in colon cancer cells. *Mol Carcinog* 2013; 52: 859-870 [PMID: 22674854 DOI: 10.1002/mc.21927]

17 Stypula-Cyrus Y, Mutyal NN, Dela Cruz M, Kunte DP, Radosevich AJ, Wali R, Roy HK, Backman V. End-binding protein 1 (EB1) up-regulation is an early event in colorectal carcinogenesis. *FEBS Lett* 2014; 588: 829-835 [PMID: 24492008 DOI: 10.1016/j.febslet.2014.01.046]

18 Liu S, Dong Q, Wang E. Rsf-1 overexpression correlates with poor prognosis and cell proliferation in colon cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 1485-1491 [PMID: 22528946 DOI: 10.1007/s13277-012-0399-y]

19 Peng Y, Li X, Wu M, Yang J, Liu M, Zhang W, Xiang B, Wang X, Li X, Li G, Shen S. New prognosis biomarkers identified by dynamic

proteomic analysis of colorectal cancer. *Mol Biosyst* 2012; 8: 3077-3088 [PMID: 22996014 DOI: 10.1039/c2mb25286d]
20 Mu Y, Chen Y, Zhang G, Zhan X, Li Y, Liu T, Li G, Li M, Xiao Z, Gong X, Chen Z. Identification of stromal differentially expressed proteins in the colon carcinoma by quantitative proteomics. *Electrophoresis* 2013; 34: 1679-1692 [PMID: 23737015 DOI: 10.1002/elps.201200596]
21 Peng F, Huang Y, Li MY, Li GQ, Huang HC, Guan R, Chen ZC, Liang SP, Chen YH. Dissecting characteristics and dynamics of differentially expressed proteins during multistage carcinogenesis of human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4515-4528 [PMID: 27182161 DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4515]
22 Karczmarski J, Rubel T, Paziewska A, Mikula M, Bujko M, Kober P, Dadlez M, Ostrowski J. Histone H3 lysine 27 acetylation is altered in colon cancer. *Clin Proteomics* 2014; 11: 24 [PMID: 24994966 DOI: 10.1186/1559-0275-11-24]
23 Chen Y, Wang SX, Mu R, Luo X, Liu ZS, Liang B, Zhuo HL, Hao XP, Wang Q, Fang DF, Bai ZF, Wang QY, Wang HM, Jin BF, Gong WL, Zhou T, Zhang XM, Xia Q, Li T. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep* 2014; 7: 1982-1993 [PMID: 24882011 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.007]
24 Albrethsen J, Bøgebo R, Møller CH, Olsen JA, Raskov HH, Gammeltoft S. Candidate biomarker verification: Critical examination of a serum protein pattern for human colorectal cancer. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6: 182-189 [PMID: 22532454 DOI: 10.1002/prca.201100095]
25 Arielly SS, Ariel M, Yehuda R, Scigelova M, Yehezkel G, Khalaila I. Quantitative analysis of caveolin-rich lipid raft proteins from primary and metastatic colorectal cancer clones. *J Proteomics* 2012; 75: 2629-2637 [PMID: 22484058 DOI: 10.1016/j.jprot.2012.03.011]
26 Alfonso P, Núñez A, Madoz-Gurpide J, Lombardia L, Sánchez L, Casal JI. Proteomic expression analysis of colorectal cancer by two-dimensional differential gel electrophoresis. *Proteomics* 2005; 5: 2602-2611 [PMID: 15924290 DOI: 10.1002/pmic.200401196]
27 de Wit M, Kant H, Piersma SR, Pham TV, Mongera S, van Berkel MP, Boven E, Pontén F, Meijer GA, Jimenez CR, Fijneman RJ. Colorectal cancer candidate biomarkers identified by tissue secretome proteome profiling. *J Proteomics* 2014; 99: 26-39 [PMID: 24418523 DOI: 10.1016/j.jprot.2014.01.001]
28 Ivancic MM, Irving AA, Jonakin KG, Dove WF, Sussman MR. The concentrations of EGFR, LRG1, ITIH4, and F5 in serum correlate with the number of colonic adenomas in ApcPirc/+ rats. *Cancer Prev Res* (Phila) 2014; 7: 1160-1169 [PMID: 25200834 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0056]
29 Bertuzzi M, Marelli C, Bagnati R, Colombi A, Fanelli R, Saieva C, Ceroti M, Bendinelli B, Caini S, Airoldi L, Palli D. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a pilot study. *BMC Cancer* 2015; 15: 56 [PMID: 25884309 DOI: 10.1186/s12885-015-1058-7]
30 Fan NJ, Kang R, Ge XY, Li M, Liu Y, Chen HM, Gao CF. Identification alpha-2-HS-glycoprotein precursor and tubulin beta chain as serology diagnosis biomarker of colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2014; 9: 53 [PMID: 24618180 DOI: 10.1186/1746-1596-9-53]
31 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
32 Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74: 106-133 [PMID: 20138539 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.01.010]
33 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417 [PMID: 19339720 DOI: 10.1056/NEJMoa0805019]
34 Martin P, Noonan S, Mullen MP, Scaife C, Tosetto M, Nolan B, Wynne K, Hyland J, Sheahan K, Elia G, O'Donoghue D, Fennelly D, O'Sullivan J. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 887 [PMID: 25428203 DOI: 10.1186/1471-2407-14-887]
35 Lee SJ, Lee I, Lee J, Park C, Kang WK. Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, potentiate the anti-angiogenic effects of bevacizumab by suppressing angiopoietin2, BiP, and Hsp90α in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 497-505 [PMID: 24945998 DOI: 10.1038/bjc.2014.283]
36 Kuo HC, Kuo WH, Lee YJ, Lin WL, Chou FP, Tseng TH. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2006; 234: 199-208 [PMID: 15885897 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.046]
37 Orsolić N, Terzić S, Mihaljević Z, Sver L, Basić I. Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 1928-1933 [PMID: 16204948 DOI: 10.1248/bpb.28.1928]
38 Borrelli F, Izzo AA, Di Carlo G, Maffia P, Russo A, Maiello FM, Capasso F, Mascolo N. Effect of a propolis extract and caffeic acid phenethyl ester on formation of aberrant crypt foci and tumors in the rat colon. *Fitoterapia* 2002; 73 Suppl 1: S38-S43 [PMID: 12495708 DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00189-2]
39 He YJ, Li WL, Liu BH, Dong H, Mou ZR, Wu YZ. Identification of differential proteins in colorectal cancer cells treated with caffeic acid phenethyl ester. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11840-11849 [PMID: 25206290 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11840]
40 Liu K, Lin B, Zhao M, Yang X, Chen M, Gao A, Liu F, Que J, Lan X. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. *Cell*

名词解释

蛋白质组(proteome): 指一个细胞、组织或有机体表达的所有蛋白质;
蛋白质组学(proteomics): 以蛋白质为研究对象, 研究其表达水平, 翻译后修饰, 蛋白与蛋白相互作用等, 由此获得蛋白质水平上关于疾病发生、细胞代谢等过程的整体而全面的认识.

同行评价
本文从组织、细胞、血清等不同水平, 对近几年蛋白质组学在结直肠癌发病机制、分子标志物、治疗靶点等方面的进展进行了综述. 条理清楚、语言流畅、内容全面, 具有发表价值.

Signal 2013; 25: 1264-1271 [PMID: 23416461 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.013]
41 Zhou M, Lu Y, Yuan L, Zheng L, Liu Y, Hong M, Zhang C, Li X. [Preliminary screening of downstream proteins of Sox2 and role of Sox2 in colonic cancer cell migration and invasion]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2014; 34: 1594-1600 [PMID: 25413056 DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.11.08]
42 Ma B, Zhang H, Wang J, Zhang B, Xu X, Cheng B. HIV-1 viral protein R (Vpr) induction of apoptosis and cell cycle arrest in multidrug-resistant colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 358-364 [PMID: 22552851 DOI: 10.3892/or.2012.1782]
43 Germani A, Matrone A, Grossi V, Peserico A, Sanese P, Liuzzi M, Palermo R, Murzilli S, Campese AF, Ingravallo G, Canettieri G, Tezil T, Simone C. Targeted therapy against chemoresistant colorectal cancers: Inhibition of p38α modulates the effect of cisplatin in vitro and in vivo through the tumor suppressor FoxO3A. *Cancer Lett* 2014; 344: 110-118 [PMID: 24215867 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.035]
44 Funke V, Lehmann-Koch J, Bickeböller M, Benner A, Tagscherer KE, Grund K, Pfeifer M, Herpel E, Schirmacher P, Chang-Claude J, Brenner H, Hoffmeister M, Roth W. The PEA-15/PED protein regulates cellular survival and invasiveness in colorectal carcinomas. *Cancer Lett* 2013; 335: 431-440 [PMID: 23481023 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.053]
45 Yasunaga M, Matsumura Y. Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer. *Sci Rep* 2014; 4: 4852 [PMID: 24781822 DOI: 10.1038/srep04852]
46 Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-1214 [PMID: 15051767 DOI: 10.1200/JCO.2004.11.037]
47 Suzuki S, Yamayoshi Y, Nishimuta A, Tanigawara Y. S100A10 protein expression is associated with oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer cells. *Proteome Sci* 2011; 9: 76 [PMID: 22206547 DOI: 10.1186/1477-5956-9-76]
48 Lei Y, Huang K, Gao C, Lau QC, Pan H, Xie K, Li J, Liu R, Zhang T, Xie N, Nai HS, Wu H, Dong Q, Zhao X, Nice EC, Huang C, Wei Y. Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005397 [PMID: 21622897 DOI: 10.1074/mcp.M110.005397]
49 Wang F, He L, Huangyang P, Liang J, Si W, Yan R, Han X, Liu S, Gui B, Li W, Miao D, Jing C, Liu Z, Pei F, Sun L, Shang Y. JMJD6 promotes colon carcinogenesis through negative regulation of p53 by hydroxylation. *PLoS Biol* 2014; 12: e1001819 [PMID: 24667498 DOI: 10.1371/journal.pbio.1001819]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp)和*World Journal of Gastroenterology*(http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号 ; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3877

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3877-3883
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响

盛潇磊, 袁 睿, 刘子梦

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦, 云南省第二人民医院急诊内科 云南省昆明市 650021

盛潇磊, 主治医师, 主要从事内科相关疾病的研究与诊治.

作者贡献分布: 本文的细胞与动物试验由盛潇磊完成; 统计分析由盛潇与袁睿共同完成; 组织学检测盛潇磊与刘子梦共同完成; 项目统筹由刘子梦负责; 论文写作由盛潇磊、袁睿及刘子梦共同完成.

通讯作者: 刘子梦, 副主任医师, 650021, 云南省昆明市五华区青年路176号, 云南省第二人民医院急诊内科.
80189953@qq.com

收稿日期: 2016-07-15
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*

Xiao-Lei Sheng, Rui Yuan, Zi-Meng Liu

Xiao-Lei Sheng, Rui Yuan, Zi-Meng Liu, Department of Emergency Medicine, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zi-Meng Liu, Associate Chief Physician, Department of Emergency Medicine, the Second People's Hospital of Yunnan Province, 176 Qingnian Road, Wuhua District, Kunming 650021, Yunnan Province, China. 8019953@qq.com

Received: 2016-07-15
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) on the proliferation and chemotherapeutic resistance of gastric cancer cells SGC7901.

METHODS

SGC7901 cells and primary bone marrow MSCs were cultured *in vitro*. Nude mice were divided into two groups and received subcutaneous injection of SGC7901cells alone and SGC7901 cells plus bone marrow MSCs, respectively. After the tumors grew up to 250-400 mm^3, each group was further randomly divided into two groups and received intraperitoneal injection of 5-fluorouridine (5-Fu) and normal saline (NS), respectively. The four groups were as follows: SGC7901 + NS (group A), SGC7901 + MSCs + NS (group B), SGC7901 + Fu (group C), and SGC7901 + MSCs + Fu (group D). All the nude mice were sacrificed on days 18 after 9 intraperitoneal injections. Tumor volume, tumor weight, and net weight of nude mice were measured at the end of the experiment, and pathological changes of tumors were detected under an inverted microscope.

RESULTS

The differences in tumor volume, tumor weight, and net weight of mice were significant between each group. MSCs increased the proliferation ability and 5-Fu resistance of SGC7901 cells, but under the same conditions (5-Fu+/-), the net weight of nude mice in the SGC7901 + MSC group was significantly more

背景资料
本研究发现骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)明显促进胃癌的生长和侵袭能力, 而体外修饰携带抗癌基因的MSC则可以抑制肿瘤的生长. 进一步深入理解机体中MSC和肿瘤细胞的相互作用, 可以更好地开发新的抗肿瘤策略.

同行评议者
崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 陈卫昌, 教授, 主任医师, 苏州大学附属第一医院

研发前沿
本文进一步深入研究MSC和胃癌的关系，及MSC对于肿瘤机体营养状况的研究.

than that of the SGC7901 group.

CONCLUSION
MSC can not only enhance the proliferation and 5-Fu resistance of transplanted SGC7901 cells, but also improve the nutritional condition of nude mice simultaneously.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Mesenchymal stem cells; Transplanted tumor; Chemotherapy

Sheng XL, Yuan R, Liu ZM. Effect of mesenchymal stem cells on proliferation and chemotherapeutic resistance of human gastric cancer cells SGC7901 *in vivo*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3877-3883 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3877.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3877

摘要

目的
研究骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)对胃癌细胞体内成瘤能力及化疗耐药性的影响.

方法
体外培养人胃癌细胞系SGC7901及原代培养MSC, 裸鼠先分为两组予以SGC7901、SGC7901+MSC皮下注射成瘤; 待移植瘤体积达250-400 mm^3时, 每组再分为化疗组[腹腔内注射5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)]及对照组(生理盐水, NS). 4组具体分为: A组(SGC7901+NS), 5只; B组(SGC7901+MSC+NS), 5只; C组(SGC7901+Fu), 5只; D组(SGC7901+MSC+Fu), 5只. 18 d(腹腔注射治疗9次)后处死, 检测各组移植瘤的体积、瘤体质量及裸鼠的净质量, 光学倒置显微镜下观察病理学变化.

结果
SGC7901、SGC7901+MSC、SGC7901+5-Fu、SGC7901+MSC+5-Fu各组之间的移植瘤体积、瘤质量、裸鼠净质量具有统计学差异, MSC增加了SGC7901的成瘤能力及5-Fu耐药性, 但是在同等条件下SGC7901+MSC组裸鼠净质量明显高于SGC7901组.

结论
MSC提高SGC7901移植瘤细胞的增殖活性及对5-Fu的耐药性, 但同时也部分改善了移植瘤小鼠的营养状况.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 间充质干细胞; 移植瘤; 化疗

核心提要: 本文证实了间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)提高SGC7901移植瘤细胞的增殖活性及移植瘤细胞对5-氟尿嘧啶的耐药性, 并发现了化疗后MSC部分改善了移植瘤小鼠的营养状况, 具体机制及应用前景还有待进一步研究.

盛潇磊, 袁睿, 刘子梦. 骨髓间充质干细胞对人胃癌细胞系SGC7901体内成瘤能力及化疗耐药性的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3877-3883 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3877.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3877

0 引言

骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是存在于骨髓基质中的一种成体多能干细胞, 1966年Fridenstein等[1]率先从鼠骨髓的成骨祖细胞中发现. 近年研究[2-4]结果显示骨髓MSC有助于恶性肿瘤的增殖、肿瘤血管的生成和远隔器官的转移. 关于MSC和胃癌的关系, 研究[5-7]发现MSC明显促进胃癌的生长和侵袭能力, 而体外修饰携带抗癌基因的MSC则可以抑制肿瘤的生长[8,9]. 深入理解机体中MSC和肿瘤细胞的相互作用, 可以更好地开发新的抗肿瘤策略[10]. 本实验旨在通过裸鼠移植瘤实验观察MSC对胃癌细胞成瘤及裸鼠营养状况的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞株SGC7901为苏州大学附属第二医院中心实验室惠赠; 小牛血清(杭州四季青生物公司); 胰蛋白酶(AMRESCO公司); 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、DMEM及α-MEM培养基为Gibco公司产品; 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)购自上海旭东海普制药公司; Balb/c♀裸鼠及SD大鼠(上海斯莱克实验动物有限责任公司).

1.2 方法

1.2.1 人胃癌细胞株SGC7901: SGC7901细胞株常规复苏之后, 在含有10%胎牛血清、双抗(100 U/mL青霉素和100 U/mL链霉素)的

DMEM培养基中, 于37 ℃、95%湿度、50 mL/L CO_2混合空气条件下培养, 实验用细胞均处于对数生长期.

1.2.2 SD大鼠MSC: 取4周龄清洁级SD大鼠, 体质量150-200 g, 颈椎脱臼处死, 75%的乙醇消毒10 min, 无菌条件下分离大鼠股骨及胫骨, 从股骨干和胫骨干两端剪断, 用PBS缓冲液反复冲洗骨髓腔, 冲洗液经200目不锈钢标准筛过滤掉大的团块后充分吹打混匀获取细胞悬液, 收集细胞悬液并将其转入15 mL离心管中1000 r/min, 离心5 min, 弃上清液, 加入含10%FBS的α-MEM培养液重悬, 以1×10^6/cm^3密度接种于25 cm^2的培养瓶中, 置于37 ℃、饱和湿度、50 mL/L CO_2混合空气条件培养箱中培养. 于接种第24 h半量换液, 以后各每3 d全量换液1次. MSC采用流式细胞仪进行鉴定, 细胞呈现为CD34(-)、CD45(-)、CD29(+)、CD90(+).

1.2.3 动物实验: 8周龄♀Balb/c裸鼠, 45只, 分两组, 分别予以胃癌细胞SGC7901(15只)、及混合细胞(SGC7901+MSC, 30只)于裸鼠右腋窝皮下注射: 接种时SGC7901细胞数约8×10^6、MSC细胞总数约8×10^5, 每只裸鼠以0.2 mL(SGC7901细胞)及0.25 mL(混合细胞SGC7901+MSC)液量皮下注射形成移植瘤. 待移植瘤体积达250-400 mm^3时, 选取移植瘤体积大小相似的SGC7901细胞组裸鼠及混合组(SGC7901+MSC)各10只, 每组分别再随机分为5-Fu腹腔内化疗组5只及生理盐水(NS)对照组5只, 共分为4组: A组(SGC7901+NS), 5只; B组(SGC7901+MSC+NS), 5只; C组(SGC7901+Fu), 5只; D组(SGC7901+MSC+Fu), 5只. 腹腔内注射的5-Fu剂量为17 mg/kg, 生理盐水按同样体积注射. 每2 d注射1次, 并且每2 d观察移植瘤的体积大小, 描绘各组的肿瘤生长曲线, 计算肿瘤生长抑制率. 共注射治疗9次, 18 d后颈椎脱臼处死, 快速剥离瘤体组织, 称量瘤体净质量, 计算裸鼠净质量. 部分移植瘤组织石蜡包埋保存, 其余组织置于-80 ℃冰箱冻存备用. 体积按照公式: V = 0.5×a×b^2(a为皮下移植瘤长径, b为短径).

1.2.4 病理学观察: 石蜡切片机以5 μm厚度切片, 置于APES处理的载玻片上. Mason染色, 评价移植瘤组织, 观察SGC7901胃癌细胞、间质及间质细胞等在光学倒置显微镜下的变化.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件分析, 所有数据以mean±SD表示. 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐时应用LSD法, 方差不齐时采用Dunnett法; 对比干预治疗前后的裸鼠净质量、移植瘤体积数据有无统计学意义时采用一般线性模型中的重复测量统计, Mauchly球形检验, 当P<0.05时采用Greenhouse-Geisser法矫正. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况观察 实验过程中各组裸鼠进食、饮水等情况均无明显变化, 实验过程顺利, 无裸鼠意外死亡.

2.2 MSC对裸鼠模型皮下瘤成瘤及生长速度的影响 皮下单独接种SGC7901细胞及混合接种SGC7901+MSC细胞后, 均可形成皮下瘤, 移植瘤长径达5-7 d左右即可观察到成瘤.

2.3 MSC对化疗中裸鼠移植瘤模型的影响 腹腔注射5-Fu化疗后, 第18天终止实验. 腹腔内注射生理盐水的A组移植瘤体积<B组, 而腹腔内注射5-Fu的C组<D组; 5-Fu化疗的C、D组移植瘤体积均<A、B组, 使用一般线性模型的重复测量统计方法, 4组之间均有显著统计学意义(P<0.01, 图1). A、B、C、D 4组的瘤体质量比较, 差异均有显著统计学意义(P<0.01)(表1, 图1). 裸鼠净质量在化疗前后的比较具体结果如表1. 裸鼠净质量指的是挖除种植瘤体后的裸鼠质量. 使用一般线性模型的重复测量统计方法, 尽管各因素间存在交互作用, 各组之间比较有显著统计学意义(P<0.01)(表1, 图1). 然而, 与C组相比, D组中移植瘤体积及瘤质量明显增加(P<0.01), 但同时D组裸鼠净质量也明显增加(P<0.01), 表明D组的裸鼠营养状况优于C组, 提示虽然MSC增强了移植瘤的增殖活性, 但MSC也具有改善裸鼠营养状况的能力.

2.4 Mason染色观察移植瘤基质 与A组相比, B组的移植瘤组织中有极为丰富的血管脉管系统及纤维组织, 尤其在瘤周明显; 瘤周有更为丰富的脂肪细胞、成纤维母细胞、肌纤维; 肿瘤细胞的胞体、胞核更大, 异型性明显, 细胞密度较高. 而在使用5-Fu化疗后, D组的移植瘤较C组的坏死有所减轻, 坏死程度明显减轻(图2).

相关报道
近年较多研究证实MSC在胃癌的发生发展及治疗过程中起着极为重要的作用. 也有少数关于研究机体营养状况对于MSC增殖分化的影响, 但是MSC对于肿瘤机体营养状况的研究尚未有.

创新盘点
本文发现5-氟尿嘧啶化疗后MSC改善了移植瘤小鼠的营养状况，具体机制及应用前景还有待进一步研究.

表 1　化疗前后各组移植瘤体积、瘤质量以及裸鼠净质量的比较

分组	瘤体积(mm³)		裸鼠净质量(g)		瘤质量(g)
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
A组	373.92 ± 23.66	3544.38 ± 137.89	21.23 ± 0.05	19.34 ± 0.26	2.03 ± 0.06
B组	368.31 ± 8.16	4007.95 ± 154.21	20.77 ± 0.12	20.74 ± 0.13	2.42 ± 0.08
C组	395.87 ± 8.94	2190.13 ± 208.07	19.55 ± 0.57	18.02 ± 0.32	1.35 ± 0.15
D组	332.27 ± 40.49	2553.83 ± 321.46	20.09 ± 0.45	21.25 ± 0.54	1.43 ± 0.16

A组: SGC7901+NS; B组: SGC7901+MSC+NS; C组: SGC7901+Fu; D组: SGC7901+MSC+Fu.

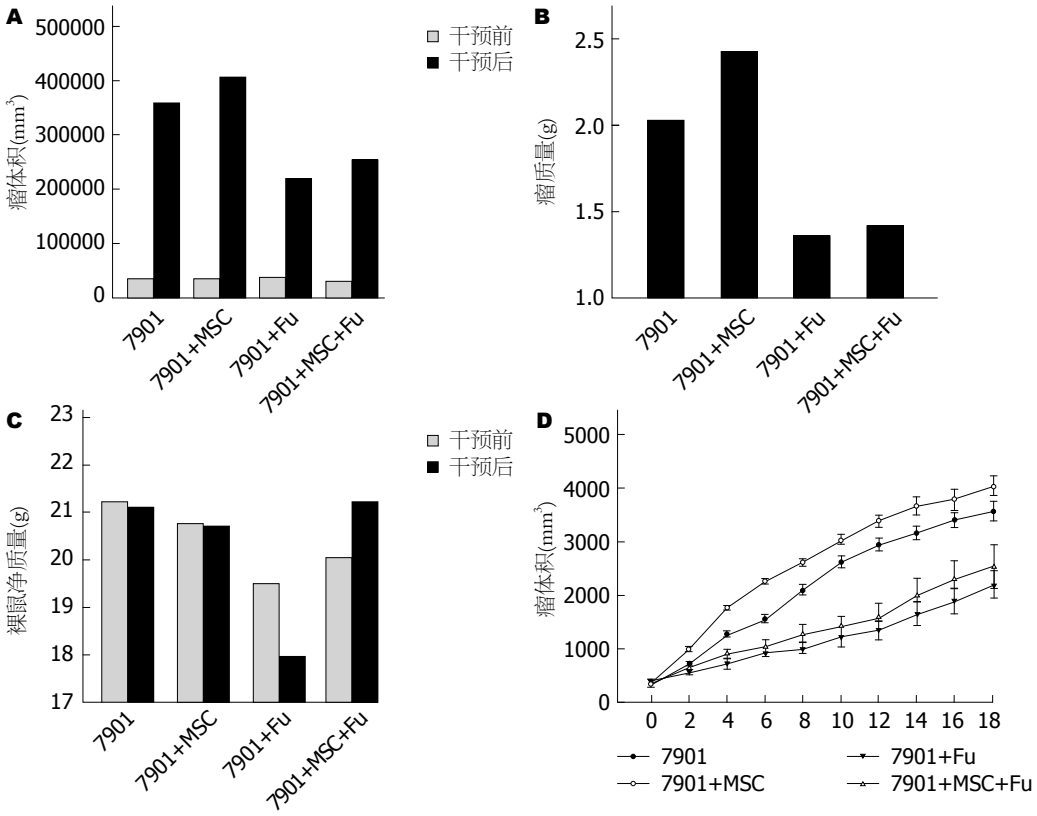


图 1　化疗前后各组移植瘤体积、瘤质量以及裸鼠净质量的比较. A: 瘤体积; B: 瘤质量; C: 裸鼠净质量; D: 瘤体积的增长速度. 7901: SGC7901细胞; Fu: 5-Fu. MSC: 间充质干细胞; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

3　讨论

在我国, 胃癌死亡数居各种消化系恶性肿瘤之首, 是一种恶性度极高的实体肿瘤, 具有生长速度快、高转移复发等特点[11]. 近年的研究[12-14]结果显示MSC在胃癌的发生发展过程中起着极为重要的作用, 研究MSC在胃癌中的作用具有重要意义.

MSC广泛存在于各种组织, 具有分化成软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞等各种间质细胞的潜力[15-17]. 肿瘤可诱导MSC在体内的增殖、动员和归巢, 归巢的MSC具有免疫抑制能力及促血管生成能力, 可在肿瘤原发及转移部位发挥重要作用[2,18-20]. 本实验采用裸鼠移植瘤的方法, 采用SGC7901及MSC(比例为10∶1)混合皮下注射形成移植瘤, 结果发现混合细胞组的移植瘤体积及瘤质量较SGC7901组明显增加, 有着更强的增殖能力, 表明MSC对胃癌细胞SGC7901的生长起着明显的促进作用. 作用具体机制可能涉及: (1)参与改造肿瘤微环境[20-23]. MSC分化为具有血管内皮细胞特征的细胞, 促使肿瘤组织出现丰富脉管系统. 实验中证实SGC7901+MSC组的移植瘤组织中有极为丰富的血管脉管系统及纤维组织、脂肪组织, 尤其在瘤周明显; (2)增强肿瘤细胞活性[22,23]. MSC

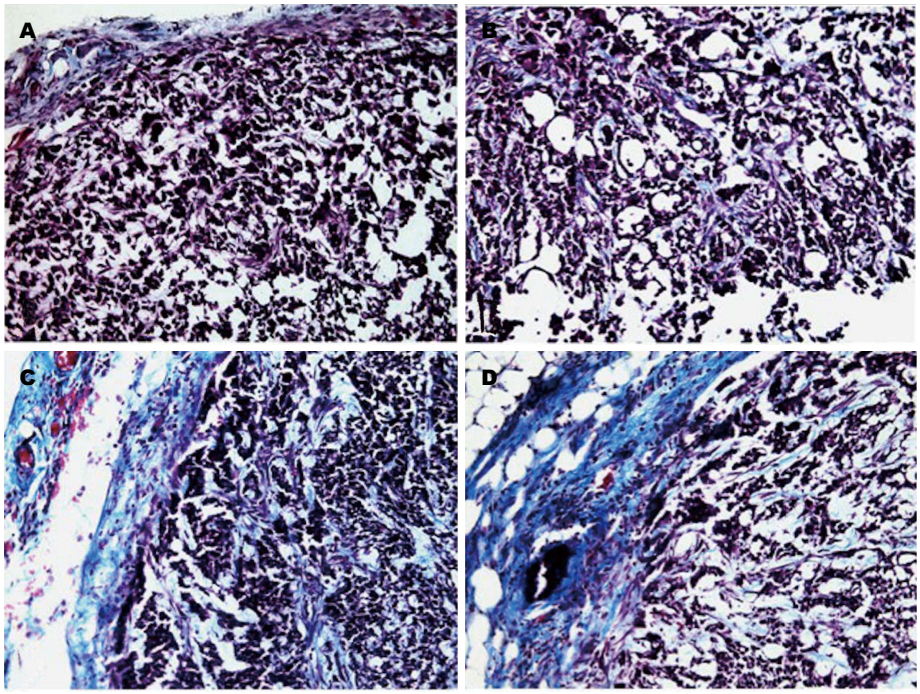


图 2　化疗后各组移植瘤Mason染色的比较. A: SGC7901+NS组; B: SGC7901+MSC+NS组; C: SGC7901+Fu组; D: SGC7901+MSC+Fu组(×100). MSC: 间充质干细胞; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

可通过与癌细胞之间的直接接触及分泌细胞因子如血管内皮生长因子、人成纤维细胞生长因子2、促血小板生长因子等促进肿瘤细胞的增殖活性、侵袭性、转移能力. 实验中观察到SGC7901+MSC组的肿瘤细胞胞体、胞核更大, 异型性明显, 癌细胞密度更高, 5-Fu化疗后坏死灶较SGC7901组明显减少. 本研究中在使用5-Fu化疗后, 混合细胞组的移植瘤体积及瘤质量仍较SGC7901组明显增加, 提示MSC提高了SGC7901细胞的5-Fu耐药性, 有研究发现, 这可能和MSC分泌的外泌体[24], 尤其是外泌体中含有的miR-15b和miR-16有关[25]. 当然, 间充质干细胞与肿瘤细胞的关系尚待进一步深入研究[26], 也有相反的研究报导, Hou等[27]研究发现间充质干细胞通过干预Wnt通路抑制了肝癌细胞HepG2增殖, 并且促进其凋亡. Han等[28]发现脐带间充质干细胞具有抑制前列腺癌细胞PC-3增殖的抗肿瘤细胞效应.

