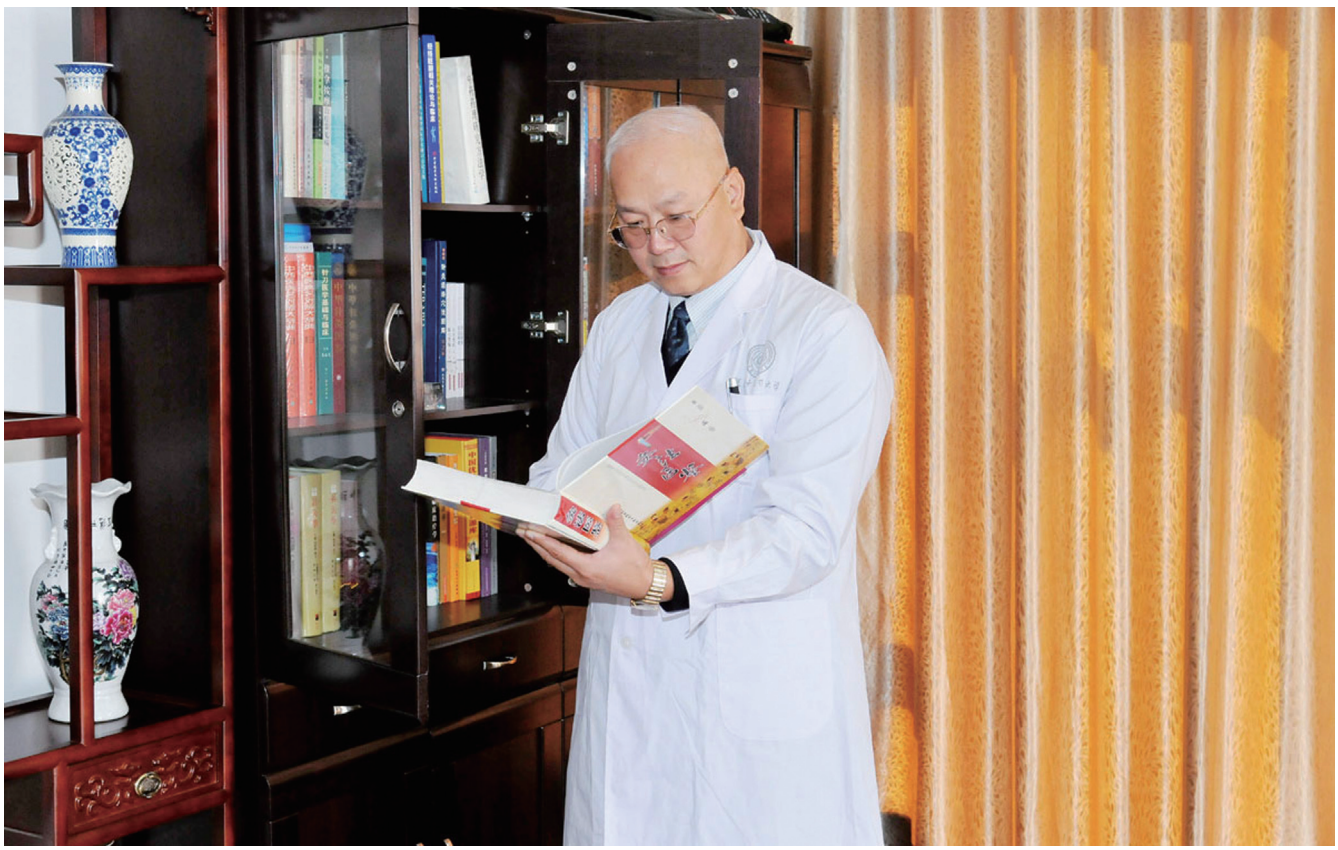
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 10 月 8 日　第 24 卷　第 28 期　(Volume 24 Number 28)



28/2016

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

ISSN 1009-3079
28>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一六年十月八日
第二十四卷
第二十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年10月8日 第24卷 第28期 (总第540期)

述评

3933 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳

3940 肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像评价肝功能的研究进展

饶圣祥, 曾蒙苏

3946 IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展

石振东

3953 结直肠癌干细胞的研究进展

彭珊, 胡国清

3963 E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用

侯斐, 刘瑞霞, 阴赪宏

基础研究

3970 MiRNA-138-5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新

文献综述

3978 妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理

管丽芳, 胡博文, 孙琳, 廉方, 刘同亭

研究快报

3985 *DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘勇

临床经验

3991 内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰

3998 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例

雷汶璐, 张连峰

4004 血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值

彭雪莲, 田继云, 曹勤

4008 比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响

叶鑫, 周伊燕, 姜秋

4013 AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值

王喜莹, 陈香宇

4019 口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎性细胞因子变化

田海贞, 喻德林

病例报告

4024 先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

3952 《世界华人消化杂志》栏目设置
3977 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3984 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3997 《世界华人消化杂志》正文要求
4003 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4007 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4023 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4028 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王富春, 教授, 博士生导师, 130117, 吉林省长春市净月开发区博硕路1035号, 长春中医药大学. 现任长春中医药大学学科建设办公室主任, 长白山学者特聘教授, 全国优秀教师, 中国针灸学会穴位贴敷产学研创新联盟理事长、中国针灸学会穴位敷贴专业委员会会长. 曾发表学术论文230余篇, 主编出版学术著作160部, 获中华中医药学会科学技术奖一等奖1项、二等奖1项, 国家中医药科技进步三等奖1项等省部级奖项20余项. 主持国家973项目计划课题3项, 国家自然科学基金项目及省部科研项目十余项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-10-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 28 October 8, 2016

EDITORIAL

3933 Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis

Li GY, Wang YJ, Zhao TJ, Peng Y

3940 Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

Rao SX, Zeng MS

3946 Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatits

Shi ZD

3953 Colorectal cancer stem cells

Peng S, Hu GQ

3963 Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases

Hou F, Liu RX, Yin CH

BASIC RESEARCH

3970 MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells

Wang J, Yu C, Zhou XF, Jiang JX

REVIEW

3978 Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy

Guan LF, Hu BW, Sun L, Lian F, Liu TT

RAPID COMMUNICATION

3985 Construction of a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter

Wang JM, Zhou TJ, Zhang XX, Lu MJ, Liu Y

CLINICAL PRACTICE

3991 Efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer

Li ZY, Gu JF, Ding W, Xi SJ, Yue HY, Xiong WM, Li MF

3998 Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases

Lei WL, Zhang LF

4004 Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis

Peng XL, Tian JY, Cao Q

4008 Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse

Ye X, Zhou YY, Jiang Q

4013 Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding

Wang XY, Chen XY

4019 Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral Bifidobacterium quadruple chip

Tian HZ, Yu DL

CASE REPORT

4024 Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature

Yuan XY, Huang YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 28 October 8, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Fu-Chun Wang, Professor, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 1035 Boshuo Road, Jingyue Development District, Changchun 130117, Jilin Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3933

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3933-3939
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭 岳

黎桂玉, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530200

王玉珏, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530023

赵铁建, 彭岳, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530200

赵铁建, 教授, 主要从事中医药、民族药对肝纤维化的逆转机制及应用与实验动物模型的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460628, 81403189; 广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. JGY2014082; 广西中医药大学研究生教育创新计划资助项目, No. YJS201643.

作者贡献分布: 本文由黎桂玉综述及论文写作; 赵铁建、彭岳及王玉珏收集、整理文献并论文审校.

通讯作者: 赵铁建, 教授, 530200, 广西壮族自治区五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院生理学教研室.
ztj-nanning@163.com
电话: 0771-2214279

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis

Gui-Yu Li, Yu-Jue Wang, Tie-Jian Zhao, Yue Peng

Gui-Yu Li, Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yu-Jue Wang, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Tie-Jian Zhao, Yue Peng, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460628 and 81403189; Innovation Project of Guangxi Graduate Education, No. JGY2014082; Innovation Project of Graduate Education of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, No. YJS201643.

Correspondence to: Tie-Jian Zhao, Professor, Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. ztj-nanning@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Liver fibrosis is the pathological preprocess of liver cirrhosis or liver cancer progressing from chronic liver disease. Hepatic sinusoidal endothelial cells (HSECs) are involved in the formation and development of liver fibrosis through multiple signaling pathways. In this paper, we summarize and elaborate these signaling pathways including Rho-GTPase, CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4, VEGFR-2/p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK), MAPK, and TLRs. Based on these signaling pathways, we put forward new ideas for the prevention and treatment of liver fibrosis.

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

Key Words: Hepatic sinusoidal endothelial cells; Signaling pathway; Liver fibrosis

Li GY, Wang YJ, Zhao TJ, Peng Y. Signaling pathways related to role of hepatic sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28):

背景资料
肝窦内皮细胞是构成肝窦最主要的细胞, 其特有的窗孔结构, 使物质能从血液进入肝实质并在两者间自由交换. 肝窦内皮细胞与其他内皮细胞不同, 他没有基底膜结构, 这些独特的结构使得其在肝纤维化形成发展中发挥重要作用.

同行评议者
陈良, 主任医师, 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

研发前沿
关于肝细胞对肝纤维化形成的作用机制, 以往研究都集中于肝星状细胞, 对肝窦内皮细胞研究较少, 近年来随着肝窦内皮细胞结构及功能不断的明晰, 对肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成过程方面的研究日渐增多.

3933-3939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3933

摘要
肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化或肝癌的前期病理过程, 他的形成与肝脏长期遭受各种肝毒性刺激密不可分. 肝窦内皮细胞对肝纤维化形成起到重要作用, 该细胞具有窗孔结构, 能调控物质在血液和肝实质之间的交换. 肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)通过多种信号传导通路参与肝纤维化的形成及发展. 本文总结并评述近年来HSEC参与肝纤维化形成发展的几种信号通路: Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等信号传导通路的相关研究, 这些信号通路有的是相互影响、级级递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广. 了解HSEC参与肝纤维化的信号传导通路, 才能对肝纤维化疾病及基于HSEC的研究做更深入的探索. 本研究能为肝纤维化的治疗提供新的思路.

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

关键词: 肝窦内皮细胞; 信号通路; 肝纤维化

核心提要: 肝窦内皮细胞参与肝纤维化的形成发展, 对其中机制的研究以往局限于从细胞水平上探讨, 本文总结并评述了肝窦内皮细胞从信号传导通路上参与肝纤维化形成过程, 为肝纤维化的逆转及基于该细胞的研究提供重要参考.

黎桂玉, 王玉珏, 赵铁建, 彭岳. 基于肝窦内皮细胞信号传导的肝纤维化研究概况. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3933-3939 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3933.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3933

0 引言
肝纤维化是指化学毒物、病毒、炎症、免疫性肝损伤等因素长期慢性刺激肝脏, 致使以胶原为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成和降解失衡, ECM生成过度并沉积在肝内[1]. 肝纤维化是一种伴随异常增生和纤维瘢痕组织积累的病理过程[2]. 肝纤维化疾病占发达国家总死亡数的45%[3], 在发展中国家这个比例可能更高. 因此, 研究肝纤维化疾病的发病机制成为国内外研究的热点. 肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cells, HSEC)是构成肝窦最主要的细胞, 主要构成肝窦的窗孔, 该窗孔直径达50-200 nm, 甚至还有比50 nm直径更小的窗孔[4], 调控肝实质与血液间细胞和分子的自由交换[5,6], HSEC是导致肝纤维化形成发展重要细胞之一[7]. HSEC表型的改变与肝纤维化的形成密切相关[8]. 肝硬化发生时, HSEC的损伤致使内皮素-1(endothelin, ET-1)增加及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性降低. 而HSEC的重建减少肝纤维化和α平滑肌肌动蛋白的表达[9]. HSEC通过多条信号通路如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs等, 参与肝纤维化的形成发展. 本文对HSEC参与肝纤维化的信号传导通路进行总结综述, 为临床肝纤维化的治疗及基于该细胞的研究提供参考.

1 HSEC通过Rho-GTPase信号通路参与肝纤维化形成
Rho-GTPase[10-13]是Ras超家族中的一员, 人类Rho-GTPase包括20种, 其中研究较清楚的是RhoA、Rac1和Cdc42. Rho-GTPase在真核细胞中参与细胞骨架的调节、细胞增殖、基因调控等过程, Rho-GTPase作为分子开关调控众多信号通路并广泛控制细胞的进程. Rho-GTPase的下游效应蛋白包括p21活化激酶(p21-activated kinase, PAK)、Rho-激酶(Rho-kinase, ROCK)、PKN以及MRCK等, PAK可通过MAPK信号通路参与细胞转录、增殖、凋亡及细胞周期进程等. Rho-GTPase能被诸多外源性信号如炎症细胞因子、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-1(interleukin, IL-1)等激活[14], 进而激活下游效应蛋白ROCK, 通过肌球蛋白轻链磷酸酯酶(myosin light-chain phosphatase, MLCP)、肌球蛋白轻链(myosin light-chain Ⅱ, MLC2)磷酸化以及黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等信号途径[15], 影响HSEC的分泌功能和微观结构. 张爱龙等[16,17]研究发现在肝纤维化时, HSEC通过结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)

诱导ECM的生成, 使ColⅣ、LN分泌增加, 基底膜形成, 肝窦窗孔减少, 肝内微循环障碍, 此过程称为“肝窦毛细血管化”. 在该过程中Rho A、ROCK、CTGF和p-膜联蛋白的表达水平明显升高, 这提示Rho A可能通过上调CTGF和p-膜联蛋白调控HSEC窗孔、基底膜等表型转变过程.

Rho-GTPase调控分子开关的作用是通过GTP和GDP互相结合实现的[14]. RhoGDI2是小G蛋白GDP的解离抑制因子, 控制着Rho-GTPase的周期, 调节Rho蛋白的稳定性及活性[18]. 劳远翔[19]研究发现在肝窦毛细血管化动物模型中, RhoGDI2蛋白下调, 下调的RhoGDI2能激活NADPH氧化酶亚基Rac1, 唤醒NADPH氧化酶, 激活肌成纤维细胞, 诱导肝细胞凋亡[20], 并可能通过影响HSEC的分泌功能和结构, 致使肝窦毛细血管化的形成.

HSEC可以通过Rho-GTPase信号通路, 上调CTGF、p-膜联蛋白或下调RhoGDI2蛋白表达等, 使HSEC的分泌功能和微观结构发生变化, HSEC窗孔数减少及基底膜形成, 该现象或许和Rho-GTPase调节肌动蛋白细胞骨架, 发动并维续HSEC表型转变的过程有关. HSEC表型转变以及肝窦毛细血管化的持续发展将导致肝纤维化的形成. 总之, 肝纤维化的防治可从寻找干预Rho-GTPase信号通路某一作用靶点的新方法, 阻止或修复HSEC的表型转变, 改善肝脏微循环和肝窦毛细血管化作为切入点进行深入研究.

2 HSEC通过CXCR7–Id1/FGFR1–CXCR4信号通路影响肝纤维化形成

肝窦的促纤维化转变是由HSEC上的受体蛋白趋化因子受体CXCR7和CXCR4差异性表达形成的. CXCR7和CXCR4属于G蛋白偶联受体大家族, 能与趋化因子又称基质细胞衍生因子-1α(stromal derived factor-1α, SDF-1α)CXCL12特异性结合, 在促肿瘤生成中发挥重要作用[21-23]. CXCR4可在HSEC以外的细胞如造血细胞和血管细胞中广泛表达, 调节血管生成和造血, 而CXCR7的表达则主要局限于HSEC, 在血管形成和肿瘤新生血管生成中发挥关键作用[24]. CXCR7不仅可调节血管内皮生长因子A的表达并激活MAPK信号通路[25], 还可扰乱内皮细胞稳态, 导致血管内平衡及血管功能紊乱[26].

Huebert等[27]通过CCl_4注射和胆总管结扎诱导肝脏慢性损伤后, HSEC的成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)信号抵消CXCR7依赖的促再生反应并增强CXCR4表达. CXCR4比CXCR7表达增强的优势转变HSEC的血管生成反应. 而诱导窦内皮细胞的*FGFR1*或*CXCR4*基因特异性缺失可修复促再生通路, 并阻断FGFR1介导血管生成因子的破坏. 同样的, 选择性激活肝窦内皮细胞CXCR7可阻断肝纤维化形成. 因此, 研究证明肝损伤后, 在肝血窦中促再生的CXCR7-Id1阻断促纤维化的FGFR1-CXCR4血管通路, 平衡再生和肝纤维化.

Ding等[24]通过重复注射40%CCl_4油溶液并予小鼠胆道结扎建立慢性肝损伤(肝纤维化)模型. 重复注射CCl_4后, 与对照组(单纯性CXCR7水平不足)相比, *CXCR7*基因敲除小鼠的α平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)和Ⅰ型胶原水平上增. 而予该小鼠腹腔内注射CXCR7选择性激动剂TC14102后, 在对照组中上述两种蛋白的表达水平下降, 而*CXCR7*基因敲除小鼠则变化不明显. 研究提示慢性肝损伤阻断CXCR7-Id1信号通路, 上调CXCR4表达水平, 从而使肝脏再生向促肝纤维化转变. 在胆管结扎术后发现FGF-2的受体FGFR1表达水平上调, FGFR1的激活伴随MAPK的磷酸化, 表明在HSEC中, FGFR1介导MAPK的激活, 导致在促血管生成为主的肝脏自我修复期间, 以CXCR4占主要作用的促纤维化转变. 同时, 在*FGFR1*基因敲除小鼠HSEC中, 胶原沉积减少, SMA和MAPK的激活以及对CXCR7的抑制均减弱. FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达, 抑制CXCR7表达, 从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径, 促进肝纤维化形成. FGF-2能诱导CXCR4 mRNA及其蛋白表达, 抑制CXCR7表达, 从而阻断转录因子Id1介导的促血管生成信号途径, 促进肝纤维化形成.

可见在急性肝损伤时, HSEC通过激活CXCR7-Id1信号通路, 刺激促血管生成信号, 调节肝脏再生、修复, 保护肝脏, 抑制肝纤维化的形成. 当肝脏长期遭受慢性损伤, 刺激HSEC抑制CXCR7-Id1信号生成, 激活FGFR1-CXCR4信号通路, 促进肝纤维化的形成. 激活CXCR7-Id1信号通路并阻断FGFR1-CXCR4信

相关报道
近年来, 相关研究报道肝窦内皮细胞通过多条信号通路参与肝纤维化形成, 这些信号通路包括: Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38丝裂原激活蛋白类激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、MAPK、TLRs及NO等信号通路.

创新盘点
本文总结并评述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成的多条信号通路, 其中有的信号通路之间是相互影响、级级递联的, 而众多通路之中, MAPK信号通路影响范围最广.

号通路可能成为临床上肝纤维化防治的一种新方法.

3 HSEC通过VEGFR-2/p38 MAPK信号参与肝纤维化的形成

Ding等[28]研究发现HSEC的差异激活启动发散的促血管生成因子信号, 如Wnt2、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 进而激活HSEC的转录因子、分化抑制因子1(inhibitor of DNA binding 1, Id1), 促使肝脏修复. Wnt2是HSEC的一种自分泌生长因子, 通过激活VEGF信号通路发挥作用[29]. Id1可调控血管内皮细胞的增殖及迁移, 他和血管内皮生长因子VEGF共同参与血管内皮的损伤修复. 然而, 促血管生成因子是把双刃剑, 当肝脏遭受急性损伤时, 他可激发肝脏再生修复, 而在慢性肝损伤时, 他主要促进肝纤维化的形成[30,31].

Rowe等[32]研究发现HSEC介导慢性肝病病毒的复制, 其机制为通过产生骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)增强慢性肝病病毒复制. 在正常肝脏, VEGF受体VEGFR-2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)是被激活的, BMP4则是受抑制的; 然而在慢性肝病(慢性病毒性丙型肝炎和酒精性肝炎)中, BMP4表达增加, 降低HSEC的VEGFR-2活性, BMP4表达随之增加, VEGF可通过其受体VEGFR-2活化p38 MAPK信号通路途径抑制BMP4的表达, 从而减弱肝脏病毒复制, 减轻或阻止受损肝组织的纤维化转变.

由此可知, HSEC可通过旁分泌的方式抑制VEGFR-2/p38 MAPK信号通路, 产生大量的BMP4介导慢性肝病病毒复制, 长期刺激受损肝脏, 导致肝纤维化的形成. 促血管生成信号平衡肝再生修复和肝纤维化, 解除HSEC对VEGFR-2/p38 MAPK信号通路的抑制将对肝纤维化的逆转有积极作用.

4 HSEC通过MAPK信号通路调控肝纤维化形成

MAPK作为一种信号调节器影响着众多细胞的功能, 如细胞分化、迁移和基因表达等, MAPK主要包括ERK1/2、JNK、p38和ERK5这4类[33].

劳远翔[19]研究发现在肝窦毛细血管化时, S100a9和S100a8表达下调, S100a9与MAPK和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的磷酸化密切相关, 减少或抑制S100a9的表达引起MAPK和核因子NF-κB的磷酸化减少[34], 从而影响HSEC结构和分泌功能的变化, 导致肝窦毛细血管化. 该研究证实MAPK信号通路与HSEC表型转变关系密切, 参与肝窦毛细血管化的形成. Yeligar等[35]研究发现从酒精性肝损伤大鼠模型分离的HSEC中存在高表达的趋化因子RANTES, HSEC通过激活p38 MAPK信号活化核因子NF-κB, NF-κB激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1α, HIF-1α), HIF-1α能与RANTES的启动子*HRE-1*结合, 进而调节肝脏趋化因子RANTES的表达; HSEC还可通过激活MAPK-JNK信号, 活化Jun和RANTES启动子*AP-1*结合, 调控肝脏趋化因子RANTES的表达, 促进单核细胞浸润和多形核中性粒细胞, 记忆T、B细胞通过肝血窦从血液循环进入肝脏, 激活肝细胞和非实质细胞引起炎症和肝损伤.

MEK-ERK信号通路调控CXCR4的表达. Huang等[36]在培养基中加入10%的胎牛血清、5 μmol/L左旋谷酰胺和25 μmol/L HEPES缓冲液培养卵巢肿瘤细胞株HeyA8贴壁细胞, 将上述细胞加入0.25%的胰蛋白酶EDTA分离缓冲, 培养出一个96孔板中每球体有50000个细胞的三维球体, 利用CXCR4蛋白及其mRNA转录在肿瘤细胞表面高度表达得到高水平CXCR4, 往贴壁细胞中加入不同剂量的MEK-ERK抑制剂U0126孵育48-72 h, 发现CXCR4表达增高, 并有剂量依赖性. 而磷酸化ERK水平也显示出以剂量依赖的方式降低ERK活性, 在U0126剂量为5 μmol/L时ERK活性保持不变. 磷酸化的ERK与CXCR4表达密切相关, 低磷酸化ERK水平呈现高表达CXCR4. MAPK不仅能调控窦内皮细胞CXCR4的表达, 还能阻断CXCR7的抑制[37], 激活CXCR4/CXCR7信号通路, 促进肝纤维化形成. ERK还能激活黏着斑激酶FAK[38], 活化的FAK对HSEC表型和功能改变有重要作用, 影响肝纤维化的形成[39].

总之, MAPK信号对众多细胞的分化迁移、基因表达等起到重要重要, 并能通过激活多种信号途径参与肝纤维化的形成发展. 研究已证实其影响HSEC结构和分泌功能, 但其中的机制尚不十分明确. HSEC亦可通过激活MAPK信号通路, 参与肝纤维化的形成. 因此, 在肝纤维化形成发展中, HSEC和MAPK是相

互影响互为作用的.

5 HSEC通过TLRs信号通路影响肝纤维化形成

活化Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)信号通路引起促炎性因子释放, 激活促炎性信号催化级联, 引起肝脏炎症及免疫效应, 可影响肝纤维的形成[40]. HSEC具有强大的免疫功能[41], 能分泌转化生长因子(transforming growth factor-β, TGF-β)[42], 调控T细胞活化[43]. Liu等[44]研究发现HSEC参与肝脏免疫反应. TLR1/2配体P3C(palmitoyl-3-cysteine-serine-lysine-4, P3C)刺激HSEC的抗原递呈功能成熟, 进而激活病毒特性$CD8^+$ T细胞, HSEC通过分泌可溶性介质如IL-12, 并抑制程序性死亡配体的表达, 促进T细胞的增殖和活化, T细胞可调控免疫反应[45], 引起肝脏特异性耐受和自身免疫性反应. 降低HSEC介导的免疫抑制, 促进肝脏免疫反应, 能减少慢性病毒性肝病和肝癌的发生. HSEC还可通过TLR4/MyD88/NF-κB信号通路调控肝脏免疫反应. 路彦涛[46]研究发现肝窦内皮细胞C型凝集素分子使TLR4定位在巨噬细胞表面, 增加其接头分子MyD88表达, 调节NF-κB信号通路及免疫反应分子的表达.

HSEC可通过TLRs信号如TLR1/2/IL-12和TLR4/MyD88/NF-κB信号通路调控肝脏免疫效应, 参与肝纤维化的形成. 目前对HSEC通过TLRs信号传导参与肝纤维化的研究较以往稍有增多, 研究HSEC内TLRs信号通路对肝纤维化的影响将可能成为下一个研究的热点.

此外, HSEC可通过介导NO依赖途径影响肝纤维化的发展[47]. 增加NOS的表达引起肝窦毛细血管化, 但其中的机制尚不明确[48]. 据文献报道[49], Rho的激活导致HSEC内一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)mRNA及其蛋白减少, 而使用Rho抑制剂则得到相反的结果, 表明eNOS的表达和激活与Rho信号通路密切相关.

6 结论

以往研究对肝纤维化的研究主要集中于肝星状细胞, 而近年来更多的研究者聚焦于HSEC对肝纤维化形成发展的作用. 越来越多的证据表明HSEC表型的异常如失窗孔化、连续性基底膜的形成等, 对肝纤维化的形成发展起到至关重要的作用[50,51]. 环境压力、炎性因子、生长因子等可刺激HSEC, 激活多种信号如Rho-GTPase、CXCR7-Id1/FGFR1-CXCR4、VEGFR-2/p38 MAPK、TLRs等信号通路, 促使HSEC的微型结构和分泌功能改变, 肝内再生修复和肝纤维化的失衡, 病毒感染复制增强等, 致使肝纤维化形成. 然而肝纤维化的形成过程是非常复杂的, HSEC参与肝纤维化形成的信号传导通路远不仅局限于本研究所呈述的, 更多的信号传导通路需要我们研究者去挖掘.

肝纤维化是慢性肝病和肝硬化、肝癌的过渡, 肝纤维化的逆转对临床上肝硬化、肝癌的防治起到积极的作用. 通过抑制HSEC细胞损伤及凋亡, 保护肝窦结构的完整可有效治疗急性肝衰竭[52]. 本研究通过对HSEC参与肝纤维化的多种信号传导通路从分子水平上进行阐述研究, 这些信号传导通路通过HSEC调控肝纤维化的形成发展, 肝纤维化的防治可从这些信号通路为切入点进行深入研究. 期待更多治疗肝纤维化新策略、新方法的诞生.

■应用要点
本文通过了解肝窦内皮细胞参与肝纤维化的几种信号通路, 可以为肝纤维化的防治及基于肝窦内皮细胞的研究提供重要理论依据.

7 参考文献

1 Arriazu E, Ruiz de Galarreta M, Cubero FJ, Varela-Rey M, Pérez de Obanos MP, Leung TM, Lopategi A, Benedicto A, Abraham-Enachescu I, Nieto N. Extracellular matrix and liver disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 1078-1097 [PMID: 24219114 DOI: 10.1089/ars.2013.5697]

2 Ahmad A, Ahmad R. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 18: 155-167 [PMID: 22626794 DOI: 10.4103/1319-3767.96445]

3 Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210 [PMID: 18161745]

4 Mönkemöller V, Øie C, Hübner W, Huser T, McCourt P. Multimodal super-resolution optical microscopy visualizes the close connection between membrane and the cytoskeleton in liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *Sci Rep* 2015; 5: 16279 [PMID: 26549018 DOI: 10.1038/srep16279]

5 Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahon AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070 [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]

6 Cogger VC, O'Reilly JN, Warren A, Le Couteur DG. A standardized method for the analysis of liver sinusoidal endothelial cells and their fenestrations by scanning electron microscopy. *J Vis Exp* 2015; (98): e52698 [PMID: 25993325 DOI: 10.3791/52698]

名词解释
肝窦毛细血管化: 是一种以肝窦内皮细胞窗孔数量减少及连续性基底膜形成, 肝内微循环障碍为主要特征的病理过程, 其长期发展可导致肝纤维化.

7 Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, Smedsrød B. Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Compr Physiol* 2015; 5: 1751-1774 [PMID: 26426467 DOI: 10.1002/cphy.c140078]
8 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
9 Sakamoto M, Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Masuda H, Koga H, Abe M, Hashimoto O, Ueno T, Sata M. Transplantation of endothelial progenitor cells ameliorates vascular dysfunction and portal hypertension in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhotic model. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 168-178 [PMID: 22849788 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07238.x]
10 闫慧娟, 勿呢尔, 莫日根, 范丽菲. Rho小G蛋白相关激酶的结构与功能. 中国细胞生物学学报 2014; 36: 998-1008
11 刘明涛, 杨军, 王志钢. Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子家族及其在疾病发生中的作用. 生物技术通报 2014; 30: 63-67
12 Ota T, Maeda M, Okamoto M, Tatsuka M. Positive regulation of Rho GTPase activity by RhoGDIs as a result of their direct interaction with GAPs. *BMC Syst Biol* 2015; 9: 3 [PMID: 25628036 DOI: 10.1186/s12918-015-0143-5]
13 Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-635 [PMID: 12478284 DOI: 10.1038/nature01148]
14 Hoon JL, Tan MH, Koh CG. The Regulation of Cellular Responses to Mechanical Cues by Rho GTPases. *Cells* 2016; 5: pii E17 [PMID: 27058559 DOI: 10.3390/cells5020017]
15 Oh MJ, Zhang C, LeMaster E, Adamos C, Berdyshev E, Bogachkov Y, Kohler EE, Baruah J, Fang Y, Schraufnagel DE, Wary KK, Levitan I. Oxidized LDL signals through Rho-GTPase to induce endothelial cell stiffening and promote capillary formation. *J Lipid Res* 2016; 57: 791-808 [PMID: 26989083 DOI: 10.1194/jlr.M062539]
16 张爱龙, 杨镇, 肖亮, 李崇健, 牛丽文. RhoGTP酶对血吸虫病鼠肝窦毛细血管化的调控作用. 中华医学杂志 2007; 87: 1564-1569
17 张爱龙, 杨镇, 肖雪明, 陈峰, 顾恩郁, 黄东航, 林强. p-moesin在血吸虫病肝纤维化鼠肝窦内皮细胞中的表达及意义. 微循环学杂志 2012; 22: 1-2, 6
18 Garcia-Mata R, Boulter E, Burridge K. The 'invisible hand: regulation of RHO GTPases by RHOGDIs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 493-504 [PMID: 21779026 DOI: 10.1038/nrm3153]
19 劳远翔. 肝窦毛细血管化过程差异蛋白质组的研究. 北京: 北京工业大学, 2012
20 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
21 Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56 [PMID: 11242036 DOI: 10.1038/35065016]
22 Burns JM, Summers BC, Wang Y, Melikian A, Berahovich R, Miao Z, Penfold ME, Sunshine MJ, Littman DR, Kuo CJ, Wei K, McMaster BE, Wright K, Howard MC, Schall TJ. A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development. *J Exp Med* 2006; 203: 2201-2213 [PMID: 16940167 DOI: 10.1084/jem.20052144]
23 Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B, Arenzana-Seisdedos F, Thelen M, Bachelerie F. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 35760-35766 [PMID: 16107333 DOI: 10.1074/jbc.M508234200]
24 Ding BS, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, Penfold ME, Shido K, Rabbany SY, Rafii S. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature* 2014; 505: 97-102 [PMID: 24256728 DOI: 10.1038/nature12681]
25 Lin L, Han MM, Wang F, Xu LL, Yu HX, Yang PY. CXCR7 stimulates MAPK signaling to regulate hepatocellular carcinoma progression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1488 [PMID: 25341042 DOI: 10.1038/cddis.2014.392]
26 Totonchy JE, Clepper L, Phillips KG, McCarty OJ, Moses AV. CXCR7 expression disrupts endothelial cell homeostasis and causes ligand-dependent invasion. *Cell Adh Migr* 2014; 8: 165-176 [PMID: 24710021]
27 Huebert RC, Shah VH. Sinusoidal endothelial cells direct traffic at the intersection of regeneration and fibrosis. *Hepatology* 2014; 60: 754-756 [PMID: 24615996 DOI: 10.1002/hep.27116]
28 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
29 Klein D, Demory A, Peyre F, Kroll J, Augustin HG, Helfrich W, Kzhyshkowska J, Schledzewski K, Arnold B, Goerdt S. Wnt2 acts as a cell type-specific, autocrine growth factor in rat hepatic sinusoidal endothelial cells cross-stimulating the VEGF pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1018-1031 [PMID: 18302287 DOI: 10.1002/hep.22084]
30 夏曦, 王红. Id1和E2-2参与血管内皮损伤修复机制的研究进展. 医学综述 2015; 21: 2308-2310
31 武雪亮, 王立坤, 薛军, 杨东东, 屈明, 郭飞, 杨瑞敏, 刘博. DNA结合分化抑制蛋白1和血管内皮生长因子的表达及其与肿瘤微血管生成的相关性研究. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 430-432 436
32 Rowe IA, Galsinh SK, Wilson GK, Parker R, Durant S, Lazar C, Branza-Nichita N, Bicknell R, Adams DH, Balfe P, McKeating JA. Paracrine signals from liver sinusoidal endothelium regulate hepatitis C virus replication. *Hepatology* 2014; 59: 375-384 [PMID: 23775568 DOI: 10.1002/hep.26571]
33 Cuevas BD, Abell AN, Johnson GL. Role of mitogen-activated protein kinase kinase kinases in signal integration. *Oncogene* 2007; 26: 3159-3171 [PMID: 17496913]
34 Cheng S, Zhang X, Huang N, Qiu Q, Jin Y, Jiang D.

Down-regulation of S100A9 inhibits osteosarcoma cell growth through inactivating MAPK and NF-κB signaling pathways. *BMC Cancer* 2016; 16: 253 [PMID: 27020242 DOI: 10.1186/s12885-016-2294-1]
35 Yeligar SM, Machida K, Tsukamoto H, Kalra VK. Ethanol augments RANTES/CCL5 expression in rat liver sinusoidal endothelial cells and human endothelial cells via activation of NF-kappa B, HIF-1 alpha, and AP-1. *J Immunol* 2009; 183: 5964-5976 [PMID: 19828633 DOI: 10.4049/jimmunol.0901564]
36 Huang K, Kiefer C, Kamal A. Novel role for NFAT3 in ERK-mediated regulation of CXCR4. *PLoS One* 2014; 9: e115249 [PMID: 25514788 DOI: 10.1371/journal.pone.0115249]
37 Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, Kobayashi M, Ding BS, Bonner B, Chiu VK, Nolan DJ, Shido K, Benjamin L, Rafii S. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 1046-1056 [PMID: 20972423 DOI: 10.1038/ncb2108]
38 Provenzano PP, Keely PJ. Mechanical signaling through the cytoskeleton regulates cell proliferation by coordinated focal adhesion and Rho GTPase signaling. *J Cell Sci* 2011; 124: 1195-1205 [PMID: 21444750 DOI: 10.1242/jcs.067009]
39 刘小菁, 傅华, 杨丽, 黄明慧, 肖文君, 王一平. 肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素α6β1及粘着斑激酶表达的变化. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 349-351
40 Ceccarelli S, Nobili V, Alisi A. Toll-like receptor-mediated signaling cascade as a regulator of the inflammation network during alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16443-16451 [PMID: 25469012 DOI: 0.3748/wjg.v20.i44.16443]
41 Knolle PA, Wohlleber D. Immunological functions of liver sinusoidal endothelial cells. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 347-353 [PMID: 27041636 DOI: 10.1038/cmi.2016.5]
42 Schon HT, Weiskirchen R. Immunomodulatory effects of transforming growth factor-β in the liver. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 386-406 [PMID: 25568862 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.06]
43 Zimmermann HW, Bruns T, Weston CJ, Curbishley SM, Liaskou E, Li KK, Resheq YJ, Badenhorst PW, Adams DH. Bidirectional transendothelial migration of monocytes across hepatic sinusoidal endothelium shapes monocyte differentiation and regulates the balance between immunity and tolerance in liver. *Hepatology* 2016; 63: 233-246 [PMID: 26473398 DOI: 10.1002/hep.28285]
44 Liu J, Jiang M, Ma Z, Dietze KK, Zelinskyy G, Yang D, Dittmer U, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. TLR1/2 ligand-stimulated mouse liver endothelial cells secrete IL-12 and trigger CD8+ T cell immunity in vitro. *J Immunol* 2013; 191: 6178-6190 [PMID: 24227786 DOI: 10.4049/jimmunol.1301262]
45 Herkel J. Regulatory T Cells in Hepatic Immune Tolerance and Autoimmune Liver Diseases. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 70-74 [PMID: 26642346 DOI: 10.1159/000440750]
46 路彦涛. LSECtin正调控LPS诱导的TLR4信号通路及其免疫效应. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011
47 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
48 Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol* 2015; 21: 319-325 [PMID: 26770919 DOI: 10.3350/cmh.2015.21.4.319]
49 Shafiei MS, Lui S, Rockey DC. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell nitric oxide synthase expression in hepatic sinusoidal endothelial cells. *Liver Int* 2015; 35: 1213-1221 [PMID: 24906011 DOI: 10.1111/liv.12606]
50 DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2015; 61: 1740-1746 [PMID: 25131509 DOI: 10.1002/hep.27376]
51 Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016 Mar 3. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26939970]
52 Tanoi T, Tamura T, Sano N, Nakayama K, Fukunaga K, Zheng YW, Akhter A, Sakurai Y, Hayashi Y, Harashima H, Ohkohchi N. Protecting liver sinusoidal endothelial cells suppresses apoptosis in acute liver damage. *Hepatol Res* 2015 Oct 22. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26490536 DOI: 10.1111/hepr.12607]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

同行评价

本文综述了肝窦内皮细胞参与肝纤维化形成发展的几种信号通路, 从肝窦内皮细胞信号传导通路方面丰富了肝纤维化的形成机制, 补充了以往单从细胞水平上阐述肝纤维化形成机制的不足, 可以为肝纤维化的治疗提供新的思路.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3940

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3940-3945
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

肝特异性对比剂Gd–EOB–DTPA增强磁共振成像评价肝功能的研究进展

饶圣祥, 曾蒙苏

背景资料
临床上常用的肝功能评价方法包括Child-Pugh评分、自终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、吲哚青绿15 min滞留实验(indocyanine green 15 retention, ICG R15)、LiMAX test等仅能评价整体肝功能, 存在一定的限制, 而以影像为基础肝功能评价可以同时提供空间分布信息.

饶圣祥, 曾蒙苏, 复旦大学附属中山医院放射科 上海市影像医学研究所 上海市 200032

饶圣祥, 副主任医师, 主要从事腹部影像的研究.

作者贡献分布: 饶圣祥与曾蒙苏负责选题, 查找文献; 饶圣祥负责论文撰写.

通讯作者: 饶圣祥, 副主任医师, 200032, 上海市枫林路180号, 复旦大学附属中山医院放射科, 上海市影像医学研究所.
raoxray@163.com
电话: 021-64041990

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-25
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging

Sheng-Xiang Rao, Meng-Su Zeng

Sheng-Xiang Rao, Meng-Su Zeng, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Medical Imaging Institute, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Sheng-Xiang Rao, Associate Chief Physician, Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Medical Imaging Institute, 180 Fenglin Road, Shanghai 200032, China. raoxray@163.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-25
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

同行评议者
吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科

Abstract

Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA), a liver-specific magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent, is increasingly used for imaging-based liver function tests. Like indocyanine green and mebrofenin, Gd-EOB-DTPA is taken up by hepatocytes through organic anion-transporting polypeptides 1 ($OATP_1$) B_1 and B_3 and is then excreted into the bile by multi-drug resistance protein (MRP_2). The advantages of Gd-EOB-DTPA-based liver function tests include function measurement integrated in an existing MRI protocol, ability of evaluating segmental liver function, and no ionizing radiation. The approaches based on Gd-EOB-DTPA for function measurement are as follows: measurement of biliary elimination, hepatic parenchymal enhancement, MR relaxometry, and MR perfusion. These approaches have potential value for assessing liver reserve, hepatic fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease and so on.

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

Key Words: Liver function; Gd-EOB-DTPA; Magnetic resonance imaging

Rao SX, Zeng MS. Assessment of liver function by Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3940-3945
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3940.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3940

摘要

肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA的肝功能评价越来越受到重视, 其吸收和排泄的路径与

吲哚青绿15 min滞留实验及核素肝胆显像剂甲溴苯宁的吸收排泄路径相似即通过肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统有机阴离子转运系统1(organic anion transporter 1, OATP1)B_1和$OATP_1B_3$吸收进入肝细胞内, 再通过多耐药蛋白载体排泄入胆道系统. Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)优势在于常规的MR增强检查可同时获得肝功能信息, 可以评价节段性肝功能且没有电离辐射损伤. 其评价方法主要通过胆道内对比剂排泄的量、肝实质的强化率、MR弛豫时间的测定和灌注扫描参数的测定等, 在评价肝功能储备、肝纤维化分级、非酒精性脂肪肝程度等有广泛的应用前景.

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

关键词: 肝功能; Gd-EOB-DTPA; 磁共振成像

核心提要: Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像可以“一站式”的获得临床所需的解剖和肝功能的信息, 同时可以评价肝节段性功能储备, 为慢性肝病或手术患者的治疗和预后提供有用的依据.

饶圣祥, 曾蒙苏. 肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强磁共振成像评价肝功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3940-3945 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3940.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3940

0 引言

肝功能的评价, 一直是临床医生关注的一个焦点, 无论是肝外科手术前的准确预测、术后的有效随访还是对于内科患者对于肝脏弥漫性病变(如肝纤维化/肝硬化、脂肪肝等)的随访监测, 对于提高手术的成功率及延长患者的生存期, 都有十分密切的联系, 而就迄今运用于临床的各种肝功能评价方法, 都有其一定的局限性. 目前临床上最常用的肝功能评价方法包括Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、吲哚青绿15 min滞留实验(indocyanine green 15 retention, ICG R_{15})、LiMAX test等[1-3], 都只能评估整体肝功能的变化, 对于不同肝段之间的肝功能的区别, 难以有效评价.

近年来以影像为基础的肝功能储备的评价应运而生, 开始受到临床的关注和重视[4-7], 尤其是肝脏特异性对比剂Gd-EOB-DTPA(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid)(商品名普美显, Primovist)不仅对于肝局灶性病变的检出、定性具有优势[8-11], 而且对于肝功能评价有潜在的应用价值[12-16]. 本文就Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)成像对肝功能的评价的方法和价值的相关研究进行综述, 旨在提高读者在相关领域的研究的认识和兴趣.

1 Gd-EOB-DTPA增强MR评价肝功能的机制和优势

静脉团注Gd-EOB-DTPA可通过肝窦面的肝细胞膜表面的有机阴离子转运系统1(organic anion transporter 1, $OATP_1$)B_1和$OATP_1B_3$吸收进入肝细胞内, 滞留数小时至24 h之久, 再通过主要位于胆道面的肝细胞膜上多耐药蛋白载体(multi-drug resistance protein, MRP)MRP_2排泄入胆道系统, 其通过肝脏吸收比例约为注射剂量的50%, 且其化学结构不会改变[17-19]. Gd-EOB-DTPA的吸收和排泄的路径与ICG R_{15}及核素肝胆显像剂甲溴苯宁的吸收排泄路径相似, 因此Gd-EOB-DTPA增强MR可用于肝功能的评价. 当肝脏发生不同的病变时, 部分肝细胞遭破坏、肝细胞的正常功能受损, 肝实质吸收和排泄入胆总管对比剂Gd-EOB-DTPA的量会发生变化, 从而引起MR信号强度的改变, 以此来反映肝功能的改变.

Gd-EOB-DTPA增强MR的优势在于在常规的MR增强检查方案中的基础上同时获得肝功能信息. Gd-EOB-DTPA增强MR在术前可以“一站式”的获得外科手术前所需的信息, 包括肝肿瘤的体积及分布、肝脏的解剖、血供和其他肝外的信息如有无淋巴结转移等, 这是其他肝功能检查所不具备的; 而且其克服了整体评价的肝功能的缺点, 可以显示肝实质的损害分布的不均匀性, 实现节段性肝功能的评价[20,21]. 研究发现Gd-EOB-DTPA增强MR与^{99m}锝-甲溴苯宁、ICG R_{15}对肝功能储备的准确性相似[12,13], 而Gd-EOB-DTPA增强MR较核素检查具有更高的空间和时间分辨率, 同时MR没有辐射的损害, 因此更具有临床的应用价值.

2 Gd-EOB-DTPA增强MR评价肝功能的方法

Gd-EOB-DTPA增强MR检查评价肝功能的主

研发前沿
本文研究着重于Gd-EOB-DTPA增强磁共振(magnetic resonance, MR)成像在评价节段性肝功能的应用, 目前需要确定最优的测量方法和评价指标的标准化.

相关报道
目前此方面研究都处于动物实验或单中心的临床研究阶段, 常用的测量方法各异, 但是在肝功能评价方面已初步显示其优越性.

创新盘点
本文介绍了Gd-EOB-DTPA增强MR成像评价肝功能的机制、优势, 并比较目前不同测量方法的优缺点及应用的注意点.

要通过测量胆道内对比剂的排泄和肝实质的强化程度的变化来反映肝细胞的功能状态. 具体方法主要有以下几点: 胆道内对比剂排泄的量、肝实质的强化率、MR弛豫时间的测定和灌注扫描参数的测定等.

2.1 胆道内对比剂排泄的量的评价 Gd-EOB-DTPA增强MR后20 min在所有正常健康人群中均看到肝内外胆道内很好的显示[22], 在慢性肝病伴肝功能损害的患者中胆道的显影会相应延迟. 常采用的评价方法主要包括: 特异期主观评价胆道结构显影的清晰度、胆总管显影的时间和信号值(signal intensity, SI)测定、胆总管与肌肉相对值、胆囊充盈时间和程度等.

研究显示[23-27]慢性肝病/肝硬化患者Gd-EOB-DTPA增强MR主要表现: (1)肝功能损害时(MELD≥11和总胆红素≥30 μmol/L)肝内外胆道结构的显示不清, 严重时甚至不显影[23]; (2)胆道充盈时间明显延迟, 而且强化程度(直接强化或相对强化)明显减弱; (3)胆囊管开放充盈时间延长(>30 min); (4)胆管强化的程度与ICG R_{15}显著相关, 因此可以潜在反映肝功能的程度.

胆道强化的评价方法比较简单、直观, 只需应用常规序列就可以做出判断, 不需要额外的序列和复杂技术, 但是胆道的强化程度和时间不仅仅与肝功能有关, 而且与胆道的压力和胆汁流量有关, 如果胆汁动力学发生改变如胆道结石、胆道炎症等, 其评价肝功能准确性受到限制[27,28].

2.2 肝实质的MR SI的改变 这是目前临床和研究最常用的一种方法, 采用的评价方法: 特异期主观观察或MR SI测量肝实质的强化改变、肝实质的信噪比、利用肌肉或脾脏作为内在参照物校正等.

“延迟期高信号门静脉”征即静脉注射Gd-EOB-DTPA延迟30 min后门静脉与周围肝实质相比呈相对高信号, 此征出现的概率约13%, 并与血直接胆红素相关, 判断胆红素高于2.18 mg/dL的敏感性为89%, 特异性为96%[29]. 肝实质强化程度的测量可以反映肝细胞的功能状态, 在患者中的慢性肝功能损害的特异期肝实质的信噪比或相对强化率明显低于正常功能的患者, 而且与ICG R_{15}显著相关[30,31]. 目前大部分文献利用内参物(肌肉或脾脏)计算校正肝脏强化率[32]、肝实质强化指数[33]和肝细胞吸收指数(hepatocellular uptake index, HUI)[34]等. Watanabe等[33]报道肝实质强化指数对肝纤维化分级的准确性明显优于扩散加权成像、血液检查和临床指标.

肝脏SI的直接测量比较简单, 与测量CT值相似, 直接利用感兴趣区的测量就可以得到相应的值, 这也是目前临床上应用最广的原因. 但是其存在一定缺陷: MR的SI的影响因素比较多如MR的扫描参数不同SI亦不同, 而且MR SI与钆的浓度成正相关而不是线性相关[35]. 虽然采用内参校正, 可减少误差, 但是计算相对比较麻烦不适合临床常规使用, 尤其HUI测量和计算均比较复杂, 限制其广泛应用.

2.3 MR弛豫时间的测定 Gd-EOB-DTPA不仅可以缩短T_1弛豫时间, 亦可缩短T_2*弛豫时间. 因此可以通过T_1mapping参数图和T_2*加权成像参数图测量相应的T_1值和T_2*值来评价肝功能[15,36-42]. 我们研究[15]发现肝硬化患者MELD分数越高肝胆特异期的T_1弛豫时间明显延长, 而且增强前后T_1弛豫时间的降低率明显下降. 同时发现Gd-EOB-DTPA肝胆特异期T_1弛豫时间的测量有利于早期发现梗阻性黄疸的肝损伤[36]、肝纤维化的分级[37]以及有助于非酒精性脂肪肝的分级[38]. 理论上, Gd-EOB-DTPA缩短T_1弛豫时间较T_2*弛豫时间更明显, 有报道显示慢性肝损伤患者肝胆特异期的T_2*弛豫时间与肝功能正常的患者无明显区别, 但是T_2*弛豫时间的降低率明显下降[42].

弛豫时间的测量比较客观的反映肝细胞内Gd-EOB-DTPA的浓度, 因此对于肝功能的评价优于SI的直接测量[43]. 全肝测量T_1弛豫时间测量有助于提高肝功能评价的准确性[44], 但是T_1和T_2*弛豫时间的测量尤其全肝测量需要有特殊序列和软件的支持, 而且肝细胞吸收Gd-EOB-DTPA的量除了受肝细胞功能影响外, 还受到肝脏血流灌注的影响.

2.4 MR灌注扫描技术 MR肝脏灌注是利用灌注参数来定量肝脏肿瘤或肝实质的微循环状态[45,46]. Saito等[13]运用Gd-EOB-DTPA动态增强扫描运用示踪动态计算模型, 与ICG_{15}及^{99m}Tc-乙二烯三胺戊乙酸半乳糖基人血清白蛋白(^{99m}Tc-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid galactosyl human serum albumin, ^{99m}Tc-GSA)的单光子发射型计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)图像相关性很好, 适合评价肝功能储备. 另外有研究

发现Gd-EOB-DTPA动态灌注扫描有望用于原发性硬化性胆管炎的节段及亚段性肝功能的评价[47,48]、肝纤维化分级[49]和炎症活动度[50]的评价.

MR灌注扫描不仅考虑了肝细胞功能不同导致吸收Gd-EOB-DTPA的浓度不同, 还考虑肝脏血流状态的不同, 从这一点上其优于其他的方法, 但是由于Gd-EOB-DTPA被肝细胞吸收与常规MR对比剂不一样, 因此其灌注分析需要特殊软件和复杂的数学模型的计算. 另外MR灌注分析的困难还在于肝脏双血供、采集图像的呼吸伪影、缺乏统一的标准等. 因此还需要进一步研究和标准化.

3 结论

Gd-EOB-DTPA增强MR成像作为一种无创伤性检查手段, 能同时评价肝脏的解剖和功能储备具有独特的优势, 尤其是定量评价肝段、肝叶的肝脏储备能力, 从而进一步完善肝脏功能检测的方法, 对肝肿瘤手术的术前判断和弥漫性肝病监测有广泛的应用前景, 但其测量方法和评价指标的需要进一步临床验证和标准化.

应用要点

Gd-EOB-DTPA增强MR成像作为一种无创伤性检查手段, 无射线危害, 具备定量评价肝脏功能储备的能力, 对肝肿瘤手术的术前判断和弥漫性肝病监测有广泛的应用前景.

4 参考文献

1 Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative Assessment and Optimization of the Future Liver Remnant. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 197-205 [PMID: 27017859 DOI: 10.1016/j.suc.2015.11.001]

2 Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, Yu JC, Shen KL, Chang TM, Liu YC. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2394-2396 [PMID: 15285026 DOI: 10.3748/wjg.v10.i16.2394]

3 Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009; 250: 119-125 [PMID: 19561474 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5]

4 Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol* 2014; 69: 887-895 [PMID: 24824973 DOI: 10.1016/j.crad.2013.12.021]

5 D'Onofrio M, De Robertis R, Ruzzenente A, Mantovani W, Puntel G, Crosara S, Canestrini S, Guglielmi A, Mucelli RP. Time-to-peak values can estimate hepatic functional reserve in patients undergoing surgical resection: a comparison between perfusion CT and indocyanine green retention test. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38: 733-741 [PMID: 24834884 DOI: 10.1097/RCT.0000000000000102]

6 de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010; 51: 229-236 [PMID: 20080899 DOI: 10.2967/jnumed.109.069724]

7 de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med* 2010; 51: 742-752 [PMID: 20395336 DOI: 10.2967/jnumed.109.069435]

8 Zeng MS, Ye HY, Guo L, Peng WJ, Lu JP, Teng GJ, Huan Y, Li P, Xu JR, Liang CH, Breuer J. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 607-616 [PMID: 24322746 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60096-X]

9 Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The Diagnostic Performance of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging for Detection of Small Hepatocellular Carcinoma Measuring Up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016; 278: 82-94 [PMID: 26098460 DOI: 10.1148/radiol.2015150177]

10 Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K, Nishio R, Saguchi T, Nagao T, Taira J, Akata S, Tokuuye K. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3503-3509 [PMID: 21941417 DOI: 10.3748/wjg.v17.i30.3503]

11 Phongkitkarun S, Limsamutpetch K, Tannaphai P, Jatchavala J. Added value of hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MRI for diagnosing hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8357-8365 [PMID: 24363528 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8357]

12 Geisel D, Lüdemann L, Fröling V, Malinowski M, Stockmann M, Baron A, Gebauer B, Seehofer D, Prasad V, Denecke T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of ^{99}mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2015; 25: 1384-1391 [PMID: 25447973 DOI: 10.1007/s00330-014-3536-8]

13 Saito K, Ledsam J, Sourbron S, Hashimoto T, Araki Y, Akata S, Tokuuye K. Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: a preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention. *Eur Radiol* 2014; 24: 112-119 [PMID: 23949726 DOI: 10.1007/s00330-013-2983-y]

14 Kukuk GM, Schaefer SG, Fimmers R, Hadizadeh DR, Ezziddin S, Spengler U, Schild HH, Willinek WA. Hepatobiliary magnetic resonance imaging in patients with liver disease: correlation of liver enhancement with biochemical liver function tests. *Eur Radiol* 2014; 24: 2482-2490 [PMID: 25030459 DOI: 10.1007/s00330-014-3291-x]

15 Ding Y, Rao SX, Chen C, Li R, Zeng MS. Assessing liver function in patients with HBV-related HCC: a comparison of T_1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging with DWI. *Eur Radiol* 2015; 25: 1392-1398 [PMID: 25523455 DOI: 10.1007/s00330-014-3542-x]

16 Agnello F, Dioguardi Burgio M, Picone D,

名词解释

T_1弛豫时间: 90度射频脉冲质子由纵向磁化转到横向磁化之后再恢复到纵向磁化激发前状态所需时间. 不同的组织的T_1是相对固定的, 且存在差别. 肝细胞吸收Gd-EOB-DTPA的量的不同, 其T_1弛豫时间亦不同.

Vernuccio F, Cabibbo G, Giannitrapani L, Taibbi A, Agrusa A, Bartolotta TV, Galia M, Lagalla R, Midiri M, Brancatelli G. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver in the era of gadoxetic acid. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 103-111 [PMID: 26755863 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.103]

17 Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol* 2012; 57: 421-429 [PMID: 22504332 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.031]

18 Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793-798 [PMID: 19404564 DOI: 10.1007/s00535-009-0056-4]

19 Lee NK, Kim S, Lee JW, Lee SH, Kang DH, Kim GH, Seo HI. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics* 2009; 29: 1707-1724 [PMID: 19959517 DOI: 10.1148/rg.296095501]

20 Nilsson H, Karlgren S, Blomqvist L, Jonas E. The inhomogeneous distribution of liver function: possible impact on the prediction of post-operative remnant liver function. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 272-277 [PMID: 25297934 DOI: 10.1111/hpb.12348]

21 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, Jonas E. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol* 2013; 86: 315-331 [PMID: 23403453 DOI: 10.1259/bjr.20120653]

22 Ringe KI, Husarik DB, Gupta RT, Boll DT, Merkle EM. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist®) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system--what is normal? *Eur J Radiol* 2011; 79: 201-205 [PMID: 20347540 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.03.008]

23 Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1577-1586 [PMID: 18369632 DOI: 10.1007/s00330-008-0929-6]

24 Tamada T, Ito K, Sone T, Kanki A, Sato T, Higashi H. Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging: evaluation of biliary and renal excretion in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol* 2011; 80: e207-e211 [PMID: 20869827 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.08.033]

25 Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol* 2011; 77: 325-329 [PMID: 19726150 DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.08.008]

26 Feng ST, Wu L, Chan T, Cai H, Luo Y, Zheng K, Tang D, Li ZP. Functional magnetic resonance cholangiography enhanced with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on biliary system visualization. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1254-1258 [PMID: 24115466 DOI: 10.1002/jmri.24277]

27 Smith AD, Veniero JC. Gd-EOB-DTPA as a functional MR cholangiography contrast agent: imaging gallbladder filling in patients with and without hepatobiliary dysfunction. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 439-445 [PMID: 21765298 DOI: 10.1097/RCT.0b013e31821f4e29]

28 Krishnan P, Gupta RT, Boll DT, Brady CM, Husarik DB, Merkle EM. Functional evaluation of cystic duct patency with Gd-EOB-DTPA MR imaging: an alternative to hepatobiliary scintigraphy for diagnosis of acute cholecystitis? *Abdom Imaging* 2012; 37: 457-464 [PMID: 21870116 DOI: 10.1007/s00261-011-9785-y]

29 Lee NK, Kim S, Kim GH, Heo J, Seo HI, Kim TU, Kang DH. Significance of the "delayed hyperintense portal vein sign" in the hepatobiliary phase MRI obtained with Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 678-685 [PMID: 22649000 DOI: 10.1002/jmri.23700]

30 Tajima T, Takao H, Akai H, Kiryu S, Imamura H, Watanabe Y, Shibahara J, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34: 362-366 [PMID: 20498536 DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181cd3304]

31 Sato Y, Matsushima S, Inaba Y, Sano T, Yamaura H, Kato M, Shimizu Y, Senda Y, Ishiguchi T. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Korean J Radiol* 2015; 16: 523-530 [PMID: 25995681 DOI: 10.3348/kjr.2015.16.3.523]

32 Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N, Araki T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1047-1052 [PMID: 21775085 DOI: 10.1016/j.mri.2011.05.007]

33 Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. *Radiology* 2011; 259: 142-150 [PMID: 21248234 DOI: 10.1148/radiol.10100621]

34 Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 260: 727-733 [PMID: 21712472 DOI: 10.1148/radiol.11100586]

35 Materne R, Smith AM, Peeters F, Dehoux JP, Keyeux A, Horsmans Y, Van Beers BE. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. *Magn Reson Med* 2002; 47: 135-142 [PMID: 11754452]

36 Ding Y, Rao SX, Chen C, Li R, Zeng MS. Potential of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging for evaluation of bile duct ligation-induced liver injury in rabbits. *Hepatol Int* 2015; 9: 303-309 [PMID: 25788184 DOI: 10.1007/s12072-014-9595-8]

37 Ding Y, Rao SX, Zhu T, Chen CZ, Li RC, Zeng

MS. Liver fibrosis staging using T1 mapping on gadoxetic acid-enhanced MRI compared with DW imaging. *Clin Radiol* 2015; 70: 1096-1103 [PMID: 26164421 DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.014]

38 Ding Y, Rao SX, Meng T, Chen C, Li R, Zeng MS. Usefulness of T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging in assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol* 2014; 24: 959-966 [PMID: 24463697 DOI: 10.1007/s00330-014-3096-y]

39 Yoon JH, Lee JM, Paek M, Han JK, Choi BI. Quantitative assessment of hepatic function: modified look-locker inversion recovery (MOLLI) sequence for T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MR imaging. *Eur Radiol* 2016; 26: 1775-1782 [PMID: 26373756 DOI: 10.1007/s00330-015-3994-7]

40 Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, Kudo M, Kitagaki H, Murakami T. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2011; 46: 277-283 [PMID: 21343827 DOI: 10.1097/RLI.0b013e318200f67d]

41 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]

42 Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1460-1464 [PMID: 21514080 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.073]

43 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagae Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]

44 Haimerl M, Schlabeck M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Barreiros AP, Loss M, Stroszczynski C, Wiggermann P. Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *Eur Radiol* 2016; 26: 1125-1133 [PMID: 26186960 DOI: 10.1007/s00330-015-3919-5]

45 Rao SX, Chen CZ, Liu H, Zeng MS, Qu XD. Three-dimensional whole-liver perfusion magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinomas and colorectal hepatic metastases. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 53 [PMID: 23530688 DOI: 10.1186/1471-230X-13-53]

46 Aronhime S, Calcagno C, Jajamovich GH, Dyvorne HA, Robson P, Dieterich D, Fiel MI, Martel-Laferriere V, Chatterji M, Rusinek H, Taouli B. DCE-MRI of the liver: effect of linear and nonlinear conversions on hepatic perfusion quantification and reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 90-98 [PMID: 24923476 DOI: 10.1002/jmri.24341]

47 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jacobsson H, Hagen K, Bergquist A, Jonas E. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 879-886 [PMID: 24123427 DOI: 10.1002/jmri.24250]

48 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jonas E. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 567-576 [PMID: 20887325 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x]

49 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, Shih TT. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol* 2012; 22: 171-180 [PMID: 21879400 DOI: 10.1007/s00330-011-2249-5]

50 Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Kao JH, Lee HS, Liang PC, Wei SY, Hwang RM, Shih TT. Hepatic necro-inflammation and elevated liver enzymes: evaluation with MRI perfusion imaging with gadoxetic acid in chronic hepatitis patients. *Clin Radiol* 2014; 69: 473-480 [PMID: 24556468 DOI: 10.1016/j.crad.2013.12.003]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

同行评价

本文综述了肝特异性对比剂Gd-EOB-DTPA增强MR成像评价肝功能的研究进展. 选题有一定的新颖性, 对于指导临床工作有一定的帮助.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3946

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3946-3952
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展

石振东

背景资料
免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎(immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatits, IgG4-RAIP)是一种相对少见的慢性胰腺炎, 但随着相关研究的不断深入和诊断方法的不断改进, 近年来国内外IgG4-RAIP患者有逐渐增多的趋势, 其临床表现及影像学改变无特异性, 极易误诊为胰腺癌而施行手术治疗. 本文就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学及实验室诊断以及治疗和预后方面进行了系统阐述, 其重点在诊断和治疗方面, 强调准确诊治的重要性.