近年来有少数关于研究机体营养状况对于MSC的影响[29,30], 但是MSC对于肿瘤机体营养状况的研究尚未有. 本实验中对照裸鼠净质量数据发现, 5-Fu化疗后, D组的裸鼠净质量优于单纯C组. 在相同的5-Fu化疗药物不良反应影响下, D组的移植瘤体积及瘤质量明显高于C组. 因此, 理论上推测D组更易发生恶液质. 然而, 有意思的是, 实验中发现恶液质更为明显的是C组, 小鼠的体型消瘦更明显, 皮下脂肪更少, 营养状况更差, 其具体机制有待进一步考证. 当然统计中也并未对各个影响因素的交互作用进一步分析; 遗憾的还有本实验过程中我们未能完成对各组裸鼠的移植瘤生存期、器官组织的转移的观察, 及各组裸鼠的饮水量、进食量监测; 亟待开展进一步的相关研究.

尽管MSC对胃癌细胞的作用机制尚不完全明确, 但有效的抑制MSC的促进增殖作用具有重要的意义, MSC可能成为新的干预治疗靶点.

应用要点

本文为胃癌发病机制、治疗靶点的选择及改善胃癌患者的营养状况提供了一种思路.

4　参考文献

1 Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16: 381-390 [PMID: 5336210]
2 Wu XZ, Chen D, Xie GR. Bone marrow-derived cells: roles in solid tumor. Minireview. *Neoplasma* 2007; 54: 1-6 [PMID: 17203886]
3 Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Wang SS, Takashi S, Baik GH, Shibata W, Diprete B, Betz KS, Friedman R, Varro A, Tycko B, Wang TC. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011; 19: 257-272 [PMID: 21316604 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.020]
4 Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, Sasaki H, Yokozaki H. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. *Pathobiology*

同行评价

本文研究了MSC对胃癌细胞体内成瘤能力及化疗耐药性的影响，及MSC对于肿瘤机体营养状况的研究，为胃癌发病机制及治疗靶点的选择提供其一思路.

2012; 79: 290-306 [PMID: 22688186 DOI: 10.1159/000337296]

5 Nomoto-Kojima N, Aoki S, Uchihashi K, Matsunobu A, Koike E, Ootani A, Yonemitsu N, Fujimoto K, Toda S. Interaction between adipose tissue stromal cells and gastric cancer cells in vitro. *Cell Tissue Res* 2011; 344: 287-298 [PMID: 21384185 DOI: 10.1007/s00441-011-1144-3]

6 Huang F, Wang M, Yang T, Cai J, Zhang Q, Sun Z, Wu X, Zhang X, Zhu W, Qian H, Xu W. Gastric cancer-derived MSC-secreted PDGF-DD promotes gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1835-1848 [PMID: 24938433 DOI: 10.1007/s00432-014-1723-2]

7 Song B, Kim B, Choi SH, Song KY, Chung YG, Lee YS, Park G. Mesenchymal stromal cells promote tumor progression in fibrosarcoma and gastric cancer cells. *Korean J Pathol* 2014; 48: 217-224 [PMID: 25013420 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2014.48.3.217]

8 Niess H, Bao Q, Conrad C, Zischek C, Notohamiprodjo M, Schwab F, Schwarz B, Huss R, Jauch KW, Nelson PJ, Bruns CJ. Selective targeting of genetically engineered mesenchymal stem cells to tumor stroma microenvironments using tissue-specific suicide gene expression suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 767-774; discussion 774-775 [PMID: 22042469 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182368c4f]

9 Zhu Y, Cheng M, Yang Z, Zeng CY, Chen J, Xie Y, Luo SW, Zhang KH, Zhou SF, Lu NH. Mesenchymal stem cell-based NK4 gene therapy in nude mice bearing gastric cancer xenografts. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2449-2462 [PMID: 25525335 DOI: 10.2147/DDDT.S71466]

10 Berger L, Shamai Y, Skorecki KL, Tzukerman M. Tumor Specific Recruitment and Reprogramming of Mesenchymal Stem Cells in Tumorigenesis. *Stem Cells* 2016; 34: 1011-1026 [PMID: 26676563 DOI: 10.1002/stem.2269]

11 Zhou YL, Li YM, He WT. Application of Mesenchymal Stem Cells in the Targeted Gene Therapy for Gastric Cancer. *Curr Stem Cell Res Ther* 2016; 11: 434-439 [PMID: 26496889]

12 Sun C, Zhao D, Dai X, Chen J, Rong X, Wang H, Wang A, Li M, Dong J, Huang Q, Lan Q. Fusion of cancer stem cells and mesenchymal stem cells contributes to glioma neovascularization. *Oncol Rep* 2015; 34: 2022-2030 [PMID: 26238144 DOI: 10.3892/or.2015.4135]

13 Tian LL, Yue W, Zhu F, Li S, Li W. Human mesenchymal stem cells play a dual role on tumor cell growth in vitro and in vivo. *J Cell Physiol* 2011; 226: 1860-1867 [PMID: 21442622 DOI: 10.1002/jcp.22511]

14 Zhang Q, Ding J, Liu J, Wang W, Zhang F, Wang J, Li Y. Helicobacter pylori-infected MSCs acquire a pro-inflammatory phenotype and induce human gastric cancer migration by promoting EMT in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2016; 11: 449-457 [PMID: 26870232 DOI: 10.3892/ol.2015.3897]

15 Weir C, Morel-Kopp MC, Gill A, Tinworth K, Ladd L, Hunyor SN, Ward C. Mesenchymal stem cells: isolation, characterisation and in vivo fluorescent dye tracking. *Heart Lung Circ* 2008; 17: 395-403 [PMID: 18396458 DOI: S1443-9506(08)00010-3]

16 Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 206-216 [PMID: 19265660]

17 Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 419-427 [PMID: 19926330 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002]

18 Lazennec G, Jorgensen C. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? *Stem Cells* 2008; 26: 1387-1394 [PMID: 18388305 DOI: 2007-1006]

19 Ohta N, Ishiguro S, Kawabata A, Uppalapati D, Pyle M, Troyer D, De S, Zhang Y, Becker KG, Tamura M. Human umbilical cord matrix mesenchymal stem cells suppress the growth of breast cancer by expression of tumor suppressor genes. *PLoS One* 2015; 10: e0123756 [PMID: 25942583 DOI: 10.1371/journal.pone.0123756]

20 Yao XH, Ping YF, Bian XW. Contribution of cancer stem cells to tumor vasculogenic mimicry. *Protein Cell* 2011; 2: 266-272 [PMID: 21533771 DOI: 10.1007/s13238-011-1041-2]

21 Bernhard EJ. Interventions that induce modifications in the tumor microenvironment. *Cancer Radiother* 2011; 15: 376-382 [PMID: 21571567 DOI: 10.1016/j.canrad.2011.01.007]

22 Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int J Oncol* 2009; 34: 881-895 [PMID: 19287945]

23 Scherzad A, Steber M, Gehrke T, Rak K, Froelich K, Schendzielorz P, Hagen R, Kleinsasser N, Hackenberg S. Human mesenchymal stem cells enhance cancer cell proliferation via IL-6 secretion and activation of ERK1/2. *Int J Oncol* 2015; 47: 391-397 [PMID: 25997536 DOI: 10.3892/ijo.2015.3009]

24 Ji R, Zhang B, Zhang X, Xue J, Yuan X, Yan Y, Wang M, Zhu W, Qian H, Xu W. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells confer drug resistance in gastric cancer. *Cell Cycle* 2015; 14: 2473-2483 [PMID: 26091251 DOI: 10.1080/15384101.2015.1005530]

25 Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]

26 Hong IS, Lee HY, Kang KS. Mesenchymal stem cells and cancer: friends or enemies? *Mutat Res* 2014; 768: 98-106 [PMID: 24512984 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.01.006]

27 Hou L, Wang X, Zhou Y, Ma H, Wang Z, He J, Hu H, Guan W, Ma Y. Inhibitory effect and mechanism of mesenchymal stem cells on liver cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 1239-1250 [PMID: 24136741 DOI: 10.1007/s13277-013-1165-5]

28 Han I, Yun M, Kim EO, Kim B, Jung MH, Kim SH. Umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells induce apoptosis in PC-3 prostate cancer cells through activation of JNK and downregulation of PI3K/AKT signaling. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5: 54 [PMID: 24739733 DOI: 10.1186/scrt443]

29 Mahajan A, Alexander LS, Seabolt BS, Catrambone DE, McClung JP, Odle J, Pfeiler TW, Loboa EG, Stahl CH. Dietary calcium restriction affects mesenchymal stem cell activity and bone development in neonatal pigs. *J Nutr* 2011; 141: 373-379 [PMID: 21248192 DOI: 10.3945/jn.110.131193]

30 Fani N, Ziadlou R, Shahhoseini M, Baghaban Eslaminejad M. Comparative epigenetic influence of autologous versus fetal bovine serum on mesenchymal stem cells through in vitro osteogenic and adipogenic differentiation. *Exp Cell Res* 2016; 344: 176-182 [PMID: 26481420 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.10.009]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3884

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3884-3890
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞

背景资料
神经鞘脂(sphingolipid, SPL)为细胞膜的重要组成部分, 近年来对其代谢通路研究越来越多, 其代谢产物具有重要的生物活性, 参与细胞的增殖凋亡及肿瘤的发生发展. 碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是SPL代谢通路上一种重要的酶, 通过调控神经酰胺, 神经鞘氨醇/1-磷酸神经鞘氨醇之间的比率, 介导着细胞的各种生物学活动.

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室 广西壮族自治区桂林市 541001

金俊飞, 桂林医学院中美健康与疾病脂质研究中心 广西壮族自治区桂林市 541001

董明骏, 在读硕士, 主要从事神经鞘脂的代谢研究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81572738; 广西自然科学基金重大项目, No. 2015GXNSFEA139003.

作者贡献分布: 此课题由董明骏、何松青及金俊飞共同设计; 董明骏完成文献收集与论文写作; 金俊飞与江克清修改与审校.

通讯作者: 金俊飞, 教授, 541001, 广西壮族自治区桂林市乐群路15号, 桂林医学院附属医院肝胆胰外科实验室.
changliangzijin@163.com
电话: 0773-2810411

收稿日期: 2016-07-27
修回日期: 2016-08-01
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin

Ming-Jun Dong, Ke-Qing Jiang, Song-Qing He, Jun-Fei Jin, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jun-Fei Jin, China-USA Lipids in Health and Disease Research Center (LHDRC), Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572738; the Major Program of Guangxi Natural Sciences Foundation, No. 2015GXNSFEA139003.

Correspondence to: Jun-Fei Jin, Professor, Laboratory of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, 15 Lequn Road, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. changliangzijin@163.com

Received: 2016-07-27
Revised: 2016-08-01
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

Alkaline ceramidases (ACERs) are a class of ceramidases (CDase), and three types including ACER1, ACER2, and ACER3 have been identified. ACERs can catalyze the hydrolysis of ceramide (Cer) to generate sphingosine (SPH), and SPH is further phosphorylated to produce sphingosine-1-phosphate (S1P). Cer, SPH, and S1P are several important bioactive metabolites of sphingolipids. ACERs regulate the balance of Cer, SPH and S1P, and thus mediate cell proliferation, differentiation, survival, apoptosis, and tumor initiation and development. This article reviews the biochemical properties and biological function of ACER and its role in liver cancer.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alkaline ceramidase; Ceramide; Sphingosine-1-phosphate; Hepatocellular carcinoma

Dong MJ, Jiang KQ, He SQ, Jin JF. Alkaline ceramidases: Biochemical properties, biological function, and role in liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3884-3890 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3884

同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院

摘要

碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶(ceramidases, CDase)的一种, 现已发现3种, 分别是ACER1、ACER2、ACER3. 碱性神经酰胺酶能催化水解神经酰胺(ceramide, Cer)生成神经鞘氨醇(sphingosine, SPH), SPH进一步磷酸化生成1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P). Cer、SPH和S1P是具有生物活性的最重要的神经鞘脂代谢产物之一, ACERs通过催化SPH的产生、调控Cer和S1P的平衡, 从而调控细胞的增殖、分化、存活、凋亡, 并影响相关疾病的发生发展. 本文就ACER的生化特性、生物学功能及其在细胞行为、相关疾病尤其是在肝癌中的作用进行探讨.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 碱性神经酰胺酶; 神经酰胺; 1–磷酸神经鞘氨醇; 肝癌

核心提要: 碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER)是神经酰胺酶的一种, 有ACER1、ACER2、ACER3 3个亚型. ACER具有丰富的生物学功能, 对细胞的新陈代谢有着重要的调控作用, 而ACER2在肝癌中的高表达提示着他在肝癌的发生发展中扮演了重要角色.

董明骏, 江克清, 何松青, 金俊飞. 碱性神经酰胺酶生化特性、生物学功能及在肝癌中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3884–3890 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3884.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3884

0 引言

神经鞘脂(sphingolipid, SPL)作为细胞膜的重要组成部分, 广泛存在于各类生物中. 随着近年对SPL的研究越来越多, 其功能和代谢意义得到极大丰富和完善, 已有研究表明SPL是细胞信号转导通路的参与者, 作为第一和第二信使介导着细胞的各种生物学活动. 神经酰胺(ceramide, Cer)、神经鞘氨醇(sphingosine, SPH)和1-磷酸神经鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)作为SPL三大主要代谢产物, 他们在细胞的各项生物学活动中饰演着重要角色.

Cer为神经鞘脂代谢通路的重要脂质分子, 亚型较多, 其分类根据分子结构中碳原子数目来定[1]. 细胞中Cer主要来源有: Cer从头合成[2]、神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)在神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, Smase)催化下生成[3]、SPH在神经酰胺合成酶催化下生成[4]以及脑苷脂类在脑苷脂酶催化下生成[5]. Cer是一种具有生物活性的脂质分子, 介导细胞的生长阻滞及分化[6], 抑制细胞增殖及促进凋亡[7-9], 参与应激、免疫、炎症[10]等多种生理功能. 并且Cer也影响肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡, 对于肿瘤的发生发展有着重要的意义[11-14]. SPH由神经酰胺酶(Cdase)水解Cer生成, 也具有促进细胞生长停滞和凋亡的作用[15-17]. S1P由SK磷酸化SPH生成的, S1P主要是通过其5种细胞表面受体(S1PR 1-5)发挥生物学效应[3], 通过和相应的受体结合参与血管生成[18-20]及调控细胞的增殖、分化和存活[21,22]. Cer到S1P的代谢通路一直被称为“神经鞘脂变阻器”, Cer和SPH促进细胞生长停滞和凋亡; 而S1P则促进细胞生存与增殖; 他们之间的平衡调节着细胞的增殖和凋亡[23], 因此这个平衡被认为在抗肿瘤治疗的研究中有着重要的意义[24]. CDase作为“神经鞘脂变阻器”中的一个重要酶, 与神经鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)一起调控细胞内Cer的生成和水解, 介导Cer、SPH和S1P之间的平衡, 参与细胞的各类生理活动. 因此, 越来越多的研究开始关注神经鞘磷脂通路上一些重要酶及代谢产物在肿瘤中的作用.

研发前沿

近年来随着对ACER研究不断深入, ACER在细胞的作用机制不断得到完善, 已有研究表明ACER2与肝癌有关, 但具体作用机制尚不清楚, 所以对于其在肝癌或其他肿瘤作用机制的研究成为今后的研究重点.

1 神经酰胺酶的背景介绍

CDase根据其反应所需要的最适PH值, 分为酸性神经酰胺酶(AC/ASAH1)、中性神经酰胺酶(NC/ASAH2)和碱性神经酰胺酶(alkaline ceramidase, ACER). AC分布于溶酶体, 最佳的pH值为4.5, 以中链不饱和神经酰胺作为底物[25,26]. NC作为一个Ⅱ型整合膜蛋白分布于质膜(plasma membrane, PM)的外小叶, 具有范围较宽的最佳pH值, 范围从7到9, 相对于其他CDase, NC更倾向以天然D-erythro-ceramide作为底物[27-30]. 2000年, 人类第1个碱性神经酰胺酶被克隆出来. 目前3种不同的人类碱性神经酰胺酶基因已被确定, 这些基因的蛋白产物分子量都约为31 kDa, 最适pH值在8.5和9.5之间. 所有ACER分布于细胞内质网及高尔基体, 选择性的以各类Cer作为底物[31,32]. 依据其基因编码的差异, ACER分为ACER1、

相关报道
多项研究表明在正常肝组织中人碱性神经酰胺酶(haCER2)mRNA表达水平低, 而在肝癌组织中高表达, 说明ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用. Huang等的研究发现在HepG2细胞中, p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调, 因此推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点.

ACER2、ACER3, 这些CDase分布在不同的细胞内显示不同的底物特异性. 3种ACER活性都能被Ca^{2+}增强, 被Zn^{2+}及SPH抑制. Xu等[32]通过研究发现人的红细胞只存在ACERs(ACER1、ACER2、ACER3), 调节红细胞中SPH和S1P的生成, 对于K562细胞株的红系分化起关键作用; 在小鼠红细胞中ACERs高表达, 静脉注射ACERs抑制剂D-e-MAPP能降低红细胞和血浆的SPH和S1P, 由此表明, 在红细胞中ACERs的活性对S1P前体SPH的产生起着关键的作用.

2 ACER1的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶1(ACER1/ASAH3)分子量为31 kDa, 是一种含264个氨基酸的蛋白质, 人类碱性神经酰胺酶1(human alkaline ceramidase 1, haCER1)编码基因位于人的第19号染色体(19p13.3)上, 在人体皮肤组织中高表达, 而在其他组织中的表达量很少甚至不存在[33,34]. ACER1存在于细胞内质网, 酶反应最适pH值是8.5, ACER1更倾向于以长链不饱和的神经酰胺作为底物[33-35]. Sun等[35]研究发现细胞外Ca^{2+}能诱导人表皮角质形成细胞(human embryonic kidney, HEK)的生长抑制和分化作用, 而haCER1在HEK中高表达, HEK的haCER1表达受Ca^{2+}和表皮生长因子调控, 在高钙环境下haCER1被激活和上调, 而表皮生长因子能使haCER1表达下调. HEK中haCER1的高表达增加SPH和S1P而减少长链神经酰胺, 以及促进Ca^{2+}诱导的HEK的生长抑制和分化作用, 而RNAi沉默haCER1有着相反的作用. 由此表明ACER1在调节Ca^{2+}诱导的HEK的分化和生长停滞起着重要的作用[35]. 另据报道, S1P具有抑制HEK增殖和促其分化的作用[36,37]. 因此可以推断, haCER1通过控制S1P的产生来调控HEK的细胞分化和生长停滞.

3 ACER2的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶2(ACER2/ASAH3L)相对分子质量大小为31.3 kDa, 由275个氨基酸组成, 人类碱性神经酰胺酶2(haCER2)的编码基因位于9号染色体(9p22.1)上[32,38], 在人体多种组织细胞中广泛表达, 其中在胎盘的表达最高[38]. ACER2位于高尔基体, 酶反应最适pH值是9.0, 优先选择长链或者超长链神经酰胺作为底物[38,39].

Xu等[38]指出ACER2促进细胞SPH和S1P的产生, 而ACER2过表达能诱导SPH过量生成、积累使细胞高尔基体破裂而诱发细胞生长抑制, 说明细胞的正常生理功能需ACER2严格的调控; HeLa细胞无血清培养条件下ACER2的表达水平上调, RNAi沉默ACER2促进无血清诱导的生长抑制和凋亡; 这些结果表明ACER2通过调控SPH及S1P的水平来影响细胞增殖和凋亡. 刘竹等[40]通过测定*haCER2*基因的启动子区域位点、转录起始位点及其核心启动子区域位点发现*haCER2*基因启动子区域中存在Sp1、AP-1 和GATA-1等转录因子的结合位点, 表明在*haCER2*基因的转录调控中这些转录因子可能发挥着重要的作用; 而启动子区域的这些转录因子与细胞增殖、凋亡和肿瘤有关[41,42]; 由此可以推测Sp1、GATA-1和AP-1等这些转录因子影响*haCER2*基因的转录调控从而介导着细胞生命活动和肿瘤的发生与发展. Xu等[43]最近研究发现用DNA损伤剂类化疗药物阿霉素处理HCT116细胞能增加ACER2表达和SPH水平; ACER2高表达增加HeLa细胞SPH水平, 而沉默HCT116细胞ACER2能抑制阿霉素所诱导的SPH升高, 表明阿霉素可通过上调ACER2来提高SPH水平. 沉默ACER2能抑制阿霉素诱导的HCT116细胞凋亡和多聚ADP核糖聚合酶(PARP)分子断裂; 而ACER2高表达则导致HeLa细胞凋亡、坏死细胞数量增加以及PARP分子的断裂, 这表明阿霉素是通过ACER2通路来增加细胞中的SPH水平, 从而诱导程序性细胞死亡(PCD). Mao等[44]发现ACER2高表达促进N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide(4-HPR)诱导的T-REx-HeLa细胞凋亡, 而ACER2沉默具有相反的效果; 在T-REx-HeLa细胞中过表达ACER2并联合二氢神经酰胺脱氢酶(DES)的抑制剂GT11处理后, 显著增加二氢神经鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHS)的产生, 从而诱导细胞凋亡, 而单独的ACER2过表达或者GT11处理则没有类似的效果. 总之, 肿瘤细胞中ACER2/DHS通路参与4-HPR的细胞毒作用, ACER2上调可介导4-HPR的抗肿瘤作用, 增加ACER2活性可提高4-HPR抗肿瘤效果. Sun等[45]在T-REx HeLa细胞研究发现ACER2的高表达提高SPH水平, 导致β1整合素成熟水平降低, 从而抑制参与细胞黏附的纤维连接蛋白或者胶原蛋白; MCF-7细胞中RNAi

沉默ACER2则具有相反的作用. 这些结果表明, ACER2能够通过控制SPH形成, 调节β1整合素成熟, 因而ACER2/SPH通路在调节β1整合素成熟和细胞黏附中起着重要的作用[45].

4 ACER3的生化特性、生物学功能及其作用

碱性神经酰胺酶3(ACER3/APHC/PHCA), 分子量为31.6 kDa , 由267个氨基酸组成, 人碱性神经酰胺酶3(haCER3)也称作haPHC(human alkaline phytoceramidase), 编码基因定位于人类第11号染色体(11p13.5)上[31]. ACER3存在于胞浆内质网和高尔基体中, 在大多数组织中都有表达[31,46], 以长链不饱和神经酰胺作为底物[31,35,47]. 有研究[31]表明ACER3作为管家基因负责特定的神经酰胺代谢, 以维持细胞中SPH、DHS或植物鞘氨醇及代谢通路上其他脂质分子的标准水平. 研究[47]发现ACER3的沉默能抑制细胞增殖和上调周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21(CIP1/WAF1), 也能抑制无血清诱导的细胞凋亡; 阻断p21(CIP1/WAF1)的上调能减弱*ACER3*基因沉默对细胞增殖的抑制作用, 表明*ACER3*基因沉默使p21(CIP1/WAF1)上调从而抑制细胞增殖; 另外还发现ACER3沉默能上调ACER2的表达, 表明ACER3与ACER2联合参与调节细胞增殖和存活. Wang等[48]研究认为ACER3缺乏使大脑中的神经鞘脂类稳态失调, 导致浦肯野细胞变性及小脑共济失调; 大脑中Cer和S1P稳态失衡与神经退行性病变有关; 研究还发现ACER3在小鼠大脑中主要催化不饱和长链神经酰胺$C_{18:1}$-神经酰胺的水解; 并且ACER3在小鼠大脑中随着年龄增大而增加; 通过*ACER3*基因敲除小鼠模型研究发现*ACER3*基因敲除导致小鼠大脑中不饱和长链神经酰胺积累, 降低SPH和S1P水平, 从而导致小脑浦肯野细胞退变及小脑运动协调和平衡的缺陷. 综上所述, ACER3调控Cer、SPH、S1P等各种神经鞘脂之间平衡及在防止浦肯野细胞的过早退化中起重要作用. 该研究对小脑正常老化提出新的见解, 阐明了ACER3通过调控神经鞘脂代谢, 进而影响与衰老有关的神经退行性疾病的关系, 为今后进一步探索神经系统疾病的治疗方法有重要意义.

5 碱性神经酰胺酶与肝癌

Graveel等[49]首次在小鼠中克隆出小鼠肝癌相关基因(*CRG-L1*)即小鼠碱性神经酰胺酶2(maCER2), 并且发现在小鼠肝癌组织中maCER2 mRNA明显上调. 已有研究[35,38]发现haCER2 mRNA在正常肝组织表达水平低, 而在肝癌中高表达; haCER2和maCER2是同源物, 由此可以推测ACER2的高表达在肝癌细胞的生成与存活中有着重要的作用, 可能与肝癌发生发展有密切关系. 在人肝癌细胞株中无血清培养能使haCER2 mRNA增加, 上调haCER2的活性[38]. Huang等[50]的研究发现在HepG2细胞中p38 MAPK/AP-1信号通路参与无血清培养所致的haCER2上调, 无血清培养影响p38 MAPK信号通路, 使转录因子AP-1活化从而调节haCER2 mRNA表达; 该信号通路可以解释haCER2在肝癌上调的原因, 因此我们推测p38 MAPK, AP-1或者haCER2可作为肝癌化学治疗的靶点. 众所周知, Cer和SPH调节细胞分化、生长抑制和凋亡, 而S1P有着相反作用, 通过改变Cer/SPH及S1P的比例, ACER表达水平的差异可以导致细胞和肿瘤不同的结局. 我们推测在肝癌中ACER2的高表达, 导致Cer的水平降低, 而Cer的降低, S1P增加会促进肿瘤生长, 加速癌症进展[24]; 通过ACER2控制Cer/SPH和S1P的平衡, 可能影响肝癌的发生发展; 那么抑制ACER2的表达, 调节Cer/SPH和S1P之间的平衡, 有助于肝癌的治疗. 如果推测正确的话, ACER2将成为肝癌化学治疗干预的一个重要靶点. 目前关于ACER的细胞生物学功能或肿瘤的研究相对较少, 很多作用机制还不明朗, 他在肿瘤及肝癌中的具体作用机制并不明确. ACER作为肝癌或其他肿瘤治疗的一个潜在靶点, 今后可以做进一步的深入研究.

6 结论

随着人们对神经鞘脂信号通路的深入研究, 其生物学功能以及在肿瘤发生与发展中的作用将不断得到完善. CDase作为神经鞘磷脂代谢通路上的一种重要酶, 在细胞增殖、分化、凋亡等各项活动中发挥重要的作用. 由于CDase在组织细胞中的分布、表达水平的高低、底物的不同等种种区别, 3种CDase发挥着不同的作用. 然而, 针对CDase的研究不多, 大多研究以酸性和碱性神经酰胺酶为主, 而ACER的研究尚未完全展开, 研究成果相对较少. 目前, ACER在肝癌中的重要作用被忽视, 相关研究

创新盘点

本文首次对近几年来有关ACER的研究进行系统的总结, 分别从ACER1、ACER2、ACER3的生化特性, 生物学活性及在相关疾病尤其在肝癌中的研究进展进行介绍.

应用要点

本文研究ACER的生物学功能, 及在肝癌发生发展中的作用, 对进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及未来探索肝癌新的治疗方法上有着重要的意义.

较少, 作用机制还不清楚. 所以在今后的工作中, 我们将深入研究ACER在肝癌或者其他肿瘤发生发展中的作用及机制, 为肝癌或其他肿瘤的治疗提供新策略. 通过研究ACER在肝癌发生发展中的作用, 对我们进一步探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义.