石振东, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科 辽宁省铁岭市 112700

石振东, 副主任医师, 主要从事老年消化病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由石振东单独完成.

通讯作者: 石振东, 副主任医师, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山振兴路3号, 沈阳医学院第四附属医院(铁法煤业集团总医院)老年病科. shiminghan666@163.com
电话: 024-76835863

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-18
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatits

Zhen-Dong Shi

Zhen-Dong Shi, Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), Tieling 112700, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Department of Geriatric, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College(Tiefa Coal Industry Group General Hospital), 3 Zhenxing Road, Diaobingshan District, Tieling 112700, Liaoning Province, China. shiminghan666@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-18
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract
Autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare type of chronic pancreatitis that belongs to the spectrum of immunoglobulin G4 (IgG4) related diseases. AIP is characterized by lymphoplasmacytic infiltration, storiform fibrosis, obliterative phlebitis, and increased IgG4+ plasma cells. Patients with AIP present clinically with recurrent pancreatitis and obstructive jaundice, symptoms involving bile ducts and salivary glands and so on. Serum IgG4 level is often elevated. The main imaging manifestation of AIP is a "sausage-shaped pancreas" and multiple strictures of the main pancreatic duct. AIP responds sensitively to glucocorticosteroids but relapses easily. In relapsed cases, re-administration of glucocorticosteroids alone or in combination with immune modulators is effective.

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

Key Words: Autoimmune pancreatitis; IgG4-related diseases; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Shi ZD. Recent advances in research of immunoglobulin G4-related autoimmune pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3946-3952 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3946

摘要
自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatits, AIP)是一种少见的慢性胰腺炎, 属于免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性疾病谱. 组织学表现为胰管周围大量淋巴细胞及浆细胞浸润、席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和IgG4阳性浆细胞显著增多. 临床表现为梗阻性黄疸、复发性胰腺炎, 伴胆管、涎

同行评议者
倪俊, 副主任医师, 浙江省湖州市中心医院普通外科; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

腺等其他器官受累. 实验室可见血清IgG4明显增高. 影像学表现为胰腺“腊肠样”外观, 伴主胰管弥漫性不规则狭窄. AIP对糖皮质激素治疗敏感, 但容易复发, 对疾病复发的患者再次应用激素治疗或联合免疫调节剂治疗是有效的.

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

关键词: 自身免疫性胰腺炎; IgG4相关性疾病; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 免疫球蛋白G4相关性自身免疫性胰腺炎是一种相对少见的慢性胰腺炎, 临床表现和影像学改变无特异性, 很多患者易误诊为胰腺癌, 及时正确的诊断和积极合理的治疗, 对防止误诊误治至关重要.

石振东. IgG4相关性自身免疫性胰腺炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3946-3952 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3946.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3946

0 引言

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatits, AIP)是近20年来逐渐被认识的一种主要由自身免疫介导的特殊类型的慢性胰腺炎. 1961年Sarles等[1]报道了世界上首例伴有梗阻性黄疸及高γ-球蛋白血症的胰腺炎, 将其命名为“慢性炎症性硬化性胰腺炎”. AIP的概念则是由Yoshida等[2]于1995年在分析1例慢性胰腺炎病例时提出的. 随着相关研究的不断深入, 2010年AIP诊断标准国际共识[3]将AIP分为两个亚型, 其中1型相对常见, 即免疫球蛋白G4相关性AIP(immunoglobulin G4-related AIP, IgG4-RAIP). 由于IgG4-RAIP以胰腺肿大及梗阻性黄疸为主要表现, 很难与胰腺癌相鉴别, 以至于部分患者被误诊而接受不必要的手术治疗. 现就IgG4-RAIP的流行病学、发病机制、临床表现、影像学与实验室诊断以及治疗等方面的研究进展作一概述, 旨在提高对该病的认识和诊断率, 降低其误诊率, 改善患者的预后.

1 流行病学

IgG4-RAIP在世界各地均有发病, 但目前流行病学资料主要来自日本, 2002年其发病率为0.82/10万, 至2007年已升至2.2/10万. IgG4-RAIP在慢性胰腺炎中占2%-11%, 好发于中老年男性, 平均发病年龄为63.0岁±11.4岁[4,5], 约90%的患者年龄为40岁以上[2], 男女比例2.85∶1.00[6]. 目前中国尚无大规模的流行病学研究, 相关文献多为小样本资料或个案报道. 吴庆军等[7]收集的50例IgG4相关性疾病患者中存在胰腺受累者有14例(28%), 可见IgG4-RAIP在中国并非罕见.

2 发病机制

IgG4-RAIP确切的病因和发病机制尚未明确, 但多因素参与其发生已被多数学者认可, 主要包括: (1)免疫机制: 在体液免疫方面, IgG4-RAIP的发生与Ⅰ型和Ⅱ型碳酸酐酶抗体、乳铁蛋白抗体、淀粉酶α-2A抗体等自身抗体密切相关[8-10]. 在细胞免疫方面, IgG4-RAIP患者的胰腺及外周血中均可发现$CD4^+$ T淋巴细胞显著增加, 从而释放白介素-2、4、5、6、10、13及干扰素-γ、肿瘤坏死因子-β等多种细胞因子, 进而促进细胞免疫及变态反应; (2)遗传因素: 日本的研究发现人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)血清型DRB1*0405和DQB1*0401、HLA-Ⅰ类基因*C3-2-11*近端的*ABCF1*是IgG4-RAIP的易感基因, 其在后期研究还提出钾离子相关电压阀门通道混合器亚家族成员3基因可能与IgG4-RAIP的发生相关. 另有研究[11]表明, 门冬氨酸DQβ1-57位点基因突变是本病复发的危险因素之一; (3)感染因素: 有研究[12]指出幽门螺杆菌通过分子模拟来参与IgG4-RAIP的发病, 诱导胰腺腺泡细胞凋亡. 但Jesnowski等[13]在IgG4-RAIP患者胰腺组织和胰液中并未发现幽门螺杆菌, 因此该菌感染是否是IgG4-RAIP的诱因, 以及是否存在其他感染诱因有待更多研究来证实.

3 临床表现

IgG4-RAIP起病隐匿, 首发症状多为无痛性梗阻性黄疸(胰头部肿大压迫胆总管或近段胆管及肝内胆管壁增厚/狭窄所致), 黄疸有时呈波动性. 部分患者表现为轻中度上腹部、后背部疼痛或腹部不适, 查体有上腹部轻压痛, 还可有低热、乏力、体质量减轻、脂肪泻和新发的血糖增高等症状[7,14-17]. IgG4-RAIP常伴有

研发前沿
目前IgG4-RAIP的发病机制尚未阐明. 因此, 该病仍是一个较新的临床课题, 其发病机制还需要大量的实验及临床探索. 临床上该病有时与胰腺癌难以鉴别. 该病应用激素治疗绝大多数有效, 但初始用量及维持疗程缺乏国际共识, 上述问题是今后研究的方向.

相关报道 Shimosegawa等阐述了AIP的诊断标准国际共识, 其中IgG4-RAIP的诊断包括影像学、血清学、胰腺外器官受累、组织病理学及诊断性激素治疗, 对该病诊断的规范和统一具有指导意义.

硬化性胆管炎、类干燥综合征、硬化性涎腺炎、肺门淋巴结肿大、间质性肺炎、腹膜后淋巴结肿大、腹膜后纤维化及间质性肾炎等[6,18], 有文献报道[7]92.2%-100.0%的IgG4-RAIP患者存在胰腺外病变.

4 影像学检查

4.1 超声、CT及MRI检查 IgG4-RAIP与其他慢性胰腺炎不同之处在于, 影像学检查往往表现为胰腺弥漫性肿大, 而不是萎缩, 常伴有胰腺小叶结构的缺失, 而在超声、CT及MRI均呈“腊肠样”改变, 超声回声减弱[19], 增强CT及MRI表现为延迟强化[20,21]. 约36%的患者胰周脂肪间隙变小, 呈低密度囊性边缘, 类似包膜, 称为“晕环征”[22], 其与胰周组织炎症有关. MRI征象为胰腺弥漫性肿大或局部肿块, 伴有信号异常, 一般T1W1信号略低, T2W1信号稍高[20]. 本病以胰头部的局部肿块为显著特征时, 超声、CT及MRI平扫检查易误诊为肿瘤[19,20]. 此外, 胰周淋巴结肿大比较常见, 胆总管壁和胆囊壁增厚也常见, 有时可见后腹膜纤维化改变[23-26], 而胰腺钙化、假性囊肿、胰管扩张及胰管结石的发生率极低[14,27,28]. 正电子发射计算机体层显像除能显示胰腺摄取增高外, 尚能显示其他受累器官的形态和代谢改变, 更重要的是有利于与胰腺癌相鉴别[29].

4.2 内镜检查 IgG4-RAIP在超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的特征性表现为胰腺弥漫性肿大或局部肿块, 多呈低回声伴内部点状或线状强回声, 边缘呈波浪状改变; 胰管狭窄而不扩张[30]. 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和/或经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、内镜逆行胰管造影(endoscopic retrograde pancreatography, ERP)可显示IgG4-RAIP患者主胰管呈弥漫性不规则狭窄改变, 而胰腺肿瘤常表现为胰管局限性狭窄及近段胰管重度扩张, 但MRCP对胰管成像的准确性不及ERCP. 来自国际多中心的相关研究[31]提出通过ERCP诊断IgG4-RAIP的4个要点: (1)胰管狭窄长度超过1/3主胰管; (2)狭窄近端胰管无扩张, 直径<5 mm; (3)胰管多发狭窄; (4)分支胰管自狭窄段发出. ERCP诊断IgG4-RAIP的敏感性及特异性分别为71%和83%. 胰腺重度纤维化可导致胆总管胰腺段狭窄及近端扩张. 20%-79%的IgG4-RAIP患者可见近段胆管及肝内胆管呈不规则狭窄, 类似于原发性硬化胆管炎, ERCP可以区分二者, 前者狭窄范围广且狭窄近端胆管扩张明显, 后者多为囊样、串珠样及枯枝样狭窄[32-34]. 此外, ERCP检查中可通过胆管内超声观察胆管壁结构, 其典型表现为中心性胆管壁增厚、胆管内表面光滑及延伸至肝门部的胆管黏膜损伤[35].

5 实验室检查

除阻塞性黄疸及其所致的肝功能异常之外, IgG4-RAIP患者血清中IgG4、IgG及γ-球蛋白增高, 而抗碳酸酐酶Ⅱ抗体、抗乳铁蛋白抗体、类风湿因子、抗核抗体及抗平滑肌抗体等亦可呈阳性. 其中血清IGg4增高是目前诊断IgG4-RAIP最有价值的血清标志物[36], 目前公认的临界值为1.35 g/L, 而其高于正常上限2倍可提高诊断的准确性[37]. Ghazale等[38]的研究显示血清IgG4>1.4 g/L, 诊断IgG4-RAIP的敏感性和特异性为76%、53%; 当IgG4>2.8 g/L时, 敏感性和特异性则为93%、99%. 另有研究[39]认为, 联合检测IgG4和IgG、IGg4/IgG比值较单独检测IgG4更能提高诊断IgG4-RAIP的敏感性, 但特异性无明显增高. 由于部分Ⅰ型变态反应、胰腺癌和胆管癌患者亦可出现血清IgG4增高, 因此应用血清IgG4诊断IgG4-RAIP时须结合多项临床资料排除其他疾病. 此外, 少数IgG4-RAIP患者血清糖类抗原19-9轻度增高[24,40].

6 组织病理学检查

IgG4-RAIP的组织病理学改变有[3,25,41]: (1)胰腺导管周围大量淋巴细胞、浆细胞浸润, 间质炎性改变, 小叶间纤维化; (2)IgG4阳性浆细胞数>10个/高倍视野(×40), 其敏感性和特异性分别为76%、70%[42]; (3)胰腺实质呈席纹状纤维化; (4)闭塞性静脉炎. 亦有研究[3,40]认为IgG4阳性浆细胞在产IgG浆细胞中所占比例在50%以上更具有诊断价值. IgG4-RAIP合并的胰腺外受累器官亦可有类似的病理学改变. 免疫组织化学主要特征为弥漫性浸润的IgG4阳性浆细胞和CIM阳性或者CD8阳性淋巴细胞.

7 诊断和鉴别诊断

7.1 诊断标准 AIP曾有多种诊断标准, 其中亚洲地区将影像学检查列于首位, 而美国则强调

组织病理学的价值[43]. 经参考既往9种诊断标准, 2010年国际胰腺病协会制定了AIP诊断标准国际共识, 该共识以影像学表现作为诊断及鉴别诊断的主要依据, 将血清IgG4列为唯一的血清学检验指标, 并首次提出1型和2型AIP的独立诊断标准, 同时将糖皮质激素(以下简称激素)疗效外的其他诊断依据按强度分为两级, 其中1级更有利于AIP的诊断[3].

AIP的诊断依据: (1)胰腺影像(CT、MRI): 弥漫性增大伴延迟增强(1级), 节段/局限性增大伴延迟增强(2级); (2)胰管影像(ERCP、MRCP): 不伴远端扩张的长段或多发主胰管狭窄(1级), 不伴远端扩张的节段性/局限性主胰管狭窄(2级); (3)血清IgG4: 2倍正常上限以上(1级), 1-2倍正常上限(2级); (4)其他器官受累(包括临床或组织学); (5)胰腺组织学: 至少3条典型表现(1级), 任意2条典型表现(2级); (6)激素疗效: 胰腺/胰腺外病变的影像表现在2 wk内消退或好转. 判断标准: 有1级影像学标准, 加任意1条非影像学标准即可确诊1型AIP; 若仅有2级影像学表现, 则需要2条上述1级非影像学标准, 或结合组织学/激素疗效才可确诊. 由于胰腺活检操作难度大, 也可选择内镜下十二指肠壶腹部或降部活检辅助诊断. 需要强调的是, 对于影像表现为2级标准的患者, 必须行EUS引导下细针穿刺吸取术(EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA)除外恶性肿瘤后, 方可进行激素试验性治疗.

7.2 两种类型AIP的区别 两型AIP的影像、内镜检查结果及对激素治疗的反应均非常相似, 但预后不一. 因此, 准确区别两型AIP对患者意义重大[44]. 两型AIP的主要区别为: 1型AIP是淋巴浆细胞硬化性胰腺炎, 好发于老年男性, 可累及胰腺及其他多个器官, 组织病理学检查以IgG4阳性浆细胞浸润为主要特点, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎常见, 血清IgG4明显增高, 以阻塞性黄疸为常见临床表现, 腹痛少见或不典型; 2型AIP是特发性导管中心性胰腺炎, 好发于中年女性, 组织病理学检查主要表现为胰管及腺泡中性粒细胞浸润, 很少有IgG4阳性浆细胞浸润, 席纹状纤维化、闭塞性静脉炎不常见, 不累及胰腺外组织, 以腹痛为常见临床表现, 阻塞性黄疸少见[3,6,44]. CT、MRI检查两型AIP患者弥漫性胰腺肿大、胰周“晕环征”均常见, 但1型AIP患者的显著特点是胰周淋巴结肿大常见, 而2型AIP患者的显著特点是可见胰尾“切割征”. 1型AIP病情常反复发作, 而2型AIP病情相对较轻.

7.3 IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别诊断 临床上IgG4-AIP最常见且最严重的误诊是胰腺癌(胰头癌、导管癌), 二者在好发年龄、性别、酗酒、嗜烟、黄疸、伴有糖尿病等方面均无显著的统计学差异[23,24,40]. IgG4-AIP和胰腺癌的鉴别要点在于[16,44]: (1)临床表现: 腹痛、恶病质在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; 胰腺外分泌功能不全表现在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌罕见; (2)血清学检查: IgG4-AIP患者血清IgG4明显增高, 胰腺癌患者仅轻微增高; IgG4-AIP患者血清19-9轻度增高, 而胰腺癌患者常明显增高; (3)CT检查: 胰腺弥漫性肿大、胰周“晕环征”、延迟强化在IgG4-AIP患者常见, 而胰腺癌患者少见; IgG4-AIP患者无胰体、尾萎缩表现, 而胰腺癌患者常见; (4)ERCP、ERP检查: 主胰管闭塞、主胰管“截断征”在IgG4-AIP患者少见, 而胰腺癌患者常见; IgG4-AIP患者多数主胰管不规则狭窄>3 cm, 胰腺癌患者多数主胰管不规则狭窄<3 cm; IgG4-AIP患者多数主胰管上段扩张<0.5 cm, 胰腺癌患者多数主胰管上段扩张>0.5 cm. 为准确鉴别IgG4-AIP和胰腺癌, 必须结合临床、影像、实验室及病理学检查结果进行综合分析和判断, 其中FNA对胰腺癌确诊率最高[44], 但FNA所获得的标本量少, 难以做出IgG4-AIP的组织病理学诊断, 使用Trucut针穿刺则更加有利.

创新盘点
本文详尽阐述了IgG4-RAIP的临床表现、影像学表现、实验室及组织病理学特征、诊断标准的最新国际共识以及鉴别诊断等内容, 为该领域的进一步研究提供了大量有价值的参考信息.

8 治疗及预后

IgG4-RAIP患者90%对激素治疗敏感, 通常在2 wk内临床症状、影像及血清学异常明显好转, 还可以改善胰腺外病变[45], 被公认为本病的首选治疗方法. 但目前激素治疗的初始用量及维持期限缺乏共识, 这有待未来更多的循证医学证据. 临床上一般应用口服泼尼松30-40 mg/d或者0.6 mg/(kg•d), 起始用量治疗2-4 wk后, 应根据临床症状、实验室检查及影像学表现逐渐减量, 以每1-2 wk减少5 mg为宜, 再根据临床表现应用5 mg/d维持或停药[3,46]. 停药指征为: 临床症状消失, 胰腺CT显示胰腺形态、密度正常, 血清IgG4正常, 胰腺外病变消失. 一项多中心大样本研究[47]显示, 激素治疗可使99%的

同行评价
本文就IgG4-RAIP的发病机制、临床特点、诊断与鉴别诊断、治疗与预后进行了全面阐述, 文章条理分明, 可读性较好, 对临床有一定的指导作用.

IgG4-RAIP患者获得临床缓解, 但激素减量或停药后病情复发率达30%-50%. 对于病情复发者, 继续应用激素治疗对大多数患者仍然有效. 对于激素依赖和激素治疗无效者, 多推荐改用免疫调节剂(硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、环孢素A、雷帕霉素、霉酚酸酯等), 临床研究[47,48]显示其可使患者病情再次获得缓解. 对上述治疗均不耐受或无效者, 有研究[49,50]应用熊去氧胆酸及利妥昔单抗亦取得较好的临床效果. IgG4-RAIP诊断不明确或黄疸严重者可考虑内镜介入治疗. IgG4-RAIP患者尽可能避免外科手术, 但激素治疗无效或难以排除胰胆恶性肿瘤时应考虑手术治疗[3,51].

本病总体预后尚可, 远期并发症少见. 胰管结石、癌变是最主要的远期并发症[47], 前者多见于病情复发患者, 后者多见于高龄患者, 有待于排除年龄因素造成的统计偏差.

9 结论

IgG4-RAIP是一种好发于中老年男性的自身免疫性疾病, 以病变部位淋巴浆细胞浸润及纤维化为病理特征, 并常有胰腺外病变, 激素治疗有效, 但病情常有复发. IgG4-RAIP临床表现无特异性, 以梗阻性黄疸和胰腺肿大为主要特征, 极易误诊为胰头癌而行胰头十二指肠切除术[52], 给患者带来精神和经济上的极大损害, 本病的准确诊治应引起临床工作者的高度重视. IgG4-RAIP应结合影像学、血清学及病理学检查结果进行确诊, 注意慎用激素诊断性治疗, 以免延误病情. IgG4-RAIP与恶性病变难以鉴别时, 应及时在EUS下或剖腹手术下取得病理学诊断并给予合理治疗. 然而目前IgG4-RAIP的发病机制、鉴别诊断、治疗方案及长期预后等方面, 仍有许多问题需要我们去思考和探索.

10 参考文献

1 Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961; 6: 688-698 [PMID: 13746542]
2 Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568 [PMID: 7628283]
3 Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352-358 [PMID: 21412117 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2]
4 Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 18: 6-8 [PMID: 17520216 DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y]
5 Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835-839 [PMID: 22466167 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99]
6 郭晓钟, 张永国. 自身免疫性胰腺炎的诊治进展. 医学与哲学 2014; 35: 15-17
7 吴庆军, 陈华, 林玮, 王迁, 郑文洁, 李梦涛, 冷晓梅, 徐东, 沈敏, 费允云, 苏金梅, 王立, 张文, 张烜, 赵岩, 曾小峰, 张奉春. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床研究. 中华风湿病学杂志 2008; 16: 798-802
8 Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, Navarro S, Mora J, Lopez-Hoyos M, Sabater L, Ferrandez A, Bautista D, Perez-Mateo M, Mery S, Sastre J. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-709 [PMID: 15831920]
9 Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, Kobayashi T. Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 732-737 [PMID: 19001184 DOI: 10.2337/db08-0493]
10 Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriese S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol* 2012; 94: 831 [PMID: 22844291 DOI: 10.1155/2012/940831]
11 Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-1712 [PMID: 18583399 DOI: 10.1136/gut.2008.150979]
12 Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741-744 [PMID: 16202223]
13 Jesnowski R, Isaksson B, Möhrcke C, Bertsch C, Bulajic M, Schneider-Brachert W, Klöppel G, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Löhr JM. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2010; 10: 462-466 [PMID: 20720447 DOI: 10.1159/000264677]
14 Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-408 [PMID: 18600383 DOI: 10.1007/s00535-008-2205-6]

15 郑鹏, 崔云龙, 周洪渊, 陈璐, 周远达, 李强. 自身免疫性胰腺炎的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2015; 14: 659-662
16 李宜雄. 自身免疫性胰腺炎的诊断. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 531-535
17 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 849-866 [PMID: 19745774 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181b9ee1c]
18 黄颖秋. IgG4相关硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2554-2661
19 苏里亚, 高瑛, 徐光, 彭禹, 韩秀婕. 超声检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中华医学杂志 2012; 92: 2649-2651
20 曹文斌, 李真林, 黄子星. CT与MRI检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值. 中国普外基础与临床杂志 2014; 21: 764-768
21 于洪伟, 刘茜伟, 高宝祥, 杨敏星, 王武. IgG4相关性疾病累及腹部组织器官的影像学表现. 医学影像学杂志 2014; 24: 1749-1752
22 楼文晖. 自身免疫性胰腺炎诊断和治疗. 中国实用外科杂志 2009; 29: 679-681
23 Culver EL, Bateman AC. IgG4-related disease: can non-classical histopathological features or the examination of clinically uninvolved tissues be helpful in the diagnosis? *J Clin Pathol* 2012; 65: 963-969 [PMID: 22685258 DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200932]
24 Chari ST, Kloeppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology* 2010; 10: 664-672 [PMID: 21242705 DOI: 10.1159/000318809]
25 Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192 [PMID: 22596100 DOI: 10.1038/modpathol.2012.72]
26 Horger M, Lamprecht HG, Bares R, Spira D, Schmalzing M, Claussen CD, Adam P. Systemic IgG4-related sclerosing disease: spectrum of imaging findings and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: W276-W282 [PMID: 22915418 DOI: 10.2214/AJR.11.8321]
27 Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott JK, Hruban RH. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-120 [PMID: 12502933]
28 Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-137; discussion 137-139 [PMID: 12559194]
29 张建, 程超, 汪建华, 孙高峰, 左长京, 董爱生, 刘庆华, 崔彬, 孔令山. 自身免疫性胰腺炎的^{18}F-FDG PET-CT全身影像分析. 医学影像学杂志 2012; 22: 1150-1153
30 吴晰, 杨爱明, 钱家鸣, 陆星华, 伍东升, 姚方. 自身免疫性胰腺炎的内镜超声表现. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 134-137
31 Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut* 2011; 60: 666-670 [PMID: 21131631 DOI: 10.1136/gut.2010.207951]
32 Cong GN, Qin MW, You H, Liu W, Xu K. [Imaging features of autoimmune pancreatitis]. *Zhongguo Yixue Kexueyuan Xuebao* 2008; 30: 479-484 [PMID: 18795625]
33 Proctor RD, Rofe CJ, Bryant TJ, Hacking CN, Stedman B. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clin Radiol* 2013; 68: 422-432 [PMID: 23177083 DOI: 10.1016/j.crad.2012.08.016]
34 Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloeppel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011; 40: 809-814 [PMID: 21747310 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15]
35 Kubota K, Kato S, Uchiyama T, Watanabe S, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Inamori M, Shimamura T, Abe Y, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Nakajima A. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Dig Endosc* 2011; 23: 10-16 [PMID: 21198911 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01039.x]
36 Choi EK, Kim MH, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Hwang CY, Seo DW, Lee SS, Lee SK. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007; 35: 156-161 [PMID: 17632322]
37 Ngwa T, Law R, Hart P, Smyrk TC, Chari ST. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 557-560 [PMID: 25785724 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000297]
38 Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez-Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell

MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1646-1653 [PMID: 17555461]
39 Song TJ, Kim MH, Moon SH, Eum JB, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1655-1660 [PMID: 20010924 DOI: 10.1038/ajg.2009.689]
40 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-551 [PMID: 22316447 DOI: 10.1056/NEJMra1104650]
41 方芳, 李燕明, 孙铭君, 胡松涛, 王征, 刘冬戈, 王辰. IgG4相关疾病的临床病理学特征. 中华病理学杂志 2014; 43: 618-620
42 Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-1545 [PMID: 17122509]
43 吕红, 钱家鸣. 自身免疫性胰腺炎不同诊断标准的探讨. 胃肠病学 2009; 14: 4-7
44 黄勤, 邹晓平. IgG4相关的自身免疫性胰腺炎的诊断. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 301-302
45 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtey S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
46 丁辉, 钱家鸣, 吕红, 赖雅敏, 杨爱明. 自身免疫性胰腺炎激素治疗的疗效及预后研究. 中华消化杂志 2010; 30: 721-724
47 Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771-1776 [PMID: 23232048 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617]
48 Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, Sauvanet A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P, Hammel P. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 151-156 [PMID: 20736934 DOI: 10.1038/ajg.2010.314]
49 Tsubakio K, Kiriyama K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med* 2002; 41: 1142-1146 [PMID: 12521203]
50 Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607-1615 [PMID: 22936672 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886]
51 Psarras K, Baltatzis ME, Pavlidis ET, Lalountas MA, Pavlidis TE, Sakantamis AK. Autoimmune pancreatitis versus pancreatic cancer: a comprehensive review with emphasis on differential diagnosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 465-473 [PMID: 21947719 DOI: 10.1016/S1499-3872(11)60080-5]
52 张锐, 曾弘, 余先焕, 唐启彬, 王捷, 刘超. IgG4相关自身免疫性胰腺炎的临床特点. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 35-38

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3953

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3953-3962
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

结直肠癌干细胞的研究进展

彭 珊, 胡国清

彭珊, 胡国清, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科 湖北省武汉市 430030

胡国清, 教授, 主要从事鼻咽癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤等肿瘤放射治疗及分子靶向治疗研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272491.

作者贡献分布: 本文由彭珊综述与论文写作; 胡国清修改并审校.

通讯作者: 胡国清, 教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科.
gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Colorectal cancer stem cells

Shan Peng, Guo-Qing Hu

Shan Peng, Guo-Qing Hu, Department of Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272491.

Correspondence to: Guo-Qing Hu, Professor, Department of Oncology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. gqhu@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignant tumors of the digestive system, and its initiation, promotion and prognosis are closely related to cancer stem cells (CSCs). CSCs are defined as a minority population of cancer cells with self-renewal ability, multi-lineage differentiation potential and highly aggressive behaviors, which have been identified in many types of cancers including CRC as one of the key mediators driving cancer metastasis and progression. The presence of these CSCs can be attributed to the failure of cancer treatments as these cells are believed to exhibit therapy resistance. Here, we review the current understanding of colorectal CSCs, with an emphasis on candidate markers, biological properties, related signaling pathways, and clinical applications.

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

Key Words: Colorectal cancer; Colorectal cancer stem cells; Cancer stem cell markers; Biological properties; Signaling pathway; Tumor metastasis; Targeted therapy

Peng S, Hu GQ. Colorectal cancer stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3953-3962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3953.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3953

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发生、发展及预后与肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)有着密切联系. CSCs是肿瘤中极小一部分具有无限自我更新、多向分化潜能和高度恶性的

背景资料
结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系恶性肿瘤之一, 根据流行病学数据显示, 发达国家CRC致死率排名第三. 目前全球CRC 5年生存率为66%, 但晚期患者的5年生存率仅为13%.

同行评议者
高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 齐晓薇, 副主任医师, 江南大学附属医院(无锡市第四人民医院)病理科

研发前沿

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)研究的关键是如何通过特异性CSCs标志物从肿瘤组织或肿瘤细胞中分离出CSCs. 表达CSCs表面分子标记的细胞比例可能随肿瘤分期(因为在早期肿瘤中有非常明确的分层结构, 但是在晚期肿瘤中这种结构已被破坏)、治疗时间、治疗方式、微环境因素和个体因素的变化而变化.

肿瘤细胞亚群, 其已被证实存在于包括结肠癌在内的多种类型肿瘤中. CSCs赋予肿瘤转移、化学耐药和对微环境的持续适应能力. 本文基于近年来国内外发表的CRC干细胞相关论文, 就其表面标志物、生物学特性、信号通路及临床意义等方面进行综述.

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

关键词: 结直肠癌; 结直肠癌干细胞; 肿瘤干细胞表面标志物; 生物学特性; 信号通路; 肿瘤转移; 靶向治疗

核心提要: 本文基于近年来国内外发表的结直肠癌干细胞的相关论文, 就其表面标志物、生物学特性、信号通路及临床意义等方面进行综述.

彭珊, 胡国清. 结直肠癌干细胞的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3953-3962 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3953.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3953

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系恶性肿瘤之一, 根据流行病学数据显示, 发达国家CRC致死率排名第三. 尽管CRC在发达国家的发病率正在逐年下降, 但是在中国在内的发展中国家中, 其发病率呈逐年上升的趋势. 目前全球CRC 5年生存率为66%, 但晚期患者的5年生存率仅为13%[1]. 自从20多年前发现基因修饰和腺癌的发生发展相关以来[2], 基因组学和表观遗传学以及转基因小鼠模型等实验方法让我们更加深入地了解CRC的本质. 一方面, 肿瘤与肿瘤之间存在异质性, 使得肿瘤的标准化治疗向个体化治疗的方向转变[3]; 另一方面, 肿瘤内存在异质性, 即一种结肠癌内含有不同基因突变的多个克隆子[4]. 而肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的发现进一步证实了肿瘤内异质性, 因为他们最开始被认为是一类有明确表型和分子特征的细胞亚群. 越来越多的证据[5]表明, CSCs是一类动态变化的细胞亚群, 同时受基因组学、表观遗传学及微环境因素的综合作用的影响. 最近研究[6]发现肿瘤间异质性和肿瘤内异质性都对肿瘤患者的预后有临床指导意义. CSCs是一类具有自我更新、无限增殖及分化潜能的细胞亚群, 这部分细胞虽然只占肿瘤的极少部分, 却是肿瘤发生、发展的关键[7]. 1997年, Bonnet等[8]第一次通过$CD34^+CD38^-$标记分离出白血病干细胞, 并且发现$CD34^+CD38^-$白血病细胞能在小鼠体内诱发人急性髓性白血病. 研究者们后续在乳腺癌[9]、脑胶质瘤[10]、肺腺癌[11]、前列腺癌[12]、黑色素瘤[13]、头颈部肿瘤[14]、CRC[15]等很多实体瘤中发现CSCs的存在. 基于近年来CRC干细胞的相关研究, 本文将集中阐述CRC干细胞的起源、表型、功能、相关信号通路及其临床意义等. 深入了解CSCs的生物学特性、研究发展相应的鉴别方法以及开发靶向CSCs的治疗手段, 将对肿瘤研究与临床治疗有着极其重要的指导意义.

1 正常肠道干细胞与肠道稳态

即使CRC干细胞不一定来源于正常的肠道干细胞(intestinal stem cells, ISCs), 两者之间仍有一些共通的基本信号通路[16], 所以了解ISCs有助于了解CRC干细胞. ISCs是成体干细胞的一种, 具有不对称分裂、自我更新和多向分化潜能[17]. ISCs主要存在于肠隐窝内, 其不断增殖、分化、迁移来补充肠道上皮细胞, 使其每5 d更新1次, 致使肠道上皮组织是成年哺乳动物自我更新最活跃的组织之一[18]. ISCs根据其标记分子可分为+4细胞(广泛表达BMI1、HOPX、TERT和LRIG1)[19]和隐室柱状细胞(高表达LGR5)[20]两类. 有学者认为这是两种截然不同的细胞亚群[21], 但是也有研究[22,23]表明这两种亚群之间存在相互转换. 相比于小肠, 结肠在隐室结构和细胞组成上有许多不同, 结肠的隐室在黏膜表面不会突出形成绒毛, 而且隐室内没有*Paneth*细胞、+4细胞和$BMI1^+$细胞, 结肠干细胞通常是$LGR5^+$或$EphB2^{high}$[24]. 此外, 在结肠隐室中还检测到慢循环干细胞, 其以上调的Notch信号通路、$LRIG1^+$或作为$DCLK^+$簇细胞亚群为特征[25-27].

2 CRC的起源与CRC干细胞

1998年Lengauer等[28]首先提出了CRC发生的分子生物学模型, 认为生长调节基因抗原递呈细胞(antigen presenting cell, *APC*)、*K-ras*和*p53*按一定顺序发生突变可以引起相应的蛋白表达异常, 而这种异常表达的不断累积导致正常上皮-管状腺瘤-管状绒毛状腺瘤-重度不典型增生-肿瘤这一癌变过程, 即是这种基因的不稳定性导致了原癌基因的激活突变和抑癌基

因的失活突变, 最终引起肿瘤的发生. 然而, 有关肿瘤起始细胞(即最开始发生原癌基因激活或抑癌基因失活的细胞类型)的研究仍不明确, 传统观念认为肿瘤是由体细胞经过一系列的随机多基因突变而成, 突变后的细胞增殖能力加强, 凋亡基因沉默, 使每个肿瘤细胞都可以无限制地生长. 近年来研究显示, 肿瘤中, 绝大多数细胞失去了增殖和自我更新的能力而分化成为有明确肿瘤表型的成熟细胞, 仅有极少数的CSCs具有广泛增殖、自我更新和多向分化的潜能[7], 故体细胞作为肿瘤起始细胞这一理论值得怀疑. LGR5$^+$BMI1$^+$CD133$^+$的ISCs中β-catenin通路的异常活化会导致腺瘤的发生, 由此可以推测ISCs可能是CRC的来源[29].

3 CRC干细胞表面标志物与生物学特性

3.1 CRC干细胞表面标志物 CSCs研究的关键是如何从肿瘤组织或肿瘤细胞中分离出CSCs. 目前主要有3种方法进行分选: (1)采用体外多细胞成球实验: 无血清悬浮培养分离法; (2)Hoechst荧光染料法; (3)表面标志物分选法, 比较常用的分选手段有流式细胞仪分选和免疫磁珠分选. 迄今为止发现的可用于描述CRC干细胞的表面分子标记有CD133$^+$[30-32]、EphB2^{high}[33]、EpCAM ^{high}/CD44$^+$/CD166$^+$[34,35]、ALDH$^+$[36]、LGR5$^+$[37,38]、CD44v6$^+$[39]和DCLK1激酶[40]. 表达CSCs表面分子标记的细胞比例可能随肿瘤分期(因为在早期肿瘤中有非常明确的分层结构, 但是在晚期肿瘤中这种结构已被破坏)[5]、治疗时间、治疗方式、微环境因素和个体因素的变化而变化. 因此, 在肿瘤的发生发展过程中, CSCs的数量和表型一直是动态变化的. O'Brien等[41]和Ricci-Vitiani等[15]认为CD133可作为独立的CRC干细胞表面标志物, 但Shmelkov等[42]却认为CD133不能独立作为其表面标志物. 尽管研究[43,44]显示CD133$^+$CRC细胞亚群在体内和体外的移植实验中均具有较强的成瘤性, 但并不是所有的CD133$^+$肿瘤细胞都是CSCs[45]. 有研究[46]显示, CRC干细胞分化后CD133的mRNA水平并没有下降. 因为在CRC细胞系中, CD133不仅表达于CSCs的表面, 而且也表达在已经分化的肿瘤细胞表面. 此外, CD133的mRNA水平和蛋白水平在分化后均没有下调, 但是他的糖基化作用改变了, CSCs表面表达高度糖基化的CD133而分化完成的细胞表面的CD133糖基化作用下降了, 糖基化作用使得CD133的空间结构发生改变, 所以CSCs表面的CD133抗体还是无法识别已经分化的细胞表面的CD133, 所以CD133仍可作为CRC干细胞较为可靠的标记分子[46]. 此外, ALDH1可作为CRC干细胞的另一个表面标志物[47]. Goossens-Beumer等[48]的研究也表明ALDH1、Survivin和EpCAM的联合表达是CRC患者的一个独立预后因子. Dalerba等[34]还发现CD166可作为CRC干细胞的候选标志物. CD166是间充质干细胞的表面标志物, 在CRC上皮细胞中呈异质性分布. 实验中的所有CRC标本中均存在EpCAM^{high}CD44$^+$CD166$^+$细胞亚群, 且CD166在原代肿瘤、移植瘤和正常结肠上皮中的表达具有重复性、持续性. 最近, 干细胞转录调控因子BMI1也被发现对调节CRC干细胞的自我更新能力有重要作用, 对BMI1的抑制会导致肿瘤生长过程中干细胞的缺失和损伤[49].

3.2 CRC干细胞的生物学特性 除了表型分子, 另外一种鉴定CSCs的方法是通过其生物学特性来分辨. 目前认为, 动物体内成瘤实验是检验CSCs自我更新和无限增殖能力的金标准[50]. 干细胞有两种分裂方式, 即对称分裂和不对称分裂. 对称分裂产生两个与亲代完全相同的子代干细胞; 不对称分裂产生一个与亲代完全相同的子代干细胞和一个祖细胞, 祖细胞随后定向分化为终末细胞. CSCs具备上述干细胞特有的能力. 体外培养条件下, 单个肿瘤干细胞能分裂、增殖形成克隆性细胞球, 将其吹打成单细胞后, 仍能形成多个相同的克隆球. Dalerba等[34]从CRC组织中分离出少量EpCAM^{high}CD44$^+$细胞, 将其接种于NOD/SCID鼠体内形成移植瘤, 再从移植瘤内分离出CRC干细胞少量接种, 又可形成相同表型的移植瘤.

化疗抵抗是CRC药物治疗效果低下的主要原因. Colak等[51]发现CRC干细胞发生选择性化疗抵抗与线粒体诱导效应降低有关, 通过使用BH3类似物ABT-737和WEHI-539可抑制抗凋亡蛋白Bcl-xL活性, 降低线粒体内膜去极化阈值, 提高化学治疗敏感性, 增强化学治疗效果. 此外, 研究[52]还发现对于结肠癌伴肝转移的患者来说, 凋亡蛋白抑制剂BIRC6是结肠癌干细胞对奥沙利铂与顺铂抵抗的重要调节因子, 靶向BIRC6的治疗有助于消除结肠

相关报道
本文表明结直肠癌干细胞和已分化的结直肠肿瘤细胞在辐射环境中存在一定的相互转换和动态平衡, 转化生长因子β1通过激活上皮-间质转化在这种动态平衡中扮演着重要的角色.

创新盘点
越来越多的证据表明, CSCs是一类动态变化的细胞亚群, 同时受基因组学、表观遗传学及微环境因素的综合作用的影响.

癌干细胞.

诸多研究[53,54]表明细胞的干性状态是动态变化的. 干细胞的动态可理解为“可塑性”, 即细胞在不同功能状态间转换的能力, 比如静止/增殖, 药物敏感/药物抵抗, 对称分裂/不对称分裂, EMT/MET以及干细胞状态/非干细胞状态之间的转换等[55]. 在CRC、黑色素瘤、乳腺癌等实体瘤中均发现CSCs和已经分化的CSCs之间的相互转换[5]. 再者, CRC干细胞可能来源于祖细胞的去分化, 而这种去分化现象是核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路异常活化[56]或肿瘤相关细胞产生的细胞因子所致Wnt信号通路异常活化[57]的结果. CSCs相对于正常干细胞则具有更强的可塑性, 以致其具有更强的适应潜能; 正常干细胞通过组织再生维持稳态, 而CSCs则通过增加细胞数量以及自身调整为更具侵袭性的表型来产生应答. 干预CSCs的可塑性可能会为传统和靶向抗肿瘤治疗提供新思路.

4 CRC干细胞的调控因素

4.1 调节CRC干细胞的相关信号通路 在正常干细胞中, 自我更新和分化的平衡由数个信号通路所调控, 一旦信号通路失控将形成肿瘤. 在这些信号通路中, Wnt、转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)、Notch和Hedgehog与多种肿瘤包括CRC的发生密切相关[58].

4.1.1 Wnt通路: Wnt信号通路在上皮干细胞自我更新的调控中具有重要作用, 他的基因组成性激活很可能会抑制肠道上皮细胞的终极分化, 并导致CSCs的出现. 活化的Wnt信号通路与CSCs表型密切相关. CRC干细胞标志物*CD44*和*Lgr5*/*Gpr49*是TCF/LEF的靶基因. 绝大多数(>90%)的CRC患者有腺瘤性结肠息肉病或者β-catenin这两种突变中至少一种突变[59]. 研究发现, Wnt信号通路中功能正常的TCF4对结直肠干细胞正常功能的维持起到重要作用. 实验观察证实, 存在TCF4缺陷的小鼠, 其隐窝干细胞发育不良, 相反, 若持续刺激Wnt信号通路, 会激发细胞持续增长, 最终导致癌变发生, 而抑制Wnt信号通路中基因过度表达的Dickko-pf-1或人工删除TCF4, 均可阻断肿瘤细胞的Wnt信号通路, 抑制肿瘤细胞的生长和更新进程[60]. 近期研究还表明, CSCs调节过程中Wnt信号通路和Hippo信号通路之间还存在相互作用, 后者是器官大小控制和机械传导中的重要调节因子. Hippo信号通路的传感器YAP/TAZ是β-catenin信号通路胞内段复合体的组成部分, 而且他们的核异位对细胞中Wnt/β-catenin信号通路的活化是至关重要的[61]. 综上, 我们可以发现Wnt信号通路与CRC干细胞的调节密切相关. 但是迄今为止, 仍没有针对这条通路的有效靶向治疗方法问世[59]. *APC*作为一种抑癌基因, 只有APC蛋白下游的信号传感器可以作为药物干预的靶点[59]. 有研究[62,63]已经证实, TRAF2和NCK相互作用蛋白激酶是Wnt信号通路最下游的调节因子, 靶向针对这种蛋白激酶的一些小分子抑制剂正在研发过程中[59], 有望早日应用于临床实践中.

4.1.2 TGF-β/BMP通路: 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是TGF-β超家族中的重要成员, TGF-β/BMP信号通路有调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡的功能, 他能够抑制Wnt/β-catenin信号通路. TGF-β信号通路的失调是CRC进展的关键. 许多CRC患者能逃避TGF-β对肿瘤细胞的抑制作用, 抵抗TGF-β诱导的细胞凋亡机制. 此外, TGF-β可以从抑癌角色转变为促进肿瘤生长的角色, 这种角色的转变是在有如*p53*[64]、*SMAD4*[65]等基因突变后出现的. 有学者[66]已经证实当结肠癌转移到肝脏时, 结肠癌干细胞向微环境中释放TGF-β, 后者促进肿瘤干细胞周围的巨噬细胞、白细胞、成纤维细胞和内皮细胞释放白介素(interleukin, IL)-11, 进而引起肿瘤干细胞一系列的改变, 最终使肿瘤细胞能够在异质器官中存活. 最近研究[67]还发现, 在结肠腺癌中, 转录因子GATA6是Wnt和BMP信号通路的一个重要调节因子. 他能够通过与β-catenin/TCF4竞争性结合BMP4位点的调节区域而抑制BMP信号通路, 从而抑制BMP的表达进而促进CSCs扩增和自我更新.

4.1.3 Notch通路: Notch信号通路是干细胞信号网络中的重要通路, 在细胞发育、分化、增殖和凋亡方面等具有重要的调节作用[68]. Notch配体转导信号至CSL-NICD-Mastermind复合体, 通过激活*HES1*、*HES5*、*HEY1*和*HEY2*基因的转录活性来维持干细胞的功能状态. 有研究[69]表明, 在结肠肿瘤细胞系HCT-116中, Notch-1的激活表达会促进Jagged-1、

Smad-3、Slug和CD44等EMT及干细胞样表型的表达. 相比于普通的结肠肿瘤细胞, CSCs内有高达10-30倍信号强度的Notch信号通路[70]. 研究[71,72]还发现, Notch通过抑制细胞周期激酶抑制剂p27和转录因子ATOH1, 在CSCs自我更新和抵抗凋亡过程中扮演十分重要的角色. 在CRC异种移植瘤实验中, 抑制Delta样配体活性会降低HES1的水平、CSCs的数量及肿瘤的生成[73,74]. CSCs内会持续表达高水平的HES1、Notch-1和Jagged-1[72], 使用shRNAs技术阻断Notch信号通路不仅会降低HES1的水平, 同时会促使细胞分化. 在另一项研究中, 研究者使用小鼠模型证明HES1会抑制细胞分化以及生长抑制因子p27/CDK1B的表达[73]. 研究[75]还发现Delta样配体4可激活Notch通路, 导致干细胞标志物MUSASHI(MSI-1)表达增加, 而使用Notch2/3抗体可降低MSI-1水平, 增加Notch通路抑制因子NUMB的表达, 进而抑制肿瘤的转移. 综上, Notch信号通路与CSCs的形成和状态维持都密切相关, 他的异常激活会导致CRC的转移与肿瘤形成.

4.2 上皮间质转化对CRC干细胞干性的影响 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是指上皮细胞通过特异的生物学机制致上皮表型消失而转化为具有间质表型的细胞的生物学过程[76]. 研究[77]表明, EMT是上皮细胞源性恶性肿瘤细胞获得较强侵袭及迁移能力等恶性行为的重要生物学过程. 肿瘤上皮细胞发生EMT后, 细胞也伴随着CSCs特异性表型的表达[78], 这意味着EMT的发展过程与CSCs具有重要联系. Leng等[79]通过结肠癌细胞DLD-1的成球实验表明, 无血清悬浮培养结肠癌细胞DLD-1所形成的细胞球, 发生了EMT, 并具有CSCs的特征, 其转移相关特性, 如侵袭与迁移能力, 与EMT有着密切的联系. 再者, TGF-β在EMT过程中发挥着重要的作用, 研究[80]表明其可诱导EMT的发生. 预先用TGF-β1处理的结肠腺癌Mc38-luc细胞注射到小鼠脾脏, 发现TGF-β1介导的EMT能够诱导结肠肿瘤的形成并使肿瘤细胞出现CSCs的表型分子如CD44和SOX2, 而且TGF-β1的封闭抗体P17会使上述两者标记分子表达量下降[81]. 而另一方面, 鉴于高迁移率蛋白A1(high mobility group, HMGA1)是CRC细胞转移分子机制中关键的转录因子, Belton等[82]在转基因小鼠中利用HMGA1可诱导CRC CSCs表达Twist1蛋白, 从而抑制E-cadherin的表达, 促进肿瘤发生EMT, 从而导致肿瘤转移的发生, 而HMGA-1的敲除可阻断肿瘤细胞的锚定并发生非依赖性生长, 进而抑制体内肿瘤发生肝转移. Bak等[83]还发现IL-32δ作为一种常见的炎性细胞因子, 可通过结合STAT3并抑制其核转位而抑制结肠癌中CSCs因子的表达和EMT转化, 从而导致HT29结肠癌细胞的侵袭、转移能力下降. 近期还有研究[84]表明, 钙传感受体不仅可以抑制结肠癌发生EMT, 还能够抑制其干细胞特性的获得. EMT对肿瘤发生过程中的影响与胚胎发育过程中的影响相类似, 会促进癌细胞的扩散转移, 提高癌细胞的自我更新能力, 因此提高了癌细胞的干性, 从而促进肿瘤宏观转移的形成.

4.3 CRC干细胞和miRNAs 近年来研究发现, miRNAs也在CRC干细胞的增殖、分化等方面发挥调节作用. Fang等[85]的研究显示, miR-449b可通过下调CCND1和E2F3的表达水平抑制结肠癌干细胞SW1116的增殖. 体外实验中还发现, miR-93能够抑制人结肠癌干细胞的增殖和克隆形成[86], 临床研究[87]也显示人结肠癌组织中miR-93的水平相比正常结肠组织明显下调, 而且miR-93的低水平表达与结肠癌患者的不良预后密切相关. 还有miR-451也参与了CRC干细胞的自我更新、肿瘤形成及化疗抵抗的过程[88]. 总之, 部分miRNAs参与了CRC干细胞的调控机制, 很可能是CSCs调控网络中的一员, 其具体功能的作用及上下游关系还有待进一步的研究证实.

4.4 CRC干细胞所处的微环境 肿瘤干细胞的生存需要特定的肿瘤微环境, 目前认为大多数CSCs都存在于壁龛中, 这和普通的干细胞相类似, 是被特意化的肿瘤微环境, 可以保护CSCs不被分化, 是其保持干性的基础空间. 肿瘤干细胞与其壁龛环境关系密切, 肿瘤不仅可以适应肿瘤微环境的变化, 还可以影响肿瘤的微环境. 近年来有关肿瘤干细胞和肿瘤微环境的相互作用已成为研究热点. 在CRC中, 有研究发现, Wnt信号通路被高度激活的肿瘤细胞在组织结构分布上常常靠近肿瘤相关的成纤维细胞, 深入研究[89]表明, 这种成纤维细胞可以分泌肝细胞生长因子激活肿瘤细胞的Wnt信号通路, 调节肿瘤干细胞的干性. Schwitalla等[56]发

应用要点

在没有Smad4突变和PI3K活化同时发生的结直肠癌中, 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)4可促进结直肠癌干细胞发生终末分化、凋亡并使其放疗敏感性增加, 这样使得BMP4可能作为针对晚期结直肠癌中CSCs的一个新的治疗靶点.

名词解释
肿瘤干细胞(CSCs): 是肿瘤中极小一部分具有无限自我更新、多向分化潜能和高度恶性的肿瘤细胞亚群, 其已被证实存在于包括结肠癌在内的多种类型肿瘤中.

现在炎性肿瘤微环境中, 核因子NF-κB通过活化的Wnt信号通路诱导非干细胞去分化, 从而使组织获得肿瘤发生的能力, 消除特定的肠上皮细胞RelA/p65(NK-κB亚单位)可阻断肠腺窝干细胞的扩增, 表明体内炎症环境对CRC干细胞的产生具有重要作用. 此外, 隐室中正常干细胞和突变干细胞之间的竞争也受炎性环境的影响: p53突变的干细胞在正常微环境中和野生型细胞无明显差别, 但是在炎性肠道中却占有明显优势[88]. Fatrai等[90]的研究也表明, 由已经分化的肿瘤细胞和未分化的干细胞样肿瘤细胞旁分泌的干细胞因子, 有助于维持肿瘤细胞的干性特征, 尤其是在乏氧的情况下. 还有研究表明结肠癌干细胞和已分化的结肠肿瘤细胞在辐射环境中存在一定的相互转换和动态平衡, TGF-β1通过激活EMT在这种动态平衡中扮演着重要的角色.

5 CRC干细胞与疾病预防、治疗的相关性

干细胞模型的发现, 可能对肿瘤的预防和治疗产生重要意义. 可能的预防和治疗措施有: (1)早期识别正常的组织干细胞和CSCs, 并对CSCs进行干预: 由于CSCs可能来源于正常组织干细胞, 因此早期准确识别并清除CSCs可能成为一种预防肿瘤发生的手段; (2)针对CSCs内部异常活化的信号通路进行干预, 如Wnt途径、TGF-β/BMP途径、Notch途径等, 均可以促进细胞分化, 减少细胞增殖; (3)消除微环境对干细胞的不良影响, 在肉眼可见的肿瘤出现之前, 肿瘤周围的基质细胞已经发生遗传和表观遗传改变, 平衡微环境中各种细胞和生长因子、炎症因子水平, 可降低正常干细胞向CSCs转化的概率[91]; (4)增强CSCs对化疗药物的敏感性, 如Todaro等[92]发现, $CD133^+$结肠癌细胞对化疗药物5-Fu或奥沙利铂的抵抗性比$CD133^-$结肠癌细胞更强, 但是在加入IL-4抗体后, $CD133^+$结肠癌细胞对化疗药物的敏感性增加, 药物可显著抑制肿瘤生长. 研究[93]还发现, 在没有Smad4突变和PI3K活化同时发生的CRC中, BMP4可促进CRC干细胞发生终末分化、凋亡并使其放疗敏感性增加, 这样使得BMP4可能作为针对晚期CRC中CSCs的一个治疗靶点. 近期有文献发现, 硫链丝菌素可以选择性诱导人HCT-15和HT-29结肠癌细胞以及发生了EMT和放疗抵抗的子代细胞系中结肠癌干细胞亚群的凋亡, 硫链丝菌素和奥沙利铂的联合应用比各自单药应用更有利于消除$CD44^+$HCT-15和$CD44^+$HT-29, 而肿瘤转录因子FoxM1是硫链丝菌素在结肠癌细胞系中的主要靶点[94].

6 结论

CRC干细胞在CRC的发生发展的各个阶段均发挥了重要作用. 目前对CRC干细胞的标志物、生物学特性及信号通路的研究取得了较大进步, 但对于其与microRNAs、EMT及微环境等的相互作用机制还不甚明了. 我们对CRC干细胞细胞水平和分子水平更加深入的研究, 为CRC的诊断和治疗提供了新思路, 将来CRC的治疗不仅可以关注CSCs本身, 还可部分转向CSCs微环境, 利用CSCs理论为人类早日治愈肿瘤提出新的思路.