7 参考文献

1 Ishikawa J, Shimotoyodome Y, Ito S, Miyauchi Y, Fujimura T, Kitahara T, Hase T. Variations in the ceramide profile in different seasons and regions of the body contribute to stratum corneum functions. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 151-162 [PMID: 22987221 DOI: 10.1007/s00403-012-1286-5]

2 Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 604-616 [PMID: 15286740 DOI: 10.1038/nrc1411]

3 Taha TA, Argraves KM, Obeid LM. Sphingosine-1-phosphate receptors: receptor specificity versus functional redundancy. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1682: 48-55 [PMID: 15158755 DOI: 10.1016/j.bbalip.2004.01.006]

4 Artetxe I, Sergelius C, Kurita M, Yamaguchi S, Katsumura S, Slotte JP, Maula T. Effects of sphingomyelin headgroup size on interactions with ceramide. *Biophys J* 2013; 104: 604-612 [PMID: 23442911 DOI: 10.1016/j.bpj.2012.12.026]

5 Kanbe H, Kamijo Y, Nakajima T, Tanaka N, Sugiyama E, Wang L, Fang ZZ, Hara A, Gonzalez FJ, Aoyama T. Chronic ethanol consumption decreases serum sulfatide levels by suppressing hepatic cerebroside sulfotransferase expression in mice. *Arch Toxicol* 2014; 88: 367-379 [PMID: 24065054 DOI: 10.1007/s00204-013-1132-3]

6 Mizutani Y, Sun H, Ohno Y, Sassa T, Wakashima T, Obara M, Yuyama K, Kihara A, Igarashi Y. Cooperative Synthesis of Ultra Long-Chain Fatty Acid and Ceramide during Keratinocyte Differentiation. *PLoS One* 2013; 8: e67317 [PMID: 23826266 DOI: 10.1371/journal.pone.0067317]

7 Pettus BJ, Chalfant CE, Hannun YA. Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 114-125 [PMID: 12531544 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00331-1]

8 Rego A, Costa M, Chaves SR, Matmati N, Pereira H, Sousa MJ, Moradas-Ferreira P, Hannun YA, Costa V, Côrte-Real M. Modulation of mitochondrial outer membrane permeabilization and apoptosis by ceramide metabolism. *PLoS One* 2012; 7: e48571 [PMID: 23226203 DOI: 10.1371/journal.pone.0048571]

9 Lin HY, Delmas D, Vang O, Hsieh TC, Lin S, Cheng GY, Chiang HL, Chen CE, Tang HY, Crawford DR, Whang-Peng J, Hwang J, Liu LF, Wu JM. Mechanisms of ceramide-induced COX-2-dependent apoptosis in human ovarian cancer OVCAR-3 cells partially overlapped with resveratrol. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1940-1954 [PMID: 23495037 DOI: 10.1002/jcb.24539]

10 Jung JS, Shin KO, Lee YM, Shin JA, Park EM, Jeong J, Kim DH, Choi JW, Kim HS. Anti-inflammatory mechanism of exogenous C2 ceramide in lipopolysaccharide-stimulated microglia. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1016-1026 [PMID: 23384839 DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.01.020]

11 Iwayama H, Ueda N. Role of mitochondrial Bax, caspases, and MAPKs for ceramide-induced apoptosis in renal proximal tubular cells. *Mol Cell Biochem* 2013; 379: 37-42 [PMID: 23543151 DOI: 10.1007/s11010-013-1624-8]

12 Kujjo LL, Acton BM, Perkins GA, Ellisman MH, D'Estaing SG, Casper RF, Jurisicova A, Perez GI. Ceramide and its transport protein (CERT) contribute to deterioration of mitochondrial structure and function in aging oocytes. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 43-52 [PMID: 23246342 DOI: 10.1016/j.mad.2012.12.001]

13 Jiang W, Ogretmen B. Ceramide stress in survival versus lethal autophagy paradox: ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Autophagy* 2013; 9: 258-259 [PMID: 23182807 DOI: 10.4161/auto.22739]

14 Best C, Calianese D, Szulak K, Cammarata G, Brum G, Carbone T, Still E, Higgins K, Ji F, DI W, Wanebo H, Wan Y. Paclitaxel disrupts polarized entry of membrane-permeable C6 ceramide into ovarian cancer cells resulting in synchronous induction of cell death. *Oncol Lett* 2013; 5: 1854-1858 [PMID: 23833655 DOI: 10.3892/ol.2013.1305]

15 Menaldino DS, Bushnev A, Sun A, Liotta DC, Symolon H, Desai K, Dillehay DL, Peng Q, Wang E, Allegood J, Trotman-Pruett S, Sullards MC, Merrill AH. Sphingoid bases and de novo ceramide synthesis: enzymes involved, pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2003; 47: 373-381 [PMID: 12676511 DOI: 10.1016/S1043-6618(03)00054-9]

16 Cuvillier O. Sphingosine in apoptosis signaling. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 153-162 [PMID: 12531549 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00336-0]

17 Woodcock J. Sphingosine and ceramide signalling in apoptosis. *IUBMB Life* 2006; 58: 462-466 [PMID: 16916783 DOI: 10.1080/15216540600871118]

18 Paik JH, Chae Ss, Lee MJ, Thangada S, Hla T. Sphingosine 1-phosphate-induced endothelial cell migration requires the expression of EDG-1 and EDG-3 receptors and Rho-dependent activation of alpha vbeta3- and beta1-containing integrins. *J Biol Chem* 2001; 276: 11830-11837 [PMID: 11150298 DOI: 10.1074/jbc.M009422200]

19 Miura Y, Yatomi Y, Rile G, Ohmori T, Satoh K, Ozaki Y. Rho-mediated phosphorylation of focal adhesion kinase and myosin light chain in human endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate, a bioactive lysophospholipid released from activated platelets. *J Biochem* 2000; 127: 909-914 [PMID: 10788802]

20 Kimura T, Watanabe T, Sato K, Kon J, Tomura H, Tamama K, Kuwabara A, Kanda T, Kobayashi I, Ohta H, Ui M, Okajima F. Sphingosine 1-phosphate stimulates proliferation and migration of human endothelial cells possibly

through the lipid receptors, Edg-1 and Edg-3. *Biochem J* 2000; 348 Pt 1: 71-76 [PMID: 10794715]
21 English D, Welch Z, Kovala AT, Harvey K, Volpert OV, Brindley DN, Garcia JG. Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis. *FASEB J* 2000; 14: 2255-2265 [PMID: 11053247 DOI: 10.1096/fj.00-0134com]
22 Ohmori T, Yatomi Y, Okamoto H, Miura Y, Rile G, Satoh K, Ozaki Y. G(i)-mediated Cas tyrosine phosphorylation in vascular endothelial cells stimulated with sphingosine 1-phosphate: possible involvement in cell motility enhancement in cooperation with Rho-mediated pathways. *J Biol Chem* 2001; 276: 5274-5280 [PMID: 11056155 DOI: 10.1074/jbc.M005405200]
23 Cuvillier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek PG, Coso OA, Gutkind S, Spiegel S. Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate. *Nature* 1996; 381: 800-803 [PMID: 8657285 DOI: 10.1038/381800a0]
24 Maceyka M, Payne SG, Milstien S, Spiegel S. Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 193-201 [PMID: 12531554 DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00341-4]
25 He X, Okino N, Dhami R, Dagan A, Gatt S, Schulze H, Sandhoff K, Schuchman EH. Purification and characterization of recombinant, human acid ceramidase. Catalytic reactions and interactions with acid sphingomyelinase. *J Biol Chem* 2003; 278: 32978-32986 [PMID: 12815059 DOI: 10.1074/jbc.M301936200]
26 Ferlinz K, Kopal G, Bernardo K, Linke T, Bar J, Breiden B, Neumann U, Lang F, Schuchman EH, Sandhoff K. Human acid ceramidase: processing, glycosylation, and lysosomal targeting. *J Biol Chem* 2001; 276: 35352-35360 [PMID: 11451951 DOI: 10.1074/jbc.M103066200]
27 Hwang YH, Tani M, Nakagawa T, Okino N, Ito M. Subcellular localization of human neutral ceramidase expressed in HEK293 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 331: 37-42 [PMID: 15845354 DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.134]
28 Mitsutake S, Tani M, Okino N, Mori K, Ichinose S, Omori A, Iida H, Nakamura T, Ito M. Purification, characterization, molecular cloning, and subcellular distribution of neutral ceramidase of rat kidney. *J Biol Chem* 2001; 276: 26249-26259 [PMID: 11328816 DOI: 10.1074/jbc.M102233200]
29 El Bawab S, Roddy P, Qian T, Bielawska A, Lemasters JJ, Hannun YA. Molecular cloning and characterization of a human mitochondrial ceramidase. *J Biol Chem* 2000; 275: 21508-21513 [PMID: 10781606 DOI: 10.1074/jbc.M002522200]
30 Novgorodov SA, Riley CL, Yu J, Borg KT, Hannun YA, Proia RL, Kindy MS, Gudz TI. Essential roles of neutral ceramidase and sphingosine in mitochondrial dysfunction due to traumatic brain injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 13142-13154 [PMID: 24659784 DOI: 10.1074/jbc.M113.530311]
31 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawska A, Galadari SH, Obeid LM. Cloning and characterization of a novel human alkaline ceramidase. A mammalian enzyme that hydrolyzes phytoceramide. *J Biol Chem* 2001; 276: 26577-26588 [PMID: 11356846 DOI: 10.1074/jbc.M102818200]
32 Xu R, Sun W, Jin J, Obeid LM, Mao C. Role of alkaline ceramidases in the generation of sphingosine and its phosphate in erythrocytes. *FASEB J* 2010; 24: 2507-2515 [PMID: 20207939 DOI: 10.1096/fj.09-153635]
33 Mao C, Xu R, Szulc ZM, Bielawski J, Becker KP, Bielawska A, Galadari SH, Hu W, Obeid LM. Cloning and characterization of a mouse endoplasmic reticulum alkaline ceramidase: an enzyme that preferentially regulates metabolism of very long chain ceramides. *J Biol Chem* 2003; 278: 31184-31191 [PMID: 12783875 DOI: 10.1074/jbc.M303875200]
34 Houben E, Holleran WM, Yaginuma T, Mao C, Obeid LM, Rogiers V, Takagi Y, Elias PM, Uchida Y. Differentiation-associated expression of ceramidase isoforms in cultured keratinocytes and epidermis. *J Lipid Res* 2006; 47: 1063-1070 [PMID: 16477081 DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200]
35 Sun W, Xu R, Hu W, Jin J, Crellin HA, Bielawski J, Szulc ZM, Thiers BH, Obeid LM, Mao C. Upregulation of the human alkaline ceramidase 1 and acid ceramidase mediates calcium-induced differentiation of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 389-397 [PMID: 17713573 DOI: 10.1038/sj.jid.5701025]
36 Schüppel M, Kürschner U, Kleuser U, Schäfer-Korting M, Kleuser B. Sphingosine 1-phosphate restrains insulin-mediated keratinocyte proliferation via inhibition of Akt through the S1P2 receptor subtype. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1747-1756 [PMID: 18219276 DOI: 10.1038/sj.jid.5701259]
37 Kim DS, Kim SY, Kleuser B, Schäfer-Korting M, Kim KH, Park KC. Sphingosine-1-phosphate inhibits human keratinocyte proliferation via Akt/protein kinase B inactivation. *Cell Signal* 2004; 16: 89-95 [PMID: 14607279 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00114-1]
38 Xu R, Jin J, Hu W, Sun W, Bielawski J, Szulc Z, Taha T, Obeid LM, Mao C. Golgi alkaline ceramidase regulates cell proliferation and survival by controlling levels of sphingosine and S1P. *FASEB J* 2006; 20: 1813-1825 [PMID: 16940153 DOI: 10.1096/fj.05-5689com]
39 Sun W, Jin J, Xu R, Hu W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Substrate specificity, membrane topology, and activity regulation of human alkaline ceramidase 2 (ACER2). *J Biol Chem* 2010; 285: 8995-9007 [PMID: 20089856 DOI: 10.1074/jbc.M109.069203]
40 刘竹, 艾青, 兰欢, 吉颖, 杨正梅, 何江宜, 郝晓璐, 宋方洲, 卜友泉. 人ACER2基因启动子的鉴定与初步分析. 中国细胞生物学学报 2011; 6: 674-680
41 Bu Y, Suenaga Y, Ono S, Koda T, Song F, Nakagawara A, Ozaki T. Sp1-mediated transcriptional regulation of NFBD1/MDC1 plays a critical role in DNA damage response pathway. *Genes Cells* 2008; 13: 53-66 [PMID: 18173747 DOI: 10.1111/j.1365-2443.2007.01144.x]
42 Kobayashi M, Yamamoto M. Regulation of GATA1 gene expression. *J Biochem* 2007; 142: 1-10 [PMID: 17567656 DOI: 10.1093/jb/mvm122]

名词解释

神经鞘磷脂: 人体内含量最多的神经鞘脂, 广泛存在于各种生物组织中, 由神经鞘氨醇、脂肪酸和磷脂酰胆碱构成. 神经鞘磷脂是生物膜的重要组分, 分布于细胞膜外侧, 参与细胞信号转导过程.

同行评价
本文深入研究ACER在肝癌发生发展中的作用, 对探索ACER及其相关信号分子作为肝癌化学治疗干预靶点的可行性, 以及寻求肝癌新的治疗方法上有着重要的意义.

43 Xu R, Wang K, Mileva I, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 and its bioactive product sphingosine are novel regulators of the DNA damage response. *Oncotarget* 2016; 7: 18440-18457 [PMID: 26943039 DOI: 10.18632/oncotarget.7825]

44 Mao Z, Sun W, Xu R, Novgorodov S, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 (ACER2) and its product dihydrosphingosine mediate the cytotoxicity of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in tumor cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 29078-29090 [PMID: 20628055 DOI: 10.1074/jbc.M110.105296]

45 Sun W, Hu W, Xu R, Jin J, Szulc ZM, Zhang G, Galadari SH, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 2 regulates beta1 integrin maturation and cell adhesion. *FASEB J* 2009; 23: 656-666 [PMID: 18945876 DOI: 10.1096/fj.08-115634]

46 Mao C, Obeid LM. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781: 424-434 [PMID: 18619555 DOI: 10.1016/j.bbalip.2008.06.002]

47 Hu W, Xu R, Sun W, Szulc ZM, Bielawski J, Obeid LM, Mao C. Alkaline ceramidase 3 (ACER3) hydrolyzes unsaturated long-chain ceramides, and its down-regulation inhibits both cell proliferation and apoptosis. *J Biol Chem* 2010; 285: 7964-7976 [PMID: 20068046 DOI: 10.1074/jbc.M109.063586]

48 Wang K, Xu R, Schrandt J, Shah P, Gong YZ, Preston C, Wang L, Yi JK, Lin CL, Sun W, Spyropoulos DD, Rhee S, Li M, Zhou J, Ge S, Zhang G, Snider AJ, Hannun YA, Obeid LM, Mao C. Alkaline Ceramidase 3 Deficiency Results in Purkinje Cell Degeneration and Cerebellar Ataxia Due to Dyshomeostasis of Sphingolipids in the Brain. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005591 [PMID: 26474409 DOI: 10.1371/journal.pgen.1005591]

49 Graveel CR, Jatkoe T, Madore SJ, Holt AL, Farnham PJ. Expression profiling and identification of novel genes in hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2001; 20: 2704-2712 [PMID: 11420682 DOI: 10.1038/sj.onc.1204391]

50 Huang Z, Huang G, Li Q, Jin J. p38 mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 involved in serum deprivation-induced human alkaline ceramidase 2 upregulation. *Biomed Rep* 2015; 3: 225-229 [PMID: 25798247 DOI: 10.3892/br.2014.394]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3891

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3891-3898
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

MicroRNA-155在肝脏中的作用

扈 星, 李昌平

扈星, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

扈星, 在读硕士, 主要从事肝脏病学的研究.

作者贡献分布: 本文综述由扈星完成; 李昌平审校.

通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市忠山路3段319号, 西南医科大学附属医院消化内科.
506854209@qq.com
电话: 0830-2580158

收稿日期: 2016-07-25
修回日期: 2016-08-17
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Role of microRNA-155 in the liver

Xing Hu, Chang-Ping Li

Xing Hu, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.
506854209@qq.com

Received: 2016-07-25
Revised: 2016-08-17
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous non-coding small RNAs of 22 nucleotides in length that are found in most eukaryotes. Although miRNAs are highly evolutionally conserved, they show temporal and tissue specificity. They transcriptionally and posttranscriptionally regulate gene expression by completely or imperfectly base pairing with the 3′ untranslated region (3′-UTR) of target mRNAs and modulate cell proliferation, apoptosis and differentiation. MicroRNA-155 (miR-155) is a typical representative miRNA, and abnormal expression or dysfunction of miR-155 function not only affects the development of inflammation and autoimmune diseases, but also plays an important role in tumor proliferation and apoptosis. In recent years, it has been found that miR-155 plays an important role in the differentiation, morphology and function of the liver, and is associated with the development, diagnosis and treatment of liver diseases.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA-155; Virus hepatitis; Alcoholic liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis; Hepatocellular carcinoma

Hu X, Li CP. Role of microRNA-155 in the liver. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3891-3898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3891

摘要

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长约22个碱基的非编码小RNAs, 广泛存在于真核生物, 在进化上具有高度保守性、时序性和组织特异性, 主要通过与mRNAs的3'-UTR区完全或不完全性结合, 影响基因表达的转

背景资料
微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一种非编码的短链RNAs, 可在转录和转录后水平调控靶基因的表达和翻译, 涉及多种细胞发育过程. 研究表明, 微小RNA-155(microRNA-155, miR-155)是一个典型的多功能miRNA, 参与炎症、感染、免疫等多种生理病理过程, 并与肿瘤的发生、发展关系密切. 近年来发现, miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用, 是miRNAs的研究热点之一.

同行评议者
曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院

研发前沿

miR-155除了作为肝脏疾病的诊断标志物, 还可以作为药物或药物靶点的治疗潜力. miR-155的作用有多基因性, 沉默的miR-155有异质性, 解析miR-155与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题.

录和转录后调节, 调节不同细胞的增殖, 凋亡和分化. 微小RNA-155(microRNA-155, miR-155)是miRNAs家庭的典型代表, miR-155功能的表达或异常不仅影响炎症及自身免疫性疾病的发展, 而且对肿瘤的增殖和凋亡等发挥重要作用. 近年来发现, miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用, 与肝脏疾病的发生发展、诊断及治疗相关.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微小RNA-155; 病毒性肝炎; 酒精性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 肝细胞肝癌

核心提要: 微小RNA-155(microRNA-155, miR-155)表达或功能异常与病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝细胞肝癌等肝脏疾病密切相关, 并在疾病的发生发展和预后中起着重要的调控作用, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断工具、预后标志和治疗靶点.

扈星, 李昌平. MicroRNA-155在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3891-3898 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3891

0 引言

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类真核生物中普遍存在, 具有组织特异性、时序性、高度保守性, 约22个核苷酸组成的非编码RNA, 可作为诊断及判断预后的生物标志物[1]. miRNAs与靶mRNAs转录物的3'UTR的互补位点相互作用, 对靶基因进行翻译抑制或降解, 干预不同细胞的增殖, 凋亡和分化过程[2,3]. 研究[4]表明, 约50%的人类基因表达受miRNAs的调控, 同时, miRNAs亦对多个细胞的信号通路发挥调节作用, 互相交织成精密复杂的调控网络, 影响多种生物学进程. 近年来发现, 微小RNA-155(microRNA-155, miR-155)在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用, 与肝脏疾病的发生及预后密切相关. 因此, 本文主要从病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞肝癌几个方面来阐述miR-155在肝脏中的作用, 为肝脏疾病的诊断、预后判断和治疗提供理论依据和新思路.

1 MiRNAs(包括miR-155)的生物合成及功能

MiRNAs在细胞核中由RNA聚合酶Ⅱ转录产生单顺反子或多顺反子, 即pri-miRNAs, 对其进行5'端加帽和3'端加多聚腺苷酸尾的加工处理. 然后由酶Drosha-DGCR8复合物(也称为微处理器络合物)介导, 产生1个约70个核苷酸折叠成的发夹结构即pre-miRNAs, 其中包含1个特征碱基序列Exportin5(Exp5). 一旦进入细胞质, 在RNA酶Ⅲ和Dicer酶的作用下, 切断pre-miRNAs的环端, 产生2条长约22个核苷酸的单链体, 其中降解链分解退化, 另1条链被装载到成熟miRNAs诱导的沉默复合物中, 这是miRNAs生物合成的最后一步. 最终效应复合体包括核心蛋白Argonaute, 是miRNAs与靶基因mRNAs配对所必需的. 根据与靶基因mRNAs的3'-UTR互补的程度, mRNAs受到翻译抑制(如果发生局部的互补性)或mRNAs发生裂解和降解(如果发生完美互补), 最终结果都是使mRNAs沉默[5].

成熟的miR-155基因序列*miR-155-5p*: 5'-UUAAUGCUAAUCGUGAUAGGGGU-3'; *miR-155-5p*: 5'-CUCCUACAUAUUAGCAUUAACA-3'. miR-155是miRNAs的典型代表, 被认定为由启动子插入在B细胞淋巴瘤的逆转录病毒整合位点后, 激活转录过程所形成, 称为B细胞融合群集(B-cell integration cluster, BIC), 位于人21号染色体的*BIC*基因的第三外显子(21q21.3), 其表达受BIC转录水平的影响[6].

2 MIR-155在病毒性肝炎中的作用

MIR-155从BIC产生, 转录在活化的B细胞、T细胞、单核细胞和巨噬细胞[7,8], 广泛参与固有免疫和适应免疫, 如抗原呈递、T细胞分化、细胞因子分泌、炎症调节, 并对免疫细胞进行监管[9,10], 可正或负调节炎症反应, 越来越多的研究集中miR-155在病毒感染的作用.

目前miR-155被认为是新兴的炎症因子, 可调控肝脏免疫系统发育和应答、增强抗病毒能力. 在获得性自身免疫性肝病和病毒性肝炎中miR-155起重要作用(尤其是病毒性肝炎), 相互作用的肝实质细胞和免疫细胞在病毒、细菌、抗原、有毒物质等引起的肝损伤过程中发挥重要作用. miR-155靶向抑制细胞因

子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1), 负反馈阻断细胞因子信号转导过程[如干扰素(interferon, IFN)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等信号通路], 促进细胞因子的分泌, 增强肝脏抗病毒作用[11]. Podsiad等[12]也提出miR-155不仅参与构成免疫系统, 而且在调节免疫系统抵抗微生物侵袭中起重要作用. miR-155参与宿主-病毒相互作用和慢性肝脏炎症[13,14]. Cheng等[15]指出miR-155通过参与STAT5/T-bet/Tim-3通路调控炎性细胞因子在自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)中表达, 以平衡免疫清除和免疫损伤慢性病毒感染. 病毒不仅能够调节细胞miRNAs水平而且可干扰整体miRNAs的生物合成, miR-155在单核细胞和肝细胞中表达上调, 并作为慢性丙型肝炎病毒感染的正调节因子, 此外, miR-155的表达可调节NK细胞的复制和功能的激活[16-18]. Liu等[19]研究表明: 通过靶向乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, *HBV*)基因表达所需的转录因子或通过直接结合HBV转录因子, miR-155导致HBV转录下调可通过抑制CCAAT增强子结合蛋白[他能够结合增强子Ⅱ, 核心启动子以及HBV闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的s-启动子]而激活HBVccc DNA的转录.

MiR-155可用于关联炎症和免疫反应, 使用基因敲除小鼠*miR-155*基因, 这些动物显示严重的免疫缺陷, 特别是B细胞应答和T细胞反应受损. 最近研究[20,21]表明, miR-155作为初级巨噬细胞的组成, 参与NO的产生, 促进脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), polyI:C, 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α), IFN-c以及IFN-b, 参与不同类型的炎症反应. Yuhas等[22]指出, NO是一种信号传导分子, 调节生物活性和免疫、炎症, 在HepG2细胞, 外源性NO通过cGMP/PKG信号介导增加miR-155的表达.

3 MiR-155在酒精性肝病中的作用

肝脏是酒精代谢和损伤的主要靶器官. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是全球慢性肝病的重要原因之一, 包括广泛的肝损伤、单纯酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化及肝细胞肝癌[23]. 酒精性肝病的病理机制涉及酒精和他的毒性代谢物在肝脏和肠道的相互作用, 活性氧的诱导, 肠道渗透性增加、肠源性LPS产生增加(LPS是革兰氏阴性细菌细胞壁主要成分, 通过肝脏实质和非实质细胞解毒, 增加的LPS破坏肝体内平衡, 从而导致Kupffer细胞活化), 和炎症级联反应上调等过程[24]. 新兴证据表明miR-155的异常表达促进酒精性肝病的发展.

在酒精性肝病小鼠模型中发现长期酒精暴露可诱导miR-155在Kupffer细胞中的表达. 酒精性肝病中许多分子都受核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的调控, 应答时, 激活IκB激酶复合体能使IκB磷酸化, 然后使其降解, 这样IκB就能与NF-κB(他含核定位信号)脱离, NF-κB入核与包括促存活基因和编码促炎因子、趋化因子、白细胞黏附分子的基因在内的靶标结合, 有研究[25,26]表明通过NF-κB活化的Kupffer细胞增加miR-155表达, 上调的miR-155诱导TLR4配体、LPS, 增加肠道通透性, 血清内毒素升高, 增加TNF-α翻译, 从而促进酒精性肝病. Bala等[27]也证明了miR-155表达与TNF-α水平相关, 调控TNF-α-mRNA稳定性, 并有助于增加TNF-α在Kupffer细胞中表达.

4 MiR-155在非酒精脂肪性肝病中的作用

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由除酒精和其他明确的肝损伤因子导致的, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储存为主要病理特征, 常与2型糖尿病、高脂血症、肥胖等代谢综合征共同出现. NAFLD疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 临床大多表现为单纯性脂肪肝[28,29].

NAFLD发病机制的研究仍不完善, Tilg等[30]提出的“多平行打击”假说现逐步取代Day等[31]提出的“二次打击”假说. “多平行打击”假说认为许多不同的并行进程有助于脂肪变性和肝脏炎症的发展. 肠道微生物具有穿过肠-肝轴的作用, 与胰岛素抵抗, 脂肪组织分泌的激素共同发挥作用, 进而导致能量平衡障碍和全身炎症反应, 诱发内毒素血症. 而在肝脏水平, 游离脂肪酸溢出可导致内质网应激、线粒体功能障碍和炎症反应随之激活, 并行肝脏纤维化和肝细胞再生障碍, 此外, 遗传因素也参与解释NAFLD的发病机制.

甘油三酯(triglyeride, TG)主要在肝脏合成并转移到脂肪组织进行存储, 一旦TG动态平

相关报道

目前国内外文献报道较多、机制研究较为明确的是miR-155在肝细胞肝癌的作用, Kamel等确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和人细胞色素C)有正相关性. 并且研究证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNA, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量, 对将miR-155应用临床具有较大的参考价值.

创新盘点

miRNAs是近年来的研究热点之一, 虽然miR-155是miRNAs家庭的典型代表, 但据相关文献报道miR-122占肝细胞miRNAs总数的70%, 也是研究较多的miRNAs之一. 目前就miR-155在肝脏方面作用机制未见有综述报道, 而本文从常见的肝脏疾病进行分别论述, 将近年来研究报道作一综述.

衡被打乱, 将以异位脂肪蓄积于肝脏, 当脂肪积累超过5%即发生NAFLD. 越来越多的证据表明, miR-155参与脂肪细胞分化、维持肝脏生理条件下TG的动态平衡、参与NAFLD的发生[32]. 众所周知, 肝脏是各种物质代谢的重要场所, 同样是脂质代谢(如脂肪酸, TG和胆固醇代谢)的重要场所, 肝脏在脂质消化、吸收、分解、合成、储存和运输等代谢过程中起重要作用. Lin等[33]通过荧光素酶报告基因检测证明羧酸酯酶3/TG水解酶(CES3/TGH)脂质代谢的调节是miR-155在NAFLD中的作用靶点, 其直接目标是CES3的3'-UTR. Miller等[34]指出, NAFLD的模型中增加的miR-155的表达可能起着旨在防止肝脏过度脂质积聚的临界稳态的作用, 最终可导致肝损伤, 加速NAFLD的进展.

5 MiR-155在肝纤维化中的作用

近年来研究[35]发现, miRNAs与肝纤维化密切相关, 参与脂肪细胞分化、肝脏代谢控制、调节脂质代谢、肝星状细胞活化等过程. miR-155在肝纤维化中起重要作用, 进一步探讨其转录后多重途径的潜在调节机制, 阻断相关信号传导途径可逆转此过程, 被证明是一个有前途的治疗肝纤维化的策略[36,37].

过度的脂肪堆积引起肝细胞损伤及炎细胞浸润, 在此基础上激活肝星状细胞、高表达促纤维化因子、纤维组织过度增生是肝纤维化发病的重要机制. Fatima等[38]指出miR-155的靶基因为肝脏脂质代谢相关基因的转录调节者肝脏X受体α,调节胆固醇和脂肪酸代谢, 导致脂肪堆积, 促进肝纤维化. Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一模式识别受体, Yang等[39]研究表明miR-155由TLR配体诱导, 促进炎性因子释放, 通过调节肿瘤坏死因子受体相关因子6, 抑制转化生长因子激活激酶1结合蛋白和pellino-1介导的TLR下游的NF-κB途径, 同时通过影响TNF-α mRNA的稳定性, 增加肝星状细胞的活化, 促进肝纤维化.

肝纤维化的发生除了脂质代谢失常外, 最重要的是炎症反应, 而肝纤维化的形成归因于不断持续放大的炎症反应引起转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)的释放, 促进胶原产生, 增加细胞外基质. TGF-β是导致肝纤维化最重要的细胞因子之一, 而SMAD2转录因子在TGF-β信号传导途径中起决定性作用. Louafi等[40]发现*SMAD2*是miR-155的目标基因, 过表达的miR-155增加Kupffer细胞中SMAD2的表达, 作用于TGF-β信号通路, 促进纤维化. Csak等[37]提出miR-155在多个层面影响肝纤维化, 通过直接和间接目标PDGF、SMAD3和C/EBPβ等发挥作用, PPARα是一种参与脂肪酸的摄取, 储存和极低密度脂蛋白合成基因(包括*Adrp*和*Dgat2*, *Cpt1a*和*Fabp4*)的表达调节的转录因子, miR-155缺乏可减弱PPARα表达而影响脂肪代谢过程.

Dai等[41]证明细胞外调节蛋白激酶1(extracellular regulated protein kinases, ERK1)信号通路可促进有丝分裂和纤维化, 加速肝星状细胞的活化. 在肝星状细胞和肝实质上皮细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程被认为是加剧成纤维细胞转变的另一个重要的发病机制. 因此, 抑制EMT过程和ERK1通路可防止肝纤维化. miR-155可直接结合T细胞因子4(T cell factor 4, TCF4) mRNA的3'-UTR和血管紧张素Ⅱ受体1(angiotensin Ⅱ type1 receptor, AGTR1). TCF4被确定为促进EMT的1个转录因子, AGTR1可增强ERK1信号通路, 促进器官纤维化. 推测TCF4和AGTR1可能是miR-155的靶基因, miR-155调控EMT过程和ERK1途径, 从而促进肝纤维化.

6 MiR-155在肝细胞肝癌中的作用

肝细胞肝癌(以下简称肝癌)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率居第3位, 每年有50万新发病例[42]. miR-155是肿瘤中最常见的上调的miRNAs之一[43], 也是最早发现的致癌miRNA, 最初是在儿童Burkitt's淋巴瘤中发现. 目前国内外文献均提出miR-155的表达增加可促进肝癌的增殖、迁移和克隆, 并且提出miR-155可能用作肝癌的预后标志物和治疗靶点, 但miR-155在肝癌中的具体作用机制却存在不同的研究.

Zhang等[44]表明miR-155通过靶向*ARID2*(肝癌一种新的肿瘤抑制基因)介导的Akt促进肝癌生长磷酸化途径, miR-155在肝癌中的表达上调, 其高表达与肝癌的临床恶性程度相关, 包括肿瘤的大小, 高组织学分级和TNM分期. 此外, miR-155下调抑制肝癌细胞增

殖, 诱导G_1期阻滞和凋亡. 相比之下, miR-155的过表达促进增殖和细胞周期过渡到S期, 抑制细胞凋亡. 胰岛素样生长因子-Ⅱ(insulin-like growth factor-Ⅱ, IGF-Ⅱ)在肝癌组织中上调, 并且与癌细胞增殖和血管形成[45,46]相关. El Tayebi等[47]提出精确的IGF轴的表达调控在肝癌中丢失, 量化的miR-155的表达在肝癌中上调, miR-155在肝癌细胞株中表达的诱导导致IGF-Ⅱ和胰岛素样生长因子1型受体上调、胰岛素样生长因子结合蛋白-3下调. Huang等[48]分析已知术后预后的肝癌患者癌旁组织miRNA的表达变化, 经分析得出miR-155和肝癌术后复发存在显著相关性, 敲除miR-155后, 肝癌细胞的生长减缓, 异种移植瘤细胞的死亡增加, 提示miR-155可用于评价肝癌预后的参考. Gerhard等[49]与Lakner等[50]研究表明, miR-155过表达促进肝癌细胞增殖, 抑制凋亡, 并证实miR-155的靶基因是Wnt信号通路中的结肠腺瘤性息肉病基因, 增强Wnt信号通路的活性, 导致β-catenin在细胞核中积累, 细胞周期蛋白D1, c-myc和生存素的表达上调, 进而促进肝癌细胞的增殖和抑制凋亡. Xie等[51]发现在肝癌组织和邻近组织, 以及感染相关的肝癌患者的非癌变组织中, miR-155的表达水平升高, miR-155通过直接靶向作用于SOX6, 下调P21/waf1/cip1通路或靶向作用于C/EBPβ, 增加HepG2细胞增殖, 并用基因敲除技术降低miR-155的内源性表达, 可减少HepG2细胞的增殖.

转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)是多种细胞因子和生长因子主要的信号蛋白之一, 在调控细胞功能以及维持免疫细胞稳态起关键作用. Huffaker等[52]研究证实STAT1的表达受到miR-155调控, 在人肝癌细胞中, miR-155过表达使SOCS1的表达受到抑制, 伴有STAT1及STAT3磷酸化水平的升高, 引起IFN下游2个靶基因黏病毒抗性蛋白A和IFN刺激基因15表达水平分别上升30%和40%[53], 促进肝癌的进展. Su等[54]在HepG2细胞中发现, 过表达miR-155抑制SOCS1的表达正向调节JAK-STAT信号途径, 促进HepG2细胞的STAT1和STAT3磷酸化水平, 进而加速肝癌的进展. Yan等[55]发现, S100蛋白家族成员之一S100A4可促进细胞运动、微管蛋白聚集、增强细胞的侵袭性, 可显著促进肝癌细胞的增殖和侵袭能力, 同时上调miR-155的表达, 抑制SOCS1的活性, 从而激活STAT3信号通路, 促进MMP9的表达, 并最终提高肝癌的侵袭能力.

7 结论

目前应用miRNAs治疗肝脏疾病的策略主要有两种, 一种是针对肝脏组织中表达下调的miRNAs, 通过转染miRNAs前体、模拟物或过表达载体以恢复其表达. 另一种策略是应用反义技术或特异的miRNAs阻遏物等分子生物学手段抑制其上调. 近年来, 抗miRNAs已成为抑制miRNAs功能的有用工具. 对于成功应用临床的关键是稳定性、安全性, 以及适当的组织和细胞类型的选择, miRNAs的调节剂通过化学修饰, 共轭和封装得到. 目前采用胆固醇缀合, 锁核酸的寡核苷酸和肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)对miRNAs进行化学修饰, 已经被证明在体内具有抑制miRNAs功能的效力[56,57], 并成功利用抗-miR-155-PNA治疗B细胞淋巴瘤[58].

MiR-155在生物体内起着十分重要的作用, 参与肝脏疾病的各个环节, 不仅可用作肝脏疾病诊断的生物标志物, 而且可用于判断患者预后, 有望成为基因治疗的靶点. 然而, miR-155的作用有多基因性, 沉默的miR-155有异质性, 即使是在正常细胞也发挥作用, 其沉默的程度和范围都具有局限性, 如何在体内发挥作用, 仍需进一步研究. 以miR-155治疗肝脏疾病仍处于探索阶段, 绝大部分研究均为基础性工作, 应用于临床尚待时日[59]. 单纯模拟或敲除miR-155, 可能会因靶基因的复杂性而致某些不良反应; 并且由于肝脏疾病自身复杂性及技术局限性, 需探讨的问题仍很多. 循环核酸的检测具有微创和可重复性, 可动态监测miR-155水平, 判断和评估患者预后, 复发风险以及抗肿瘤药物敏感性和耐药性. Kamel等[60]确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和人细胞色素C)有正相关性. 并且有研究[61,62]证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNAs, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量. 但以上研究仍处于试验性阶段, 还需要对临床检验的规范性、统一性、系统性等进行更多深入的研究, 建立各种疾病

■应用要点

本综述主要阐述miR-155在肝脏中的作用机制, 总结了近年来有关miR-155在肝脏疾病中作用的研究, 对临床医师和研究人员有一定的参考价值, 为进一步阐明肝脏疾病的发病机制, 以及将miR-155应用于肝脏疾病的诊断和治疗提供理论依据和新思路.

miRNAs表达谱的数据库.

随着对miR-155认识的不断深入, 以miR-155为桥梁, 在肝脏疾病的诊断、发病机制和靶向治疗等方面, 将会有更广阔的应用前景.

名词解释

闭合环状DNA (cccDNA): 乙型肝炎病毒前基因组RNA复制的原始模板, 虽然其含量较少, 每个肝细胞内只有约5-50个拷贝, 但对乙型肝炎病毒的复制以及感染状态的建立具有十分重要的意义, 只有清除了细胞核内的cccDNA, 才能彻底消除乙型肝炎患者病毒携带状态, 是抗病毒治疗的目标; 上皮间叶转化 (EMT): 指上皮细胞失去极性, 经过细胞骨架重塑, 转变成具有迁移能力的间叶细胞的过程. 近来研究认为EMT不仅存在胚胎发育过程中, 同时参与组织再生、器官纤维化以及肿瘤浸润转移. EMT能够赋予细胞多样的细胞生物学特性, 如: 迁移、浸润的能力、被诱导成干细胞、防止自身凋亡和衰老以及免疫抑制等.

8 参考文献

1 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
2 Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell* 2013; 153: 516-519 [PMID: 23622238 DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.003]
3 Soma M, Maeda Y, Kasakura S, Yabe H. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
4 Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics* 2015; 5: 1122-1143 [PMID: 26199650 DOI: 10.7150/thno.11543]
5 Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *J Cell Physiol* 2010; 222: 540-545 [PMID: 20020507 DOI: 10.1002/jcp.21993]
6 Zeng FR, Tang LJ, He Y, Garcia RC. An update on the role of miRNA-155 in pathogenic microbial infections. *Microbes Infect* 2015; 17: 613-621 [PMID: 26072128 DOI: 10.1016/j.micinf.2015.05.007]
7 Tili E, Croce CM, Michaille JJ. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *Int Rev Immunol* 2009; 28: 264-284 [PMID: 19811312 DOI: 10.1080/08830180903093796]
8 Calame K. MicroRNA-155 function in B Cells. *Immunity* 2007; 27: 825-827 [PMID: 18093533 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.010]
9 Zhou H, Huang X, Cui H, Luo X, Tang Y, Chen S, Wu L, Shen N. miR-155 and its star-form partner miR-155* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2010; 116: 5885-5894 [PMID: 20852130 DOI: 10.1182/blood-2010-04-280156]
10 Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, Mueller YM, Fraietta JA, Wherry EJ, Turner M, Katsikis PD. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol* 2013; 14: 593-602 [PMID: 23603793 DOI: 10.1038/ni.2576]
11 Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev* 2013; 253: 146-157 [PMID: 23550644 DOI: 10.1111/imr.12057]
12 Podsiad A, Standiford TJ, Ballinger MN, Eakin R, Park P, Kunkel SL, Moore BB, Bhan U. MicroRNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L465-L475 [PMID: 26589478 DOI: 10.1152/ajplung.00224.2015]
13 Cullen BR. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 205-210 [PMID: 23416678 DOI: 10.1038/ni.2537]
14 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
15 Cheng YQ, Ren JP, Zhao J, Wang JM, Zhou Y, Li GY, Moorman JP, Yao ZQ. MicroRNA-155 regulates interferon-γ production in natural killer cells via Tim-3 signalling in chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2015; 145: 485-497 [PMID: 25772938 DOI: 10.1111/imm.12463]
16 Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
17 Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
18 El-Ekiaby N, Hamdi N, Negm M, Ahmed R, Zekri AR, Esmat G, Abdelaziz AI. Repressed induction of interferon-related microRNAs miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells infected with HCV genotype 4. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 179-186 [PMID: 23650597 DOI: 10.1016/j.fob.2012.07.005]
19 Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2011.04.008]
20 Imaizumi T, Tanaka H, Tajima A, Yokono Y, Matsumiya T, Yoshida H, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Hayakari R, Inoue I, Ito E, Satoh K. IFN-γ and TNF-α synergistically induce microRNA-155 which regulates TAB2/IP-10 expression in human mesangial cells. *Am J Nephrol* 2010; 32: 462-468 [PMID: 20948191 DOI: 10.1159/000321365]
21 O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1604-1609 [PMID: 17242365 DOI: 10.1073/pnas.0610731104]
22 Yuhas Y, Berent E, Ashkenazi S. Effect of nitric oxide on microRNA-155 expression in human hepatic epithelial cells. *Inflamm Res* 2014; 63: 591-596 [PMID: 24687397 DOI: 10.1007/s00011-014-0730-8]
23 Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138]
24 Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G. Micro-RNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2217-2224 [PMID: 25156614 DOI: 10.1111/acer.12483]
25 Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444 [PMID: 21062749 DOI: 10.1074/jbc.M110.145870]

26 McDaniel K, Herrera L, Zhou T, Francis H, Han Y, Levine P, Lin E, Glaser S, Alpini G, Meng F. The functional role of microRNAs in alcoholic liver injury. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 197-207 [PMID: 24400890 DOI: 10.1111/jcmm.12223]

27 Bala S, Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 498232 [PMID: 22518321 DOI: 10.1155/2012/498232]

28 Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 171-180 [PMID: 15712657]

29 Liu W, Cao H, Yan J, Huang R, Ying H. 'Micro-managers' of hepatic lipid metabolism and NAFLD. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2015; 6: 581-593 [PMID: 26198708 DOI: 10.1002/wrna.1295]

30 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]

31 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]

32 Chen Y, Siegel F, Kipschull S, Haas B, Fröhlich H, Meister G, Pfeifer A. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun* 2013; 4: 1769 [PMID: 23612310 DOI: 10.1038/ncomms2742]

33 Lin X, Jia J, Du T, Li W, Wang X, Wei J, Lin X, Zeng H, Yao L, Chen X, Zhuang J, Weng J, Liu Y, Lin J, Wu Q, Wang W, Yao K, Xu K, Xiao D. Overexpression of miR-155 in the liver of transgenic mice alters the expression profiling of hepatic genes associated with lipid metabolism. *PLoS One* 2015; 10: e0118417 [PMID: 25799309 DOI: 10.1371/journal.pone.0118417]

34 Miller AM, Gilchrist DS, Nijjar J, Araldi E, Ramirez CM, Lavery CA, Fernández-Hernando C, McInnes IB, Kurowska-Stolarska M. MiR-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e72324 [PMID: 23991091 DOI: 10.1371/journal.pone.0072324]

35 Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 827-887 [PMID: 21742789 DOI: 10.1152/physrev.00006.2010]

36 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]

37 Csak T, Bala S, Lippai D, Kodys K, Catalano D, Iracheta-Vellve A, Szabo G. MicroRNA-155 Deficiency Attenuates Liver Steatosis and Fibrosis without Reducing Inflammation in a Mouse Model of Steatohepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0129251 [PMID: 26042593 DOI: 10.1371/journal.pone.0129251]

38 Fatima A, Waters S, O'Boyle P, Seoighe C, Morris DG. Alterations in hepatic miRNA expression during negative energy balance in postpartum dairy cattle. *BMC Genomics* 2014; 15: 28 [PMID: 24428929 DOI: 10.1186/1471-2164-15-28]

39 Yang LL, Liu JQ, Bai XZ, Fan L, Han F, Jia WB, Su LL, Shi JH, Tang CW, Hu DH. Acute downregulation of miR-155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 153-159 [PMID: 25264197 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.077]

40 Louafi F, Martinez-Nunez RT, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-155 targets SMAD2 and modulates the response of macrophages to transforming growth factor-{beta}. *J Biol Chem* 2010; 285: 41328-41336 [PMID: 21036908 DOI: 10.1074/jbc.M110.146852]

41 Dai W, Zhao J, Tang N, Zeng X, Wu K, Ye C, Shi J, Lu C, Ning B, Zhang J, Lin Y. MicroRNA-155 attenuates activation of hepatic stellate cell by simultaneously preventing EMT process and ERK1 signalling pathway. *Liver Int* 2015; 35: 1234-1243 [PMID: 25142507 DOI: 10.1111/liv.12660]

42 Tang B, Li Y, Zhao L, Yuan S, Wang Z, Li B, Chen Q. Stable isotope dimethyl labeling combined with LTQ mass spectrometric detection, a quantitative proteomics technology used in liver cancer research. *Biomed Rep* 2013; 1: 549-554 [PMID: 24648984 DOI: 10.3892/br.2013.100]

43 Higgs G, Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma* 2013; 3: 17 [PMID: 24073882 DOI: 10.1186/2043-9113-3-17]

44 Zhang L, Wang W, Li X, He S, Yao J, Wang X, Zhang D, Sun X. MicroRNA-155 promotes tumor growth of human hepatocellular carcinoma by targeting ARID2. *Int J Oncol* 2016; 48: 2425-2434 [PMID: 27035278 DOI: 10.3892/ijo.2016.3465]

45 Bae MH, Lee MJ, Bae SK, Lee OH, Lee YM, Park BC, Kim KW. Insulin-like growth factor II (IGF-II) secreted from HepG2 human hepatocellular carcinoma cells shows angiogenic activity. *Cancer Lett* 1998; 128: 41-46 [PMID: 9652791]

46 Lahm H, Gittner K, Krebs O, Sprague L, Deml E, Oesterle D, Hoeflich A, Wanke R, Wolf E. Diethylnitrosamine induces long-lasting re-expression of insulin-like growth factor II during early stages of liver carcinogenesis in mice. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 69-79 [PMID: 12127304]

47 El Tayebi HM, Waly AA, Assal RA, Hosny KA, Esmat G, Abdelaziz AI. Transcriptional activation of the IGF-II/IGF-1R axis and inhibition of IGFBP-3 by miR-155 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3206-3212 [PMID: 26722313 DOI: 10.3892/ol.2015.3725]

48 Huang YH, Lin KH, Chen HC, Chang ML, Hsu CW, Lai MW, Chen TC, Lee WC, Tseng YH, Yeh CT. Identification of postoperative prognostic microRNA predictors in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e37188 [PMID: 22629365 DOI: 10.1371/journal.pone.0037188]

49 Gerhard GS, DiStefano JK. Micro RNAs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 226-234 [PMID: 25729477 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.226]

50 Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. microRNAs: fad or future of liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2536-2542 [PMID: 21633658 DOI: 10.3748/wjg.v17.i20.2536]

51 Xie Q, Chen X, Lu F, Zhang T, Hao M, Wang Y, Zhao J, McCrae MA, Zhuang H. Aberrant expression of microRNA 155 may accelerate cell

同行评价

miR-155是一个与炎症及自身免疫性疾病的发生发展相关的多功能基因, 近年来得到广泛研究. 本综述从miR-155的生物合成及功能, 将miR-155与肝脏疾病的作用分别进行总结, 条理清楚, 论述简明, 报道新颖, 具有一定的临床意义.

proliferation by targeting sex-determining region Y box 6 in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 2431-2442 [PMID: 21989846 DOI: 10.1002/cncr.26566]
52 Huffaker TB, O'Connell RM. miR-155-SOCS1 as a Functional Axis: Satisfying the Burden of Proof. *Immunity* 2015; 43: 3-4 [PMID: 26200005 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.020]
53 Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, Vijayasarathy C, Hooks JJ, Redmond TM. Inflammatory cytokines regulate microRNA-155 expression in human retinal pigment epithelial cells by activating JAK/STAT pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 390-395 [PMID: 20950585 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.042]
54 Su C, Hou Z, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells. *Virol J* 2011; 8: 354 [PMID: 21762537 DOI: 10.1186/1743-422X-8-354]
55 Yan XL, Jia YL, Chen L, Zeng Q, Zhou JN, Fu CJ, Chen HX, Yuan HF, Li ZW, Shi L, Xu YC, Wang JX, Zhang XM, He LJ, Zhai C, Yue W, Pei XT. Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis. *Hepatology* 2013; 57: 2274-2286 [PMID: 23316018 DOI: 10.1002/hep.26257]
56 Fabani MM, Abreu-Goodger C, Williams D, Lyons PA, Torres AG, Smith KG, Enright AJ, Gait MJ, Vigorito E. Efficient inhibition of miR-155 function in vivo by peptide nucleic acids. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 4466-4475 [PMID: 20223773 DOI: 10.1093/nar/gkq160]
57 Lennox KA, Behlke MA. Chemical modification and design of anti-miRNA oligonucleotides. *Gene Ther* 2011; 18: 1111-1120 [PMID: 21753793 DOI: 10.1038/gt.2011.100]
58 Babar IA, Cheng CJ, Booth CJ, Liang X, Weidhaas JB, Saltzman WM, Slack FJ. Nanoparticle-based therapy in an in vivo microRNA-155 (miR-155)-dependent mouse model of lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E1695-E1704 [PMID: 22685206 DOI: 10.1073/pnas.1201516109]
59 Unlu S, Tang S, Wang E, Martinez I, Tang D, Bianchi ME, Zeh HJ, Lotze MT. Damage associated molecular pattern molecule-induced microRNAs (DAMPmiRs) in human peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2012; 7: e38899 [PMID: 22745684 DOI: 10.1371/journal.pone.0038899]
60 Kamel RR, Amr KS, Afify M, Elhosary YA, Hegazy AE, Fahim HH, Ezzat WM. Relation between microRNAs and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 31-37 [PMID: 27275325 DOI: 10.3889/oamjms.2016.038]
61 Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 31-46 [PMID: 19997069 DOI: 10.1038/nrg2626]
62 Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 358-369 [PMID: 22510765 DOI: 10.1038/nrg3198]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3899

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3899-3904
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展

罗 伟, 谭盛葵

罗伟, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541004

罗伟, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460515.

作者贡献分布: 本文综述由罗伟完成; 谭盛葵审校.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市环城北二路109号, 桂林医学院.
sktan2008@sina.com
电话: 0773-2295213

收稿日期: 2016-08-04
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Correlation between CBX8 protein and tumors

Wei Luo, Sheng-Kui Tan

Wei Luo, Sheng-Kui Tan, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460515.

Correspondence to: Sheng-Kui Tan, Professor, Guilin Medical University, 109 Huancheng North Road, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.com

Received: 2016-08-04
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

Chromobox protein homolog 8 (CBX8), the core component of the polycomb group (PcG) protein family PRC1 complex, plays an important role in cell proliferation, senescence, maintenance of stem cell self-renewal and/or relapse, and the occurrence of tumors. Recently, CBX8 was found to be overexpressed in a variety of malignant tumors and closely related to the progression and prognosis of tumors. This paper reviews the current progress in research of CBX8 in tumors.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Polycomb group protein; Chromobox protein homolog 8; Tumors

Luo W, Tan SK. Correlation between CBX8 protein and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3899-3904 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3899

摘要

色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)是PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 在细胞增殖、衰老、维持干细胞自我更新和全能性及肿瘤发生中发挥重要作用. 目前研究发现CBX8在多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展及预后密切相关, 已成为当前肿瘤领域的研究热点. 本文就当前CBX8在肿瘤中的研究作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PcG蛋白; 色素框同源蛋白8; 肿瘤

核心提要: 肿瘤的发生和发展是极其复杂的

背景资料
表观遗传在肿瘤方面的快速发展是肿瘤研究的一大进步, PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员与肿瘤发生发展密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点.

同行评议者
高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

研发前沿

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变. 研究证实CBX8与多种肿瘤的发生发展密切相关, 但CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步明确.

过程, 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 本文就CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展进行综述.

罗伟, 谭盛葵. CBX8蛋白与肿瘤相关性研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3899-3904 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3899.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3899

0 引言

肿瘤的发生是一个多因素、多阶段的演进过程, 涉及原癌基因激活、抑癌基因失活、DNA损伤修复基因等多种基因的突变及其表观遗传改变[1-3]. PcG蛋白是一类在转录过程发挥表观遗传调控作用的蛋白, 在调控干细胞分化及自我更新、细胞周期、细胞命运决定、信号转导、X染色体失活及肿瘤发生等方面发挥着重要作用[4-10]. 色素框同源蛋白8(chromobox protein homolog 8, CBX8)作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 可通过直接或间接作用于相关靶点, 在干细胞分化和肿瘤形成等过程中发挥重要作用[11]. CBX8蛋白在人类多种恶性肿瘤中表达增高, 并与肿瘤的进展和预后密切相关, 有望成为肿瘤治疗的新靶点. 因此, 深入研究CBX8在肿瘤发生、发展中的作用及机制, 对寻找肿瘤早期诊断及判断预后的分子标志物, 同时为开发针对CBX8的靶向治疗药物提供依据. 现对CBX8与肿瘤关系的研究进展综述如下.

1 CBX8蛋白概述

*CBX8*基因定位于17号染色体17q25.3, 是1个蛋白编码基因, 全长编码序列为9552 bp, 编码389个氨基酸而得到1个分子量约为43 kDa的CBX8蛋白. CBX8蛋白具有独特的功能结构区域, 已知的功能结构包括: (1)N末端的染色质结构域, 参与绑定CBX8到组蛋白甲基化位点, 介导CBX8蛋白结合到染色质的特定区域. 此区域若发生变异, PRC1复合体将发生解体, 其沉默效应也将消失[12-15]; (2)C末端高度保守的多梳抑制盒, 该功能域是CBX8发挥抑制作用的核心, 也称为PcR box[16-20]; (3)与N末端相邻高度保守的ATHL结构域, 该功能域常在许多DNA结合蛋白中出现, 与AT含量丰富的DNA区域相互作用, 增强CBX8蛋白与染色质和/或DNA的相互作用[21]. CBX8蛋白主要表达于细胞核, 具有参与高尔基体转运和修饰、SUMO化修饰、绑定到单链RNA及泛素蛋白转运酶活性等功能, 同时作为PcG家族蛋白PRC1复合体的核心组成部分, 参与维持许多基因的转录抑制状态, 还直接调控某些基因的表达[22]. CBX8的mRNA在人体正常组织中广泛表达, 在人的睾丸和输卵管中含量较高, 在肾、小脑、甲状腺、乳腺、肝、脾、胰腺和皮肤组织中含量中等, 在骨骼肌中含量最低. CBX8蛋白在人体正常组织也广泛表达, 其在视网膜、胰腺和胎儿脑中表达较高. CBX8蛋白在肿瘤组织中差异表达明显, 在乳腺癌、大肠癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌等组织中表达较高, 在淋巴瘤中表达较低.

相关报道

CBX8在大肠癌组织中高表达并提示患者预后不良, 下调CBX8可增加p53及其下游效应, 抑制体内外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素β4, 增强RhoA活性, 促进体内外大肠癌细胞侵袭和转移.

2 CBX8蛋白的功能

2.1 调控干细胞分化 DNA、组蛋白、染色体水平的修饰也会造成基因表达模式的变化, 并且这种改变是可以遗传的, 这种现象被称为表观遗传. 作为一种重要的调控机制, 表观遗传调控在多种生命过程中扮演着重要角色[11]. 越来越多的证据表明PcG蛋白在胚胎发育、干细胞分化、细胞周期控制、基因表达、细胞记忆、衰老以及肿瘤发生等发面发挥重要作用[23,24]. CBX8蛋白可通过直接结合到细胞增殖相关调控基因的启动子区域, 与相关信号转导因子、染色质重塑因子、DNA特异序列结合因子等相互作用, 动态调控干细胞分化、细胞周期、基因表达及X染色体失活[25-27]. Creppe等[28]通过在分化的小鼠胚胎干细胞中确定CBX8的结合位点, 发现几个分化的基因在其早期活动中短暂招募CBX8, 最后发现包含CBX8蛋白的复合体有助于多梳抑制染色质激活, 在胚胎干细胞分化过程中发挥重要作用. Klauke等[29]发现CBX7通过整合到PRC1复合体, 然后绑定H3K27me3促进造血干细胞(hematopoietc stem cells, HSCs)自我更新和诱导白血病发生, 虽然免疫共沉淀发现CBX7与CBX8共享很多作用靶点, 但过表达CBX8反而促进HSCs分化和自身耗尽. O'Loghlen等[30]发现CBX7可抑制CBX8的表达, 在胚胎干细胞分化时CBX7表达下降而CBX8表达增高, 当

CBX7表达升高, CBX8的表达受到抑制, 胚胎干细胞分化受到抑制并出现X染色体失活. 以上研究表明CBX8在调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡中发挥着重要作用.

2.2 细胞增殖、周期及衰老调控 CBX8作为PRC1复合体核心组分之一, 可通过依赖PRC1复合体或直接作用于相关靶基因, 参与细胞增殖、周期及衰老的调控. 早期研究[10]发现CBX8调控细胞增殖和衰老可通过依赖和非依赖INK4A-ARF通路, CBX8可直接绑定到INK4A-ARF位点, 使INK4A-ARF位点抑制而绕过衰老, 导致细胞永生化, 从而调控成纤维细胞增殖. CBX8还可直接调控许多对细胞生长和存活相关的重要基因和通路, 从而发挥调控细胞增殖的作用. 研究[31]发现当CBX8耗尽时p21、Wee1、CHK1的磷酸化水平增加, 导致细胞周期依赖性激酶抑制和细胞周期的延迟, 细胞增殖受到抑制. 细胞衰老主要是由DNA损伤所介导, CBX8在细胞衰老过程中也发挥着重要作用, Xiao等[31]的研究发现CBX8是一种新的DNA修复蛋白, CBX8可与EZH2、EED相互合作参与DNA的损伤修复, 进而促进细胞增殖和参与调控细胞衰老. 周旭[32]在大鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究中也发现, CBX8可促进髓核细胞增殖及抑制细胞周期阻滞, 同时对细胞的DNA损伤有一定的修复作用. 以上研究表明, CBX8在细胞增殖、周期及衰老调控方面发挥着重要作用.

3 CBX8与肿瘤

3.1 血液系统肿瘤 PcG家族蛋白CBX可调控造血干细胞自我更新和分化之间的平衡, 而异位表达的CBX蛋白在白血病的发生发展中也扮演着重要角色[29,33-35]. PcG家族蛋白CBX8作为MLL白血病一个必不可少的组分和潜在的治疗靶点, 在MLL白血病中发挥着重要作用[36,37]. Tan等[38]研究发现CBX8蛋白是MLL-AF9诱导的白血病所必需的, 当用点突变的方法在MLL-AF9诱导的白血病细胞中敲低CBX8的表达, *Hox*基因表达上调消失, 同时MLL-AF9诱导生成的白血病细胞发生逆转. 应激诱导性早衰(stress induced premature senescence, SIPS)在慢性髓性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)中发挥着重要作用, 被认为是一种潜在的抗癌治疗方式, 但具体机制尚且不清. Lee等[39]通过使用SIRT1抑制剂Sirtinol诱导白血病K562细胞建立早衰模型, 当在白血病K562细胞中过表达CBX8时早衰被抑制, 而沉默CBX8时抑制作用解除, 最后研究发现在白血病K562细胞中CBX8可通过AKT-RB-E2F1通路调控SIPS, 这个发现为CML治疗提供了新的视角.

3.2 消化系统肿瘤 越来越多的证据表明PcG蛋白表达失调与人类消化系肿瘤的发生发展关系密切[4,31,40-46]. CBX8作为PcG家族蛋白核心组成成员, 可直接调控相关基因的表达, 目前研究发现CBX8在食管癌、肝癌、大肠癌中扮演着重要角色. Zhang等[44]应用全基因组测序及外显子测序对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织样本测序筛选出表达差异显著的*CBX4*、*CBX8*、*AJUBA*、*ZNF750*和*PTCH1*基因, 并对他们进行了功能分析. 发现当*CBX4*、*CBX8*基因被沉默后, ESCC细胞(KYSE2、KYSE510)增殖、侵袭及克隆形成能力下降, 提出*CBX4*、*CBX8*在ESCC中扮演着癌基因角色并有望成为潜在的治疗靶点. Gao等[47]研究发现CBX8及BMI1在肝细胞癌组织中高表达并提示预后不良, 但并未进一步深入机制研究. Tang等[43]发现CBX8在大肠癌组织中高表达并提示预后不良, 当在大肠癌HCT116和HT29细胞中敲低CBX8的表达, 大肠癌细胞增殖能力及裸鼠皮下移植瘤形成能力减弱, 细胞侵袭及迁移能力增强, 进一步通过基因芯片技术寻找调控机制, 发现下调CBX8的表达可增加p53及其下游效应, 抑制体内外大肠癌细胞增殖, 同时通过上调整合素β4, 增强RhoA活性, 促进体内外大肠癌细胞侵袭和转移. Yang等[48]的研究证明胰岛素样生长因子1可以通过促进CBX8的表达从而促进大肠癌细胞增殖. 以上研究表明CBX8与消化系统肿瘤的发生发展密切相关, 扮演着重要的癌基因角色, 有望成为肿瘤靶向治疗的新靶点.

3.3 其他系统肿瘤 CBX8除了与血液、消化系肿瘤发生密切相关, 研究还发现CBX8与乳腺癌和多形性胶质母细胞瘤发生发展密切相关. Ghalandary等[49]通过在乳腺癌组织中检测SUZ12及CBX8的表达, 发现SUZ12与CBX8在乳腺癌中的表达存在关联, CBX8作为SUZ12潜在的靶基因, 二者促进乳腺癌发生的作用机制值得深入研究. Lee等[50]研究发现CBX8可与

创新盘点

本文阐明CBX8在肿瘤发生、发展、转移和治疗中的作用及机制具有重要的生物学意义和临床应用价值, 但是目前的研究和临床应用十分有限, 值得更进一步研究.

应用要点
本文深入研究CBX8在肿瘤中的作用及分子机制, 将为肿瘤的诊断和治疗带来新的突破.

STRT1相互合作, 抑制由应激引起的人乳腺癌MCF细胞过早衰老和生长停滞, 当CBX8被敲低后这种抑制作用减弱或消失. 最近的研究[51]还发现CBX8在乳腺癌中高表达并提示预后不良, 运用shRNA干扰技术敲低CBX8的表达, 人体外乳腺癌细胞克隆形成能力降低, 乳腺癌癌细表型改变, 说明CBX8可维持乳腺癌细胞的表型, 进一步机制分析发现CBX8与Wdr5相互合作, 通过调节H3K4me3促进Notch的表达, 最后通过Notch信号通路促进乳腺癌的发生. Li等[52]在多形性胶质母细胞瘤的研究中发现CBX8表达升高, 提示CBX8可能促进多形性胶质母细胞瘤形成.