7 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
2 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735 DOI: 10.1016/0092-8674(90)90186-i]
3 De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP. Cancer heterogeneity--a multifaceted view. *EMBO Rep* 2013; 14: 686-695 [PMID: 23846313 DOI: 10.1038/embor.2013.92]
4 Wersto RP, Liblit RL, Deitch D, Koss LG. Variability in DNA measurements in multiple tumor samples of human colonic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 106-115 [PMID: 1985705 DOI: 10.1002/1097-0142(19910101)67:1<106::AID-CNCR2820670120>3.0.CO;2-I]
5 Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 275-291 [PMID: 24607403 DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006]
6 Fearon ER, Carethers JM. Molecular subtyping of colorectal cancer: time to explore both intertumoral and intratumoral heterogeneity to evaluate patient outcome. *Gastroenterology* 2015; 148: 10-13 [PMID: 25451650 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.024]
7 Kopper L, Hajdú M. Tumor stem cells. *Pathol Oncol Res* 2004; 10: 69-73 [PMID: 15188021 DOI: 10.1007/BF02893458]
8 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737 [PMID: 9212098 DOI: 10.1038/nm0797-730]
9 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-3988 [PMID: 12629218 DOI: 10.1073/pnas.0530291100]
10 Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour

initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401 [PMID: 15549107 DOI: 10.1038/nature03128]
11 Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121: 823-835 [PMID: 15960971 DOI: 10.1016/j.cell.2005.03.032]
12 Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Li H, Bhatia B, Tang S, Reilly JG, Chandra D, Zhou J, Claypool K, Coghlan L, Tang DG. Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. *Oncogene* 2006; 25: 1696-1708 [PMID: 16449977 DOI: 10.1038/sj.onc.1209327]
13 Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005; 65: 9328-9337 [PMID: 16230395 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1343]
14 Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 973-978 [PMID: 17210912 DOI: 10.1073/pnas.0610117104]
15 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
16 Beck B, Blanpain C. Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 727-738 [PMID: 24060864 DOI: 10.1038/nrc3597]
17 Liu J, Walker NM, Cook MT, Ootani A, Clarke LL. Functional Cftr in crypt epithelium of organotypic enteroid cultures from murine small intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302: C1492-C1503 [PMID: 22403785 DOI: 10.1152/ajpcell.00392.2011]
18 Quyn AJ, Appleton PL, Carey FA, Steele RJ, Barker N, Clevers H, Ridgway RA, Sansom OJ, Näthke IS. Spindle orientation bias in gut epithelial stem cell compartments is lost in precancerous tissue. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 175-181 [PMID: 20144789 DOI: 10.1016/j.stem.2009.12.007]
19 Potten CS, Hume WJ, Reid P, Cairns J. The segregation of DNA in epithelial stem cells. *Cell* 1978; 15: 899-906 [PMID: 728994 DOI: 10.1016/0092-8674(78)90274-x]
20 Hirsch D, Barker N, McNeil N, Hu Y, Camps J, McKinnon K, Clevers H, Ried T, Gaiser T. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 849-858 [PMID: 24282287 DOI: 10.1093/carcin/bgt377]
21 Yan KS, Chia LA, Li X, Ootani A, Su J, Lee JY, Su N, Luo Y, Heilshorn SC, Amieva MR, Sangiorgi E, Capecchi MR, Kuo CJ. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 466-471 [PMID: 22190486 DOI: 10.1073/pnas.1118857109]
22 Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science* 2011; 334: 1420-1424 [PMID: 22075725 DOI: 10.1126/science.1213214]
23 Tian H, Biehs B, Warming S, Leong KG, Rangell L, Klein OD, de Sauvage FJ. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature* 2011; 478: 255-259 [PMID: 21927002 DOI: 10.1038/nature10408]
24 Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegebarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-1007 [PMID: 17934449 DOI: 10.1038/nature06196]
25 Hirata A, Utikal J, Yamashita S, Aoki H, Watanabe A, Yamamoto T, Okano H, Bardeesy N, Kunisada T, Ushijima T, Hara A, Jaenisch R, Hochedlinger K, Yamada Y. Dose-dependent roles for canonical Wnt signalling in de novo crypt formation and cell cycle properties of the colonic epithelium. *Development* 2013; 140: 66-75 [PMID: 23222438 DOI: 10.1242/dev.084103]
26 Powell AE, Wang Y, Li Y, Poulin EJ, Means AL, Washington MK, Higginbotham JN, Juchheim A, Prasad N, Levy SE, Guo Y, Shyr Y, Aronow BJ, Haigis KM, Franklin JL, Coffey RJ. The pan-ErbB negative regulator Lrig1 is an intestinal stem cell marker that functions as a tumor suppressor. *Cell* 2012; 149: 146-158 [PMID: 22464327 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.042]
27 Westphalen CB, Asfaha S, Hayakawa Y, Takemoto Y, Lukin DJ, Nuber AH, Brandtner A, Setlik W, Remotti H, Muley A, Chen X, May R, Houchen CW, Fox JG, Gershon MD, Quante M, Wang TC. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells. *J Clin Invest* 2014; 124: 1283-1295 [PMID: 24487592 DOI: 10.1172/jci73434]
28 Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998; 396: 643-649 [PMID: 9872311 DOI: 10.1038/25292]
29 Zhu L, Gibson P, Currle DS, Tong Y, Richardson RJ, Bayazitov IT, Poppleton H, Zakharenko S, Ellison DW, Gilbertson RJ. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation. *Nature* 2009; 457: 603-607 [PMID: 19092805 DOI: 10.1038/nature07589]
30 Horst D, Kriegl L, Engel J, Kirchner T, Jung A. CD133 expression is an independent prognostic marker for low survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1285-1289 [PMID: 18781171 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604664]
31 Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, Kamohara Y, Inoue H, Mori M. CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2927-2933 [PMID: 18663533 DOI: 10.1245/s10434-008-0074-0]
32 Dieter SM, Ball CR, Hoffmann CM, Nowrouzi A, Herbst F, Zavidij O, Abel U, Arens A, Weichert W, Brand K, Koch M, Weitz J, Schmidt M, von Kalle C, Glimm H. Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 357-365 [PMID: 21982235 DOI: 10.1016/j.stem.2011.08.010]
33 Jung P, Sato T, Merlos-Suárez A, Barriga FM, Iglesias M, Rossell D, Auer H, Gallardo M, Blasco MA, Sancho E, Clevers H, Batlle E. Isolation and

同行评价
本文对结肠肿瘤干细胞的研究进展进行了综述, 内容详细, 表述合理清楚.

in vitro expansion of human colonic stem cells. *Nat Med* 2011; 17: 1225-1227 [PMID: 21892181 DOI: 10.1038/nm.2470]

34 Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, Hoey T, Gurney A, Huang EH, Simeone DM, Shelton AA, Parmiani G, Castelli C, Clarke MF. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 10158-10163 [PMID: 17548814 DOI: 10.1073/pnas.0703478104]

35 Vermeulen L, Todaro M, de Sousa Mello F, Sprick MR, Kemper K, Perez Alea M, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13427-13432 [PMID: 18765800 DOI: 10.1073/pnas.0805706105]

36 Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, Jacquemier J, Viens P, Kleer CG, Liu S, Schott A, Hayes D, Birnbaum D, Wicha MS, Dontu G. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 555-567 [PMID: 18371393 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.014]

37 Glinka A, Dolde C, Kirsch N, Huang YL, Kazanskaya O, Ingelfinger D, Boutros M, Cruciat CM, Niehrs C. LGR4 and LGR5 are R-spondin receptors mediating Wnt/β-catenin and Wnt/PCP signalling. *EMBO Rep* 2011; 12: 1055-1061 [PMID: 21909076 DOI: 10.1038/embor.2011.175]

38 Kemper K, Prasetyanti PR, De Lau W, Rodermond H, Clevers H, Medema JP. Monoclonal antibodies against Lgr5 identify human colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 2378-2386 [PMID: 22969042 DOI: 10.1002/stem.1233]

39 Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, Benfante A, Iovino F, Biffoni M, Apuzzo T, Sperduti I, Volpe S, Cocorullo G, Gulotta G, Dieli F, De Maria R, Stassi G. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 342-356 [PMID: 24607406 DOI: 10.1016/j.stem.2014.01.009]

40 O'Connell MR, Sarkar S, Luthra GK, Okugawa Y, Toiyama Y, Gajjar AH, Qiu S, Goel A, Singh P. Epigenetic changes and alternate promoter usage by human colon cancers for expressing DCLK1-isoforms: Clinical Implications. *Sci Rep* 2015; 5: 14983 [PMID: 26447334 DOI: 10.1038/srep14983]

41 O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445: 106-110 [PMID: 17122772 DOI: 10.1038/nature05372]

42 Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK, Chadburn A, Murphy AJ, Valenzuela DM, Gale NW, Thurston G, Yancopoulos GD, D'Angelica M, Kemeny N, Lyden D, Rafii S. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest* 2008; 118: 2111-2120 [PMID: 18497886 DOI: 10.1172/JCI34401]

43 Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 313-323 [PMID: 18371365 DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002]

44 Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Kuwano H, Mori M. Biological and genetic characteristics of tumor-initiating cells in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 638-648 [PMID: 17932721 DOI: 10.1245/s10434-007-9605-3]

45 Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, Morita R, Takahashi A, Asanuma H, Nakatsugawa M, Nishizawa S, Tamura Y, Tsuruma T, Terui T, Kondo T, Ishitani K, Hasegawa T, Hirata K, Sato N. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am J Pathol* 2011; 178: 1805-1813 [PMID: 21435460 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.004]

46 Kemper K, Sprick MR, de Bree M, Scopelliti A, Vermeulen L, Hoek M, Zeilstra J, Pals ST, Mehmet H, Stassi G, Medema JP. The AC133 epitope, but not the CD133 protein, is lost upon cancer stem cell differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 719-729 [PMID: 20068153 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-1820]

47 Dylla SJ, Beviglia L, Park IK, Chartier C, Raval J, Ngan L, Pickell K, Aguilar J, Lazetic S, Smith-Berdan S, Clarke MF, Hoey T, Lewicki J, Gurney AL. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy. *PLoS One* 2008; 3: e2428 [PMID: 18560594 DOI: 10.1371/journal.pone.0002428]

48 Goossens-Beumer IJ, Zeestraten EC, Benard A, Christen T, Reimers MS, Keijzer R, Sier CF, Liefers GJ, Morreau H, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2935-2944 [PMID: 24786601 DOI: 10.1038/bjc.2014.226]

49 Kreso A, van Galen P, Pedley NM, Lima-Fernandes E, Frelin C, Davis T, Cao L, Baiazitov R, Du W, Sydorenko N, Moon YC, Gibson L, Wang Y, Leung C, Iscove NN, Arrowsmith CH, Szentgyorgyi E, Gallinger S, Dick JE, O'Brien CA. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer. *Nat Med* 2014; 20: 29-36 [PMID: 24292392 DOI: 10.1038/nm.3418]

50 Fennema E, Rivron N, Rouwkema J, van Blitterswijk C, de Boer J. Spheroid culture as a tool for creating 3D complex tissues. *Trends Biotechnol* 2013; 31: 108-115 [PMID: 23336996 DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.12.003]

51 Colak S, Zimberlin CD, Fessler E, Hogdal L, Prasetyanti PR, Grandela CM, Letai A, Medema JP. Decreased mitochondrial priming determines chemoresistance of colon cancer stem cells. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1170-1177 [PMID: 24682005 DOI: 10.1038/cdd.2014.37]

52 Van Houdt WJ, Emmink BL, Pham TV, Piersma SR, Verheem A, Vries RG, Fratantoni SA, Pronk A, Clevers H, Borel Rinkes IH, Jimenez CR, Kranenburg O. Comparative proteomics of colon cancer stem cells and differentiated tumor cells identifies BIRC6 as a potential therapeutic target. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: 855-858 [PMID:

21788403 DOI: 10.1074/mcp.M111.011353-1]
53 Huang S. Reprogramming cell fates: reconciling rarity with robustness. *Bioessays* 2009; 31: 546-560 [PMID: 19319911 DOI: 10.1002/bies.200800189]
54 MacArthur BD. Collective dynamics of stem cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3653-3654 [PMID: 24591612 DOI: 10.1073/pnas.1401030111]
55 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
56 Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, Nebelsiek T, Göktuna SI, Ziegler PK, Canli O, Heijmans J, Huels DJ, Moreaux G, Rupec RA, Gerhard M, Schmid R, Barker N, Clevers H, Lang R, Neumann J, Kirchner T, Taketo MM, van den Brink GR, Sansom OJ, Arkan MC, Greten FR. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties. *Cell* 2013; 152: 25-38 [PMID: 23273993 DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.012]
57 Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E, Vatan L, Szeliga W, Dou Y, Owens S, Zgodzinski W, Majewski M, Wallner G, Fang J, Huang E, Zou W. IL-22(+)CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity* 2014; 40: 772-784 [PMID: 24816405 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.010]
58 Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells* 2012; 30: 363-371 [PMID: 22232074 DOI: 10.1002/stem.1031]
59 Sawa M, Masuda M, Yamada T. Targeting the Wnt signaling pathway in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2016; 20: 419-429 [PMID: 26439805 DOI: 10.1517/14728222.2016.1098619]
60 van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Batlle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250 [PMID: 12408868 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01014-0]
61 Azzolin L, Panciera T, Soligo S, Enzo E, Bicciato S, Dupont S, Bresolin S, Frasson C, Basso G, Guzzardo V, Fassina A, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ incorporation in the β-catenin destruction complex orchestrates the Wnt response. *Cell* 2014; 158: 157-170 [PMID: 24976009 DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.013]
62 Mahmoudi T, Li VS, Ng SS, Taouatas N, Vries RG, Mohammed S, Heck AJ, Clevers H. The kinase TNIK is an essential activator of Wnt target genes. *EMBO J* 2009; 28: 3329-3340 [PMID: 19816403 DOI: 10.1038/emboj.2009.285]
63 Shitashige M, Satow R, Jigami T, Aoki K, Honda K, Shibata T, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Traf2- and Nck-interacting kinase is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth. *Cancer Res* 2010; 70: 5024-5033 [PMID: 20530691 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-0306]
64 Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M, Dupont S, Wong C, Hann B, Solari A, Bobisse S, Rondina MB, Guzzardo V, Parenti AR, Rosato A, Bicciato S, Balmain A, Piccolo S. A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis. *Cell* 2009; 137: 87-98 [PMID: 19345189 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.039]
65 Zhang B, Halder SK, Kashikar ND, Cho YJ, Datta A, Gorden DL, Datta PK. Antimetastatic role of Smad4 signaling in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 969-80.e1-e3 [PMID: 19909744 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.004]
66 Calon A, Tauriello DV, Batlle E. TGF-beta in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2014; 25: 15-22 [PMID: 24412104 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.12.008]
67 Whissell G, Montagni E, Martinelli P, Hernando-Momblona X, Sevillano M, Jung P, Cortina C, Calon A, Abuli A, Castells A, Castellvi-Bel S, Nacht AS, Sancho E, Stephan-Otto Attolini C, Vicent GP, Real FX, Batlle E. The transcription factor GATA6 enables self-renewal of colon adenoma stem cells by repressing BMP gene expression. *Nat Cell Biol* 2014; 16: 695-707 [PMID: 24952462 DOI: 10.1038/ncb2992]
68 Previs RA, Coleman RL, Harris AL, Sood AK. Molecular pathways: translational and therapeutic implications of the Notch signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 955-961 [PMID: 25388163 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-0809]
69 Fender AW, Nutter JM, Fitzgerald TL, Bertrand FE, Sigounas G. Notch-1 promotes stemness and epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer. *J Cell Biochem* 2015; 116: 2517-2527 [PMID: 25914224 DOI: 10.1002/jcb.25196]
70 Vinson KE, George DC, Fender AW, Bertrand FE, Sigounas G. The Notch pathway in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016; 138: 1835-1842 [PMID: 26264352 DOI: 10.1002/ijc.29800]
71 Roy S, Majumdar AP. Signaling in colon cancer stem cells. *J Mol Signal* 2012; 7: 11 [PMID: 22866952 DOI: 10.1186/1750-2187-7-11]
72 Sikandar SS, Pate KT, Anderson S, Dizon D, Edwards RA, Waterman ML, Lipkin SM. NOTCH signaling is required for formation and self-renewal of tumor-initiating cells and for repression of secretory cell differentiation in colon cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 1469-1478 [PMID: 20145124 DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-2557]
73 Karamboulas C, Ailles L. Developmental signaling pathways in cancer stem cells of solid tumors. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2481-2495 [PMID: 23196196 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.008]
74 Hoey T, Yen WC, Axelrod F, Basi J, Donigian L, Dylla S, Fitch-Bruhns M, Lazetic S, Park IK, Sato A, Satyal S, Wang X, Clarke MF, Lewicki J, Gurney A. DLL4 blockade inhibits tumor growth and reduces tumor-initiating cell frequency. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 168-177 [PMID: 19664991 DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.019]
75 Pastò A, Serafin V, Pilotto G, Lago C, Bellio C, Trusolino L, Bertotti A, Hoey T, Plateroti M, Esposito G, Pinazza M, Agostini M, Nitti D, Amadori A, Indraccolo S. NOTCH3 signaling regulates MUSASHI-1 expression in metastatic colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2014; 74: 2106-2118 [PMID: 24525742 DOI: 10.1158/0008-5472.

can-13-2022]
76 Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 396-403 [PMID: 22554795 DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.04.001]
77 Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 117-134 [PMID: 20490631 DOI: 10.1007/s10911-010-9178-9]
78 Schramm HM. Should EMT of Cancer Cells Be Understood as Epithelial-Myeloid Transition? *J Cancer* 2014; 5: 125-132 [PMID: 24494030 DOI: 10.7150/jca.8242]
79 Leng Z, Tao K, Xia Q, Tan J, Yue Z, Chen J, Xi H, Li J, Zheng H. Krüppel-like factor 4 acts as an oncogene in colon cancer stem cell-enriched spheroid cells. *PLoS One* 2013; 8: e56082 [PMID: 23418515 DOI: 10.1371/journal.pone.0056082]
80 Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW, Birchmeier W, Funke I. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53: 1690-1695 [PMID: 8453643]
81 Zubeldia IG, Bleau AM, Redrado M, Serrano D, Agliano A, Gil-Puig C, Vidal-Vanaclocha F, Lecanda J, Calvo A. Epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes leading to liver metastasis are abrogated by the novel TGFβ1-targeting peptides P17 and P144. *Exp Cell Res* 2013; 319: 12-22 [PMID: 23153552 DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.11.004]
82 Belton A, Gabrovsky A, Bae YK, Reeves R, Iacobuzio-Donahue C, Huso DL, Resar LM. HMGA1 induces intestinal polyposis in transgenic mice and drives tumor progression and stem cell properties in colon cancer cells. *PLoS One* 2012; 7: e30034 [PMID: 22276142 DOI: 10.1371/journal.pone.0030034]
83 Bak Y, Kwon T, Bak IS, Hong J, Yu DY, Yoon DY. IL-32θ inhibits stemness and epithelial-mesenchymal transition of cancer stem cells via the STAT3 pathway in colon cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 7307-7317 [PMID: 26824417 DOI: 10.18632/oncotarget.7007]
84 Aggarwal A, Prinz-Wohlgenannt M, Gröschel C, Tennakoon S, Meshcheryakova A, Chang W, Brown EM, Mechtcheriakova D, Kállay E. The calcium-sensing receptor suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell- like phenotype in the colon. *Mol Cancer* 2015; 14: 61 [PMID: 25879211 DOI: 10.1186/s12943-015-0330-4]
85 Fang Y, Gu X, Li Z, Xiang J, Chen Z. miR-449b inhibits the proliferation of SW1116 colon cancer stem cells through downregulation of CCND1 and E2F3 expression. *Oncol Rep* 2013; 30: 399-406 [PMID: 23674142 DOI: 10.3892/or.2013.2465]
86 Yu XF, Zou J, Bao ZJ, Dong J. miR-93 suppresses proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4711-4717 [PMID: 22180714 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4711]
87 Xiao ZG, Deng ZS, Zhang YD, Zhang Y, Huang ZC. Clinical significance of microRNA-93 downregulation in human colon cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 296-301 [PMID: 23354160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c077a]
88 Vermeulen L, Morrissey E, van der Heijden M, Nicholson AM, Sottoriva A, Buczacki S, Kemp R, Tavaré S, Winton DJ. Defining stem cell dynamics in models of intestinal tumor initiation. *Science* 2013; 342: 995-998 [PMID: 24264992 DOI: 10.1126/science.1243148]
89 Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M, Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 468-476 [PMID: 20418870 DOI: 10.1038/ncb2048]
90 Fatrai S, van Schelven SJ, Ubink I, Govaert KM, Raats D, Koster J, Verheem A, Borel Rinkes IH, Kranenburg O. Maintenance of Clonogenic KIT(+) Human Colon Tumor Cells Requires Secretion of Stem Cell Factor by Differentiated Tumor Cells. *Gastroenterology* 2015; 149: 692-704 [PMID: 25962936 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.003]
91 Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res* 2006; 66: 4553-4557 [PMID: 16651403 DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-3986]
92 Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 389-402 [PMID: 18371377 DOI: 10.1016/j.stem.2007.08.001]
93 Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci-Vitiani L, Gulotta G, Dieli F, de Maria R, Stassi G. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. *Gastroenterology* 2011; 140: 297-309 [PMID: 20951698 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.005]
94 Ju SY, Huang CY, Huang WC, Su Y. Identification of thiostrepton as a novel therapeutic agent that targets human colon cancer stem cells. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1801 [PMID: 26136074 DOI: 10.1038/cddis.2015.155]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3963

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3963-3969
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用

侯 斐, 刘瑞霞, 阴赫宏

侯斐, 刘瑞霞, 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科 北京市 100050

阴赫宏, 首都医科大学附属北京妇产医院内科 北京市 100026

阴赫宏, 教授, 主任医师, 研究员, 主要从事肝纤维化及急性胰腺炎发病机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300334.

作者贡献分布: 本文综述由侯斐完成; 刘瑞霞修改; 阴赫宏审校.

通讯作者: 阴赫宏, 教授, 主任医师, 100026, 北京市朝阳区姚家园路251号, 首都医科大学附属北京妇产医院内科.
modscn@126.com
电话: 010-63138748

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-08

Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases

Fei Hou, Rui-Xia Liu, Cheng-Hong Yin

Fei Hou, Rui-Xia Liu, Department of Infection, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Cheng-Hong Yin, Department of Internal Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300334.

Correspondence to: Cheng-Hong Yin, Professor, Chief Physician, Department of Internal Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, 251 Yaojiayuan Road, Beijing 100026, China. modscn@126.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-19
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-08

Abstract

Ubiquitination of proteins is a post-translational modification that involves targeting and degrading misfolded or unwanted proteins by the proteasome. Arkadia, a RING-type E3 ubiquitin ligase also known as *RNF111*, confers the substrate specificity for ubiquitination and has a pivotal role in catalyzing the degradation of key signaling molecules. Recent research reveals that Arkadia plays a pivotal role in the transforming growth factor-β1 signaling pathway by catalyzing the degradation of key signaling molecules. In this review, we highlight the recent progress in understanding the characteristics, function and the role of Arkadia in the development of human diseases.

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

Key Words: Ubiquitination; E3 ubiquitin ligase; Arkadia; TGF-β/Smad signaling

Hou F, Liu RX, Yin CH. Arkadia: Characteristics, function and role in development of human diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3963-3969 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3963.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3963

■背景资料
目前的研究报道, Arkadia可以特异性泛素化降解细胞内蛋白, 可调控细胞凋亡、转录调控、细胞周期、DNA损伤修复以及免疫应答等多种细胞活动.

■同行评议者
魏继福, 研究员, 江苏省人民医院

研发前沿

Arkadia在纤维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等多种疾病发病过程中都发挥着重要的作用, 或许可以作为疾病治疗的新靶点.

摘要

蛋白泛素化是一种重要的转录后修饰过程, 可与蛋白酶体一起识别并降解未折叠蛋白及多余蛋白. E3泛素连接酶Arkadia由*RNF-111*基因所编码, 决定了靶蛋白底物的特异性, 是泛素化过程中起决定作用的关键酶. 近年来研究发现, Arkadia可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子β信号通路的作用. 本文回顾了Arkadia的最新研究进展, 对其基本特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用综述如下.

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

关键词: 泛素化; E3泛素连接酶; Arkadia; TGF-β信号通路

核心提要: E3泛素连接酶Arkadia在泛素化降解过程发挥着重要的作用. Arkadia可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子β信号通路的作用, 在多种疾病的发生发展过程中都发挥着重要的作用.

侯斐, 刘瑞霞, 阴赫宏. E3泛素连接酶Arkadia的结构特征、生物学功能及其在疾病发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3963-3969 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3963.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3963

0 引言

泛素化降解是真核细胞内蛋白质降解的主要途径, 可调控细胞凋亡、转录调控、细胞周期[1]、DNA损伤修复[2]以及免疫应答等多种细胞活动[3-6], 该途径具有依赖ATP、高效、高度选择性的特点. 其中, E3泛素连接酶Arkadia是泛素化降解过程的关键酶. 目前已知的研究报道, Arkadia可以特异性泛素化降解细胞内蛋白, 在纤维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等多种疾病发病过程中都发挥着重要的作用. 本文就Arkadia研究进展综述如下.

1 泛素化概述

泛素最早是在1975年被发现的, 他是一种分子量仅为8.5 kDa的小分子调节蛋白, 由76个氨基酸组成. 其广泛表达于哺乳动物细胞内, 同时在细菌、酵母及高等植物体内也广泛表达, 在酵母和人类之间仅有3个氨基酸的差异, 因而具有高度的保守性. 泛素可以单体形式存在, 也可与靶蛋白形成复合物[7,8]

直到1982年, Ciechanover等对泛素化进行了更为具体的描述. 泛素化是指泛素分子在一系列酶作用下, 对靶蛋白进行特异性修饰的3步酶学反应过程[9-13]. 首先, E1泛素激活酶通过水解ATP获得能量, 激活泛素分子, 进而实现泛素分子与E1泛素激活酶的共价结合; 然后在E2泛素结合酶的协助下, 泛素分子由E1泛素激活酶传递给E2结合酶; E3泛素连接酶再将与E2泛素结合酶共价结合的泛素分子传递给靶蛋白[14,15], 靶蛋白经过多次泛素化过程, 被多个泛素分子标记, 形成多聚泛素链[16]; 最终, 被多聚泛素链所标记的靶蛋白被26S蛋白酶体降解为小分子的多肽片段, 同时释放游离的可重新利用的泛素分子[17-19]. 在体内, 泛素化为一动态过程, 与其他转录后修饰过程一样, 可影响细胞内的多个信号传导过程. 泛素化与去泛素化能否保持一定的平衡对于维持机体正常的生理状态具有非常重大的意义[20-22].

2 E3泛素连接酶Arkadia的结构特征

E3泛素连接酶决定了靶蛋白底物的特异性, 是泛素化过程中起决定作用的关键酶[23]. 目前, 已知的E3泛素连接酶有600多种[24], 根据其结构和功能的不同, 可以分为4类: HECT结构域E3酶、RING结构域E3酶、N末端规则E3酶、及环指相关E3酶[25-27]. Arkadia是一种环形E3泛素连接酶[28], 广泛表达于成年哺乳动物组织中, 如包括睾丸、脾脏、胰腺、肺脏、肾脏、肝脏及心脏等[29]. 2001年Niederländer等[30]及其同事首先对Arkadia进行了报道, 他们的研究发现Arkadia可增强Nodal信号通路, 诱导Node分子形成, 这在胚胎早期发生过程中发挥着非常重要的作用.

Arkadia是由994个氨基酸开放阅读框架构成的蛋白, 编码基因为*RNF111*; 他具有泛素结合酶的RING结构域及靶蛋白识别结构[31], 其N-末端时多个核定位信号, C-末端即是具有特征性结构-RING finger结构域[32,33]. RING-finger结构域是指70个氨基酸中的8个氨基酸(半胱氨酸和组氨酸)通过与锌离子螯合作用形成C3H2C3(RING-H2)或C3HIC4(RING-HC)构型. 其氨基酸序列为: Cys-X2-Cys-Xn(9-39)-Cys-Xl~3-His-X2~3-Cys-X2-Cys-Xn(4-48)-Cys-X2-

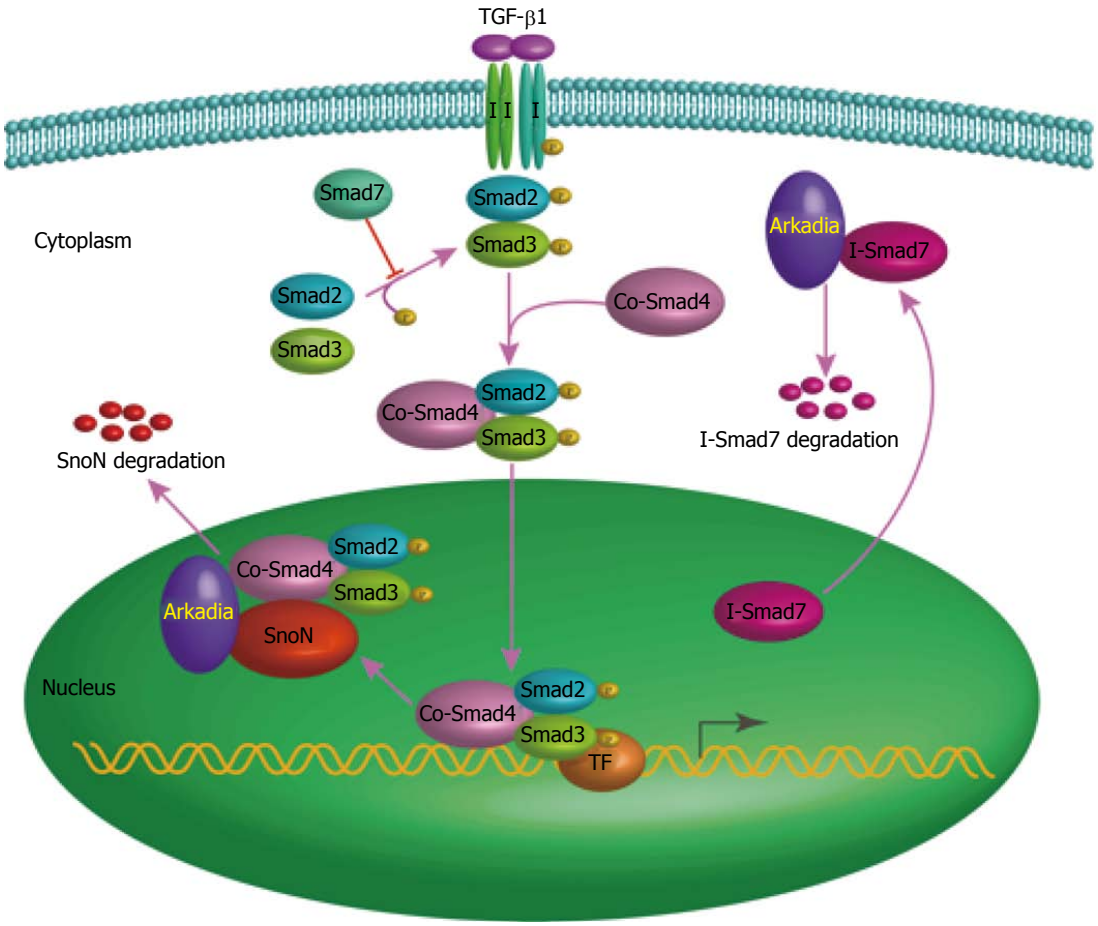


图 1 Arkadia在TGF-β/Smad信号通路中的作用. TGF-β1: 转化生长因子β1.

■创新盘点
本文系统阐释了Arkadia的基本特征、生物学功能及其在维化疾病、肿瘤的发生发展及转移、气管重塑等发病过程中的作用.