4 结论

肿瘤的发生和发展是极其复杂的过程, 许多肿瘤相关基因、蛋白和信号通路在这一过程中发挥着重要作用. CBX8作为PcG家族蛋白的核心成员, 其在多种实体肿瘤中过度表达并与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为及预后密切相关, 目前研究显示其在多种肿瘤的发生发展中扮演着癌基因角色, 进一步探讨CBX8与肿瘤的关系, 明确其在肿瘤中的作用及分子机制, 对肿瘤的治疗与预后判断有着潜在价值. 目前, CBX8与肿瘤的研究仍处于初级阶段, CBX8在肿瘤中的作用及机制仍需进一步探索.

5 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
2 Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
3 郑丹, 刘彬彬, 刘银坤. 肿瘤表观遗传学研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2631-2637
4 Sasaki M, Ikeda H, Itatsu K, Yamaguchi J, Sawada S, Minato H, Ohta T, Nakanuma Y. The overexpression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 is associated with the progression and aggressive biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88: 873-882 [PMID: 18591938 DOI: 10.1038/labinvest.2008.52]
5 Gieni RS, Hendzel MJ. Polycomb group protein gene silencing, non-coding RNA, stem cells, and cancer. *Biochem Cell Biol* 2009; 87: 711-746 [PMID: 19898523 DOI: 10.1139/o09-057]
6 Valk-Lingbeek ME, Bruggeman SW, van Lohuizen M. Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell* 2004; 118: 409-418 [PMID: 15315754 DOI: 10.1016/j.cell.2004.08.005]
7 Aranda S, Mas G, Di Croce L. Regulation of gene transcription by Polycomb proteins. *Sci Adv* 2015; 1: e1500737 [PMID: 26665172 DOI: 10.1126/sciadv.1500737]
8 Marino S, Di Foggia V. Invited Review: Polycomb group genes in the regeneration of the healthy and pathological skeletal muscle. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 407-422 [PMID: 26479276 DOI: 10.1111/nan.12290]
9 Wang W, Qin JJ, Voruganti S, Nag S, Zhou J, Zhang R. Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications. *Med Res Rev* 2015; 35: 1220-1267 [PMID: 26227500 DOI: 10.1002/med.21358]
10 Dietrich N, Bracken AP, Trinh E, Schjerling CK, Koseki H, Rappsilber J, Helin K, Hansen KH. Bypass of senescence by the polycomb group protein CBX8 through direct binding to the INK4A-ARF locus. *EMBO J* 2007; 26: 1637-1648 [PMID: 17332741 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601632]
11 Ma RG, Zhang Y, Sun TT, Cheng B. Epigenetic regulation by polycomb group complexes: focus on roles of CBX proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 412-428 [PMID: 24793759 DOI: 10.1631/jzus.B1400077]
12 Hansen KH, Bracken AP, Pasini D, Dietrich N, Gehani SS, Monrad A, Rappsilber J, Lerdrup M, Helin K. A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1291-1300 [PMID: 18931660 DOI: 10.1038/ncb1787]
13 Fischle W, Wang Y, Jacobs SA, Kim Y, Allis CD, Khorasanizadeh S. Molecular basis for the discrimination of repressive methyl-lysine marks in histone H3 by Polycomb and HP1 chromodomains. *Genes Dev* 2003; 17: 1870-1881 [PMID: 12897054 DOI: 10.1101/gad.1110503]
14 Messmer S, Franke A, Paro R. Analysis of the functional role of the Polycomb chromo domain in Drosophila melanogaster. *Genes Dev* 1992; 6: 1241-1254 [PMID: 1628830]
15 Bernstein E, Duncan EM, Masui O, Gil J, Heard E, Allis CD. Mouse polycomb proteins bind differentially to methylated histone H3 and RNA and are enriched in facultative heterochromatin. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2560-2569 [PMID: 16537902 DOI: 10.1128/mcb.26.7.2560-2569.2006]
16 Satijn DP, Olson DJ, van der Vlag J, Hamer KM, Lambrechts C, Masselink H, Gunster MJ, Sewalt RG, van Driel R, Otte AP. Interference with the expression of a novel human polycomb protein, hPc2, results in cellular transformation and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 6076-6086 [PMID: 9315667]
17 Breiling A, Bonte E, Ferrari S, Becker PB, Paro R. The Drosophila polycomb protein interacts with nucleosomal core particles In vitro via its repression domain. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8451-8460 [PMID: 10567570]
18 Müller J. Transcriptional silencing by the Polycomb protein in Drosophila embryos. *EMBO J* 1995; 14: 1209-1220 [PMID: 7720711]

19 Schoorlemmer J, Marcos-Gutiérrez C, Were F, Martínez R, García E, Satijn DP, Otte AP, Vidal M. Ring1A is a transcriptional repressor that interacts with the Polycomb-M33 protein and is expressed at rhombomere boundaries in the mouse hindbrain. *EMBO J* 1997; 16: 5930-5942 [PMID: 9312051 DOI: 10.1093/emboj/16.19.5930]

20 Bunker CA, Kingston RE. Transcriptional repression by Drosophila and mammalian Polycomb group proteins in transfected mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1721-1732 [PMID: 7906858]

21 Aravind L, Landsman D. AT-hook motifs identified in a wide variety of DNA-binding proteins. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 4413-4421 [PMID: 9742243]

22 Vandamme J, Völkel P, Rosnoblet C, Le Faou P, Angrand PO. Interaction proteomics analysis of polycomb proteins defines distinct PRC1 complexes in mammalian cells. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.002642 [PMID: 21282530 DOI: 10.1074/mcp.M110.002642]

23 Morey L, Pascual G, Cozzuto L, Roma G, Wutz A, Benitah SA, Di Croce L. Nonoverlapping functions of the Polycomb group Cbx family of proteins in embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 47-62 [PMID: 22226355 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.006]

24 de Nigris F. Epigenetic regulators: Polycomb-miRNA circuits in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 697-704 [PMID: 26975854 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2016.03.005]

25 Müller J, Verrijzer P. Biochemical mechanisms of gene regulation by polycomb group protein complexes. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 150-158 [PMID: 19345089 DOI: 10.1016/j.gde.2009.03.001]

26 Richly H, Aloia L, Di Croce L. Roles of the Polycomb group proteins in stem cells and cancer. *Cell Death Dis* 2011; 2: e204 [PMID: 21881606 DOI: 10.1038/cddis.2011.84]

27 Aloia L, Di Stefano B, Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013; 140: 2525-2534 [PMID: 23715546 DOI: 10.1242/dev.091553]

28 Creppe C, Palau A, Malinverni R, Valero V, Buschbeck M. A Cbx8-containing polycomb complex facilitates the transition to gene activation during ES cell differentiation. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004851 [PMID: 25500566 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004851]

29 Klauke K, Radulović V, Broekhuis M, Weersing E, Zwart E, Olthof S, Ritsema M, Bruggeman S, Wu X, Helin K, Bystrykh L, de Haan G. Polycomb Cbx family members mediate the balance between haematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 353-362 [PMID: 23502315 DOI: 10.1038/ncb2701]

30 O'Loghlen A, Muñoz-Cabello AM, Gaspar-Maia A, Wu HA, Banito A, Kunowska N, Racek T, Pemberton HN, Beolchi P, Lavial F, Masui O, Vermeulen M, Carroll T, Graumann J, Heard E, Dillon N, Azuara V, Snijders AP, Peters G, Bernstein E, Gil J. MicroRNA regulation of Cbx7 mediates a switch of Polycomb orthologs during ESC differentiation. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 33-46 [PMID: 22226354 DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.004]

31 Xiao W, Ou C, Qin J, Xing F, Sun Y, Li Z, Qiu J. CBX8, a novel DNA repair protein, promotes tumorigenesis in human esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4817-4826 [PMID: 25197352]

32 周旭. CBX8与大鼠椎间盘髓核细胞退变的相关性研究. 南昌: 南昌大学医学院, 2013

33 Prasad P, Rönnerblad M, Arner E, Itoh M, Kawaji H, Lassmann T, Daub CO, Forrest AR, Lennartsson A, Ekwall K. High-throughput transcription profiling identifies putative epigenetic regulators of hematopoiesis. *Blood* 2014; 123: e46-e57 [PMID: 24671951 DOI: 10.1182/blood-2013-02-483537]

34 Maethner E, Garcia-Cuellar MP, Breitinger C, Takacova S, Divoky V, Hess JL, Slany RK. MLL-ENL inhibits polycomb repressive complex 1 to achieve efficient transformation of hematopoietic cells. *Cell Rep* 2013; 3: 1553-1566 [PMID: 23623499 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.03.038]

35 Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol* 2016; 103: 634-642 [PMID: 27086351 DOI: 10.1007/s12185-016-2011-5]

36 Malik B, Hemenway CS. CBX8, a component of the Polycomb PRC1 complex, modulates DOT1L-mediated gene expression through AF9/MLLT3. *FEBS Lett* 2013; 587: 3038-3044 [PMID: 23891621 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.034]

37 Zeisig BB, Arteaga MF, Thirant C, So CW. Collaboration between PcG proteins and MLL fusions in Leukemogenesis: an emerging paradigm. *Cancer Cell* 2011; 20: 551-553 [PMID: 22094247 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.031]

38 Tan J, Jones M, Koseki H, Nakayama M, Muntean AG, Maillard I, Hess JL. CBX8, a polycomb group protein, is essential for MLL-AF9-induced leukemogenesis. *Cancer Cell* 2011; 20: 563-575 [PMID: 22094252 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.008]

39 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 antagonizes the effect of Sirtinol on premature senescence through the AKT-RB-E2F1 pathway in K562 leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 884-890 [PMID: 26718407 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.070]

40 Jacobs JJ, van Lohuizen M. Polycomb repression: from cellular memory to cellular proliferation and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1602: 151-161 [PMID: 12020801]

41 康凯夫, 王晓蔚, 陈小伍, 车爱文, 陈坚平. Bmi-1和EZH2在肝癌中的表达及其临床意义. 临床与实验病理学杂志 2008; 24: 743-744

42 张莹莹, 周晓巍, 黄培堂. EZH2在肝癌发生发展中功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3137-3142

43 Tang J, Wang G, Zhang M, Li FY, Sang Y, Wang B, Hu K, Wu Y, Luo R, Liao D, Cao J, Wang X, Wang L, Zhang R, Zhang X, Deng WG, Xie D, Xu RH, Kang T. Paradoxical role of CBX8 in proliferation and metastasis of colorectal cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 10778-10790 [PMID: 25360999 DOI: 10.18632/oncotarget.2502]

44 Zhang L, Zhou Y, Cheng C, Cui H, Cheng L, Kong P, Wang J, Li Y, Chen W, Song B, Wang F, Jia Z, Li L, Li Y, Yang B, Liu J, Shi R, Bi Y, Zhang Y,

名词解释

PcG蛋白: 主要由PRC1和PRC2两个核心复合体组成并行使不同的生物学功能. 哺乳动物典型的PRC1由RING1蛋白(包括RING1A/B)、CBX蛋白(包括CBX2/4/6/7/8)、PCGF蛋白(包括PCGF1/2/3/4/5/6)以及HPH蛋白(包括HPH1/2/3)组成, PRC1中CBX蛋白被认为是维持靶基因稳定沉默的主要成分.

同行评价
本文首先叙述了CBX8调节干细胞分化、细胞增殖及周期等方面的生物学功能, 然后分别叙述了CBX8在血液肿瘤、消化系肿瘤中的研究进展, 有一定价值.

Wang J, Zhao Z, Hu X, Yang J, Li H, Gao Z, Chen G, Huang X, Yang X, Wan S, Chen C, Li B, Tan Y, Chen L, He M, Xie S, Li X, Zhuang X, Wang M, Xia Z, Luo L, Ma J, Dong B, Zhao J, Song Y, Ou Y, Li E, Xu L, Wang J, Xi Y, Li G, Xu E, Liang J, Yang X, Guo J, Chen X, Zhang Y, Li Q, Liu L, Li Y, Zhang X, Yang H, Lin D, Cheng X, Guo Y, Wang J, Zhan Q, Cui Y. Genomic analyses reveal mutational signatures and frequently altered genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 597-611 [PMID: 25839328 DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.02.017]

45 邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1和Mel-18基因在大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 397-402

46 王伯庆. CBX4在肝细胞癌中的生物学功能及其对肝癌预后的影响和分子机制. 新疆: 新疆医科大学, 2013

47 Gao SB, Sun SL, Zheng QL, Zhang L, Zhu Y, Jin GH, Xue LX. Genetic alteration and misexpression of Polycomb group genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res* 2015; 5: 2969-2979 [PMID: 26693053]

48 Yang S, Liu W, Li M, Wen J, Zhu M, Xu S. Insulin-Like Growth Factor-1 Modulates Polycomb Cbx8 Expression and Inhibits Colon Cancer Cell Apoptosis. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1503-1507 [PMID: 25398592 DOI: 10.1007/s12013-014-0373-y]

49 Ghalandary M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M. Evaluating of suppressor of zeste 12 and chromobox homolog 8 genes expression showed two possible origins for gastric cancer development. *Indian J Cancer* 2015; 52: 27-31 [PMID: 26837964 DOI: 10.4103/0019-509x.175566]

50 Lee SH, Um SJ, Kim EJ. CBX8 suppresses Sirtinol-induced premature senescence in human breast cancer cells via cooperation with SIRT1. *Cancer Lett* 2013; 335: 397-403 [PMID: 23474493 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.051]

51 Chung CY, Sun Z, Mullokandov G, Bosch A, Qadeer ZA, Cihan E, Rapp Z, Parsons R, Aguirre-Ghiso JA, Farias EF, Brown BD, Gaspar-Maia A, Bernstein E. Cbx8 Acts Non-canonically with Wdr5 to Promote Mammary Tumorigenesis. *Cell Rep* 2016; 16: 472-486 [PMID: 27346354 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.002]

52 Li G, Warden C, Zou Z, Neman J, Krueger JS, Jain A, Jandial R, Chen M. Altered expression of polycomb group genes in glioblastoma multiforme. *PLoS One* 2013; 8: e80970 [PMID: 24260522 DOI: 10.1371/journal.pone.0080970]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T\frac{1}{2}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3905

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3905-3909
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲, 丽水市妇幼保健院产科 浙江省丽水市 323000

郑揽月, 护师, 主要从事产科护理工作.

作者贡献分布: 郑揽月、汪淑香及赵晓玲对此文所作贡献均等; 此课题由郑揽月设计; 研究过程由郑揽月、汪淑香及赵晓玲操作完成; 数据分析由郑揽月完成; 本论文写作由郑揽月、汪淑香及赵晓玲完成.

通讯作者: 郑揽月, 护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院产科.
zhenglanyue1987@sina.com

收稿日期: 2016-07-05
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

METHODS

One hundred and two patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated at our hospital from July 2013 to March 2015 were randomly divided into a control group and an observation group. The control group received routine care, and the observation group patients received evidence-based predictive nursing intervention. After nursing care, serum levels of total bilirubin, bile acid, and alanine aminotransferase, pregnancy outcome, and patients' satisfaction to nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

Serum levels of alanine transaminase, bile acids, and total bilirubin were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Neonatal weight, amniotic fluid contamination, neonatal asphyxia, and perinatal mortality were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of patients' satisfaction to nursing care was significantly higher in the observation group than in the control group (96.08% *vs* 68.63%, $P < 0.05$).

Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Lan-Yue Zheng, Shu-Xiang Wang, Xiao-Ling Zhao

Lan-Yue Zheng, Shu-Xiang Wang, Xiao-Ling Zhao, Lishui Maternal and Child Health Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Lan-Yue Zheng, Nurse, Lishui Maternal and Child Health Hospital, 7 Shouerfu Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhenglanyue1987@sina.com

Received: 2016-07-05
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

背景资料
妊娠期肝内胆汁淤积症发病率较高, 容易造成不良妊娠结局严重影响母婴健康, 通过实施护理干预可改善妊娠结局. 循证理论及预见性护理在其他病症护理中应用效果较显著, 但尚未出现妊娠期肝内胆汁淤积症患者基于循证理论基础上实施预见性护理的相关报道.

同行评议者
唐鲁, 主管护师, 中国人民解放军济南军区总医院

相关报道
妊娠期肝内胆汁淤积症患者实施针对性护理可提高患者治疗依从性及生产信心, 改善妊娠结局, 不良妊娠结局出现率低, 护理效果好.

CONCLUSION
The clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention for intrahepatic cholestasis of pregnancy are significant.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Evidence-based; Predictive nursing; Pregnancy; Intrahepatic cholestasis

Zheng LY, Wang SX, Zhao XL. Clinical effects of evidence-based predictive nursing intervention in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3905-3909 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3905.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3905

摘要

目的
探讨基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响.

方法
选取丽水市妇幼保健院2013-07/2015-03收治的妊娠期肝内胆汁淤积症患者102例, 采用随机数表法将患者分为对照组与观察组, 对照组患者实施常规护理, 观察组患者在循证理论基础上行预见性护理干预, 观察两组患者护理后血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平及妊娠结局情况, 对比两组患者护理满意度.

结果
观察组患者ALT、TBA、TBIL水平均明显低于对照组, 有统计学意义(P<0.05); 对照组新生儿体质量、羊水污染、新生儿窒息、围生儿死亡等方面与观察组相比差异存在统计学意义(P<0.05); 观察组患者护理满意度高于对照组(96.08% *vs* 68.63%, P<0.05), 差异有统计学意义.

结论
给予妊娠期肝内胆汁淤积症患者在循证理论基础上实施预见性护理干预的效果显著, 值得临床推广应用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 循证理论; 预见性护理; 妊娠期; 肝内胆汁淤积症

核心提要: 本研究主要通过对比分析妊娠期肝内胆汁淤积症患者护理中常规护理与基于循证理论基础上实施预见性护理应用的效果, 观察患者各指标水平、不良妊娠结局发生率、护理满意度, 确定循证理论基础上实施预见性护理的临床价值, 为临床选择护理模式提供参考.

郑揽月, 汪淑香, 赵晓玲. 基于循证理论的预见性护理干预对妊娠期肝内胆汁淤积症患者的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3905-3909 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3905.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3905

0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是临床孕妇常见疾病之一, 多发于妊娠中晚期, 临床症状主要表现为黄疸、瘙痒, 并伴有不同程度血清胆汁酸(total bile acids, TBA)升高、血清转氨酶及胆红素升高、肝功能异常等, ICP患者妊娠结局方面容易出现羊水污染、胎儿宫内窘迫、胎儿早产、胎儿中枢神经系统损伤、产后出血、新生儿窒息等并发症[1,2]. 相关研究[3]表明, ICP患者实施护理干预对提高其临床疗效, 改善其妊娠结局、围生儿结局等起重要作用. 临床ICP患者实施护理干预措施不仅可对ICP患者妊娠结局进行改善还可提高妇产科护理质量, 意义重大. 目前尚未出现ICP患者基于循证理论基础上实施预见性护理的相关报道. 本研究主要对循证理论基础上给予妊娠期肝内胆汁郁积症患者行预见性护理干预的影响及效果进行分析, 旨在为临床选择护理模式提供参考, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2015-03丽水市妇幼保健院收治的102例妊娠期肝内胆汁淤积症患者, 将其随机分为对照组与观察组, 每组患者51例. 入选标准: (1)经诊断确诊为ICP; (2)无认知及精神障碍; (3)未合并糖尿病、先天性心脏病、病毒性肝炎以及高血压等除ICP外其他妊娠期合并征; (4)自愿参与本研究并签订同意书. 对照组患者年龄为22-40岁, 平均28.63岁±4.27岁, 孕周为23-39 wk, 平均36.01 wk

±3.22 wk, 临床分型: 轻型29例, 重型22例, 其中初产妇45例, 经产妇6例; 观察组年龄21-42岁, 平均28.91岁±4.16岁, 孕周为22-40 wk, 平均36.04 wk±3.18 wk, 临床分型: 轻型30例, 重型21例, 其中初产妇43例, 经产妇8例. 对比两组患者一般资料(年龄、孕周等)无明显差异, 有可比性(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)患者均伴有不同程度黄疸、皮肤瘙痒及TBA水平增高等症状, 经《中华妇产科学》[4]中相关妊娠期肝内胆汁淤积症诊断标准确诊; (2)借助《中华妇产科学》[4]中妊娠期肝内胆汁淤积症临床分型标准进行分型: 轻型: 患者伴有局部瘙痒, 病程<3 wk, 孕龄≥34 wk, TBA≤40 μmol/L, 血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)≤34 μmol/L, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)≤200 U/L; 重型: 患者伴有全身性严重瘙痒, 病程≥3 wk, 孕龄<34 wk, TBA>40 μmol/L, 血清胆红素>34 μmol/L, ALT>200 U/L.

1.2.2 实验分组: 对照组患者给予常规护理, 主要内容为: (1)患者入院后向患者介绍医院病区环境, 开展孕期常规知识讲座; (2)指导患者养成健康饮食及作息习惯; (3)遵医嘱给予患者常规用药, 定期对胎心情况进行检测; (4)对患者病情进行严密检测, 若存在不适立刻与医师反应并采取有效应对措施; (5)针对患者自身心理状态进行常规心理安慰. 研究组患者基于循证理论基础实施预见性护理干预, 主要内容包括: (1)对妊娠期肝内胆汁淤积症患者临床资料进行收集并分析, 确定循证理论指导下预见性护理主题, 对以往妊娠期肝内胆汁淤积症临床护理文献进行筛选, 对其护理优点及主要内容进行借鉴, 对以往护理中存在的不足进行分析, 制定预见性护理计划, 对护理实施步骤进行完善; (2)相关文献表明[5], ICP患者容易因瘙痒感剧烈, 用手抓挠造成感染不利于患者健康. 因此患者入院后为患者提供舒适住院环境, 确保病房安静整洁、温度湿度均适宜; 为避免患者因病情出现剧烈瘙痒症状对患者造成难以忍受的痛苦, 可对患者所用床上用品及衣物定期进行更换, 提醒患者洗澡时禁止使用具有刺激性肥皂或洗浴用品, 若出现瘙痒时不能用手抓挠, 避免皮肤破损出现感染, 可指导患者采取拍、压法减轻局部皮肤瘙痒感, 也可借助炉甘石洗剂于瘙痒处涂抹; (3)定期开展健康教育讲座, 邀请患者及患者家属参与, 向其介绍该病症形成的主要原因, 并指出具体症状表现及影响, 向患者讲解护理干预的重要性, 提高患者依从性; 医护人员需定期对患者进行产前检查, 包括体质量、血常规、尿常规、血压情况等, 若检查过程中患者突发瘙痒, 需停止对其胆汁酸进行测量, 可转测胆红素或转氨酶水平, 如存在异常立即采取治疗措施并进行记录; (4)患者妊娠7 mo后需减少家务劳动量, 避免做激烈或负重类工作, 若身体感觉疲倦需马上进行休息, 确保每天睡眠充足, 指导患者保持平和的形态, 避免情绪波动对妊娠结局造成不良影响. 若患者因ICP夜间出现瘙痒对患者睡眠质量造成影响并产生不良心理情绪造成患者过度担忧妊娠结局, 应将患者病房进行调整, 保证环境安静并加强与患者进行沟通交流, 缓解其心理状态, 或者有选择性为患者播放音乐, 使其放松身心得到充足睡眠; (5)依据循证理论为患者制定饮食计划, 主要对微量元素、维生素等进行补充, 可多吃新鲜水果蔬菜, 注意患者应禁止使用蛋白含量高、辛辣及刺激性食物; 可根据患者自身情况制定合理运动计划, 提高患者自身抵抗力; (6)为对患者妊娠结局进行改善可实施保肝治疗, 对胎儿缺氧耐受性进行提高, 若患者为妊娠32 wk内发病且伴有黄疸、双胎妊娠或患者以往存在不良孕史均需住院进行监护, 给予患者吸氧, 0.5-1.0 h/次, 3次/d. 可根据患者病情适当增加休息时间, 休息时选左侧卧位可对胎盘循环进行改善, 也可给予患者使用维生素、高渗葡萄糖或能量合剂; (7)有关研究[6]认为, ICP患者突发胎儿宫内死亡、宫内窘迫的几率较高, 影响胎儿生存质量. 因此产前应加大检查力度, 对胎儿情况进行评定, 若胎儿出现功能窘迫等情况及时发现并处理. 为降低围生儿病死几率, 患者生产多选择剖宫产, 减少母婴并发症; (8)护理人员应鼓励患者多多触摸、观看婴儿, 增加患者对生产的希望及信心, 并满足其心理需求, 指导患者家属与其进行感情交流, 提高其治疗信心.

1.2.3 观察指标: 观察两组患者护理后(护理结束时, 即生产后即刻)ALT、TBIL及TBA情况, 对患者妊娠结局进行记录并对比. 采用自制调查问卷对患者护理满意度情况进行调查并对比分析.

创新盘点

本研究以妊娠期肝内胆汁淤积症患者循证理论基础上实施预见性护理后患者妊娠结局、各指标水平改善及护理满意度情况为重点, 为患者提供循证依据依托下预见性护理干预, 可有效降低不良妊娠结局率.

应用要点

本研究将循证理论与预见性护理有效结合, 应用于妊娠期肝内胆汁淤积症患者护理中, 可改善妊娠结局, 为临床提供全新护理方案, 该模式适用范围广, 应用性强, 借鉴价值较高.

表 1 两组患者ALT、TBIL、TBA水平对比 (n = 51, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)
对照组	68.72 ± 22.13	19.21 ± 4.02	15.82 ± 5.01
观察组	40.69 ± 9.25[a]	15.51 ± 3.27[a]	10.29 ± 2.12[a]
t值	8.346	5.099	7.259
P值	0.000	0.000	0.000

[a]P<0.05 *vs* 对照组. ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 血清总胆红素; TBA: 血清胆汁酸.

表 2 对比两组患者妊娠结局 (n = 51)

分组	新生儿体质量(g)	羊水污染n(%)	胎儿窘迫n(%)	新生儿窒息n(%)	早产n(%)	围生儿死亡n(%)
对照组	2655.23 ± 311.42	16(31.37)	17(33.33)	21(41.18)	13(25.49)	6(11.76)
观察组	3206.45 ± 301.25[a]	5(9.80)[a]	5(9.80)[a]	5(9.80)[a]	2(3.92)[a]	0(0.00)[a]
t/χ^2值	9.085	5.996	7.013	11.614	7.816	4.427
P值	0.000	0.014	0.008	0.001	0.005	0.035

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

表 3 两组患者护理满意度对比 [n = 51, n(%)]

分组	非常满意	满意	不满意	总满意率
对照组	19(37.25)	16(31.37)	16(31.37)	35(68.63)
观察组	27(52.94)	12(23.53)	2(3.92)	49(96.08)
χ^2值	11.401			
P值	0.001			

统计学处理 本研究所得数据均借助统计学分析软件SPSS19.0进行处理, 计数资料用率(%)描述, χ^2进行检验, 组间计数资料采用秩和检验; 计量资料用mean±SD描述, t进行检验; 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 对比两组患者ALT、TBIL、TBA水平 对比两组患者护理后ALT、TBIL、TBA水平, 观察组各指标水平明显低于对照组, 差异存在统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 对比两组患者妊娠结局 对照组新生儿体质量于观察组相比明显较轻, 差异存在统计学意义(P<0.05); 对照组羊水污染、胎儿窘迫、新生儿窒息、早产以及围生儿死亡例数均多于观察组, 差异明显, 有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 对比两组患者护理满意度 对照组患者护理总满意度为68.63%, 观察组患者为96.08%; 观察组患者护理满意度明显高于对照组, 差异存在统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

ICP多发于妊娠中、晚期, 临床主要表现为黄疸及皮肤瘙痒, 其生化表现主要为肝胆酸及血总胆汁酸升高, 是危及产妇与围生儿生命健康的疾病之一[7]. 相关数据显示[8], 我国妊娠期肝内胆汁淤积症患者数量逐年增加, 也是导致围生儿死亡的重要因素, 其死亡率高至11%. 也有研究[9,10]称, ICP患者胆汁酸水平存在显著增高, 经母体胎盘运转至胎儿, 导致胎儿羊水内胆汁酸程度明显增高, 并对胎盘滋养层分子结构造成一定改变, 在一定程度上减弱胎盘交换功能, 致使胎儿体内出现胆汁淤积不利于胎儿健康及发育. 因此ICP患者需及时实施护理干预, 加强产前检查, 对其妊娠结局进行改善, 降低病症对胎儿造成的伤害, 护理干预的实施在提高ICP患者生产后围生儿存活率方面意义重大[11].

循证依据是指护理人员在实施临床护理过程中借助的最佳科学证据, 借助循证依据可明确护理目的, 使护理计划制定及内容实施更具针对性[12]. 预见性护理是指临床护理人员通过对病症发病规律及患者自身病情特点进行分析后, 根据患者自身潜在影响其健康的问题进行探讨并展开护理的过程, 是具有科学性的

临床护理手段[13,14]. 本研究主要在循证理论支持下给予ICP患者预见性护理干预, 通过对以往护理文献进行分析, 对其优点进行充分借鉴, 结合ICP患者自身护理意愿, 在具有科学性的临床研究理论指导下制定预见性护理计划, 可对护理人员临床技能及经验进行充分发挥, 对患者进行全方面护理, 树立其治疗信心, 从根本上减少围生儿死亡率, 为母婴健康提供有力保障. 相关研究[15,16]表明, 给予妊娠期胆内胆汁淤积症患者实施护理干预可减轻患者皮肤瘙痒程度, 对患者不良心理情绪进行调控, 提高患者日常睡眠质量, 对孕妇及胎儿健康均起积极影响.

本研究结果显示, 观察组患者护理后ALT、TBIL、TBA指标水平明显低于对照组, 差异存在统计学意义. 表明ICP患者因发病后偶上述各指标水平呈增高状态对机体胆汁分泌及蛋白质合成过程产生影响, 对患者体内胆盐排泄造成干扰不利于患者健康, 经循证理论指导实施预见性护理后, 对患者日常生活、饮食、运动、睡眠等方面进行改善, 其TBIL、ALT、TBA指标水平显著降低, 效果显著. 本研究结果表明, 对照组新生儿体质量低于观察组; 且对照组患者妊娠结局与观察组相比较差, 差异明显. 可证实预见性护理干预可对ICP患者妊娠结局进行有效改善, 减少患者不良妊娠结局出现率, 降低围产儿死亡率. 与程守宁等[17]及兰易等[18]研究一致, 认为给予ICP患者实施针对性护理干预可提高患者治疗依从性及生产信心. 对其妊娠结局进行改善, 减少不良妊娠结局出现率, 护理效果较好. 研究结果表明观察组患者护理满意度明显高于对照组(96.08% *vs* 68.63%), 差异存在统计学意义. 可说明, ICP患者实施预见性护理后满意度较高, 容易被患者所接受, 效果明显.

总之, 妊娠期肝内胆汁淤积症患者基于循证理论基础上行预见性护理干预可降低患者ALT、TBA等指标水平, 减少不良妊娠结局率, 护理满意度较高, 有临床推广应用价值.

4 参考文献

1 张丽娟, 张凤华, 汤丽丽, 杨伟红, 张雪. 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿损伤. 中南大学学报(医学版) 2013; 38: 645-652
2 朱军梅, 陆亚康. 熊去氧胆酸结合清瘀利胆汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床观察. 中华中医药学刊 2014; 32: 677-680
3 万文红. 舒适护理在妊娠期肝内胆汁淤积症患者中的应用. 护士进修杂志 2013; 28: 844-846
4 曹泽毅. 中华妇产科学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 501
5 姜仙姣. 妊娠期肝内胆汁淤积症与胎儿宫内窘迫的相关性分析. 中国妇幼保健 2012; 27: 2744-2745
6 吴梅华, 张颖. 临床护理路径在妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇中的应用. 实用临床医药杂志 2014; 18: 62-64
7 吴妙琴, 崔文芬, 徐侠慧, 徐侠慧, 高云霞. 53例妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析. 中国妇幼保健 2013; 28: 3199-3201
8 孙贵豫, 许吟, 张敏. 熊去氧胆酸联合S-腺苷蛋氨酸治疗妊娠期重度肝内胆汁淤积症的临床疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3994-3998
9 王海英, 徐丽菊. 妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局. 浙江预防医学 2015; 27: 91-92
10 王宝兰, 庞秋霞, 候爱琴, 雒雪, 李华, 王娟. 妊娠期肝内胆汁淤积症胆汁酸、肝酶指标对新生儿预后的影响. 实用临床医药杂志 2014; 18: 48-50
11 杨康春, 任秀琼. 多胎妊娠合并妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇的护理. 护理学杂志 2013; 28: 42-43
12 Nguyen M, Miranda J, Lapum J, Donald F. Arts-Based Learning: A New Approach to Nursing Education Using Andragogy. *J Nurs Educ* 2016; 55: 407-410 [PMID: 27351611 DOI: 10.3928/01484834-20160615-10]
13 马峭屹, 齐立荣, 杨玉英, 朱海玉. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者孕期护理干预对妊娠结局的影响. 中国农村卫生事业管理 2013; 33: 447-448
14 尹凯歌, 冯志杰. 胆汁酸的代谢、生理作用及其临床意义. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3542-3548
15 陈学海, 漆洪波. 妊娠期肝内胆汁淤积症相关问题. 中国实用妇科与产科杂志 2015; 31: 1100-1102
16 Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 418-422 [PMID: 27182252 DOI: 10.12669/pjms.322.9057]
17 程守宁. 整体护理措施在妊娠期胆汁淤积综合征中的应用效果分析. 中国医药导报 2014; 119: 152-155
18 兰易, 黄健容. 妊娠期肝内胆汁淤积症的临床特点和发病危险因素分析. 重庆医学 2014; 43: 1573-1575

名词解释

循证理论: 指护理人员通过查阅资料与自身护理经验相结合, 满足患者需求的基础上做出护理决策的前提;
预见性护理: 指护理人员通过分析病症规律及患者病情特点, 对影响其健康的潜在问题进行分析并开展护理干预的手段.

同行评价

本文内容反映准确, 内容设计合理且结果明确, 为妊娠期肝内胆汁淤积症临床护理提供了全新护理思路, 可行性好.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3910

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3910-3914
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lg_f型胃静脉曲张临床观察

林 海, 徐 燕, 田 峰, 陈庆法, 陈兴田

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田, 临沂市中心医院消化内科 山东省临沂市 276400

林海, 主治医师, 主要从事消化系统疾病内镜治疗的相关研究.

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 2015WS0365.

作者贡献分布: 本文由林海、田峰及陈兴田设计; 研究过程由林海、徐燕及田峰完成; 数据分析由林海与陈庆法完成; 本论文写作由林海完成.

通讯作者: 林海, 主治医师, 276400, 山东省临沂市沂水县健康路17号, 临沂市中心医院消化科. xiaolinhai139@163.com
电话: 0539-2251731-71739

收稿日期: 2016-07-01
修回日期: 2016-08-11
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

背景资料
Lg_f型胃静脉曲张一旦出血往往出血量较大, 死亡率较高. 传统三明治法是主要治疗手段, 但亦存在如排胶再出血、曲张静脉治疗不彻底、异位栓塞等问题. 临床中需要探索更佳的治疗该型胃静脉曲张的方法.

Abstract

AIM

To investigate the efficacy and safety of a modified sandwich method (endoscopic injection of tissue adhesive and lauromacrogol) for Lg_f type gastric varices.

METHODS

A retrospective study was performed to review the clinical and follow-up data of 30 patients with Lg_f type gastric varices, who were treated by the modified sandwich method (lauromacrogol-tissue adhesive-lauromacrogol). Then we analysed the endoscopic variceal manifestations, hemostatic rate, improvement of gastric varices, rebleeding rate and complications.

RESULTS

The average follow-up time was 6.43 mo ± 2.82 mo. Varices disappeared in 20 (66.67%) patients, were reduced in 7 (23.33%), and showed no change in 2 (10.00%). Intraoperative bleeding occurred in 1 case and rebleeding occurred in another case within 24 h. Abdominal pain occurred in 8 (26.7%) patients, low-grade fever and transient bacteremia in 2 (8.7%), all of which recovered after symptomatic treatment for 1-2 d. No patients had ectopic embolism.

CONCLUSION

The modified sandwich method is effective and safe for Lg_f type gastric varices.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Clinical effects of a modified sandwich method for Lg_f type gastric varices

Hai Lin, Yan Xu, Feng Tian, Qing-Fa Chen, Xing-Tian Chen

Hai Lin, Yan Xu, Feng Tian, Qing-Fa Chen, Xing-Tian Chen, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Linyi, Linyi 276400, Shandong Province, China

Supported by: Medical Health Science and Technology Development Project of Shandong Province, No. 2015WS0365.

Correspondence to: Hai Lin, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Central Hospital of Linyi, 17 Jiankang Road, Yishui County, Linyi 276400, Shandong Province, China. xiaolinhai139@163.com

Received: 2016-07-01
Revised: 2016-08-11
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

同行评议者
郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 王甦, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科

Key Words: Lg$_f$ type gastric varices; Modified sandwich method; Tissue adhesive; Lauromacrogo; Therapeutic endoscopy

Lin H, Xu Y, Tian F, Chen QF, Chen XT. Clinical effects of a modified sandwich method for Lg$_f$ type gastric varices. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3910-3914 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3910.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3910

摘要

目的

探讨内镜下改良式三明治法联合注射组织黏合剂及聚桂醇治疗Lg$_f$型胃静脉曲张的临床疗效及安全性.

方法

回顾性分析临沂市中心医院30例接受内镜下改良三明治法治疗(聚桂醇-组织黏合剂-聚桂醇)Lg$_f$型胃静脉曲张患者的资料及随访情况, 并分析其内镜下曲张静脉表现、内镜下止血成功率、曲张静脉改善情况、术中及术后再出血、腹痛、发热等并发症发生情况.

结果

所有患者术后平均随访时间为6.43 mo±2.82 mo, 内镜下止血成功率为93.3%, 20例(66.67%)患者复查胃镜曲张静脉消失, 7例(23.33%)患者曲张静脉减轻, 3例(10.00%)无改善, 总体有效率为90.00%. 1例术中发生出血, 1例术后24 h再出血, 经及时内镜治疗后血止. 8例患者出现腹痛, 2例出现发热及一过性菌血症, 经对症处理好转, 所有治疗患者均未发生异位栓塞.

结论

改良内镜下改良三明治法注射联合聚桂醇联合组织黏合剂治疗Lg$_f$型静脉曲张安全有效, 并发症发生率低, 但尚需进一步研究.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Lg$_f$型静脉曲张; 改良三明治法; 组织黏合剂; 聚桂醇; 内镜治疗

核心提要: 本研究通过回顾性分析的方法研究内镜下改良三明治法治疗Lg$_f$型胃静脉曲张内镜下治疗疗效及并发症情况, 提示该方法可以联合发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 从而改善Lg$_f$型胃静脉曲张内镜下治疗效果.

林海, 徐燕, 田峰, 陈庆法, 陈兴田. 改良法注射聚桂醇与组织胶治疗Lg$_f$型胃静脉曲张临床观察. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3910-3914 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3910.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3910

0 引言

中晚期肝硬化患者中有很大一部分是由于食管胃静脉曲张破裂出血死亡(esophagogastric variceal bleeding, EGVB). LDRf分型是目前食管胃底静脉曲张(gastric varices, GV)较新的诊断分型方法, 并且可用于指导选择合理的内镜下治疗方法[1]. 其中以内镜下传统三明治法注射组织黏合剂(碘油-组织黏合剂-碘油)治疗胃底曲张静脉应用较为广泛, 改善了患者的生存率. 但由于组织黏合剂引起血管局部炎症及纤维化作用弱, 导致存在组织黏合剂用量大, 排胶后再出血、曲张静脉易复发等问题, 而且当组织黏合剂用量大时容易出现异位栓塞[2]. 同时传统三明治法中所用的碘油稀释液如用量过度时也容易导致栓塞并发症[3]. 因为硬化剂具有导致血管纤维化与固化的作用, 从而可以改善曲张静脉内镜下治疗效果. 故本研究通过对30例Lg$_f$型胃静脉曲张患者采用改良“三明治法”治疗, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 内镜下联合注射组织黏合剂与聚桂醇(聚桂醇-组织黏合剂-聚桂醇)治疗曲张静脉, 取得了较好的疗效, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 30例行胃镜检查确诊Lg$_f$型胃静脉曲张并于临沂市中心医院行改良三明治法治疗的患者均来自临沂市中心医院2012-04/2015-10消化内科住院患者, 并经临沂市中心医院伦理委员会同意. 曲张静脉诊断参考2009年中国消化系统静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案. 其中乙型肝炎后肝硬化19例, 酒精性肝硬化7例, 原发性胆汁性肝硬化1例, 其他不明原因肝硬化3例. 男19例, 女11例, 年龄41-74岁, 平均年龄53.53岁±9.59岁, 23例有近期消化道出血病史. 根据Child-Pugh分级分为A级22例, B级6例, C级2例. 所有治疗患者术前均行上腹部强化CT检查, 排除标准为有明显门静脉主干血栓和癌栓, 有明显脾肾分流、胃肾分流道, 合并肝性脑病、意识障碍或患者不配合检查及不签署治疗同意书者. 内镜器材: 胃

研发前沿
传统三明治法采用碘油作为稀释剂, 可以迅速填塞胃曲张静脉, 阻断血流, 止血迅速, 但也存在异位栓塞的风险. 采用聚桂醇作为稀释剂不仅可以减少异位栓塞风险, 而且可以发挥聚桂醇的纤维化与固化作用, 促进曲张静脉消失. 本研究旨在分析采用聚桂醇作为稀释剂的改良“三明治法”对于Lg$_f$型胃静脉曲张的疗效.

相关报道
候运萌等报道将硬化剂与组织黏合剂联合注射治疗胃底静脉曲张在急诊止血、改善静脉曲张及控制曲张静脉复发方面疗效确切.

创新盘点

改良“三明治法”, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 通过先于胃底曲张静脉内注入聚桂醇产生纤维化与固化作用, 再注入组织黏合剂快速形成固体聚合物, 最后再注入聚桂醇以预防组织黏合剂堵塞针道. 此方法不仅充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 以改善Lg$_f$型静脉曲张内镜下治疗效果, 而且由于未应用碘油故降低了异位栓塞的风险.

镜型号Olympus 260, 注射针型号Olympus NM-200L-0423, 康派特组织黏合剂(北京舜康医用胶有效公司), 聚桂醇注射液(陕西天宇制药有效公司).

1.2 方法

1.2.1 术前准备: 所有患者术前均签署胃镜检查及治疗同意书, 备三腔两囊管, 心肺复苏相关设备, 备血, 建立静脉通路, 并应用生长抑素类似物预防出血.

1.2.2 内镜治疗: 检查前口服盐酸利多卡因胶浆局麻咽部, 常规进镜及退镜全面观察有无GV并根据LDRf分型标准对GV进行分型. 对确定为Lg$_f$型胃静脉曲张患者于采用胃镜下改良“三明治法”联合治疗. 治疗前于内镜活检通道内注入聚桂醇1-2 mL预防组织黏合剂堵塞活检通道. 内镜下选取静脉曲张最明显处, 或有明显红色征及血栓附近作为注射点, 快速出针并确保刺入静脉内后, 依次快速注入聚桂醇2-3 mL, 组织黏合剂0.5-1.0 mL, 聚桂醇2-3 mL(组织黏合剂用量由曲张静脉直径决定, 一般1 cm注射1 mL, 超过1 cm按照0.5 mL/cm追加用量). 注射完后迅速退回注射针, 用注射针鞘检查曲张静脉是否变硬, 如仍有静脉未完全变硬可重复注射, 直至曲张静脉完全变硬.

1.2.3 疗效判定: 所有治疗患者术后均严密观察病情, 给予常规禁饮食1-3 d, 并给予抑酸、止血、补液及预防感染及生长抑素类似物治疗. 治疗效果判定: 止血成功: 术后24 h内无活动性出血且生命体征平稳; 术后再出血: 术后24 h出现呕血和/或黑便, 收缩压较基础血压降低超过20 mmHg或心率增加>20次/min, 未输血情况下血红蛋白水平下降>30 g/L. GV改善判定: 术后2 wk、1 mo、6 mo复查胃镜. 显效: 治疗后静脉曲张消失; 有效: 曲张静脉较前明显塌陷或变为直线; 无效: 曲张静脉无改变或无法有效控制出血[4,5].

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示.

2 结果

2.1 内镜下治疗情况 30例患者每次注射1-3点, 平均每例患者注射1.93点±0.78点, 组织黏合剂用量0.5-3 mL, 平均用量1.57 mL±0.91 mL, 聚桂醇用量4-18 mL, 平均用量9.80 mL±4.62 mL. 术中均未出现组织黏合剂堵塞内镜活检孔道情况.

2.2 疗效及并发症情况 所有患者均未出现术中及术后穿孔, 1例(3.33%)患者术中发生出血, 1例(3.33%)术后24 h再出血, 经及时内镜下治疗后血止. 2例(6.67%)患者术后出现发热及一过性菌血症, 体温均未超过38.5 ℃, 8例(26.67%)患者出现腹痛, 均可耐受, 经对症处理好转. 所有治疗患者均未发生异位栓塞.

3 讨论

食管与GV破裂均是导致门静脉高压患者并发上消化道出血的主要原因. LDRf分型是目前国内较新的食管胃静脉曲张分型方法, 不仅可以指导详细描述曲张静脉, 而且可以指导优选曲张静脉最佳治疗方法及治疗终点的选择[3,6]. 该分型系统中的Lg$_f$型胃静脉曲张即GV虽然仅出现于18%-70%的门静脉高压患者, 出血几率较食管曲张静脉低, 但是由于该型静脉曲张主要分布于黏膜下层, 侧支循环相对较少, 出血量多较大, 止血难度高, 死亡率达45%-55%[7,8]. 而急性出血未经治疗者1-2年再出血率亦高达60%, 死亡率达33%[9].

传统三明治法, 即内镜下于曲张静脉内依次注射碘油-组织黏合剂-碘油或高渗糖-组织黏合剂-高渗糖是目前治疗Lg$_f$型静脉曲张出血的首选治疗手段. 可以迅速填塞血管, 阻断血流, 具有止血速度快, 止血效果肯定的优势. 既往已有文献报道[10,11]其有效止血率优于内镜下曲张静脉套扎及硬化治疗. 但由于胃底曲张静脉管腔多较大, 其形成的血栓容易被丰富的血流冲走, 临床中发现该治疗也存在部分不足之处. 主要集中于组织黏合剂本身及合用的稀释剂. 首先由于组织黏合剂主要作用于黏膜下较大静脉血管, 且引起局部血管炎症及纤维化作用较弱, 因此容易导致曲张静脉栓塞不彻底, 导致术后容易出现排胶再出血或曲张静脉复发. 既往有报道该治疗的曲张静脉闭塞率仅为51%, 再出血率可达8%-37%, 而术后排胶时出血率可达6.1%[12-15]. 而且组织黏合剂治疗的效果与用量密切相关, 当组织黏合剂用量少时会使得曲张静脉治疗不彻底, 容易复发, 而如果量大则易导致异位栓塞, 甚至肺栓塞发生[16,17]. 并且有学者[1]认为注射组织黏合剂注射剂量过大是导致异位栓塞的第2个重要因素.

其次是传统三明治法中常用的稀释剂. 其中高渗糖由于浓度高, 注射时压力大, 不易控制注射速度. 注射过快可导致未完全固化聚合的组织黏合剂向远处迁移而引起异位栓塞, 而注射速度过慢则会导致组织黏合剂在曲张静脉完全充填前即固化聚合, 从而影响栓塞治疗效果. 而碘油则可以增加异位栓塞的风险. 因过量的碘油与组织黏合剂产生的固化物可以经过侧支循环引起远处组织器官栓塞. Hong等[18]报道过量的组织黏合剂与碘油可以经过胃肾分流及胃膈分流等侧枝通路引起异位栓塞[19]. 而Cheng等[3]认为碘油是导致异位栓塞的重要原因.

由于聚桂醇作为硬化剂可以闭塞黏膜表层及深层的曲张静脉, 从而显著降低静脉曲张复发率和再出血概率. 同时也有研究[20]表明先注射硬化剂可以通过使损伤血管内皮形成血栓, 使组织黏合剂局限化, 从而减少或避免异位栓塞的风险. 既往候运萌等报道采用聚桂醇、组织黏合剂、碘油的三明治夹心注射法可以增加胃底曲张静脉内镜下治疗疗效, 减少术后再出血发生率. 但该方法仍需应用部分碘油作为夹心稀释以预防针道堵塞[4]. 故本研究对传统三明治夹心法进行了进一步改良, 即采用聚桂醇作为稀释剂, 通过先于胃底曲张静脉内注入聚桂醇产生纤维化与固化作用, 再注入组织黏合剂快速形成固体聚合物, 最后再注入聚桂醇以预防组织黏合剂堵塞针道. 从而充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 以改善Lg$_f$型静脉曲张内镜下治疗效果. 而治疗中也发现联合注射两种药物后内镜下可见曲张静脉快速增粗变白变硬, 复查胃镜可见多数患者曲张静脉闭塞或消失. 这种治疗优势考虑与聚桂醇导致曲张静脉周围组织凝固坏死并导致血栓和纤维化, 从而引起血管闭塞相关. 而由于联合应用组织黏合剂, 又可以减少单纯应用聚桂醇无法有效闭塞胃底曲张静脉及拔针时由于胃底静脉压力增大导致的穿刺点容易出血大量喷血或涌血的问题. 对于评估疗效较为重要的术后再出血率及曲张静脉复发率方面, 国内已有学者报道联合聚桂醇与组织黏合剂与传统三明治法的再出血死亡率均无明显差异, 但联合治疗组的曲张静脉复发再出血率低于传统三明治法组, 且联合治疗在紧急止血、消除和缩小瘤状曲张静脉的瘤体方面具有明确的疗效, 提示联合应用聚桂醇与组织黏合剂可以减少曲张静脉复发出血[4,20].

作为需要重点关注的异位栓塞问题, 在本研究中所有患者均未出现异位栓塞. 考虑一方面与采用聚桂醇作为稀释剂, 而未应用碘油相关, 另一方面则与联合应用聚桂醇可以减少组织黏合剂用量. 同时或许也与预先注入聚桂醇可以通过使曲张静脉内皮损伤形成血栓继而限制组织黏合剂随血流漂移而避免血管栓塞相关, 但尚需进一步深入研究[21].

而腹痛、迟发性出血、一过性菌血症问题等考虑与聚桂醇导致局部组织炎症坏死吸收及形成溃疡相关, 因此术后需应用质子泵抑制剂与黏膜保护剂以减少溃疡面的出血. 并且由于肝硬化患者多伴有机体免疫力降低, 因此术后可适当给予预防控制感染药物治疗[5].

总之, 采用内镜下改良“三明治法”治疗Lg$_f$型胃静脉曲张可以扬长避短, 发挥组织黏合剂和硬化剂各自的优势而有效控制曲张静脉出血、减少复发并且不良反应较少, 有必要作进一步大样本的随机对照研究证实.

■应用要点

改良“三明治法”采用聚桂醇作为稀释剂, 联合组织黏合剂可以充分发挥组织黏合剂与聚桂醇两种药物各自的优势, 在改善Lg$_f$型静脉曲张的内镜下治疗效果方面有一定的临床意义.

4 参考文献

1 中华医学会消化内镜食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4

2 Marion-Audibert AM, Schoeffler M, Wallet F, Duperret S, Mabrut JY, Bancel B, Pere-Verge D, Wander L, Souquet JC. Acute fatal pulmonary embolism during cyanoacrylate injection in gastric varices. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 926-930 [PMID: 18947950 DOI: 10.1016/j.gcb.2008.07.009]

3 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Cai FC, Huang QY, Linghu EQ, Li W, Chai GJ, Sun GH, Mao YP, Wang YM, Li J, Gao P, Fan TY. Treatment of gastric varices by endoscopic sclerotherapy using butyl cyanoacrylate: 10 years' experience of 635 cases. *Chin Med J* (Engl) 2007; 120: 2081-2085 [PMID: 18167180]

4 马丽黎, 曾晓清, 练晶晶, 陈洁, 李全林, 陈世耀. 内镜下组织黏合剂注射治疗胃底静脉曲张. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 691-693

5 候运萌, 向慧玲, 王凤梅, 吕洪敏, 李庭红, 李岩, 李隽, 高彦颖, 王芳, 田念念. 组织胶联合聚桂醇治疗胃底静脉曲张疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2449-2455

6 何占娣, 孙刚, 江华, 王娟, 孙国辉, 令狐恩强. 内镜组织胶注射序贯套扎治疗1e,g型食管胃静脉曲张. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 800-803

7 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI:

同行评价

本文采用改良式三明治法联合注射组织黏合剂及聚桂醇内镜下治疗Lg$_f$型静脉曲张，并取得了较好疗效, 有一定的临床意义.

10.3748/wjg.v17.i11.1494]

8 Saad WE, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) versus Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28: 339-349 [PMID: 22942552 DOI: 10.1055/s-0031-1284461]

9 李建生, 张明礼. 2007年美国肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 85-92

10 Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Levy MJ. Novel techniques for gastric variceal obliteration. *Dig Endosc* 2015; 27: 189-196 [PMID: 25079248]

11 Kim YD. Management of acute variceal bleeding. *Clin Endosc* 2014; 47: 308-314 [PMID: 25133116 DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.308]

12 Mosca I, Ligorría R, Tufare F, Villaverde A, Baldoni F, Martínez H, Chopita N. [N-butyl-2-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42: 27-32 [PMID: 22616494]

13 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. 中国内镜杂志 2010; 16: 9-13

14 Seewald S, Ang TL, Imazu H, Naga M, Omar S, Groth S, Seitz U, Zhong Y, Thonke F, Soehendra N. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 447-454 [PMID: 18760173 DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.050]

15 Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Bak YT. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2391-2397 [PMID: 19911276 DOI: 10.1007/s10620-009-1023-x]

16 Singer AD, Fananapazir G, Maufa F, Narra S, Ascher S. Pulmonary embolism following 2-octyl-cyanoacrylate/lipiodol injection for obliteration of gastric varices: an imaging perspective. *J Radiol Case Rep* 2012; 6: 17-22 [PMID: 22690282 DOI: 10.3941/jrcr.v6i2.845]

17 Hwang SS, Kim HH, Park SH, Kim SE, Jung JI, Ahn BY, Kim SH, Chung SK, Park YH, Choi KH. N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after endoscopic injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 16-22 [PMID: 11176287 DOI: 10.1097/00004728-200101000-00003]

18 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]

19 Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, Tan PS, Ranjeev P, Salem O, Vasudevan AE, Rosaida MS, Rosmawati M, Tan LH. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 276-278 [PMID: 11818941 DOI: 10.1067/mge.2001.118651]

20 史绯, 吴云林, 吕婵, 朱晖. 黏合剂联合硬化剂治疗瘤状孤立性1型胃静脉曲张. 肝脏 2008; 13: 287-291

21 刘志忠, 赵燕颖, 孙远杰, 刘丽艳, 马伟艳. 一次性注射硬化剂加组织黏合剂治疗胃底曲张静脉出血的疗效观察. 中华消化杂志 2014; 34: 183-184

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3915

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3915-3919
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析

李 渊, 郭 进, 陈晓昌, 房 伟, 苗长丰, 马云涛

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛, 甘肃省人民医院干部病房普外科 甘肃省兰州市 730000

李渊, 主治医师, 主要从事肝胆外科疾病的研究.

基金项目: 甘肃省中医药管理局基金资助项目, No. GZk-2015-14.

作者贡献分布: 李渊与马云涛主要参与了课题的设计与数据分析; 郭进、陈晓昌、房伟及苗长丰主要参与了科研过程、数据分析及论文写作.

通讯作者: 马云涛, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院干部病房普外科.
1274406484@qq.com

收稿日期: 2016-07-26
修回日期: 2016-08-18
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis

Yuan Li, Jin Guo, Xiao-Chang Chen, Wei Fang, Chang-Feng Miao, Yun-Tao Ma

Yuan Li, Jin Guo, Xiao-Chang Chen, Wei Fang, Chang-Feng Miao, Yun-Tao Ma, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Fund of Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Province, No. GZk-2015-14.

Correspondence to: Yun-Tao Ma, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 1274406484@qq.com

Received: 2016-07-26
Revised: 2016-08-18
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for gastric paralysis (GS) in patients with severe acute pancreatitis (SAP), in order to improve its diagnosis and therapy.

METHODS

Clinical data for 447 SAP patients treated from January 2011 to January 2016 at Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital were retrospectively analyzed. Risk factors for GS in SAP patients were identified by non-conditional Logistic regression analysis.

RESULTS

Univariate analysis showed that age, sex, body mass index (BMI), protein level, early enteral nutrition (EEN), early effective Chinese medicine, blood glucose level, scores of anxiety and depression were risk factors for GS in SAP patients. The non-conditional Logistic regression analysis showed that female sex, anxiety and depression were independent risk factors, while EEN, early effective Chinese medicine and high protein level were protective factors for GS in SAP patients.

CONCLUSION

Female sex, anxiety and depression are risk factors for GS in SAP patients. Earlier management of high-risk factors can help to prevent the occurrence of GS in SAP patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gastroparesis syndrome; Anxiety; Depression

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见的急腹症, 但其具体的病理机制仍未阐明. 随着医学的进一步发展, 多数患者能够度过SAP的急性期, 但由于SAP病程较长, 病情易反复, 在其恢复期仍有多种并发症发生. 临床上, 胃瘫(gastoparesis syndrome, GS)是SAP恢复期的常见并发症, 但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少, 且其发生机制尚不明确, 探索SAP恢复期GS发生的危险因素, 并探讨GS的防治措施, 对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义.

同行评议者
张淑坤, 研究员, 天津市南开医院急腹症研究所

研发前沿
随着重症医学及药力学等研究的进一步发展, 多数患者能够度过SAP的急性期, 但由于SAP病程较长, 病情易反复, 在其恢复期仍有多种并发症发生. 临床上, GS是SAP恢复期的常见并发症, 但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少, 且其发生机制尚不明确.

Li Y, Guo J, Chen XC, Fang W, Miao CF, Ma YT. Risk factors for gastric paralysis in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3915-3919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3915.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3915

摘要

目的

探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)恢复期胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)发生的危险因素及防治措施.

方法

收集甘肃省人民医院普外科2011-01/2016-01共计447例SAP患者的临床资料, 通过分析SAP恢复期GS患者的相关资料, 应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素.

结果

24例患者病程后期发生GS, 单因素分析显示年龄、性别、体质量指数、后期白蛋白水平、早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期血糖水平、焦虑抑郁评分等因素与SAP相关并纳入多因素分析. 多因素非条件Logistic逐步回归分析显示: 女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素, 而早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素.

结论

SAP患者发生GS与性别、焦虑抑郁、早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平等因素有关, 早期处理高危因素有助于预防GS的发生.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 胃瘫; 焦虑; 抑郁

核心提要: 本研究收集了甘肃省人民医院普外科重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者的临床资料, 应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)的危险因素. 其结果表明: 女性、焦虑抑郁是SAP后期胃瘫发生的危险因素. 同时, Logistic回归分析结果也表明: 早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期胃瘫发生的保护性因素. SAP恢复期早期给予合理有效的干预, 能够预防GS的发生.

相关报道
相关研究认为SAP病程中生长激素释放多肽、胰多肽分泌紊乱相关. 实际临床工作中GS发生率与相关文献报道相符, 有相关报道认为SAP相关性GS与SAP预后密切相关. 因而探索SAP恢复期GS发生的危险因素, 并探讨GS的防治措施, 对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义.

李渊, 郭进, 陈晓昌, 房伟, 苗长丰, 马云涛. 重症急性胰腺炎恢复期胃瘫的相关危险因素分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3915-3919 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3915.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3915

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症, 其中约20%的患者症状较重, 合并多器官衰竭或全身及局部并发症, 成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP). SAP是AP中的病情更为复杂、严重的类型, 临床病程凶险, 病势变化快, 死亡率高[1]. 临床上SAP患者合并诸如腹腔感染、胰瘘等并发症的研究报道屡见不鲜. 随着重症医学以及药理学等研究的进展, 使得多数临床SAP患者度过了由炎症因子释放引发休克、毒血症、全身炎症反应综合征、多器官衰竭综合征的早期并发症期, 但由于SAP患者病程长, 同时长期使用肠外营养等多种因素, 患者在恢复期发生胃瘫(gastroparesis syndrome, GS)的概率大为增加. 而对于SAP的病程后期GS的相关研究则鲜有报道[2]. 本研究针对SAP的病程后期GS发生的可能影响因素为观察目标, 通过统计学的非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素, 以期为临床防治SAP恢复期GS的发生提供理论参考.

1 材料和方法

1.1 材料 收集甘肃省人民医院2011-01/2016-01期间收治的胰腺炎患者临床资料, 并按照SAP的诊断标准[3]排除不符合SAP诊断患者共纳入447例患者, 其中男性198例, 女性249例, 平均年龄43.9岁±8.53岁. 其中共有24例患者于急性重症胰腺炎后期发生GS, 发生率为5.37%.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 本研究通过搜索相关文献[3], 根据研究热点及临床工作经验将年龄、性别、体质量指数、胰腺炎病因类型、糖尿病、焦虑指数、发病初期血清白蛋白水平、发病后期白蛋白水平、早期场内营养、早期通里攻下、外科手术干预等因素纳入研究, 进行单因素分析, 将有统计学意义者(P<0.05)纳入多因素Logistic分析, 最终得出相关危险因素.