Cys(C2HC4)(X可以是任何氨基酸残基, 但在特定的位置还有特定的氨基酸残基), Cys和His分别代表锌结合残基半胱氨酸和组氨酸, 并且每一环指结构域连有两个锌离子[34,35].

3 Arkadia在信号通路中的作用

3.1 Arkadia在TGF-β/Smad信号通路中的作用 Arkadia是一种细胞内蛋白, 可以通过泛素化降解细胞内蛋白而发挥增强转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)信号通路的作用. 与其他E3泛素连接酶所不同的是, Arkadia与Smad1、Smad2、Smad4、Smad5、Smad8分子不存在相互作用, 仅与Smad6、Smad7具有较强的相互作用; 而Smad6分子主要在BMP信号通路发挥重要作用. Smad7分子是TGF-β信号通路中的抑制性分子, 可以与TGF-β超家族的Ⅰ型受体相结合, 抑制Smad2、Smad3的活化, 从而抑制TGF-β、activin、nodal信号通路的激活. 因此, Arkadia增强TGF-β信号通路的转录活性主要是通过泛素化降解Smad7分子而实现的. 除Smad7分子以外, Arkadia还可以通过降解P-Smad2/3分子发挥增强Nodal 信号通路的作用[36].

另外, Arkadia还可以降解c-Ski/SnoN, 去除非活化状态的R-Smad复合体, 使得活化状态的R-Smad复合体与靶基因相结合, 进而促进TGF-β信号通路下游靶基因的转录. 例如, 在胚胎细胞中, Arkadia的表达缺失虽可募集P-Smad2/3分子, 但却不能启动TGF-β信号通路下游基因的转录[37].

因此, Arkadia参与调节TGF-β/Smad信号通路, 主要是通过泛素化降解TGF-β通路的抑制因子, 如Smad7、C-ski及SnoN, 来放大TGF-β信号[38-40](图1).

3.2 Arkadia在骨形态发生蛋白-7/Smads信号通路中的作用 BMPs是TGF-β超家族的成员之一, 在细胞增殖及成骨细胞分化的过程中都发挥着非常重要的作用[41-43]. 其中, Smads蛋白是骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)/Smads信号通路下游重要的调节因

应用要点
Arkadia在人类多种疾病的发生发展过程中都发挥着举足轻重的作用, 预示着Arkadia或许可以作为疾病治疗的新靶点.

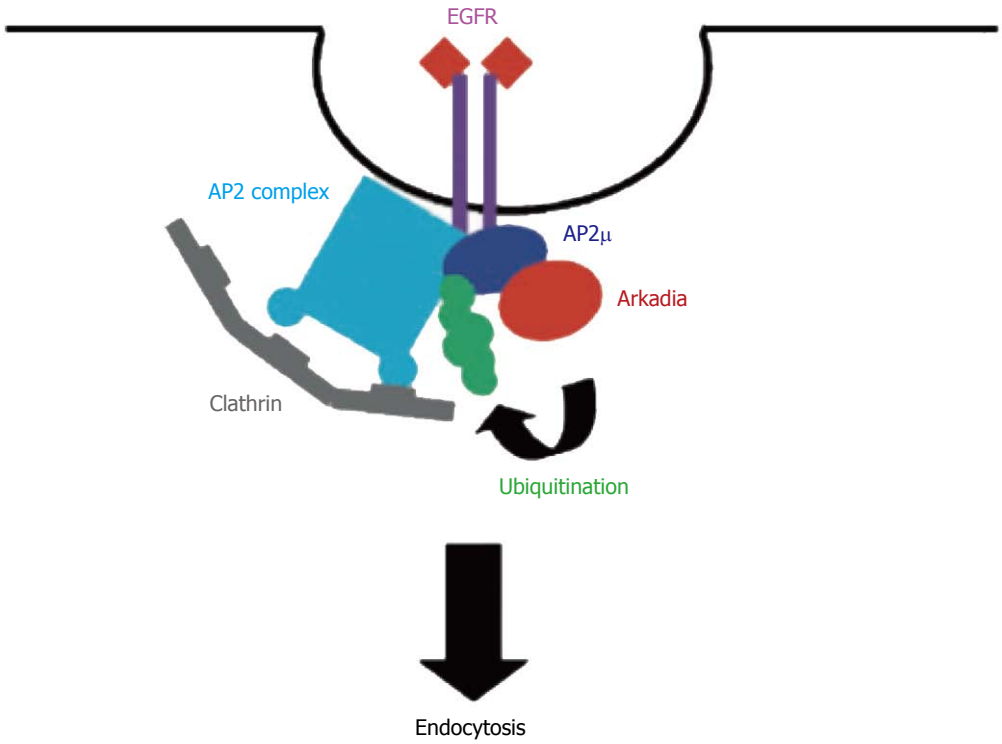


图 2 Arkadia在EGF信号通路的作用. EGF: 表皮生长因子; EGFR: 内皮生长因子受体

子. 首先, BMP-7蛋白与丝氨酸/苏氨酸激酶Ⅰ型和Ⅱ型受体结合形成多聚复合物, 而后结合Smads蛋白(如Smad1/5/8)发挥信号传导作用[44-47]. Smad6及Smad7是BMP-7/Smads信号通路中重要的抑制分子, 构成一个重要的负反馈的环路; 其中Smad7既是BMP-7/Smads信号通路的抑制分子, 又是TGF-β信号通路的抑制分子. 但Smad6对于TGF-β信号通路的抑制作用相对较弱, 却可以有效地阻断BMP-7/Smads信号通路. Tsubakihara等[48]的研究揭示了在BMP诱导成骨细胞分化过程中, Arkadia的缺失会导致成骨细胞分化明显减少. 他们的研究表明Arkadia主要通过降解Smad6来发挥正向调控BMP-7/Smads信号通路的作用.

3.3 Arkadia在EGF信号通路中的作用 Arkadia不仅仅可以调控TGF-β信号通路, 在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)信号通路中也发挥着重要的作用[49]. Mizutani等[50]研究发现, Arkadia可以与AP2复合体u2亚基的C-末端相结合, 促进u2亚基的泛素化, 进而可以调节内皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的介导的内吞作用. 因此, Arkadia可以通过调节EGFR的内吞作用来发挥调控EGF信号通路的作用(图2).

4 Arkadia在疾病发生发展中的作用

4.1 Arkadia与纤维化 Arkadia能有效地增强TGF-β/Smads信号通路, 故Arkadia在与TGF-β信号通路相关疾病的发生发展过程中发挥着重要的作用. TGF-β是纤维化发生过程中的关键因子, 因此, Arkadia可能会参与纤维化发生发展的过程. Liu等[51,52]的研究指出, 人的正常肾小管上皮细胞在TGF-β刺激之后, Arkadia的mRNA表达水平明显升高, 而且用小干扰RNA干扰掉Arkadia之后, 肾脏α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)的表达水平出现明显的降低, 因此Arkadia在肾小管上皮细胞间质转化过程中有着非常重要的作用; 他们的另一项研究发现: 在肾小管间质纤维化的大鼠模型中, Smad7的mRNA水平升高, 但蛋白水平却降低, 他们认为Arkadia可以通过降解Smad7促进肾小管上皮细胞向间质细胞转化; Gai等[53]的研究也进一步证实了Arkadia可以促进间质上皮转化这一观点.

4.2 Arkadia与肿瘤

4.2.1 Arkadia与消化系肿瘤: Arkadia在消化系肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用. Sharma等[54]研究发现Arkadia在鼠的结肠上皮细胞中表达量较高, 且在Arkadia缺失的

小鼠患结直肠癌的风险远远大于野生型小鼠; 因此Arkadia作为一种肿瘤抑制因子可以有效的抑制结直肠癌的发生发展. 同时, 他们认为Arkadia这一抑制结直肠癌发生发展的作用主要是通过募集SnoN分子抑制TGF-β信号通路而实现的. 此外, 在20种人类肿瘤细胞中也检测到Arkadia的泛素化表达[55], 因此认为Arkadia或许参与弥漫性胃癌的发展过程.

4.2.2 Arkadia与肺部肿瘤: 体外研究[56]发现, Arkadia在肺肿瘤细胞NCI-H460中稳定表达, 且可明显地抑制该细胞的生长; 但在体外实验中, Arkadia却不能抑制小鼠肺部肿瘤的发展. 另有研究报道Arkadia可以加速乳腺癌及肺癌鼠的肿瘤转移, 其主要机制是因为Arkadia可以降解c-Ski, 从而发挥促进间质上皮转移的作用[40]; Briones-Orta等[57]利用3种不同的肿瘤细胞进行了研究, 研究发现Arkadia被干扰之后, 肿瘤细胞在肺内的定植明显受到抑制, 他们得出这样的结论: Arkadia虽不能调控肿瘤的生长, 但在肿瘤细胞的定植及早期转移过程中却有着举足轻重的作用.

4.3 Arkadia与气管重塑 哮喘是一种气道慢性炎性疾病, 反复发作的炎症反应致使气管重塑, 主要表现为上皮下纤维化形成、肌细胞增生、上皮损伤、杯状细胞化生、水肿及新生血管增加. TGF-β作为一种致纤维化因子, 而Arkadia作为TGF-β信号通路的调控因子, 在气管重塑过程中发挥着重要的作用. Li等[58]发现Arkadia通过降低Smad7、SnoN/Ski蛋白表达可以显著增强TGF-β信号通路, 进而促进气管重塑. 他们的研究结果预示着Arkadia或许可以作为气管重塑治疗的新的切入点, 但是具体的机制还有待于更深入的研究.

5 结论

Arkadia具有增强TGF-β信号通路转录活性, 继而放大TGF-β信号通路的作用; 还可以通过降解Smad6分子起到增强BMPs/Smad信号通路的作用, 同时也可以发挥调控EGF信号通路的作用. 此外, Arkadia在人类多种疾病的发生发展过程中都发挥着举足轻重的作用. 以上结果预示着Arkadia或许可以作为疾病治疗的新靶点, 但是其在疾病发生发展中的具体作用还有待于进一步的深入研究.

6 参考文献

1 Zheng N, Wang Z, Wei W. Ubiquitination-mediated degradation of cell cycle-related proteins by F-box proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 73: 99-110 [PMID: 26860958 DOI: 10.1016/j.biocel.2016.02.005]

2 Poulsen SL, Hansen RK, Wagner SA, van Cuijk L, van Belle GJ, Streicher W, Wikström M, Choudhary C, Houtsmuller AB, Marteijn JA, Bekker-Jensen S, Mailand N. RNF111/Arkadia is a SUMO-targeted ubiquitin ligase that facilitates the DNA damage response. *J Cell Biol* 2013; 201: 797-807 [PMID: 23751493 DOI: 10.1083/jcb.201212075]

3 Eldridge AG, O'Brien T. Therapeutic strategies within the ubiquitin proteasome system. *Cell Death Differ* 2010; 17: 4-13 [PMID: 19557013 DOI: 10.1038/cdd.2009.82]

4 Husnjak K, Dikic I. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 291-322 [PMID: 22482907 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051810-094654]

5 Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1807-1819 [PMID: 16738015 DOI: 10.1681/ASN.2006010083]

6 Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med* 2014; 20: 1242-1253 [PMID: 25375928 DOI: 10.1038/nm.3739]

7 Pickart CM, Eddins MJ. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1695: 55-72 [PMID: 15571809 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.09.019]

8 Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 937-953 [PMID: 19754430 DOI: 10.1042/BST0370937]

9 Hu H, Sun SC. Ubiquitin signaling in immune responses. *Cell Res* 2016; 26: 457-483 [PMID: 27012466 DOI: 10.1038/cr.2016.40]

10 Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 503-533 [PMID: 11395416 DOI: 10.1146/annurev.biochem.70.1.503]

11 Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system for protein degradation. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 761-807 [PMID: 1323239 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.003553]

12 Varshavsky A. The ubiquitin system, an immense realm. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 167-176 [PMID: 22663079 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051910-094049]

13 Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-479 [PMID: 9759494 DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.425]

14 Deshaies RJ, Joazeiro CA. RING domain E3 ubiquitin ligases. *Annu Rev Biochem* 2009; 78: 399-434 [PMID: 19489725 DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.101807.093809]

15 Berndsen CE, Wolberger C. New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21: 301-307 [PMID: 24699078 DOI:

名词解释

HECT: E6AP羧基末端的同源物, E6AP可以间接和肿瘤抑制因子p53结合, 导致p53蛋白的泛素化;

RING-finger结构域: 是一种N-末端规则酶E3α, 这类酶通常与N-末端具有某些碱性氨基酸残基(如精氨酸、赖氨酸)或与N-末端具有大量的疏水氨基酸残基(如苯丙氨基酸、亮氨酸)的蛋白质结合.

同行评价

本文对环状泛素连接酶Arkadia的结构功能及其在疾病发展中的作用进行了研究, 这将有助于研发能辅助治疗相关疾病的药物, 尤其是对辅助治疗恶性肿瘤有重要意义.

10.1038/nsmb.2780]

16 Komander D, Rape M. The ubiquitin code. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 203-229 [PMID: 22524316 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060310-170328]

17 Grice GL, Nathan JA. The recognition of ubiquitinated proteins by the proteasome. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 3497-3506 [PMID: 27137187 DOI: 10.1007/s00018-016-2255-5]

18 Peth A, Uchiki T, Goldberg AL. ATP-dependent steps in the binding of ubiquitin conjugates to the 26S proteasome that commit to degradation. *Mol Cell* 2010; 40: 671-681 [PMID: 21095592 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.11.002]

19 Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J* 1998; 17: 7151-7160 [PMID: 9857172 DOI: 10.1093/emboj/17.24.7151]

20 Suresh B, Lee J, Kim KS, Ramakrishna S. The Importance of Ubiquitination and Deubiquitination in Cellular Reprogramming. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 1-14 [PMID: 26880980 DOI: 10.1155/2016/6705927]

21 Sun SC. Deubiquitylation and regulation of the immune response. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 501-511 [PMID: 18535581 DOI: 10.1038/nri2337]

22 Heride C, Urbé S, Clague MJ. Ubiquitin code assembly and disassembly. *Curr Biol* 2014; 24: R215-R220 [PMID: 24650902 DOI: 10.1016/j.cub.2014.02.002]

23 Goru SK, Pandey A, Gaikwad AB. E3 ubiquitin ligases as novel targets for inflammatory diseases. *Pharmacol Res* 2016; 106: 1-9 [PMID: 26875639 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.02.006]

24 Li W, Bengtson MH, Ulbrich A, Matsuda A, Reddy VA, Orth A, Chanda SK, Batalov S, Joazeiro CA. Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling. *PLoS One* 2008; 3: e1487 [PMID: 18213395 DOI: 10.1371/journal.pone.0001487]

25 Metzger MB, Hristova VA, Weissman AM. HECT and RING finger families of E3 ubiquitin ligases at a glance. *J Cell Sci* 2012; 125: 531-537 [PMID: 22389392 DOI: 10.1242/jcs.091777]

26 Ardley HC, Robinson PA. E3 ubiquitin ligases. *Essays Biochem* 2005; 41: 15-30 [PMID: 16250895 DOI: 10.1042/EB0410015]

27 Nakayama KI, Nakayama K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 369-381 [PMID: 16633365 DOI: 10.1038/nrc1881]

28 Erker Y, Neyret-Kahn H, Seeler JS, Dejean A, Atfi A, Levy L. Arkadia, a novel SUMO-targeted ubiquitin ligase involved in PML degradation. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2163-2177 [PMID: 23530056 DOI: 10.1128/MCB.01019-12]

29 Koinuma D, Shinozaki M, Komuro A, Goto K, Saitoh M, Hanyu A, Ebina M, Nukiwa T, Miyazawa K, Imamura T, Miyazono K. Arkadia amplifies TGF-beta superfamily signalling through degradation of Smad7. *EMBO J* 2003; 22: 6458-6470 [PMID: 14657019 DOI: 10.1093/emboj/cdg632]

30 Niederländer C, Walsh JJ, Episkopou V, Jones CM. Arkadia enhances nodal-related signalling to induce mesendoderm. *Nature* 2001; 410: 830-834 [PMID: 11298453 DOI: 10.1038/35071103]

31 Metzger MB, Pruneda JN, Klevit RE, Weissman AM. RING-type E3 ligases: master manipulators of E2 ubiquitin-conjugating enzymes and ubiquitination. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 47-60 [PMID: 23747565 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.026]

32 Budhidarmo R, Nakatani Y, Day CL. RINGs hold the key to ubiquitin transfer. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 58-65 [PMID: 22154517 DOI: 10.1016/j.tibs.2011.11.001]

33 Wright JD, Mace PD, Day CL. Secondary ubiquitin-RING docking enhances Arkadia and Ark2C E3 ligase activity. *Nat Struct Mol Biol* 2016; 23: 45-52 [PMID: 26656854 DOI: 10.1038/nsmb.3142]

34 Chasapis CT, Loutsidou AK, Orkoula MG, Spyroulias GA. Zinc Binding Properties of Engineered RING Finger Domain of Arkadia E3 Ubiquitin Ligase. *Bioinorg Chem Appl* 2010; pii: 323152 [PMID: 20689703 DOI: 10.1155/2010/323152]

35 Capili AD, Edghill EL, Wu K, Borden KL. Structure of the C-terminal RING finger from a RING-IBR-RING/TRIAD motif reveals a novel zinc-binding domain distinct from a RING. *J Mol Biol* 2004; 340: 1117-1129 [PMID: 15236971 DOI: 10.1016/j.jmb.2004.05.035]

36 Episkopou V, Arkell R, Timmons PM, Walsh JJ, Andrew RL, Swan D. Induction of the mammalian node requires Arkadia function in the extraembryonic lineages. *Nature* 2001; 410: 825-830 [PMID: 11298452 DOI: 10.1038/35071095]

37 Mavrakis KJ, Andrew RL, Lee KL, Petropoulou C, Dixon JE, Navaratnam N, Norris DP, Episkopou V. Arkadia enhances Nodal/TGF-beta signaling by coupling phospho-Smad2/3 activity and turnover. *PLoS Biol* 2007; 5: e67 [PMID: 17341133 DOI: 10.1371/journal.pbio.0050067]

38 Nagano Y, Mavrakis KJ, Lee KL, Fujii T, Koinuma D, Sase H, Yuki K, Isogaya K, Saitoh M, Imamura T, Episkopou V, Miyazono K, Miyazawa K. Arkadia induces degradation of SnoN and c-Ski to enhance transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 2007; 282: 20492-20501 [PMID: 17510063 DOI: 10.1074/jbc.M701294200]

39 Levy L, Howell M, Das D, Harkin S, Episkopou V, Hill CS. Arkadia activates Smad3/Smad4-dependent transcription by triggering signal-induced SnoN degradation. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 6068-6083 [PMID: 17591695 DOI: 10.1128/MCB.00664-07]

40 Le Scolan E, Zhu Q, Wang L, Bandyopadhyay A, Javelaud D, Mauviel A, Sun L, Luo K. Transforming growth factor-beta suppresses the ability of Ski to inhibit tumor metastasis by inducing its degradation. *Cancer Res* 2008; 68: 3277-3285 [PMID: 18451154 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6793]

41 Wozney JM. The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. *Mol Reprod Dev* 1992; 32: 160-167 [PMID: 1637554 DOI: 10.1002/mrd.1080320212]

42 Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899 [PMID: 5319761 DOI: 10.1126/science.150.3698.893]

43 Weiskirchen R, Meurer SK. BMP-7 counteracting TGF-beta1 activities in organ fibrosis. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2013; 18: 1407-1434 [PMID:

23747893 DOI: 10.2741/4189]
44 Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J Biochem* 2010; 147: 35-51 [PMID: 19762341 DOI: 10.1093/jb/mvp148]
45 Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic protein receptors: functional roles of Smad proteins. *Bone* 1999; 25: 91-93 [PMID: 10423029 DOI: 10.1016/S8756-3282(99)00113-1]
46 Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal* 2004; 16: 291-299 [PMID: 14687659 DOI: 10.1016/j.cellsig.2003.08.011]
47 Yamashita H, Miyazono K. [Bone morphogenetic protein (BMP) receptors and signal transduction]. *Nihon Rinsho* 1999; 57: 220-226 [PMID: 10036966]
48 Tsubakihara Y, Hikita A, Yamamoto S, Matsushita S, Matsushita N, Oshima Y, Miyazawa K, Imamura T. Arkadia enhances BMP signalling through ubiquitylation and degradation of Smad6. *J Biochem* 2015; 158: 61-71 [PMID: 25762727 DOI: 10.1093/jb/mvv024]
49 Miyazono K, Koinuma D. Arkadia--beyond the TGF-β pathway. *J Biochem* 2011; 149: 1-3 [PMID: 21109559 DOI: 10.1093/jb/mvq133]
50 Mizutani A, Saitoh M, Imamura T, Miyazawa K, Miyazono K. Arkadia complexes with clathrin adaptor AP2 and regulates EGF signalling. *J Biochem* 2010; 148: 733-741 [PMID: 20965945 DOI: 10.1093/jb/mvq127]
51 Liu FY, Li XZ, Peng YM, Liu H, Liu YH. Arkadia regulates TGF-beta signaling during renal tubular epithelial to mesenchymal cell transition. *Kidney Int* 2008; 73: 588-594 [PMID: 18059455 DOI: 10.1038/sj.ki.5002713]
52 Liu FY, Li XZ, Peng YM, Liu H, Liu YH. Arkadia-Smad7-mediated positive regulation of TGF-beta signaling in a rat model of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Nephrol* 2007; 27: 176-183 [PMID: 17347560]
53 Gai Z, Zhou G, Gui T, Itoh S, Oikawa K, Uetani K, Muragaki Y. Trps1 haploinsufficiency promotes renal fibrosis by increasing Arkadia expression. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1468-1476 [PMID: 20507941 DOI: 10.1681/ASN.2009121201]
54 Sharma V, Antonacopoulou AG, Tanaka S, Panoutsopoulos AA, Bravou V, Kalofonos HP, Episkopou V. Enhancement of TGF-β signaling responses by the E3 ubiquitin ligase Arkadia provides tumor suppression in colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6438-6449 [PMID: 21998011 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1645]
55 Nagano Y, Koinuma D, Miyazawa K, Miyazono K. Context-dependent regulation of the expression of c-Ski protein by Arkadia in human cancer cells. *J Biochem* 2010; 147: 545-554 [PMID: 19959502 DOI: 10.1093/jb/mvp202]
56 Chen H, Yang T, Lei Z, Wang L, Yang H, Tong X, Yang WT, Zhao J, Gu Y, Chen Y, Zhang HT. RNF111/Arkadia is regulated by DNA methylation and affects TGF-β/Smad signaling associated invasion in NSCLC cells. *Lung Cancer* 2015; 90: 32-40 [PMID: 26238425 DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.07.010]
57 Briones-Orta MA, Levy L, Madsen CD, Das D, Erker Y, Sahai E, Hill CS. Arkadia regulates tumor metastasis by modulation of the TGF-β pathway. *Cancer Res* 2013; 73: 1800-1810 [PMID: 23467611 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1916]
58 Li XZ, Feng JT, Hu CP, Chen ZQ, Gu QH, Nie HP. Effects of Arkadia on airway remodeling through enhancing TGF-beta signaling in allergic rats. *Lab Invest* 2010; 90: 997-1003 [PMID: 20386537 DOI: 10.1038/labinvest.2010.78]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3970

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3970-3977
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MiRNA–138–5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力

王 杰, 喻 超, 周显飞, 江建新

背景资料
胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种高度恶性的消化系肿瘤, 其发病率逐年上升, 早期不易诊断, 治疗及预后效果极差是导致高死亡率的关键因素. miRNA参与肿瘤的发生发展, 研究miRNA与肿瘤的发病机制对治疗PC具有重要意义.

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

王杰, 医师, 主要从事胰腺肿瘤相关的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160311, 81572429, 81660483.

作者贡献分布: 王杰对此文作主要贡献; 此课题由王杰、喻超及江建新设计; 研究过程由王杰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周显飞提供; 数据分析由王杰与周显飞完成; 本论文写作由王杰完成.

通讯作者: 江建新, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市云岩区贵医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科.
jjx731003@163.com
电话: 027-88041911

收稿日期: 2016-08-05
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells

Jie Wang, Chao Yu, Xian-Fei Zhou, Jian-Xin Jiang

Jie Wang, Chao Yu, Xian-Fei Zhou, Jian-Xin Jiang, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160311, 81572429 and 81660483.

Correspondence to: Jian-Xin Jiang, Chief Physician, Department of Hepatic-Biliary-Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Street, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. jjx731003@163.com

Received: 2016-08-05
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of microRNA-138-5p (miR-138-5p) on the proliferation of pancreatic cancer (PC) cells.

METHODS

We constructed lentiviral vectors for miR-138-5p overexpression or knockdown and a negative control lentiviral vector, and transfected them into human PC cell lines PANC-1 and Capan-2. Cell counting kit-8 assay (CCK-8), colony-forming assay and EdU incorporation assay were employed to detect cell proliferation *in vitro*. The PANC-1 and Capan-2 cells were implanted subcutaneously in Balb/c nude mice to detect cell proliferation *in vivo*.

RESULTS

Lentiviral vectors were successfully constructed and transfected. CCK-8 assay, colony-forming assay and EdU incorporation assay showed that overexpression of miR-138-5p inhibited cell proliferation compared with the negative control ($P < 0.05$), while miR-138-5p knockdown promoted cell proliferation compared with the negative control ($P < 0.05$). In addition, miR-138-5p suppressed tumor growth in the subcutaneous xenograft model of human PC cells in Balb/c nude mice.

CONCLUSION

Our results indicate that miR-138-5p inhibits the proliferation of PC cells, suggesting a potential new therapeutic agent for PC.

同行评议者
李刚, 教授, 北京大学医学部生物化学与分子生物学系; 吴道澄, 教授, 西安交通大学生命学院

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

Key Words: miR-138-5p; Pancreatic cancer; Proliferation

Wang J, Yu C, Zhou XF, Jiang JX. MiRNA-138-5p inhibits proliferation of pancreatic cancer cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3970-3977 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3970.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3970

摘要

目的

探讨微小RNA(microRNA, miR)-138-5p对胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞增殖能力的影响.

方法

分别构建稳定表达的lv-miR-138-U、lv-miR-138-KD以及lv-NC慢病毒载体, 并将慢病毒表达载体分别感染人PC细胞株PANC-1以及Capan-2; 将感染后的PC细胞在体外分别采用CCK-8实验、平板克隆实验以及EdU实验检测miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响; 并在体内建立裸鼠皮下成瘤模型, 模拟体内环境中miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响.

结果

成功地构建了重组慢病毒表达载体, 并成功感染PC细胞株PANC-1和Capan-2; CCK-8、平板克隆以及EdU实验结果均提示lv-miR-138-U组较lv-NC组增殖能力明显减弱(P<0.05), 而lv-miR-138-KD组较lv-NC组增殖能力明显增强(P<0.05); 体内裸鼠皮下成瘤实验显示, 过表达miR-138-5p可以抑制PC细胞皮下成瘤的能力.

结论

miR-138-5p可以抑制人PC细胞的增殖, 为PC的治疗提供了潜在的治疗靶点.

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

关键词: miR-138-5p; 胰腺癌; 增殖

核心提要: 微小RNA(microRNA, miR)-138-5p在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中低表达, 且与PC细胞增殖能力相关, miR-138-5p可能扮演抑癌基因的角色抑制PC细胞的增殖.

王杰, 喻超, 周显飞, 江建新. MiRNA-138-5p抑制人胰腺癌细胞增殖能力. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3970-3977 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3970.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3970

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是当前最致命的消化系恶性肿瘤之一, 在美国其致死率在所有恶性肿瘤中占第4位[1]. 而在我国, 随着生活、社会环境的变化, PC的患病率开始逐年上升[2]. PC早期不易诊断, 恶性程度高, 预后能力差, 对放化疗治疗不敏感, 故死亡率极高, 据统计PC的5年生存率不足5%[3,4]. 然而miRNA的异常表达与PC肿瘤的发生、发展密切相关, 有望成为PC诊治的新靶点[5]. 研究[6-8]表明, miRNA在细胞的正常生命周期中发挥至关重要的作用. miR-138-5p在多种肿瘤细胞(如结肠癌、尤文肉瘤、肾癌、黑色素瘤)中呈低表达, 上调miR-138-5p能抑制肿瘤细胞的增殖[9-12]. 我们前期研究[13]表明miR-138-5p在PC中呈低表达. 本研究前期已成功构建lv-miR-138-5p并已验证感染效率[13], 本次实验通过体内体外两方面分别验证miR-138-5p对PC细胞增殖的影响, 为深入探讨其机制提供一定的理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株和制剂: 人PC细胞系购自美国ATCC细胞库; 慢病毒载体由上海吉凯公司负责包装和构建; CCK-8试剂盒购自日本同仁化学研究所; Cell-Light™ EdU Apollo® 567 *In Vitro* Imaging Kit购自广州锐博生物科技有限公司; Ki67抗体购自美国CST公司.

1.1.2 动物: Balb/c nude mice(免疫缺陷小鼠)购自北京华阜康生物科技股份有限公司, ♀, 周龄4 wk, 体质量14-15 g.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组: PC细胞Capan-2采用RPMI 1640培养基(含10%FBS), 置于37 ℃、50 mL/L CO_2恒温培养箱培养, PANC-1采用高糖DMEM培养基(含10%FBS), 置于37 ℃、50 mL/L CO_2恒温培养箱培养. 待其贴壁生长至70%-80%融合时, 用0.05%胰酶消化传代培养. 按慢病毒感染手册感染PC细胞. 实验分3组: lv-NC组、过表达组lv-miR-138-U以及抑制组

研发前沿

miR-138在众多肿瘤中扮演抑癌基因的角色, 抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭以及转移等. 而miR-138-5p在PC中很少报道, 深入研究miR-138-5p在PC中的作用以及机制可进一步对PC的治疗提供理论基础.