1.2.2 SAP诊断标准: (1)符合AP的诊断标准; (2)具有AP的临床表现和生物化学改变, 并同时伴

有持续的器官功能衰竭(持续48 h以上不能自行恢复的呼吸系统、心血管系统或肾脏功能衰竭, 可累及一个或多个脏器)[4].

1.2.3 GS诊断标准: 采用复旦大学附属中山医院所提出的诊断标准[5]: (1)经过一项或多项检查提示无胃流出道机械性梗阻征象, 但有胃潴留; (2)胃引流量>800 mL/d, 且持续>10 d; (3)无明确水、电解质、酸碱失衡; (4)无引起GS的基础疾病如甲状腺减退等; (5)无引起胃排空障碍的基础疾病及应用影响平滑肌收缩的药物史.

1.2.4 焦虑抑郁评估: 收集患者在院期间所填写的抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)和焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)信息评分.

1.2.5 SAP病程分期: 参照2008年亚特兰大会议关于AP的病程分期修订: AP病程>10 d者规定为AP恢复期[6].

统计学处理 本研究采用IBM SPSS Statistics 19.0(2010/08)统计学软件进行科学统计分析. 采用SPSS15.0版统计学软件进行统计学处理, 采用单因素Logistic回归分析初步筛选相关危险因素, 再将初步结果进行多元素Logistic回归分析, 得出SAP后期GS发生的危险因素, 进入回归预测方程的水准为$\alpha = 0.05$, 剔除回归预测方程的水准为$\alpha = 0.1$, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 单因素分析结果 年龄、性别、体质量指数、病程后期血糖水平、焦虑、发病后期血清白蛋白水平、早期肠内营养、早期通里攻下等8个因素是SAP后期GS发生的相关因素, 将该8个因素纳入多因素分析(表1).

2.2 多因素非条件Logistic回归分析 女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素, 而早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素(表2).

3 讨论

SAP是临床常见的急腹症, 其发病原因很多, 包括胆源性、酒精性、特发性和高脂血症等, SAP发病迅猛, 并通过全身炎症播散、内外分泌功能受损、周围坏死物积聚等病理生理变化引起多脏器、多系统的损伤, 导致多种并发症[7]. SAP病程中, 多种因素相互作用、相互影响, 其具体的病理机制仍未阐明. 近年来, 随着重症医学及药力学等研究的进一步发展, 多数患者能够度过SAP的急性期, 但由于SAP病程较长, 病情易反复, 在其恢复期仍有多种并发症发生. 临床上, GS是SAP恢复期的常见并发症, 但关于SAP恢复期GS的相关研究报道较少, 且其发生机制尚不明确, 相关研究认为SAP病程中生长激素释放多肽、胰多肽分泌紊乱相关[8]. 实际临床工作中GS发生率与相关文献报道相符, 有相关报道认为SAP相关性GS与SAP预后密切相关. 因而探索SAP恢复期GS发生的危险因素, 并探讨GS的防治措施, 对于临床防治SAP恢复期GS的发生具有重要的意义.

本研究收集了甘肃省人民医院普外科SAP患者的临床资料, 应用非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素. 其结果表明: 女性、焦虑抑郁是SAP后期GS发生的危险因素. 纳入研究的SAP患者的焦虑评分、抑郁评分均明显高于我国常规模型评分(54.8分±14.4分 *vs* 41.9分±30.6分、57.4分±28.1分 *vs* 33.8分±5.9分)[9], 且本研究中女性焦虑及抑郁评分明显高于男性患者, 这与女性心理较男性更易受外界环境变化影响相关. 同时, 我们认为女性与高焦虑抑郁状态在影响SAP患者恢复期GS的发生中存在必然关联, 这一研究结果也与多数临床研究的结果基本一致.

同时, Logistic回归分析结果也表明: 早期肠内营养、早期通里攻下、病程后期白蛋白水平高者是SAP后期GS发生的保护性因素. SAP病程中, 不论是传统上充分的液体复苏治疗还是损伤控制性液体复苏治疗, 无一例外均需要静脉输注大量晶体、胶体液. 而国外的研究表明, 静脉输注葡萄糖、氨基酸、脂肪乳剂均可明显抑制胃肠动力. 其机制可能与抑制迷走神经兴奋、刺激胆囊收缩素分泌有关[10]. 因此我们认为大量静脉灌注将加大SAP后期GS的发生风险, 而早期肠内营养则可有效的替代部分静脉液体灌注, 减少静脉补液量, 进而减少SAP后期GS的发生. 此外, 早期肠内营养在发挥促进肠道蠕动功能的同时也能够增加胃肠促进激素的释放, 丰富胃肠道的血流供应, 从而改善肠黏膜的屏障功能, 降低SAP后期GS发生的风险. 根据中医辩证理论, SAP病起气分, 气分热盛, 热竭津枯而留瘀, 进而瘀热互结,

■创新盘点

本文针对SAP的病程后期GS发生的可能影响因素为观察目标, 通过统计学的非条件Logistic回归分析SAP恢复期GS的危险因素, 以期为临床防治SAP恢复期GS的发生提供理论参考.

■应用要点

女性、焦虑抑郁、SAP后期低蛋白血是SAP后期GS发生的危险因素, 因此作者建议需对SAP患者, 尤其是女性病患早期进行心理干预指导. 在SAP患者需长期禁食水, 出现明显的负氮平衡及大量蛋白丢失、大量补液等因素而引起低蛋白血症时, 应当及时补充白蛋白, 提高血浆胶体渗透压, 预防由于胃壁组织水肿, 胃壁运动障碍诱发的GS. 同时, 对于SAP患者, 给予早期肠内营养及早期通里攻下能有效的降低SAP恢复期期GS发生的风险.

名词解释

胃瘫综合征(GS): 是指胃麻痹、胃功能性排空障碍等, 由于胃肠功能紊乱而导致胃排空延迟, 胃流出道非机械性梗阻为主要表现的功能性疾病.

表 1 SAP后期胃瘫发生的危险因素单因素Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	*P*值
年龄	3.029	1.048	10.002	24.869	3.347–204.83	0.043
性别	1.032	0.388	6.892	2.802	1.303–6.073	0.007
体质量指数	3.213	1.113	9.582	24.984	3.312–204.83	0.002
胰腺炎病因类型	0.852	0.045	9.866	1.145	1.105–1.306	0.081
初期白蛋白水平	2.011	0.432	17.424	6.657	2.526–12.874	0.083
后期白蛋白水平	3.237	1.053	9.592	25.995	3.313–206.38	0.002
早期肠内营养	3.204	1.270	9.263	23.837	3.392–210.78	0.055
早期通里攻下	0.013	0.003	10.126	1.008	1.004–1.018	0.001
外科手术干预	0.202	0.042	20.196	1.199	1.124–1.306	0.068
病程后期血糖水平	1.715	0.426	16.048	5.457	2.411–12.793	0.002
焦虑抑郁评分	1.032	0.384	6.892	2.784	1.312–6.083	0.008

SAP: 重症急性胰腺炎.

表 2 SAP后期胃瘫发生的危险因素多因素Logistic回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	*P*值
年龄	1.243	0.567	4.822	3.474	1.153–10.578	0.067
性别	5.378	1.284	8.632	75.463	6.546–88.463	0.004
体质量指数	0.197	0.022	7.452	1.622	2.283–14.293	0.082
后期白蛋白水平	−1.338	0.609	4.723	0.252	0.074–0.873	0.023
早期肠内营养	−2.103	0.687	8.833	8.023	2.013–31.732	0.032
早期通里攻下	−2.157	0.668	9.677	0.127	0.031–0.389	0.001
病程后期血糖水平	0.015	0.005	5.183	1.022	1.009–1.063	0.071
焦虑抑郁评分	0.152	0.059	6.863	1.183	1.051–1.337	0.007

SAP: 重症急性胰腺炎.

故证见脾胃热盛、实热结胸、肠结热实、肝胆实热等证[11]. 而GS恰属于“腹胀”、“痞满”、“肠结”等中医症候范畴[12], 故SAP后期GS病因皆为腑热瘀结、腑气不通之故. 而“腑以通为用”, 因此甘肃省人民医院普外临床中心主张早期通里攻下, 方选大承气汤化裁, 方中以生大黄为君通腑泄热, 抑制胰酶分泌, 保护肠黏膜, 清除肠内外毒素, 抑制炎性介质, 同时松弛Oddi括约肌, 早期降低腹内压延缓及减少腹腔间隔室综合征的发生; 以芒硝苦寒泻下通腑为臣药, 减少肠内菌群, 降低肠道菌群透壁性感染; 佐以枳实、厚朴行滞除满, 消除肠内积气, 缓解腹内压增大情况. 综上诸药合用, 峻下热结, 通腑泄热, 荡涤瘀热[13]. 国内相关研究[14]结果表明大承气汤通下攻里法可能通过抑制胰酶, 增加胃肠蠕动, 抑制肠源性内毒素吸收, 保护肠道屏障, 减少肠源性感染. 大承气汤还能够增加兔肠胃肠激素的分泌, 增加兔小肠的推进率, 可促进胃肠功能恢复增加胃肠蠕动, 明显缩短胃排空时间[15]. 因此, 早期运用通里攻下法治SAP能早期改善“腑气不通”证因, 促进胃肠蠕动及胃肠激素的分泌, 能够有效预防SAP后期GS的发生. 同时, 本研究发现SAP后期血清蛋白水平较高是GS发生的保护性因素. 在发生GS的24例患者, 其GS的治愈时间与血清白蛋白水平存在明显相关性, 这一相关性表现在: SAP患者白蛋白水平越高者, GS的治愈时间相比较于低白蛋白水平患者的治愈时间明显缩短. 而研究发现, 临床中亦有白蛋白水平正常者而发生GS的患者, 因此我们认为SAP后期血清蛋白水平较高是GS发生的保护性因素, 但不是决定因素.

总之, 女性、焦虑抑郁、SAP后期低蛋白血是SAP后期GS发生的危险因素, 因此我们建

议需对SAP患者, 尤其是女性病患早期进行心理干预指导. 在SAP患者需长期禁食水, 出现明显的负氮平衡及大量蛋白丢失、大量补液等因素而引起低蛋白血症时, 应当及时补充白蛋白, 提高血浆胶体渗透压, 预防由于胃壁组织水肿, 胃壁运动障碍诱发的GS[16]. 同时, 对于SAP患者, 给予早期肠内营养及早期通里攻下能有效的降低SAP恢复期期GS发生的风险.

4 参考文献

1 芦波, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎病因及发病机制研究进展. 中国实用外科杂志 2012; 32: 590-592
2 Chris E, Forsmark MD. Pancreatitis and its complications. New York: Humana Press, 2015: 231-237
3 王永强, 李强. 胃切除术后胃排空障碍危险因素的Meta分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 687-693
4 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535.
5 秦新裕, 刘凤林. 术后胃瘫的诊断与治疗. 中华消化杂志 2005; 25: 441-442
6 毛谅, 仇毓东. 急性胰腺炎分期的沿革. 国际外科学杂志 2012; 39: 657-659
7 Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872 [PMID: 20556831 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2867]
8 Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 446-451 [PMID: 24646880 DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.158]
9 宋学谦, 马家驰, 李一平, 郭庆金, 陈晓昌. 术后胃瘫综合症病人抑郁焦虑情绪测查及影响因素研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 538-540
10 刘其雨, 李立, 夏红天. 胰十二指肠切除术后胃排空延迟的危险因素. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 719-722
11 崔云峰, 屈振亮, 齐慧清, 陈海陇, 崔乃强. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年天津). 中国中西医结合杂志 2014; 20: 460-464
12 杨美富. 腹部手术后胃瘫的中西医结合治疗. 中国中西医结合外科杂志 2012; 18: 55-56
13 卢杰夫, 黎波, 彭卓嵛, 梁雪, 何慧, 陈国忠, 李桂贤. 早期空肠内营养联合中药肠内滴注对重症急性胰腺炎患者肠麻痹的改善作用. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1257-1262
14 薛艳艳, 马军宏. 大承气汤治疗功能性胃排空障碍研究进展. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 431-433
15 王学军, 曾宪涛, 韩斐, 尹玄, 倪绍洲, 肖敏. 大承气汤治疗急性重症胰腺炎效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2219-2859
16 林锡汉, 庄丹, 刘金炎, 庄俊锋, 袁炜嗣. 围手术期患者低蛋白血症与胃瘫相关性研究. 海南医学 2012; 23: 27-29

同行评价
本文探讨SAP恢复期GS发生的危险因素和保护措施, 有临床指导意义, 思路清晰, 设计合理.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3920

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3920-3924
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理

陈淑茜, 何 训, 吕世文, 雷 莹, 刘丽仙

背景资料
现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符.

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 金华市中心医院药剂科 浙江省金华市 321000

刘丽仙, 丽水市人民医院药学部 浙江省丽水市 323000

刘丽仙, 副主任药师, 主要从事心内科药学方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由陈淑茜与刘丽仙设计; 研究过程及数据分析由陈淑茜、何训、吕世文、雷莹及刘丽仙共同实施完成; 本论文写作由陈淑茜与刘丽仙共同完成.

通讯作者: 刘丽仙, 副主任药师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院药学部. lpluck_66@yeah.net
电话: 0578-2780086

收稿日期: 2016-06-17
修回日期: 2016-08-14
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Li-Xian Liu

Shu-Qian Chen, Xun He, Shi-Wen Lv, Ying Lei, Department of Pharmacy, Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang province, China

Li-Xian Liu, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang province, China

Correspondence to: Li-Xian Liu, Associate Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, 15 Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. lpluck_66@yeah.net

Received: 2016-06-17
Revised: 2016-08-14
Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-09-28

同行评议者
南极星, 教授, 延边大学药学院; 唐映梅, 副主任医师, 昆明医科大学第二附属医院消化内科

Abstract

AIM

To explore the clinical characteristics and management of amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia.

METHODS

Two hundred and seventy-eight elderly patients with cardiac arrhythmias treated with amiodarone at Central Hospital of Jinhua and Lishui People's Hospital from January 2013 to December 2015 were enrolled, including 183 male patients and 95 female patients. Their age ranged from 60 to 85 years, with a mean age of 71.52 years ± 7.19 years. Before the medication each patient underwent liver ultrasound and venous blood liver function tests, including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumin, globulin, and-glutamyltransferase, to exclude liver function abnormalities. The liver function of patients was monitored by liver function tests every 2 wk, and by liver ultrasound monthly during the process of medication.

RESULTS

Abnormal liver function was detected in 71 patients, including 48 males and 23 females. Within 2 wk after amiodarone medication, ALT increased from 15.08 U/L ± 1.17 U/L to 102.27 U/L ± 1.72 U/L, and AST increased from 19.83 U/L ± 1.17 U/L to 125.27 U/L ± 1.72 U/L. After 2 wk all other indicators rose more

than two times than those before medication. However, these indicators returned to normal after discontinuation of amiodarone for 1 mo. Liver ultrasound also showed that after discontinuation of amiodarone, ultrasonographic changes returned to normal spontaneously only in patients with abnormal liver function. In patients with liver cirrhosis, ultrasonographic changes were irreversible.

CONCLUSION

Amiodarone is a main cause of liver dysfunction, and clinical manifestations of amiodarone induced liver dysfunction show individual differences. After discontinuation of amiodarone, liver injury can recover spontaneously; however, in patients with liver cirrhosis, liver injury is irreversible.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Amiodarone; Drug induced liver injury; Arrhythmia

Chen SQ, He X, Lv SW, Lei Y, Liu LX. Amiodarone induced liver dysfunction in elderly patients with arrhythmia: Clinical characteristics and management. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3920-3924 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3920

摘要

目的

探索老年心律失常患者因长期服用胺碘酮所致肝功能异常的临床特征及其相关临床处理措施.

方法

选取金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者, 其中有183例男性患者, 95例女性患者, 年龄为60-85岁, 平均年龄为71.52岁±7.19岁. 在每位患者服药前均查肝脏彩超, 并采集静脉血化验肝功能情况, 包括谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、球蛋白、γ-谷氨酰胺转肽酶等确保排除了肝功能异常现象. 在患者服药过程中, 每2 wk检测患者上述各指标水平, 同时每月复查患者肝脏彩超.

结果

研究过程中, 发现肝功能异常患者共计71例, 其中男性48, 女性23例; 患者在服用胺碘酮之后的短期内即有转氨酶水平的变化, 与药前相比, 患者体内ALT的含量在2 wk内由15.08 U/L±1.17 U/L上升至102.27 U/L±1.72 U/L, AST的含量在2 wk内由19.83 U/L±1.17 U/L上升至125.27 U/L±1.72 U/L, 其他各指标服药2 wk后均较服药前升高2倍以上. 然而, 以上指标各指标均在停药1 mo后恢复至正常水平. 同时, 本研究也对患者服药前、服药中及停药后3个时间段的肝脏彩超变化情况进行了分析, 结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变; 但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显.

结论

胺碘酮的不良反应主要表现在引起患者肝功能明显异常, 且临床上个体表现有较大的差异, 而在停药后, 该异常现象可逐步自动恢复; 然而当肝脏损伤发展为肝硬化时, 停药后临床恢复情况欠佳.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胺碘酮; 药物相关性肝损伤; 心律失常

核心提要: 胺碘酮可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤, 本研究老年心律失常患者因长期服用胺碘酮碘含量超标临床特征, 尤其其相关肝功能损伤, 深入分析相关处理措施, 为临床治疗提供相关依据.

陈淑茜, 何训, 吕世文, 雷莹, 刘丽仙. 老年心律失常患者胺碘酮相关药物性肝损伤临床特点分析及相关处理. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3920-3924 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3920.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3920

0 引言

随着人们年龄的增加, 到老年后其心血管系统发生衰退, 容易引起心律失常的情况. 同时由于老年人的肝肾功能较青年时期有所减退, 导致老人对药物的适应性及承受力大大减弱, 因此在对老年人用药时应该更加注意药物可能产生的不良反应, 时刻检测可能出现的因药物不良反应而引起的其他症状[1]. 我国应用胺碘

研发前沿

胺碘酮中的碘含量较高, 使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常. 然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此, 胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见, 甚至有可能是致命的.

相关报道 胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物.

创新盘点 服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在无药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常. Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管疾病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素. 然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以大家应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状.

表 1　观察对象构成情况

	分组	*n*(%)
性别	男	183(65.8)
	女	95(34.2)
适应证	持续性房颤	139(50.0)
	阵发性房颤	85(30.6)
	短阵室性心动过速	29(10.4)
	频发室性早搏	25(9.0)

酮作为老年人抗心律失常药物, 自1976年起已经有近40年的临床经验. 而对于胺碘酮的认识, 与国外的医生认识过程基本一样. 我国医生在开始的10年, 由于对胺碘酮的认识不足, 对患者应用胺碘酮的剂量经常超过实际需要, 从而导致出现较多严重的不良反应, 使得胺碘酮的应用大幅下降[2,3]. 然后胺碘酮在之后的几年经过临床的再认识和再评估后, 重新认识到其对心律失常患者有较好的作用, 又重新受到重视. 经过一段时间的研究, 人们发现胺碘酮在治疗快速性心律失常时, 是一个广谱强效的药物, 当其他抗心律失常药物治疗无效时, 胺碘酮可作为一种有效的替代药物[4,5]. 但遗憾的是现今的中国医生中, 很少有人能够根据患者情况科学合理地应用胺碘酮, 仍然有不少医生由于经验不足或者其他各种原因而使得胺碘酮的用量与实际需要不相符. 我们知道由于胺碘酮中的碘含量较高, 使得胺碘酮的器官毒性易造成患者的甲状腺功能异常. 然而胺碘酮相关药物不良反应不仅限于此, 胺碘酮相关肝功能异常在临床中亦不少见, 甚至有可能是致命的. 本研究通过对金华市中心医院和丽水市人民医院2013-01/2015-12近3年时间所收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者进行研究, 对其临床特征和肝功能损伤及恢复情况等相关指标进行记录分析, 同时探讨了胺碘酮相关肝功能损伤的临床处理措施.

1 材料和方法

1.1 材料　本文选取的对象为金华市中心医院和丽水市人民医院近3年收治的278例服用胺碘酮的老年心律失常患者, 男性和女性患者分别为183例和95例, 年龄为60-85岁, 平均年龄71.52岁±7.19岁. 在每例患者服药前均行肝脏彩超, 并采集静脉血化验肝功能, 以确保去除肝功能异常的现象, 排除对本研究的干扰. 在

表 2　肝功能功能异常情况记录表 *n*(%)

分组	肝酶升高	肝硬化
有典型症状	10(82.1)	9(60)
无典型症状	46(17.9)	6(40)
合计	56(100)	15(100)

进行治疗前, 所有患者都经过详细的检查, 全面排除可能对研究结果有严重影响的情况. 在所选取的278例患者中, 服用胺碘酮的适应证分别为: 短阵室性心动过速29例、阵发性房颤85例、持续性房颤139例、频发室性早搏25例. 所选的所有患者均未同时服用其他抗心律失常药物, 均无胺碘酮用药史. 资料同时也登记了所有患者的性别、年龄等基本资料, 以及血常规、甲状腺功能、肾功能、合并基础心脏病等情况. 观察对象基本构成情况如表1所示.

1.2 方法　患者的服用方法如下: 在开始的第1周3次/d; 第2周2次/d; 以后1次/d; 服用量均是200 mg/次. 服药过程中一般每2 wk测定1次肝功能情况, 每月查肝脏彩超. 如果数据显示肝功能异常, 则随时抽血测定谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IDBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、γ-谷氨酰胺转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)等, 同时马上停止用药. 停药后对上面这些指标每月测定1次, 直到患者的肝功能恢复正常水平.

统计学处理 软件选择SPSS19.0, 所有数据都用mean±SD表示, 对于连续资料采用*t*检验, 配对资料采用配对*t*检验, 单因素分析采用χ^2检验, 采用多因素逻辑回归分析危险因素, 显著性水平选择$\alpha = 0.05$, 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

本组患者资料中, 有71个患者出现甲状腺功能异常, 其中48例为男性, 23例为女性. 年龄处于63-85阶段, 平均年龄为74.2岁±0.3岁. 从患者开始用药到检测出肝功能水平异常的最短时间为2 wk, 最长时间为2年, 平均时间为11.4 mo±9.2 mo. 在71例肝功能异常患者中有56例(78.9%)肝酶升高, 但是患者表现出典型的消化道症状及黄疸症状者有10例; 肝

表 3　胺碘酮相关药物性肝损伤血清肝功能相关指标变化情况

测试指标	ALT	AST	ALP	GGT
服药前	15.08±1.17	19.83±1.17	50.89±1.37	39.56±1.77
服药2 wk后	102.27±1.72	125.27±1.72	293.89±1.72	124.89±1.68
停药1 mo后	28.08±1.13	39.83±1.20	100.89±1.31	53.48±1.52
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶.

硬化者15例(21.1%), 其中出现肝区叩击痛阳性、腹水者9例(表2).

在未进行保肝药物治疗的情况下, 上述56例转氨酶升高患者中, 有36例(64.3%)患者在停药后逐渐恢复正常. ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等指标均恢复正常水平的平均时间为8.2 mo±3.4 mo. 其中AST平均恢复时间为5.6 mo±3.2 mo, ALT平均恢复时间为11.3 mo±6.2 mo. 根据检验结果, 两组数据间差异有统计学意义(P<0.001); 而有6例肝硬化患者未经药物治疗, 在停药后肝功能恢复情况较差, ALT、AST、TB、DBIL、IDBIL、ALB、GLB、GGT等均恢复正常的平均时间为1.8年±0.2年, 但由于所选择的样本该病例数较少, 做统计学检验没有实际意义.

Logistic回归分析的结果显示, 在所选取的4个影响因素中, 年龄增长及合并基础心脏病情况对患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常有显著的影响(P<0.001), 而其他因素如性别、血常规、甲状腺功能、肾功能等与患者是否发生胺碘酮导致的肝功能异常均无显著相关性. 年龄影响患者服用胺碘酮过程是否出现肝功能异常这一结论与我们的常识相符, 因为随着年龄的增加, 人们各脏器的功能均会有所减退, 从而导致老年人受药物不良反应影响的可能性更大. 同时我们对入选患者在出现肝功能异常、停药后及肝功能恢复正常后的3个时间段行肝脏彩超, 结果显示仅出现肝功能异常患者肝脏彩超服药前后未见明显异常改变; 但合并肝硬化患者肝脏彩超结果显示肝脏结果变化明显(表3).

3 讨论

胺碘酮对肝功能有影响早在40多年前Różycka-Kosmalska等[6]就已经发现了. 有研究发现, 胺碘酮有较高的含碘量, 而人体每日的碘摄入量仅需很少的部分, 根据患者胺碘酮的用药, 每日至少200 mg, 这可能会造成人体内碘的含量超标从而导致甲状腺及人体其他脏器损伤.

在本文的研究中, 278例服用胺碘酮的患者中, 出现肝功能异常的有71例(25.5%). 服药后仅2 wk就有患者出现转氨酶升高现象, 最晚出现转氨酶异常是在用药后2年, 该数据显示该药物对患者的影响有明显的个体差异性. 根据记录的数据分析得出, 老年患者在服用胺碘酮后有较大的概率发生肝功能异常, 其中以转氨酶一过性升高为主(78.9%). 当患者服用胺碘酮而出现肝功能异常后, 大部分患者在无药物治疗的情况下, 其转氨酶在半年左右的时间便可逐渐恢复正常. Logistic回归分析的结果显示, 年龄增长及基础心血管疾病史是服用胺碘酮后肝功能是否异常的独立危险因素. 然而由于老年人肝功能异常的症状隐匿, 误诊、漏诊的情况常见, 所以我们应更密切地关注老年患者服用胺碘酮时肝功能的症状.

由前面的分析我们知道, 胺碘酮中碘的含量是造成其临床相关不良反应的重要因素. 但人身体内大量缺碘会对人体造成严重的伤害, 所以食盐加碘计划从20世纪30年代起在全世界大多数国家和地区开始大力实行, 一直至今. 随着碘摄入量增加, 各种内分泌及消化系统疾病的发病率呈现升高的趋势[7,8]. 而患者服用含碘较高的胺碘酮后更是加剧了这种情况的发生, 因此, 在对患者服用胺碘酮时, 我们也应该询问患者的生活习惯, 如果其平时食用较多的加碘食盐, 则对该患者用药时应该多加注意, 以免造成患者肝功能异常等的症状.

胺碘酮在抗心律失常症状的应用很广[9]. 但是在实际用药时由于医生的水平或是其他的许多因素导致患者用药广泛存在不合理性. 比如在本研究中, 有近一半服用胺碘酮的患者

应用要点

本研究中, 近一半服用胺碘酮的患者为持续性房颤, 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式. 尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理. 对此医生们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮.

名词解释

胺碘酮属III类抗心律失常药: 具有轻度非竞争性的α及β肾上腺素受体阻滞剂. 且具轻度I及IV类抗心律失常药性质; 主要电生理效应: 延长各部心肌组织的动作电位及有效不应期, 有利于消除折返激动. 抑制心房及心肌传导纤维的快钠离子内流, 减慢传导速度. 减低窦房结自律性. 对静息膜电位及动作电位高度无影响.

同行评价
本文对于老年人临床服用胺碘酮预防药物性肝损伤有实际的指导意义.

为持续性房颤[10,11], 而对于此症状应采用以控制心室率为主的治疗方式. 尽管胺碘酮对其有一定的作用, 但是相较于其可能造成的不良反应, 采用胺碘酮治疗显然不合理. 对此我们可以采用不良反应较小的其他药物来加以治疗, 而不是一味地让患者服用胺碘酮. 上面的研究[12-14]发现胺碘酮造成的转氨酶升高等现象能够在停药后自动恢复正常, 同部分学者的研究相一致. 但是我们也不能忽略其对患者造成的伤害, 对于高龄患者, 尤其是适应证不很强烈时, 应尽量少用或者不用胺碘酮, 而考虑其他不良反应较小的药物, 以免造成严重的不良反应而得不偿失.

根据上面的研究我们知道胺碘酮引发临床不良反应的原因是该药物内含有许多碘, 而我国不同地区的人群其摄入碘的量是有所差异的, 比如广东等沿海地区由于海带等含碘高的食物较多, 从而导致该地区人群体内的碘含量可能较其他地区高. 所以胺碘酮的用药时还应该考虑患者平时的生活饮食习惯, 根据患者的实际情况科学合理的用药, 而不应该对所有患者一概而论, 统一配药.

4 参考文献

1 Fogoros RN, Anderson KP, Winkle RA, Swerdlow CD, Mason JW. Amiodarone: clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 1983; 68: 88-94 [PMID: 6851057 DOI: 10.1161/01.CIR.68.1.88]
2 Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, Huang DF, Chang SL, Chen SA, Jap TS, Lin LY. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 405-411 [PMID: 24515549 DOI: 10.1007/s11096-013-9910-9]
3 Egloff M, Philippe J. [Iodine excess induced thyroid dysfunction]. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 804-809 [PMID: 27276725]
4 Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Crit Care Med* 2013; 59: 833-835
5 Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J, Dohan O, Farkas I, Sajgó M, Takáts KI, Góth M, Kovács L, Kressinszky K, Hnilica P, Szilágyi G. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol* (Oxf) 1997; 47: 87-92 [PMID: 9302377 DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2271040.x]
6 Różycka-Kosmalska M, Michalak R, Kosmalski M, Ptaszyński P, Wranicz JK, Zieleniewski W, Cygankiewicz I. [Clinical procedure in amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 40: 46-52 [PMID: 26891437]
7 任志强. 72例胺碘酮治疗心律失常致甲状腺功能减退临床分析. 中国实用医药 2015; 10: 150-151
8 袁放, 吴天凤, 俞蔚, 俞晓映, 金行一. 胺碘酮片对老年患者甲状腺功能和形态的影响. 浙江医学 2010; 32: 854-855
9 胡文娟, 金辉, 王建, 袁芳, 邓筱华. 胺碘酮不良反应国内文献分析. 药物流行病学杂志 2012; 21: 627-630
10 尹海平. 胺碘酮治疗老年室性心律失常的临床疗效及安全性分析. 中国老年学杂志 2010; 30: 1422-14231
11 石云章. 胺碘酮治疗老年冠心病室性心律失常临床疗效观察. 吉林医学 2010; 31: 3717-3718
12 Preda C, Aprotosoaie AC, Petris A, Costache II. Amiodarone-induced thyroid dysfunction--clinical picture. Study on 215 cases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118: 359-363 [PMID: 25076700]
13 秦俭, 谢文桃. 胺碘酮致甲状腺功能低下18例临床报告. 贵州医学杂志 2011; 35: 76-79
14 刘晓艳, 李晓玉, 范斌, 楚卡琳, 张萍. 68例服胺碘酮的75岁以上老年心律失常患者甲功变化分析. 现代生物医学进展 2011; 11: 4273-4275

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3925

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3925-3929
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响

金 娅, 应 露, 施 丽

金娅, 应露, 施丽, 永康市妇幼保健院药剂科 浙江省永康市 321300

金娅, 主管药师,主要从事临床药学方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由金娅完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由金娅、应露及施丽完成; 本论文写作由金娅完成.

通讯作者: 金娅, 主管药师, 321300, 浙江省永康市城北东路509号, 永康市妇幼保健院药剂科.
jinyayoux6120@sina.com
电话: 0579-87165739

收稿日期: 2016-05-31
修回日期: 2016-08-02
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions

Ya Jin, Lou Ying, Li Shi

Ya Jin, Lou Ying, Li Shi, Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Care Hospital of Yongkang City, Yongkang 321300, Zhejiang Provice, China

Correspondence to: Ya Jin, Pharmacist-in-Charge, Department of Pharmacy, Yongkang City Maternal and Child Health Hospital,509 Chengbei East Road, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. jinyayoux6120@sina.com

Received: 2016-05-31
Revised: 2016-08-02
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

AIM

To evaluate the effect of probiotics combined with montmorillonite on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions in children with diarrhea, in order to provide reference for clinical treatment of this disease in children.

METHODS

One hundred and twenty-four children with diarrhea treated at our hospital from September 2014 to August 2015 were randomly divided into either an observation group or a control group. The control group received conventional treatments including cooling, rehydration, and correction of electrolyte balance, and the observation group patients were treated with montmorillonite powder combined with probiotics. Time to clinical remission, indicators of immune functions, and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.6% *vs* 79.1%, $P < 0.05$). Times to stool character recovery, fever remission, vomiting disappearance, abdominal pain relief, and fecal routine indicator recovery were significantly short in the observation than in the control group (2.1 d ± 1.0 d *vs* 4.7 d ± 2.0 d; 1.3 d ± 0.6 d *vs* 2.7 d ± 0.8 d; 1.2 d ± 0.4 d *vs* 2.5 d ± 0.9 d; 1.2 d ± 0.4 d *vs* 2.3 d ± 0.8 d, 2.5 d ± 1.0 d *vs* 4.5 d ± 1.3 d, $P < 0.05$). After treatment, immune

背景资料
小儿腹泻是儿童常见疾病之一, 具有季节性、周期性特点, 严重时引起患儿死亡, 临床治疗方法较多, 蒙脱石和双歧三联活菌片都是常见治疗药物, 分析二者联合对小儿腹泻治疗和免疫的影响对临床治疗有重要的现实意义.

同行评议者
施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

研发前沿
关于小儿腹泻的治疗论文较多, 蒙脱石和双歧三联活菌片的治疗效果很多研究都有说明, 关于对小儿腹泻患者免疫功能的研究较少, 本文重点分析二者联合使用对小儿腹泻临床症状和免疫的影响.

function indexes were improved in both groups ($P < 0.05$), and IgA, IgG, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were significantly higher in the observation group than in the control group (1.76 g/L ± 0.39 g/L *vs* 1.31 g/L ± 0.52 g/L; 15.72 g/L ± 0.63 g/L *vs* 10.95 g/L ± 0.64 g/L, 1.73 ± 0.25 *vs* 1.38 ± 0.25, $P < 0.05$). There were no significant adverse reactions observed in the treatment.

CONCLUSION
Montmorillonite powder combined with probiotics in the treatment of diarrhea in children can improve the therapeutic effect, shorten the time to disappearance of clinical symptoms, and improve immune function.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea in children; Montmorillonite; Probiotics; Clinical symptoms; Immune function

Jin Y, Ying L, Shi L. Probiotics combined with montmorillonite for treatment of diarrhea in children: Effect on clinical symptoms, immune function, and adverse reactions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3925-3929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3925.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3925

摘要

目的
分析小儿腹泻患儿采用蒙脱石联合双歧三联活菌片治疗效果, 并分析免疫指标变化, 为临床治疗提高参考.

方法
选取浙江永康市妇幼保健院在2014-09/2015-08收治小儿腹泻患者124例为研究对象, 随机分为观察组和对照组各62例, 对照组患儿给予降温、补液、纠正电解质平衡等常规治疗, 观察组患儿在此治疗基础上, 采用蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗, 两组患儿均治疗2疗程, 观察两组患儿治疗效果, 记录两组患儿临床症状缓解时间, 并比较治疗前后免疫功能指标变化.

结果
观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% *vs* 79.1%, $P<0.05$). 观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解及粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组(2.1 d±1.0 d *vs* 4.7 d±2.0 d; 1.3 d±0.6 d *vs* 2.7 d±0.8 d; 1.2 d±0.4 d *vs* 2.5 d±0.9 d; 1.2 d±0.4 d *vs* 2.3 d±0.8 d; 2.5 d±1.0 d *vs* 4.5 d±1.3 d, $P<0.05$). 经过治疗, 两组患儿免疫功能各指标均得到改善($P<0.05$), 治疗后观察组IgA、IgG及$CD4^+/CD8^+$均显著高于对照组(1.76 g/L±0.39 g/L *vs* 1.31 g/L±0.52 g/L; 15.72 g/L±0.63 g/L *vs* 10.95 g/L±0.64 g/L; 1.73±0.25 *vs* 1.38±0.25, $P<0.05$). 在治疗中均未出现明显不良反应.

结论
蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻能够提高治疗效果, 缩短临床症状改善时间, 并能够改善患儿免疫功能, 具有使用价值.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 小儿腹泻; 蒙脱石散; 双歧三联活菌片; 临床症状; 免疫功能

核心提要: 小儿腹泻患者采用蒙脱石联合双歧三联活菌片治疗, 能够提高治疗效果, 快速改善患者临床表现, 同时能够改善患者机体免疫功能, 对临床治疗有重要价值.

金娅, 应露, 施丽. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散对腹泻患儿临床症状、免疫指标及不良反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3925-3929 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3925.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3925

0 引言

小儿腹泻是临床常见儿科疾病之一, 一般认为是多因素引起, 与病原菌感染、免疫功能低下、菌群生长异常等有关, 存在季节性、突发性以及周期性特点[1], 临床以大便性状改变和次数增多等为主要表现, 多数伴儿出现呕吐症状, 短时间内引起小儿脱水、电解质紊乱等[2], 严重影响患儿生长发育, 严重时威胁到患儿生命安全. 常规治疗效果不佳, 近几年临床开始采用微生态制剂、肠道黏膜保护剂等治疗, 取得一定的效果[3], 但是关于联合使用效果研究较少. 为分析蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗效果, 以浙江永康市妇幼保健院腹泻患儿为研究对象.

1 材料和方法

1.1 材料 研究获得医院伦理委员会批准, 患儿

表 1 两组患儿临床效果比较 [n = 62, n(%)]

效果	观察组	对照组	χ^2值	P值
治愈	36(58.1)	23(32.3)	5.464	<0.05
有效	22(35.5)	26(46.8)	0.543	>0.05
无效	4(6.4)	13(20.9)	5.521	<0.05
总有效率(%)	93.6	79.1	5.521	<0.05

相关报道 小儿腹泻是临床儿童常见疾病之一, 当前在治疗中多采取肠道微生态制剂和胃肠黏膜保护剂等治疗, 蒙脱石和双歧三联活菌片是常见治疗药物.

家属均自愿参与研究, 并签署知情同意书. 选取浙江永康市妇幼保健院在2014-09/2015-08收治小儿腹泻患者124例为研究对象, 男65例, 女59例, 年龄3 mo-3岁, 病程1-5 d. 纳入标准: 符合实用儿科学小儿腹泻诊断标准, 粪便常规检查白细胞<3个/HP, 细菌培养检查阴性. 排除标准: 药物过敏、严重心、肾、肝功能不全、先天性心脏病、恶性肿瘤、严重传染病患者. 随机分为观察组和对照组各62例, 观察组男32例, 女30例, 年龄3 mo-3岁, 平均为1.6岁±0.7岁, 病程为2.5 d±0.3 d, 腹泻次数为6.0次/d±2.3次/d, 对照组男33例, 女29例, 年龄3 mo-3岁, 平均为1.5岁±0.6岁, 病程为2.7 d±0.4 d, 腹泻次数6.3次/d±2.8次/d, 两组患儿临床资料具有可比性(P>0.05). 蒙脱石散(天津博福益普生制药有限公司, 批号H11904); 双歧三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司, 20140326).

1.2 方法 对照组患儿给予降温、补液、纠正电解质平衡等常规治疗, 同时给予蒙脱石散治疗, 根据患儿具体年龄给予治疗, 1岁以下儿童3.0 g/d, 1岁儿童3.0-6.0 g/d, 分为3次口服治疗. 观察组患儿在此治疗基础上, 采用蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗, 蒙脱石散用药剂量与对照组相同, 双歧三联活菌片根据患儿年龄决定剂量, 0.5岁以下儿童, 每日3片分3次口服, 0.5岁以上患儿, 每日6片, 分3次口服治疗, 3 d为1个疗程.

1.3 观察指标 两组患儿均治疗2疗程, 观察两组患儿治疗效果. 临床疗效判断: (1)患儿临床症状挖暖消失, 大便次数恢复正常, 大便性状恢复正常为治愈; (2)患儿临床症状得到好转, 大便次数以及行政等基本改善为有效; (3)患儿临床症状无明显变化或者病情恶化为无效. 记录两组患儿临床症状缓解时间, 并比较治疗前后免疫功能指标变化, 包括免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、$CD4^+$/$CD8^+$, IgA和IgG指标采用免疫单扩散法检测, $CD4^+$和$CD8^+$采用免疫荧光法检测, 并计算比值.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件, 患儿临床症状缓解时间和免疫功能各指标变化采用mean±SD表示, 符合正态分布采用t检验, 治疗效果采用χ^2检验, 组间、组内比较以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗效果分析 观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% *vs* 79.1%, P<0.05)(表1).

2.2 临床症状恢复时间比较 观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解、粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 治疗前后两组患儿免疫功能变化比较 经过治疗, 两组患儿免疫功能各指标均得到改善(P<0.05), 治疗后观察组IgA、IgG、$CD4^+$/$CD8^+$指标均显著高于对照组(P<0.05)(表3). 两组患儿在治疗中均未出现明显不良反应.

3 讨论

小儿腹泻是临床婴幼儿常见急性病之一, 多出现在3岁以下儿童, 发病率较高, 仅次于急性呼吸道感染疾病, 一般认为与患儿免疫功能低下、消化系统发育不成熟、感染等有关[4]. 小儿腹泻引起小肠上皮下拨损害, 进一步破坏正常吸收功能, 另外还会引起肠道条件致病菌繁殖, 加重病情, 研究采用何种治疗药物提高治疗效果有重要现实意义.

在本组研究中主要分析蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻效果, 蒙脱石散是当前治疗腹泻常采用的肠道黏膜保护剂的一种, 主要成分为双八面体蒙脱石微粉, 具有层纹状结构, 电荷分布呈现非对称性, 不少研究指出蒙脱石散在治疗小儿腹泻中有明显的治疗效果[5,6]. 在本组研究中对照组患儿在常规治疗基础上, 采用蒙脱石散治疗, 效果明显, 与

创新盘点 本研究从小儿腹泻患儿临床免疫功能指标入手, 分析蒙脱石联合双歧三联活菌片对症状以及免疫功能的影响, 分析治疗效果产生原因, 能够为临床治疗判断提供更好的依据.

应用要点
本研究对实际应用具有较好的指导意义，能够为小儿腹泻临床治疗提供良好的治疗方法.

表 2　两组患儿临床症状恢复时间比较 (n = 62, mean ± SD, d)

指标	观察组	对照组	t值	P值
大便性状恢复正常	2.1 ± 1.0	4.7 ± 2.0	9.155	<0.05
退热时间	1.3 ± 0.6	2.7 ± 0.8	11.023	<0.05
呕吐症状消失	1.2 ± 0.4	2.5 ± 0.9	10.393	<0.05
腹痛缓解时间	1.2 ± 0.4	2.3 ± 0.8	9.683	<0.05
粪便常规恢复正常时间	2.5 ± 1.0	4.5 ± 1.3	9.601	<0.05

表 3　治疗前后两组患儿免疫功能变化比较 (n = 62, mean ± SD)

指标	观察组	对照组	t值	P值
IgA(g/L)				
治疗前	0.90 ± 0.41	0.90 ± 0.36	0.000	>0.05
治疗后	1.76 ± 0.39	1.31 ± 0.52	5.451	<0.t5
t值	11.967	5.104		
P值	<0.05	<0.05		
IgG(g/L)				
治疗前	8.52 ± 0.42	8.42 ± 0.36	1.423	>0.05
治疗后	15.72 ± 0.63	10.95 ± 0.64	41.822	<0.05
t值	74.875	27.129		
P值	<0.05	<0.05		
$CD4^+/CD8^+$				
治疗前	0.93 ± 0.12	0.91 ± 0.18	0.728	>0.05
治疗后	1.73 ± 0.25	1.38 ± 0.25	7.794	<0.05
t值	22.715	12.013		
P值	<0.05	<0.05		

IgA: 免疫球蛋白A; IgG: 免疫球蛋白G.

以往研究报道结果相一致[7]. 蒙脱石散能够抑制消化系内病菌、细菌繁殖, 覆盖在肠道黏膜上, 并能够结合黏液糖蛋白发挥治疗效果, 而且蒙脱石散进入到血液系统后, 能够排出消化系[8], 不会对患儿吸收功能有影响. 双歧三联活菌片是肠道微生态制剂的一种, 含有嗜热链球菌、双歧杆菌等[9], 对维持机体正常肠道菌群有重要价值, 能够抑制有害病原, 同时能够与黏膜上皮结合达到保护效果, 增强肠道屏障功能, 也有研究发现双歧三联活菌片能够促进维生素、微量元素的吸收[10,11]. 从研究结果中可以看出观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组(93.6% *vs* 79.1%, P<0.05). 观察组患儿大便性状、退热、呕吐消失、腹痛缓解及粪便常规恢复正常时间均显著短于对照组(2.1 d±1.0 d *vs* 4.7 d±2.0 d; 1.3 d±0.6 d *vs* 2.7 d±0.8 d; 1.2 d±0.4 d *vs* 2.5 d±0.9 d; 1.2 d±0.4 d *vs* 2.3 d±0.8 d; 2.5 d±1.0 d *vs* 4.5 d±1.3 d, P<0.05). 研究结果显示二者联合能够提高治疗效果, 保护肠道黏膜, 促进正常菌群的生长, 而且能够发挥协同作用, 更加快速缓解患儿临床症状, 并且在治疗中无明显不良反应.

在以往研究中, 很多学者认为小儿腹泻与自身免疫功能紊乱有很大联系, 评价细胞免疫功能中[12], $CD4^+/CD8^+$比值是重要参考治疗, 比值下降, 提示机体免疫功能紊乱, 很多研究发现小儿腹泻患儿$CD4^+/CD8^+$显著降低. 免疫功能紊乱时, B淋巴细胞受到抑制, 免疫球蛋白表达下降, 引起体液免疫失调. 因此很多学者认为在治疗小儿腹泻中, 需要注意提高患儿自身免疫功能[13]. 蒙脱石散在治疗中已经发现能够改善患儿SIgA水平, 提高免疫功能. 双歧三联活菌片能够机会淋巴组织, 提高细胞以及体液免疫. 当前有关蒙脱石散联合双歧三联活菌片免疫效果研究不多, 在本组研究中可以看出经过治疗, 两组患儿免疫功能各指标均得到改

名词解释
小儿腹泻: 小儿多病因、多因素引起的以腹泻为主要表现的一系列疾病, 主要特点为大便性状、次数变化, 部分患儿伴随发热、呕吐、腹痛等症状, 是2岁以下儿童常见病之一.

善(P<0.05), 治疗后观察组IgA、IgG及$CD4^+$/$CD8^+$均显著高于对照组(1.76 g/L±0.39 g/L *vs* 1.31 g/L±0.52 g/L; 15.72 g/L±0.63 g/L *vs* 10.95 g/L±0.64 g/L; 1.73±0.25 *vs* 1.38±0.25, P<0.05). 说明与单纯蒙脱石散治疗相比, 患儿免疫功能改善情况更加明显, 提示蒙脱石散联合双歧三联活菌片能够提高患儿免疫功能, 进而提高治疗效果.

总之, 蒙脱石散联合双歧三联活菌片治疗小儿腹泻能够提高治疗效果, 缩短临床症状改善时间, 并能够改善患儿免疫功能, 具有使用价值.

4 参考文献

1 冯婉萍, 陈召金, 邱瑞清. 双岐三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻临床疗效观察. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 310-311
2 卢建华, 刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 125-127
3 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1773-1777
4 彭听欣, 舒兰, 陶洪, 曹蓉, 谭周进. 七味白术散加减治疗小儿腹泻的临床应用进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1345-1350
5 程海英, 汪祝萍, 尹燕丹, 陈瑾. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及安全性评价. 中国妇幼保健 2014; 29: 2618-2620
6 于明丽. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响研究. 中国继续医学教育 2015; 7: 140-142
7 罗丽娟, 万盛华, 许增华, 万宏, 刘岚, 段亚群, 吴蔚. 儿泻停颗粒联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿急性腹泻的疗效. 南昌大学学报(医学版) 2015; 55: 83-84
8 艾孜提艾力•伊敏. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的疗效评价. 临床医药文献电子杂志 2015; 2: 625-625
9 梁启慧, 秦微, 王敏雅, 曾双志, 郭利美, 冯远征. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床疗效对比分析. 中国医药科学 2016; 4: 72-74
10 曹美琴. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻的临床观察. 临床和实验医学杂志 2010; 9: 1800-1801
11 王冬, 李平. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗乙型肝炎后肝硬化腹泻的疗效观察. 中国药物与临床 2013; 13: 1062-1063
12 吴晓祥. 蒙脱石散联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌片治疗小儿急性腹泻的临床分析. 中国继续医学教育 2014; 6: 140-141
13 赵炜, 丁明辉, 田文鹏. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片与磷酸铝凝胶联用治疗婴幼儿腹泻疗效观察. 中国医师进修杂志 2013; 36: 51-52

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本文稿总体评价较好, 撰写内容针对儿童常见疾病有一定临床意义, 其中针对免疫指标观察有新意, 也符合伦理学要求.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i27.3930

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): 3930-3932
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影

背景资料
原发性十二指肠球部息肉样腺癌起病隐匿, 恶性程度高, 易被误诊, 重视十二指肠球部病变的少见病因, 可避免误诊, 减少患者痛苦, 提高生存率.

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影, 东南大学医学院附属盐城医院消化内科 江苏省盐城市 224001

唐光华, 副主任医师, 主要从事内镜下治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题由蒋丹斌设计; 唐光华、傅长来及单际平完成内镜操作、收集病例资料及查阅文献; 图片处理由唐光华与郑影影完成; 本文写作由唐光华、朱建清及蒋丹斌完成.

通讯作者: 蒋丹斌, 主任医师, 224001, 江苏省盐城市剧场路75号, 东南大学医学院附属盐城医院消化内科.
drjdb@126.com
电话: 0515-81606062

收稿日期: 2016-07-20
修回日期: 2016-08-03
接受日期: 2016-08-17
在线出版日期: 2016-09-28

Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report

Guang-Hua Tang, Chang-Lai Fu, Ji-Pin Shan, Dan-Bin Jiang, Jian-Qin Zhu, Ying-Ying Zheng

Guang-Hua Tang, Chang-Lai Fu, Ji-Pin Shan, Dan-Bin Jiang, Jian-Qin Zhu, Ying-Ying Zheng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yancheng Hospital of Southeast University Medical College, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Dan-Bin Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Yancheng Hospital of Southeast University Medical College, 75 Theater Road, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China. drjdb@126.com

Received: 2016-07-20
Revised: 2016-08-03
Accepted: 2016-08-17
Published online: 2016-09-28

同行评议者
高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

Abstract

Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb may appear insidiously. It has no special symptoms or signs in the early stage and is easy to be misdiagnosed. Since some clinicians believe that most of lesions in the duodenal bulb are benign, endoscopic biopsy and pathological diagnosis were rarely performed; however, this may lead to misdiagnosis. Clinicians should raise their awareness of the rare etiology of lesions in the duodenal bulb.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenal bulb; Adenocarcinoma; Diagnosis

Tang GH, Fu CL, Shan JP, Jiang DB, Zhu JQ, Zheng YY. Primary polypoid adenocarcinoma of the duodenal bulb: A case report. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(27): 3930-3932 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3930.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3930

摘要

原发性十二指肠球部息肉样腺癌起病隐匿, 早期无特异性症状和体征, 易被误诊为其他疾病. 部分临床医师认为, 十二指肠球部病变多为良性, 很少进行活检和病理检查, 但这可能导致误诊. 临床医师在诊治过程中要拓宽思路, 不能忽视十二指肠球部病变的少见病因.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠球部; 腺癌; 诊断

核心提要: 本文介绍了1例原发性十二指肠球部息肉样腺癌的诊治体会, 分析了该疾病易被漏

诊的原因, 并指出有上腹部不适、恶心、呕吐等症状的患者应及时进行胃镜检查, 不能忽视十二指肠球部病变的少见病因.

唐光华, 傅长来, 单际平, 蒋丹斌, 朱建清, 郑影影. 原发性十二指肠球部息肉样腺癌1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3930-3932 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3930.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3930

0 引言

原发性十二指肠球部息肉样腺癌是极为罕见的, 起病隐匿, 恶性程度高. 部分临床医师很少进行十二指肠球部病变的活检和病理检查, 这可能导致误诊. 本文介绍了1例原发性十二指肠球部息肉样腺癌的诊治经过, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 77岁. 因“反复上腹部隐痛1 mo”就诊. 近1 mo患者反复出现上腹部隐痛不适, 阵发性, 不放射, 伴乏力、纳差, 腹痛与进食无明显关系. 既往有“慢性胃炎、糖尿病、高血压病、脑梗死”病史. 否认重大外伤、手术史, 否认药物、食物过敏史. 否认家族病等疾病史. 体格检查: 生命体征稳定, 皮肤及巩膜无黄染, 全身浅表淋巴结无肿大, 心肺听诊无异常, 腹软, 无压痛, 无反跳痛, 全腹未扪及包块, 移动性浊音阴性. 全腹部CT: 肝脏、肾脏囊肿. CEA、CA19-9、AFP均阴性. 胃镜检查: 食管、贲门、胃底、胃体、胃角、胃窦黏膜光滑, 无糜烂溃疡及肿物; 十二指肠球部小弯侧见1个巨大的息肉样肿瘤, 表面污秽, 凹凸不平, 上覆黄白苔和陈旧性血痂; 在其周边取活检3块送检, 质脆、硬, 触之易出血(图1A). 活检病理诊断: 部分腺体中-重度异型增生, 灶区见黏液湖样结构. 微探头超声内镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层(图1B). 转外科实施腹腔镜下胃远端大部切除+胃空肠吻合术. 术后病理: 十二指肠球部腺癌, 部分为黏液腺癌, 侵及黏膜下层(图1C), 免疫“组织化学”示: Her2+, P21+, EGFR-, P27-,P53-, 上下切缘及小弯淋巴结未见癌组织.

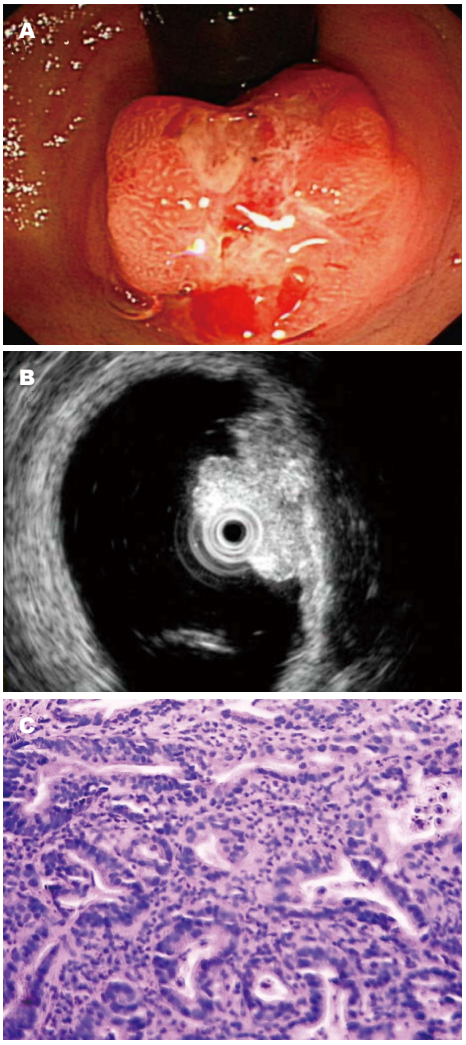


图 1 十二指肠球部息肉样腺癌内镜下所见及病理检查. A: 胃镜检查发现十二指肠球部息肉样肿瘤; B: 超声内镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层; C: 术后病理图像, 提示十二指肠球部腺癌, 部分为黏液腺癌(×100).

2 讨论

原发性十二指肠球部息肉样腺癌非常罕见. 据报道[1], 小肠腺癌约占所有胃肠道恶性肿瘤的1%, 十二指肠球部腺癌约占所有小肠腺癌的一半. 胃镜检查是十二指肠球部腺癌最主要诊断的方法. 部分临床医师认为, 十二指肠球部疾病多为良性病变, 且十二指肠球部管壁较薄、血供丰富, 活检易导致出血和穿孔, 因此, 很少进行活检和病理检查, 但这可能导致误诊[2,3].

十二指肠球部腺癌起病隐匿, 多数患者早期无特异性症状和体征, 易被误诊为其他疾病, 如慢性胃炎, 消化性溃疡, 慢性胆囊炎等. 如果十二指肠球部腺癌堵塞狭窄的幽门形成梗阻, 可能造成患者出现腹痛、腹胀, 甚至恶心、呕吐等胃肠道梗阻症状. 本文所介绍的十二指肠球部息肉样肿瘤患者没有发生恶心、呕吐等症状, 考虑可能与肿瘤尚处于早期, 体积不足以堵塞幽门有关.

研发前沿
原发性十二指肠球部息肉样腺癌非常罕见, 部分临床医师很少进行球部病变的活检和病理检查, 这可能导致误诊, 因此临床医师需要重视十二指肠球部病变的少见病因.

应用要点
本病起病隐匿, 恶性程度高, 易被误诊, 因此消化科医师如遇到类似病例要拓宽思路, 提高警惕, 及时诊断治疗.

名词解释

内镜黏膜下剥离术: 指在内镜下, 使用高频电刀与专用器械, 将胃肠道病灶(包括胃肠道早期肿瘤)与其下方正常的黏膜下层逐步剥离, 将病灶完整切除的手术方法.

同行评价

本文详细报道了原发性十二指肠球部息肉样腺癌患者的诊治经过与结果, 有一定的可读性和可参考价值.

十二指肠球部腺癌的治疗方法包括远端胃大部切除术, 内镜黏膜下剥离术等. 手术方法的选择取决于肿瘤浸润的深度. 近年来内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)技术发展迅速, 大量临床报告表明, 通过内镜行ESD手术能实现较大病变的一次性大块剥离, 剥离的病变能提供完整的病理诊断资料, 病变局部的复发率也较低[4,5]. 在本文所介绍的病例中, 因为肿瘤位十二指肠球部, ESD手术操作空间狭小, 操作难度较大, 微探头超声内镜检查提示肿瘤似侵及黏膜下层, 发生淋巴结转移的风险较高, 所以, 未选择ESD手术, 最终进行了腹腔镜下胃远端大部切除+胃空肠吻合术. 该病例术后病理发现十二指肠球部癌侵及黏膜下层, 浸润的深度与术前微探头超声内镜检查提示的一致. 这提示我们, 术前微探头超声内镜检查有助于判断肿瘤可能的浸润深度, 可指导选择合适的手术方式.

胃镜及病理检查是确诊原发性十二指肠球部腺癌的可靠依据. 有上腹部不适、恶心、呕吐等症状的患者应该及时进行胃镜检查, 重视十二指肠球部病变的少见病因, 这对早期诊断、早期治疗, 提高生存率具有重要意义.

3 参考文献

1 Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? *Am Surg* 2014; 80: 956-959 [PMID: 25264638]

2 Liu Y, Shen Z, Yu C, Li Y. Uncurable duodenal bulb ulcer-may be duodenal bulb cancer. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 Suppl 1: 297-298 [PMID: 25910349 DOI: 10.5152/tjg.2014.4027]

3 黄修海, 刘庚勋, 李介秋. 内镜诊断原发性十二指肠球部腺癌1例. 临床与病理杂志 2014; 34: 222-224

4 Rösch T, Sarbia M, Schumacher B, Deinert K, Frimberger E, Toermer T, Stolte M, Neuhaus H. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series. *Endoscopy* 2004; 36: 788-801 [PMID: 15326574 DOI: 10.1055/s-2004-825838]

5 Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 866-867 [PMID: 16301027 DOI: 10.1016/j.gie.2005.07.055]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 修回稿信件 来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、职称、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年9月28日; 24(27): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

蔡建春 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈大伟 主任医师
上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院普外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

陈平 教授
江苏省苏北人民医院外科

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

杜国盛 主任医师
解放军第309医院肝胆外科

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

韩安家 教授
中山大学附属第一医院病理科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

江学良 教授
济南军区总医院消化科

康春博 副主任医师
航天中心医院

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

刘尚国 副教授
新乡医学院第一附属医院胸外二科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

马燕兰 主任护师
解放军总医院

马赟 副教授
首都医科大学中医学

志谢

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

饶圣祥 副主任医师
复旦大学附属中山医院放射科

任粉玉 教授
吉林省延边大学附属医院消化内科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

谭周进 教授
湖南中医药大学

王莉 主任医师
海南省农垦总医院病理科

王蒙 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院

王永兵 主任医师
上海市浦东新区人民医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

许庆文 主任医师
广东医学院附属医院普通外科

杨秋蒙 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

张进祥 主任医师
华中科技大学同济医学院附属协和医院

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科

朱世凯 副主任医师
四川省人民医院器官移植中心



Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.