相关报道 有研究报道, miR-138的异常表达可促进肿瘤的增殖和侵袭. 过表达miR-138后与其直接相关的目的靶基因*SOX9*、*DEC2*、*c-Met*等的表达受到抑制, 肿瘤增殖能力减弱.

lv-miR-138-KD.

1.2.2 CCK-8检测miR-138-5p对PC细胞增殖活性的影响: 制备细胞悬液, 调整细胞密度为1×10^{5}个/mL; 接种到96孔板中, 每孔约100 μL细胞悬液, 每个样约5个副孔; 分别于24、48、72、96 h加入含10%CCK8的培养液; 培养3 h, 测定波长为450 nm时每孔的吸光度.

1.2.3 Edu检测miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响: 细胞转染48 h后, 换用50 μmol/L EdU培养液孵育2 h, 4%多聚甲醛室温固定30 min. 按照Cell-Light™ EdU Apollo® 567 *In Vitro* Imaging Kit说明书步骤染色. 染色完成后荧光显微镜观察并拍照记录, 重复3次实验, 计算Apollo染色阳性细胞与Hoechst染色阳性细胞的比值.

1.2.4 平板克隆实验检测miR-138-5p对PC细胞克隆形成的影响: 收集对数生长期细胞, 调整细胞悬液浓度为1×10^{3}个/mL, 于六孔板中种植2000个细胞, 37 ℃培养箱中培养7-8 d后40 g/L多聚甲醛固定30 min, 0.1%结晶紫染色30 min, 计数每孔克隆形成数量并拍照记录.

1.2.5 裸鼠皮下成瘤模型检测miR-138-5p对PC细胞体内成瘤的影响: 将裸鼠随机分成两组: 阴性对照组(lv-NC组)与过表达组(lv-miR-138-U组). 分别收集对数生长期稳定表达的细胞, 用PBS重悬后弃上清, 再将PBS与Matrigel按1∶1体积混合, 用混合液重悬调整细胞浓度为1×10^{7}个/mL. 于每只裸鼠的右后腿部皮下注射200 μL细胞悬液. 在相同条件下(间断12 h光照与黑暗, 自由进食等)饲养6 wk, 观察1次/wk裸鼠, 并做好相应记录(体质量、肿瘤大小). 6 wk后采用颈部脱臼法处死裸鼠, 解剖裸鼠取出肿瘤并拍照记录.

1.2.6 免疫组织化学法检测裸鼠肿瘤相关增殖指标的变化: 将解剖的裸鼠肿瘤组织用40 g/L多聚甲醛固定, 石蜡包埋, HE染色; 将细胞增殖相关蛋白Ki67按1∶400稀释后染色. 每组肿瘤切片随机选取5张切片, 每张切片随机选取5个视野, 观察并拍照记录.

统计学处理 采用SPSS19.0对实验数据进行分析、整理, 计量资料采用mean±SD, 两组间分析采用*t*检验, 各组间差异采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-138-5p对PC细胞增殖活性的影响 CCK-8结果显示, 当培养72 h和96 h后, lv-miR-138-U组细胞增殖活性为PANC-1: 72 h: 0.75±0.06, 96 h: 1.04±0.07; Capan-2: 72 h: 1.00±0.05, 96 h: 1.16±0.05; lv-NC组增殖活性为PANC-1: 72 h: 0.97±0.07, 96 h: 1.44±0.05; Capan-2: 72 h: 1.30±0.03, 96 h: 1.56±0.04; lv-miR-138-KD组增殖活性为PANC-1: 72 h: 1.38±0.06, 96 h: 2.04±0.05; Capan-2: 72 h: 1.80±0.09, 96 h: 2.14±0.07; lv-miR-138-U组较lv-NC组增殖活性明显减弱, 而lv-miR-138-KD较lv-NC组增殖活性明显增强, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(图1).

2.2 miR-138-5p对PC细胞增殖能力的影响 EdU实验结果显示: Apollo染色阳性细胞与Hoechst染色阳性细胞比值分别为lv-miR-138-U组: PANC-1: 0.27±0.05; Capan-2: 0.19±0.02; lv-NC组: PANC-1: 0.55±0.05; Capan-2: 0.50±0.03; miR-138-KD组: PANC-1: 0.79±0.03; Capan-2: 0.82±0.02; lv-miR-138-U较lv-NC组增殖能力明显减弱, 而lv-miR-138-KD较lv-NC组增殖能力明显增强, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(图2).

2.3 miR-138-5p对PC细胞克隆形成的影响 平板克隆实验结果显示: 集落形成数量分别为; lv-miR-138-U组: PANC-1: 39.67±3.28; Capan-2: 292.70±11.35; lv-NC组: PANC-1: 84.33±5.21; Capan-2: 441.30±24.23; lv-miR-139-KD: PANC-1: 218.00±14.57; Capan-2: 797.70±29.87; lv-miR-138-U组较lv-NC组集落形成数量明显减少, 而lv-miR-138-KD组较lv-NC组集落形成数量明显增多, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(图3).

2.4 miR-138-5p对PC细胞在体内实验中的成瘤影响 裸鼠饲养6 wk后, 取出肿瘤, 通过测定肿瘤体积(mm^3), 肿瘤体积分别为lv-miR-138-U组: PANC-1: 297.2±27.77; Capan-2: 158.20±10.76; lv-NC组: PANC-1: 700.40±44.34; Capan-2: 480.20±31.09; lv-miR-138-U组较lv-NC组肿瘤体积明显变小, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(图4).

2.5 miR-138-5p对肿瘤增殖相关指标的影响 免疫组织化学结果显示: lv-miR-138-U组Ki67的

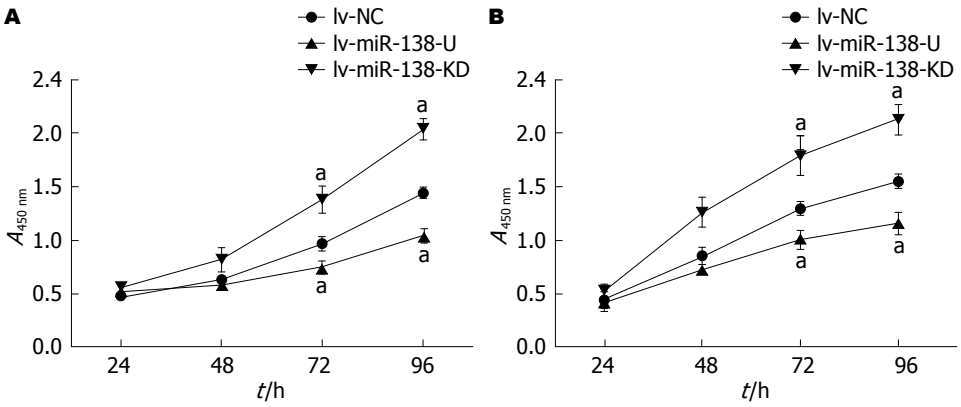


图 1　CCK-8检测miR-138-5p对胰腺癌细胞增殖活性的影响. A: PANC-1细胞株各组在各时间点的细胞活力; B: Capan-2细胞株各组在各时间点的细胞活力. $^aP<0.05$ *vs* lv-NC组.

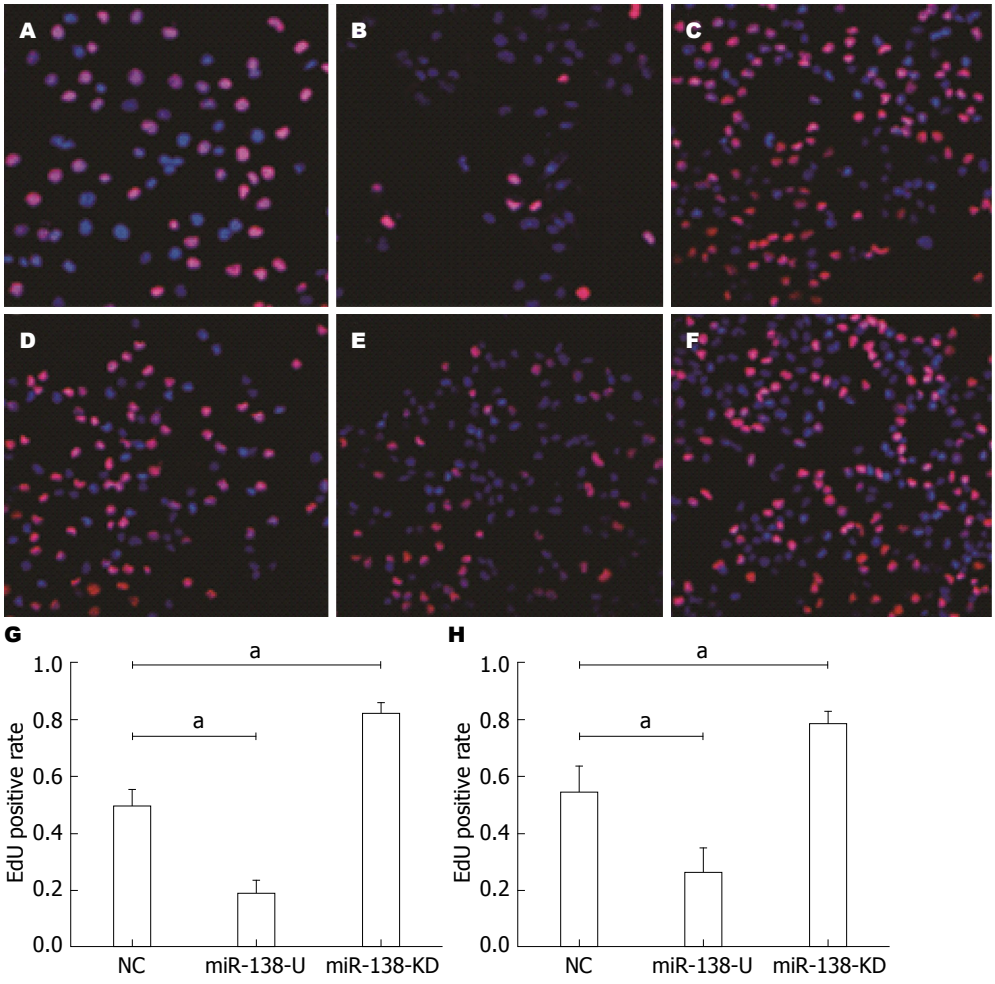


图 2　EdU检测miR-138-5p对胰腺癌细胞增殖能力的影响. A: PANC-1 NC组; B: PANC-1 miR-138-U组; C: PANC-1 miR-138-KD组; D: Capan-2 NC组; E: Capan-2 miR-138-U组; F: Capan-2 miR-138-KD组; G: PANC-1细胞株各组间增殖阳性率; H: Capan-2细胞株各组间增殖阳性率. $^aP<0.05$ *vs* NC组.

表达量明显低于lv-NC组(图5).

3 讨论

MicroRNA是一组由19-22个核苷酸组成的内源性非编码小RNA, 他能通过与靶mRNA的3'UTR特异性结合, 在转录后水平调控基因的表达[6-8]. MiRNA的异常表达与疾病的进展及演变乃至肿瘤形成都密切相关, 且扮演了重要

创新盘点

PC的相关文献报道中, miR-138的研究甚少, 其作用机制仍不清楚, 本实验主要探讨miR-138-5p对PC细胞增殖是否有影响, 为进一步探讨相关机制提供理论基础.

应用要点

本研究发现, miR-138-5p在PC中是一种抑癌基因, 其过表达能抑制PC细胞增殖, 为PC的治疗提供新的治疗靶点.

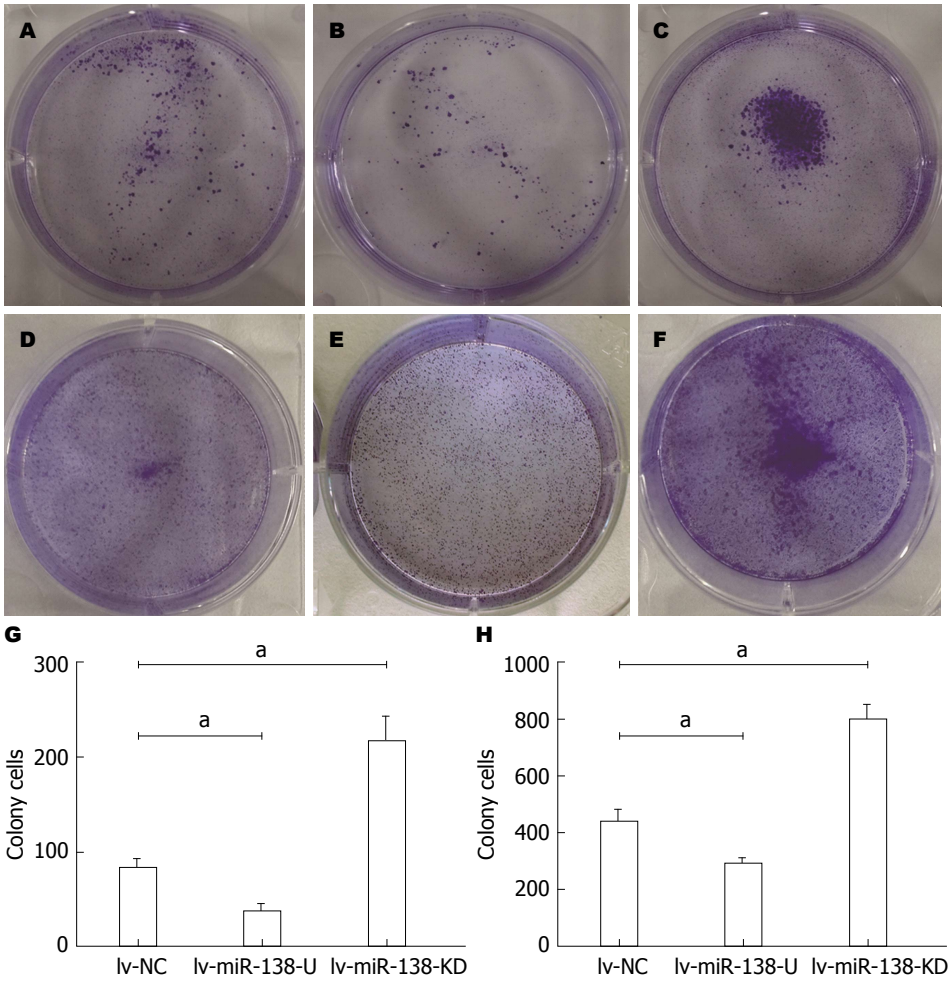


图 3　平板克隆检测miR-138-5p对胰腺癌细胞集落形成的影响. A: PANC-1 lv-NC组; B: PANC-1 lv-miR-138-U组; C: PANC-1 lv-miR-138-KD组; D: Capan-2 lv-NC组; E: Capan-2 lv-miR-U组; F: Capan-2 lv-miR-138-KD组; G: PANC-1细胞株各组间集落形成数; H: Capan-2细胞株各组间集落形成数. [a]$P<0.05$ *vs* lv-NC组.

的角色[14].

据报道miR-138在众多肿瘤组织中低表达, 其中包括结肠癌、头颈部鳞状细胞癌、肺癌以及胆管癌[15-18]. 仅有少数研究[19]显示miR-138能够促进肿瘤的生长. miR-138被誉是一种抑癌基因, 当下调miR-138的表达, 结肠癌的淋巴转移增强, 远处转移增多, 预后不良. 但高表达的miR-138能在体内体外实验中抑制结肠癌的侵袭转移和增殖能力[15]. 已有文献报道, miR-138能通过作用于“癌蛋白”YAP1, 他是Hippo信号通路下游的重要调控蛋白, 主要参与细胞的生长、增殖、修复及内环境的稳定, 异常表达的YAP1促进多种肿瘤的增殖, 而miR-138通过抑制其表达从而抑制肺小细胞癌的增殖能力[19]. Liu等[20]采用双荧光素酶报告分析确定SOX9是miR-138直接作用的靶蛋白, 并采用qRT-PCR和Western bolt证实过表达的miR-138能抑制SOX9的表达, 上调miR-138或者下调SOX9的表达均能抑制肝癌细胞的增殖. Jiang等[21]通过一系列体外实验表明miR-138能抑制骨肉瘤细胞的增殖, 同样采用双荧光素酶报告确定DEC2是miR-138直接作用的靶蛋白, 参与调控骨肉瘤的增殖. 在宫颈癌与胆囊癌的报道中, Li等[22]和Ma等[23]分别证实miR-138能够通过调控c-Met和Bag-1抑制宫颈癌和恶性黑色素瘤的增殖. 在PC中, miR-138相关报道较少, 其靶基因并不明确, 我们前期研究[13]表明miR-138-5p在PC中低表达, 并可能通过EMT途径参与调控PC细胞的侵袭转移. 为了进一步探讨miR-138-5p影响PC细胞增殖的作用机制, 我们课题组从生物信息网站(TargetScan等)预测并筛选出*FOXC1*基因. 转录因子叉头框蛋白C1(forkhead box C1, FOXC1)主要参与中胚层的发育, 也有研究表明FOXC1与乳腺癌[24-26]、

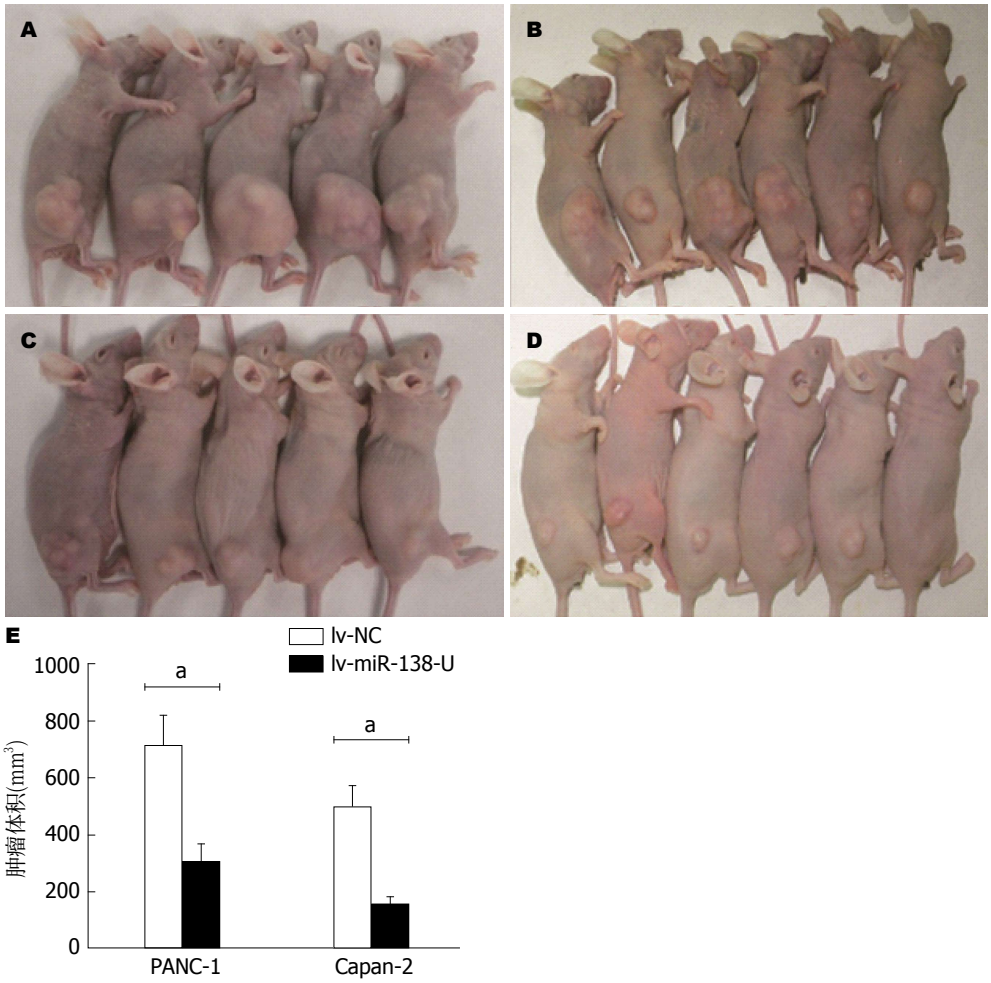


图 4　miR-138-5p对胰腺癌细胞皮下成瘤能力的影响. A: PANC-1 lv-NC组; B: Capan-2 lv-NC组; C: PANC-1 lv-miR-138-U组; D: Capan-2 lv-miR-138-U组; E: 各组间瘤子的体积大小. $^{a}P<0.05$ *vs* lv-NC组.

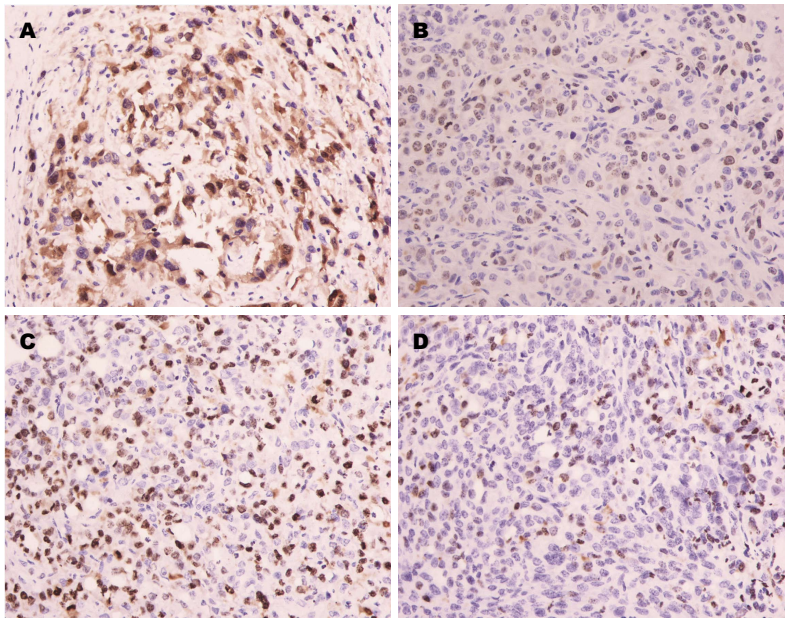


图 5　免疫组织化学检测瘤子增殖指标Ki67的变化(400×). A: PANC-1 lv-NC组; B: PANC-1 lv-miR-138-U组; C: Capan-2 lv-NC组; D: Capan-2 lv-miR-138-U组.

名词解释

微小RNA (miRNA): 是一组由19-22个核苷酸组成的内源性非编码小RNA, 他能通过与靶mRNA的3'UTR特异性结合, 在转录后水平调控基因的表达, 参与细胞正常的生命周期及肿瘤的发生与发展.

同行评价
本文立意清晰, 实验方法成熟, 所得结果明确, 具有一定的学术价值.

垂体瘤[27]、卵巢癌[28]的发生发展有关. FOXC1在PC中的报道甚少, 我们前期通过研究[29]证实沉默FOXC1能抑制PC细胞的增殖, 其部分机制可能通过调控周期蛋白Cyclin D1的表达而影响增殖. miR-138-5p的直接作用靶蛋白是否是FOXC1还需进一步实验证实. 另一方面, 影响PC细胞增殖的主要信号通路包括MAPK通路[30]、Hedgehog通路[31]、PI3K/AKT通路[32]等, miR-138-5p是否参与激活上述通路影响PC细胞增殖还需进一步实验探究.

为了研究miR-138-5p对PC增殖能力是否有影响, 本课题组分别从体外、体内两方面进行着手研究, 体外采用CCK-8实验证实miR-138-5p能够减弱PC细胞的增殖活性; EdU实验证实miR-138-5p能减弱PC细胞的增殖能力、平板克隆实验证实miR-138-5p能减少集落形成的数量. 进一步采用裸鼠皮下成瘤实验证实miR-138-5p能明显抑制肿瘤生长. 故可以得出结论, miR-138-5p与PC细胞增殖能力相关, 且可能扮演抑癌基因的角色抑制PC细胞的增殖.

总之, 本研究发现miR-138-5p在PC中是作为抑癌基因形式存在, 能显著抑制PC细胞的体外增殖以及体内成瘤, 这为进一步深入探究其机制提供了理论基础, 有望成为PC诊治的新靶点.

4 参考文献

1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
2 Xu Y, An Y, Wang X, Zha W, Li X. Inhibition of the Hedgehog pathway induces autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncol Rep* 2014; 31: 707-712 [PMID: 24297612 DOI: 10.3892/or.2013.2881]
3 Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557]
4 Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, Bjerregaard JK, Nielsen KR, Bojesen SE, Calatayud D, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK, Johansen JS. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014; 311: 392-404 [PMID: 24449318 DOI: 10.1001/jama.2013.284664]
5 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814 DOI: 10.1038/sj.onc.1210228]
6 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042 DOI: 10.1038/nature02871]
7 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 522-531 [PMID: 15211354 DOI: 10.1038/nrg1379]
8 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
9 Zhao L, Yu H, Yi S, Peng X, Su P, Xiao Z, Liu R, Tang A, Li X, Liu F, Shen S. The tumor suppressor miR-138-5p targets PD-L1 in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; May 27. [*Epub ahead of print*] [PMID: 27248318 DOI: 10.18632/oncotarget.9659]
10 Tanaka K, Kawano M, Itonaga I, Iwasaki T, Miyazaki M, Ikeda S, Tsumura H. Tumor suppressive microRNA-138 inhibits metastatic potential via the targeting of focal adhesion kinase in Ewing's sarcoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 1135-1144 [PMID: 26782922 DOI: 10.3892/ijo.2016.3317]
11 Yamasaki T, Seki N, Yamada Y, Yoshino H, Hidaka H, Chiyomaru T, Nohata N, Kinoshita T, Nakagawa M, Enokida H. Tumor suppressive microRNA-138 contributes to cell migration and invasion through its targeting of vimentin in renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012; 41: 805-817 [PMID: 22766839 DOI: 10.3892/ijo.2012.1543]
12 Chen Y, Cao KE, Wang S, Chen J, He B, He GU, Chen Y, Peng B, Zhou J. MicroRNA-138 suppresses proliferation, invasion and glycolysis in malignant melanoma cells by targeting HIF-1α. *Exp Ther Med* 2016; 11: 2513-2518 [PMID: 27284341 DOI: 10.3892/etm.2016.3220]
13 Yu C, Wang M, Chen M, Huang Y, Jiang J. Upregulation of microRNA-138-5p inhibits pancreatic cancer cell migration and increases chemotherapy sensitivity. *Mol Med Rep* 2015; 12: 5135-5140 [PMID: 26135834 DOI: 10.3892/mmr.2015.4031]
14 Tétreault N, De Guire V. miRNAs: their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin Biochem* 2013; 46: 842-845 [PMID: 23454500 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.009]
15 Long L, Huang G, Zhu H, Guo Y, Liu Y, Huo J. Down-regulation of miR-138 promotes colorectal cancer metastasis via directly targeting TWIST2. *J Transl Med* 2013; 11: 275 [PMID: 24171926 DOI: 10.1186/1479-5876-11-275]
16 Wong TS, Liu XB, Wong BY, Ng RW, Yuen AP, Wei WI. Mature miR-184 as Potential Oncogenic microRNA of Squamous Cell Carcinoma of Tongue. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2588-2592 [PMID: 18451220 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0666]
17 Wang Q, Tang H, Yin S, Dong C. Downregulation of microRNA-138 enhances the proliferation, migration and invasion of cholangiocarcinoma cells through the upregulation of RhoC/p-ERK/MMP-2/MMP-9. *Oncol Rep* 2013; 29: 2046-2052 [PMID: 23446431 DOI: 10.3892/or.2013.2304]
18 Seike M, Goto A, Okano T, Bowman ED, Schetter AJ, Horikawa I, Mathe EA, Jen J, Yang P, Sugimura H, Gemma A, Kudoh S, Croce CM, Harris CC. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12085-12090 [PMID: 19597153 DOI: 10.1073/pnas.0905234106]

19 Xiao L, Zhou H, Li XP, Chen J, Fang C, Mao CX, Cui JJ, Zhang W, Zhou HH, Yin JY, Liu ZQ. MicroRNA-138 acts as a tumor suppressor in non small cell lung cancer via targeting YAP1. *Oncotarget* 2016 May 19. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27223073 DOI: 10.18632/oncotarget.9480]
20 Liu Y, Zhang W, Liu K, Liu S, Ji B, Wang Y. miR-138 suppresses cell proliferation and invasion by inhibiting SOX9 in hepatocellular carcinoma. *Am J Transl Res* 2016; 8: 2159-2168 [PMID: 27347323]
21 Jiang B, Mu W, Wang J, Lu J, Jiang S, Li L, Xu H, Tian H. MicroRNA-138 functions as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting differentiated embryonic chondrocyte gene 2. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 69 [PMID: 27095063 DOI: 10.1186/s13046-016-0348-5]
22 Li B, Yang XX, Wang D, Ji HK. MicroRNA-138 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting c-Met. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1109-1114 [PMID: 27049264]
23 Ma F, Zhang M, Gong W, Weng M, Quan Z. MiR-138 Suppresses Cell Proliferation by Targeting Bag-1 in Gallbladder Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0126499 [PMID: 25962180 DOI: 10.1371/journal.pone.0126499]
24 Ray PS, Wang J, Qu Y, Sim MS, Shamonki J, Bagaria SP, Ye X, Liu B, Elashoff D, Hoon DS, Walter MA, Martens JW, Richardson AL, Giuliano AE, Cui X. FOXC1 is a potential prognostic biomarker with functional significance in basal-like breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 3870-3876 [PMID: 20406990 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4120]
25 Ray PS, Bagaria SP, Wang J, Shamonki JM, Ye X, Sim MS, Steen S, Qu Y, Cui X, Giuliano AE. Basal-like breast cancer defined by FOXC1 expression offers superior prognostic value: a retrospective immunohistochemical study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3839-3847 [PMID: 21424368 DOI: 10.1245/s10434-011-1657-8]
26 Wang J, Ray PS, Sim MS, Zhou XZ, Lu KP, Lee AV, Lin X, Bagaria SP, Giuliano AE, Cui X. FOXC1 regulates the functions of human basal-like breast cancer cells by activating NF-κB signaling. *Oncogene* 2012; 31: 4798-4802 [PMID: 22249250 DOI: 10.1038/onc.2011.635]
27 Wang DS, Zhang HQ, Zhang B, Yuan ZB, Yu ZK, Yang T, Zhang SQ, Liu Y, Jia XX. miR-133 inhibits pituitary tumor cell migration and invasion via down-regulating FOXC1 expression. *Genet Mol Res* 2016; 15 [PMID: 27050992 DOI: 10.4238/gmr.15017453]
28 Wang LY, Li LS, Yang Z. Correlation of FOXC1 protein with clinicopathological features in serous ovarian tumors. *Oncol Lett* 2016; 11: 933-938 [PMID: 26893671 DOI: 10.3892/ol.2015.3996]
29 喻超, 江建新, 孙诚谊. 沉默FOXC1基因对人胰腺癌细胞增殖的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1712-1720
30 Ji S, Qin Y, Shi S, Liu X, Hu H, Zhou H, Gao J, Zhang B, Xu W, Liu J, Liang D, Liu L, Liu C, Long J, Zhou H, Chiao PJ, Xu J, Ni Q, Gao D, Yu X. ERK kinase phosphorylates and destabilizes the tumor suppressor FBW7 in pancreatic cancer. *Cell Res* 2015; 25: 561-573 [PMID: 25753158 DOI: 10.1038/cr.2015.30]
31 Bai Y, Bai Y, Dong J, Li Q, Jin Y, Chen B, Zhou M. Hedgehog Signaling in Pancreatic Fibrosis and Cancer. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e2996 [PMID: 26962810 DOI: 10.1097/MD.0000000000002996]
32 Mao Y, Xi L, Li Q, Cai Z, Lai Y, Zhang X, Yu C. Regulation of cell apoptosis and proliferation in pancreatic cancer through PI3K/Akt pathway via Polo-like kinase 1. *Oncol Rep* 2016; 36: 49-56 [PMID: 27220401 DOI: 10.3892/or.2016.4820]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3978

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3978-3984
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理

管丽芳, 胡博文, 孙 琳, 廉 方, 刘同亭

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)发病年龄与妊娠年龄有重叠, 而国内有关妊娠期间IBD系统管理的相关资料较少, 结合2015年多伦多关于妊娠期间IBD管理的共识指南, 系统介绍特殊时期IBD的管理.

管丽芳, 孙琳, 山东中医药大学济南军区总医院研究生培养基地 山东省济南市 250031

胡博文, 中国人民解放军77341部队 贵州省贵阳市 550002

廉方, 山东中医药大学 山东省济南市 250031

刘同亭, 中国人民解放军济南军区总医院 山东省济南市 250031

管丽芳, 主要从事消化系统疾病中西医治疗方向的研究.

作者贡献分布: 本文综述由管丽芳、胡博文、孙琳、廉方及刘同亭完成; 刘同亭审校.

通讯作者: 刘同亭, 主任医师, 250031, 山东省济南市天桥区师范路25号, 中国人民解放军济南军区总医院.
liutongting@163.com
电话: 0531-51666136

收稿日期: 2016-08-03
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

同行评议者
靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 钦丹萍, 教授, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科

Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy

Li-Fang Guan, Bo-Wen Hu, Lin Sun, Fang Lian, Tong-Ting Liu

Li-Fang Guan, Lin Sun, Postgraduate Training Base, Ji'nan Military Region Hospital of Shandong Traditional Chinese Medicine University, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Bo-Wen Hu, Hospital of Troops 77341 of People's Liberation Army of China, Guiyang 550002, Guizhou Province, China

Fang Lian, Shandong Traditional Chinese Medicine University, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Tong-Ting Liu, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Ji'nan Military Area Command of People's Liberation Army, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Correspondence to: Tong-Ting Liu, Chief Physician, General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Ji'nan Military Area Command of People's Liberation Army, 25 Shifan Road, Tianqiao District, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. liutongting@163.com

Received: 2016-08-03
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract
Inflammatory bowel disease (IBD) is frequently diagnosed during female reproductive years. Active disease may increase the risk of infertility and adverse outcomes. Therefore, we suggest delaying conception until the disease becomes inactive. It has attracted much attention on how to maintain and induce remission in pregnancy. This review discusses the interplay between pregnancy and IBD, the treatment of active IBD, and the maintenance of remission during pregnancy, with an aim to provide reference for woman who are pregnant or may become pregnant.

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

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Pregnant; Influence; Treatment

Guan LF, Hu BW, Sun L, Lian F, Liu TT. Dynamic management and therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3978-3984 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3978.htm DOI:

http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3978

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)在青年女性中发病率高, 与生育年龄重叠. 病情活动会增加患者的不孕率、导致不良妊娠结局等, 因此建议应在病情缓解后再妊娠. 此外妊娠过程中如何维持缓解及复发后的治疗等问题受到广泛的关注. 本文旨在探讨IBD与妊娠间的相互影响作用, 并就妊娠中IBD缓解期的维持、活动期的治疗等问题作一综述, 指导患者安全度过整个妊娠过程, 为准备受孕及已经怀孕的IBD患者提供参考.

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

关键词: 炎症性肠病; 妊娠; 影响; 治疗

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)多发于中青年, 恰与生育年龄重叠, 病情的变化严重影响母婴的健康, 因此受到广泛的关注. 妊娠期间的用药也十分特殊, 目前国内缺乏有关与妊娠期间IBD管理的相关文献. 本文系统地介绍了IBD与妊娠间的相互影响、常见治疗药物安全性、缓解期的维持及复发的治疗等问题, 为临床IBD患者妊娠期间的管理提供参考.

管丽芳, 胡博文, 孙琳, 廉方, 刘同亭. 妊娠期炎症性肠病的治疗策略与动态管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3978-3984 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3978.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3978

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD). IBD好发于20-40岁, 与生育时期重叠[1]. IBD与妊娠相互影响, 尤其疾病活动状态对妊娠的期胎儿与孕妇的不良影响更为显著, 规范妊娠期IBD的治疗对于降低IBD患者妊娠的风险有重要意义.

1 IBD对妊娠的影响

1.1 IBD对生育能力的影响 大多研究[2]表明IBD缓解期患者生育能力与正常人无明显差别, 疾病活动期生育能力下降. 文献报道CD与UC缓解期女性患者怀孕的概率并不会降低. 早在1986年Miller等[3]进行了一项荟萃分析, 研究纳入了1300多例UC和700例CD女性患者, 研究发现两组患者正常妊娠率分别为83%、85%, 与健康者并无差别. 但另有研究[4]却发现CD患者的子女数只有正常人的一半. 分析原因主要来自两方面, 一方面是担心妊娠加重病情、遗传后代、压力等问题而恐于妊娠; 另外, 外科手术也会对生育率产生影响, 尤其接受回肠肛门吻合(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)治疗后, IBD女性患者的生育能力明显下降. 文献报道[5]接受IPAA治疗后, 生育率从手术前的48.0%降到14.6%. Wikland等[6]通过一项回顾研究也发现结直肠切除并行回肠造口的IBD患者的生育率从术前72%下降到37%.

1.2 IBD对妊娠结果的影响 IBD导致不良分娩结果, 疾病活动期产生不良妊娠的风险更高. 一项纳入2377例CD患者的研究[7,8]发现, CD患者妊娠期出现早产、低体质量儿、剖腹产分娩等问题. 同样一项纳入2637例UC患者的研究发现UC患者妊娠出现早产、低体质量儿、及剖腹分娩等情况的可能性较健康人高. 近些年的一项荟萃分析[9]表明IBD患者可出现早产(OR = 1.85, 95%CI: 1.67-2.05), 生长迟缓(OR = 1.36, 95%CI: 1.16-1.60), 先天畸形(OR = 1.29, 95%CI: 1.05-1.58), 死胎(OR = 1.57, 95%CI: 1.03-2.38)等不良妊娠结局. 研究[1]发现无论受孕前还是妊娠期间, 疾病的活动状态对分娩结局都有影响. 其中疾病活动状态面临风险更高. Bröms等[10]对2006-2010年间瑞典的1833例UC及1220例CD女性患者进行了回顾性研究, 发现IBD患者妊娠期间病情复发是导致死产、早产、生长迟缓等不良妊娠的危险因素, 其中UC患者早产(OR = 1.78, 95%CI: 1.49-2.13), CD早产(OR = 1.65, 95%CI: 1.33-2.06), 活动期CD死产(OR = 4.48, 95%CI: 1.67-11.90). 此外大量研究[11]表明CD患者出现不良妊娠的风险高于UC患者.

2 妊娠对IBD的影响

2.1 主要影响因素 研究[12]表明妊娠对IBD患者病情的影响主要与疾病缓解还是活动密切相关. 缓解期妊娠的IBD患者与一般正常女性面临的妊娠风险无明显差异, 而病情活动期妊娠的患者更容易出现早产、低体质量儿等不良

研发前沿

IBD缓解期的患者的生育能力并不受影响, 而且缓解期妊娠出现不良妊娠结局的风险也相对较低. 临床常用药物中除氨甲蝶呤外, 其他常见药物均可以应用. 对于IBD患者而言, 疾病复发所带来的风险远远高于药物的不良反应. 生物制剂相对安全, 对于胎儿的免疫等是否有影响, 仍需要进一步研究.

创新盘点

大量文献报道了巯基嘌呤和激素导致不良妊娠的风险, 但是由于样本量较少, 而且病情复发所带来的风险较药物的不良反应更大. 作者建议必要时, 巯基嘌呤和激素也是可以应用的.

表 1 妊娠期药物的安全选择

药物	药物安全等级	建议
5-氨基水杨酸	B级	低风险, 建议使用
糖皮质激素	C级	建议使用
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	D级	建议使用
6-巯基嘌呤	D级	建议使用
甲氨蝶呤	X级	禁用
生物制剂		
英夫利昔	B级	建议使用
阿达木	B级	建议使用

结果[13-16]. 研究[12]发现疾病缓解期怀孕, 将有2/3患者在整个妊娠期都将处于缓解期; 妊娠发生在疾病活动期间时, 2/3的患者会保持活动的状态, 这些患者中的2/3甚至病情会加重甚至爆发[12,17]. Ujihara[18] 等同样发现怀孕时处于疾病活动状态的UC患者中48.3%妊娠期间处于中重度活动, 孕前病情缓解的患者, 妊娠期间只有14%患者出现病情复发.

2.2 对UC和CD的影响不同 妊娠期间, UC女性患者比CD女性患者更容易复发[9,19]. 对患者妊娠期间及产后6 mo进行随访, 发现妊娠并未改变CD的病程, 而UC妊娠患者妊娠期、产后复发率明显增高[1], 其中妊娠1-3 mo复发(RR = 8.80, 95%CI: 2.05-79.3, P<0.0004), 4-6 mo复发(RR = 2.84, 95%CI: 1.2-7.45, P = 0.0098), 产后6 mo内复发(RR = 6.22, 95%CI: 2.05-79.3, P = 0.0004). 同样Pedersen等[9]进一步发现UC患者妊娠1-3 mo复发的危险性最大(RR = 8.80, 95%CI: 2.05-79.3, P<0.0098), 4-6 mo复发可能为(RR = 2.84, 95%CI: 1.2-7.45, P = 0.0098), 产后3 mo内的复发率也很高. 但其主要机制仍不清楚, 需要进一步研究.

3 妊娠期缓解期IBD的维持治疗

对于妊娠期IBD患者而言, 延长缓解时间至关重要. 根据2015年多伦多妊娠期炎症性肠病管理共识意见[20], 分析临床IBD常见维持缓解药物及其药物安全等级划分如表1.

5-氨基水杨酸类药物(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)在妊娠安全用药中属于B级, 应用剂量不超过3 g/d时, 相对安全[21]. 其中柳氮磺胺吡啶能通过胎盘, 并且抑制叶酸的合成和吸收, 因此妊娠期使用的安全性备受质疑[22]. 但也有多数研究[23-26]证实了妊娠期间使用柳氮磺胺吡啶的安全性. 5-ASA临床最常应用于维持妊娠期IBD缓解, 尤其对于妊娠期UC患者是个不错的选择.

有研究[27-29]表明5-ASA维持UC缓解与对安慰剂组1年内复发率为30% *vs* 62%(P<0.01). 含有邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)成分的5-ASA药物禁止用于妊娠期. 因为DBP对女性生殖系统造成不良影响[30]并导致性早熟[31]. 因此建议孕前若使用的含有DBP的5-ASA药物的患者换成不含有DBP的5-ASA. 激素在妊娠安全用药中属于C级, 常用于中重度IBD急性期临床诱导缓解, 不作为维持治疗. 研究[32]发现器官移植术后及风湿免疫患者妊娠期间使用糖皮质激素, 并未增加胎儿出现先天畸形的风险. Bay Bjørn等[33]也指出妊娠期间使用糖皮质激素的妇女并不会导致唇腭裂和先天畸形. 然而仍有一些研究[11,34-36]表明激素会导致低体质量儿、早产、胎儿生长迟缓、唇腭裂等问题, 但由于研究样本量较小, 且患者病情严重程度不同以及其他药物的应用, 仍需进一步研究.

此外还发现激素中强的松、强的松龙、甲强龙比长效的地塞米松、倍他米松更安全[20]. 6-巯基嘌呤和硫唑嘌呤都是嘌呤类似物, 在妊娠安全用药中属于D级, 临床常应用于IBD的诱导缓解另一类常见药物. 2015年通过对312例妊娠IBD患者研究[37], 发现妊娠期间服用巯基嘌呤的患者胎儿畸形率是对照组2.95倍(95%CI: 1.03-8.43). Akbari等[38]2013年使用巯基嘌呤治疗的IBD患者出现低体质量儿(OR = 1.01, 95%CI: 0.96-1.06)、早产(OR = 1.67, 95%CI: 1.26-2.20)、先天畸形的(OR = 1.45, 95%CI: 0.99-2.13). Bröms等[10]也发现巯基嘌呤不会导致胎儿畸形, 但是会导致早产. 巯基嘌呤用于稳定期与活动期出现的不良妊娠结局的风险也不同, 其中稳定期患者(OR = 2.41, 95%CI: 1.05-5-51), 疾病活动期(OR = 4.90, 95%CI: 2.76-8.69), 由此可见使用巯基嘌呤不良反应的增加主要与IBD本身病情相关[20]. 由于病情反复会对增加妊娠风险、不良妊分娩结果等诸多问题, 所以建议妊娠的全过程仍继续使用巯基嘌呤. 甲氨蝶呤在妊娠安全用药中属于X级, 禁止用于妊娠期间IBD的治疗. 由于甲氨蝶呤可以长时间内存在体内, 因此建议至少停药3-6 mo以上再考虑妊娠[13,20]. 服用甲氨蝶呤过程中出现妊娠的患者, 应立即停止继续

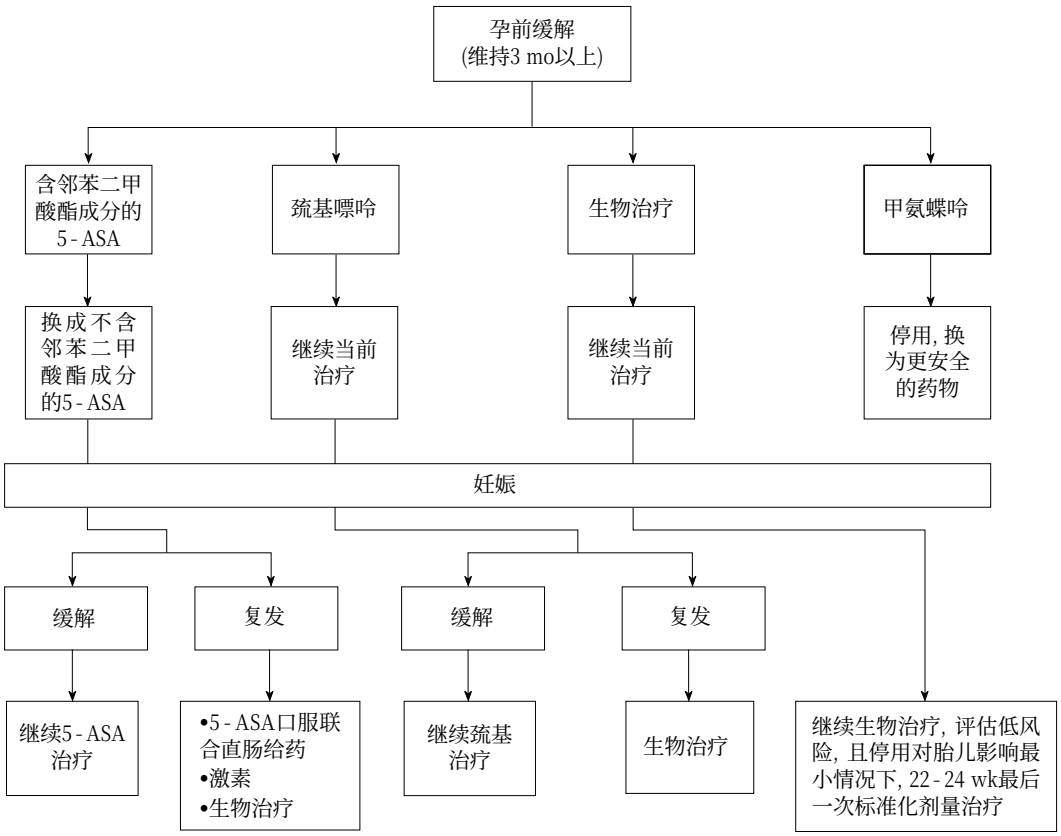


图 1　妊娠期间炎症性肠病的管理. 5-ASA: 5-氨基水杨酸类药物.

用药, 并立即补充叶酸制剂, 叶酸可以降低甲氨蝶呤的不良反应[39]. 对于应用甲氨蝶呤过程中妊娠的患者, 不建议强制终止妊娠, 而应该向产科医师咨询[20].

生物制剂在妊娠安全用药中属于B级. 应用英夫利昔组与未使用组对照研究[40]发现, 两组CD患者流产率10.0% *vs* 6.7%, 新生儿并发症发生率6.9% *vs* 10.0%, 未见明显差异. 对妊娠期间维持英夫利昔治疗的患者进行随访, 发现所有患者生产的新生儿均未出现先天畸形[41]. 2011年研究[42]纳入了212例IBD患者与56例健康者, 研究发现应用生物制剂组与健康人组妊娠结果并无差异. 欧洲克罗恩病和结肠炎组织也建议英夫利昔和阿达木均可以用于孕前及妊娠过程[43]. 正在使用生物制剂的妊娠期IBD女性, 建议使用该方案继续治疗, 必须在评估患者复发低风险的情况下才能停用生物制剂治疗方案[20,44]. 为减少巯基嘌呤的特异性不良反应[45-47], 建议未使用过巯基嘌呤而直接开始采用生物制剂方案治疗的妊娠期 IBD 患者, 应采用生物制剂单药治疗而非联合应用生物制剂和巯基嘌呤类药物[20].

4　妊娠期活动期IBD的治疗

患者使用5-ASA维持治疗过程若出现轻中度的疾病复发, 建议采用5-ASA口服联合直肠给药尽快诱导症状缓解[20]. 研究[48]发现口服联合直肠给药诱导缓解较单独口服5-ASA诱导缓解相比, 无效(RR = 0.65, 95%CI: 0.47-0.91), 且联合使用并未增加药物不良反应. 虽然有研究[49]指出5-ASA较大剂量使用(≥3 g)时, 出现早产的风险也增加, 但考虑到疾病活动状态对孕妇及胎儿的影响, 仍建议口服联合直肠给药. 应用5-ASA或巯基嘌呤维持治疗过程中, 若出现疾病复发, 建议全身应用糖皮质激素诱导缓解或开始使用生物制剂[20]. 妊娠期IBD患者, 出现糖皮质激素抵抗性复发时, 建议开始生物治疗以尽快诱导症状缓解, 但若此时妊娠已超过37 wk, 分娩是更好的选择[20]. 权衡胎儿与孕妇的, 多伦多炎症性肠病共识意见[20]为临床IBD者妊娠期的管理制定方案, 详情如图1.

5　结论

IBD具有反复发作、迁延难愈、好发于生育期等特点, 而受到广泛的关注. 由于疾病活动期

应用要点

本文较为系统的讲述了患者妊娠期间不同时期药物的选择及治疗, 为患者及临床医生提供指导. 但是关于孕后母乳喂养的安全性问题并未涉及.

同行评价

2015年欧洲《多伦多妊娠期炎症性肠病(IBD)管理共识意见》发布, 本文在此共识意见的基础上, 就IBD对妊娠期及妊娠结果影响、妊娠期对IBD的影响以及妊娠期IBD患者活动期、缓解期的治疗策略进行了综述, 这对临床工作中, 针对妊娠期IBD患者的治疗管理、妊娠及妊娠结果的风险评估具有一定的指导意义.

会增加患者不孕率, 增加不良妊娠的风险, 降低药物安全性、增加妊娠期间疾病复发的可能, 因此孕前及整个妊娠期间维持病情缓解十分必要. 所有治疗IBD的药物除甲氨蝶呤外均可用于妊娠期间IBD的治疗, 此外对于妊娠期女性而言药物治疗时, 最大的威胁并不是药物的不良反应, 而是疾病的复发. 因此为维持或尽快诱导缓解, 多数药物必要时均可用于治疗. 具体用药选择是个复杂的问题, 需要结合患者病情、权衡胎儿与孕妇的安全, 制定治疗方案.

6 参考文献

1 Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. Current opinion on treatment of inflammatory bowel disease in pregnant women. *Arch Med Sci* 2012; 8: 983-986 [PMID: 23319970 DOI: 10.5114/aoms.2012.32403]

2 Winter R, Nørgård BM, Friedman S. Treatment of the Pregnant Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 733-744 [PMID: 26658216 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000625]

3 Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 1986; 79: 221-225 [PMID: 2871190]

4 Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 847-853 [PMID: 24004045 DOI: 10.1111/apt]

5 Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-1580 [PMID: 16772310 DOI: 10.1136/gut.2005.090316]

6 Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1365-1374 [PMID: 21766164 DOI: 10.1007/s00384-011-1274-9]

7 Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, Falconer H, Ekbom A, Sørensen HT, Nørgaard M. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 509-515 [PMID: 20202483 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.014]

8 Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837 [PMID: 17185356 DOI: 10.1136/gut.2006.108324]

9 Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annese V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 501-512 [PMID: 23855425 DOI: 10.1111/apt.12412]

10 Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M, Kieler H. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1091-1098 [PMID: 24810137 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000060]

11 Hashash JG, Kane S. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2015; 11: 96-102 [PMID: 27099578]

12 Hosseini-Carroll P, Mutyala M, Seth A, Nageeb S, Soliman D, Boktor M, Sheth A, Chapman J, Morris J, Jordan P, Manas K, Becker F, Alexander JS. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 156-171 [PMID: 26558150 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.156]

13 Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1736-1750 [PMID: 18626967 DOI: 10.1002/ibd.20532]

14 Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 643-657 [PMID: 20594137 DOI: 10.1586/eci.10.35]

15 Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 942-946 [PMID: 9369849]

16 Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2426-2430 [PMID: 9860403 DOI: 10.1016/S0002-9270(98)00579-6]

17 Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002; 78: 23-26 [PMID: 11796867]

18 Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hibi S, Kamiya T, Mimura S, Hirayama Y, Morise K, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Sa1240 Appropriate pharmaceutical management is crucial for pregnant women complicated by ulcer ative colitis. colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 251-252 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)60947-0]

19 Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and bio-logic therapy. *Gastroenterology* 2012; 142: S149 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)60561-7]

20 Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734-757.e1 [PMID: 26688268 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003]

21 Cury DB, Moss AC.Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8790-8795 [PMID: 25083053 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8790]

22 Baggott JE, Morgan SL, Ha T, Vaughn WH, Hine RJ. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J* 1992; 282 (Pt 1): 197-202 [PMID: 1540135]

23 Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984; 25: 52-56 [PMID: 6140209 DOI: 10.1136/gut.25.1.52]

24 Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1947-1954 [PMID: 17573787 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01355.x]

25 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101 [PMID: 21122490 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009]

26 Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981; 80: 72-76 [PMID: 6108894]

27 Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD004118 [PMID: 23152224 DOI: 10.1002/146518]

28 Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008; 25: 271-275 [PMID: 18242053 DOI: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010]

29 Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617-629 [PMID: 21407190 DOI: 10.1038/ajg.2011.71]

30 Asacol (mesalamine), package insert. Warner Chilcott Pharmaceuticals Inc., OH, USA, 2010

31 Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 185-189 [PMID: 19270786 DOI: 10.1289/ehp.11766]

32 Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055 [PMID: 11374400]

33 Bay Bjørn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sørensen HT, Nørgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21: 73-80 [PMID: 23011170 DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182491e02]

34 Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86: 242-244 [PMID: 10482873]

35 Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392 [PMID: 11091360 DOI: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z]

36 Plauborg AV, Hansen AV, Garne E. Use of azathioprine and corticosteroids during pregnancy and birth outcome in women diagnosed with inflammatory bowel disease. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106: 494-499 [PMID: 27301563 DOI: 10.1002/bdra.23509]

37 Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P, Cosnes J, Bourreille A, Gendre JP, Seksik P, Blain A, Metman EH, Nisard A, Cadiot G, Veyrac M, Coffin B, Dray X, Carrat F, Marteau P. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203 [PMID: 21115547 DOI: 10.1136/gut.2010.222893]

38 Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15-22 [PMID: 22434610 DOI: 10.1002/ibd.22948]

39 Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-1614 [PMID: 11096168 DOI: 10.1056/NEJM200011303432204]

40 Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392 [PMID: 15571587 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30186.x]

41 Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738 [PMID: 15771759 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02405.x]

42 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, Spitz B, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846-1854 [PMID: 21830263 DOI: 10.1002/ibd.21583]

43 Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-3369 [PMID: 12850341]

44 Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 1716-1730 [PMID: 26381892 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.055]

45 Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission

in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD000478 [PMID: 27192092 DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub4]
46 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]
47 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523; quiz 524 [PMID: 20068560 DOI: 10.1038/ajg.2009.727]
48 Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167-176; author reply 177 [PMID: 22108446 DOI: 10.1038/ajg.2011.410]
49 Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101-1108 [PMID: 9845399]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3985

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3985-3990
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

*DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘 勇

王舰梅, 周铁军, 鲁梦婕, 刘勇, 西南医科大学附属医院病理科 四川省泸州市 646000

张熙曦, 西南医科大学附属医院妇产科 四川省泸州市 646000

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目, No. 150070; 泸州医学院科研基金资助项目, No. 2014QN-047; 泸州医学院附属医院课题基金资助项目.

作者贡献分布: 此课题由王舰梅与刘勇设计; 研究过程由王舰梅、周铁军、张熙曦及刘勇共同完成; 数据分析由鲁梦婕完成; 本论文终稿由王舰梅与刘勇完成.

通讯作者: 刘勇, 副教授, 646000, 四川省泸州市太平街25号, 西南医科大学附属医院病理科. ly060316@163.com
电话: 0830-3160996

收稿日期: 2016-05-28
修回日期: 2016-07-13
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-10-08

Construction of a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter

Jian-Mei Wang, Tie-Jun Zhou, Xi-Xi Zhang, Meng-Jie Lu, Yong Liu

Jian-Mei Wang, Tie-Jun Zhou, Meng-Jie Lu, Yong Liu, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Xi-Xi Zhang, Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Science Foundation of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province, No. 150070; the Science Foundation of Luzhou Medical College, No. 2014QN-047; and the Science Foundation of the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College.

Correspondence to: Yong Liu, Associate Professor, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Luzhou 646000, Sichuan Province. China. ly060316@163.com

Received: 2016-05-28
Revised: 2016-07-13
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To construct and identify pGL3-Basic-DAB2IP-luc vector, a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter, and explore the regulatory effect of Snail on the activity of this promoter in gastric cancer cells.

METHODS

The fragment of DAB2IP gene promoter (1000 bp) was amplified by PCR and then cloned into pGL3-Basic-luc vector to obtain pGL3-Basic-DAB2IP-luc vector, which was identified by restriction enzyme digestion, sequencing and biological activity detection. The activity of pGL3-Basic-DAB2IP-luc and the expression of DAB2IP were detected after transfection with pEGFP-C1-Snail in gastric cancer cells.

RESULTS

Luciferase reporter system showed that the luciferase activity was significantly lower in the Snail + pGL3-Basic-DAB2IP-luc group compared to the pGL3-Basic-DAB2IP-luc group and blank group ($P < 0.01$ for both). In addition, the luciferase activity was significantly lower in the pGL3-Basic-DAB2IP-luc group than in the blank group ($P < 0.01$). Real-time PCR and Western blot results showed that mRNA and protein expression of DAB2IP was decreased

■背景资料
胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病趋势呈逐年上升和年轻化趋势. 本研究通过构建*DAB2IP*启动子载体, 探讨转录因子对DAB2IP的转录调控作用, 为DAB2IP参与胃癌的发生和发展的研究提供的实验基础和理论依据.

■同行评议者
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 芦永福, 副教授, 副主任医师, 青海大学附属医院消化科

研发前沿
近年来抑癌基因*DAB2IP*参与肿瘤的发生发展的研究成为国内外研究热点, 但对转录因子调控DAB2IP表达影响胃癌的演进报道较少. 本文通过构建*DAB2IP*启动子载体, 探讨在胃癌细胞中转录因子调控DAB2IP表达的分子机制.

in gastric cancer cells after transfection with pEGFP-C1-Snail.

CONCLUSION
The transcription factor Snail inhibits the transcription and expression of DAB2IP. The vector pGL3-Basic-DAB2IP-luc has been constructed successfully and its biological activity has been identified, which provides an important tool for further study of the role of DAB2IP in transcriptional regulation in gastric cancer.

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

Key Words: DAB2IP; Snail; Promoter; Gastric cancer

Wang JM, Zhou TJ, Zhang XX, Lu MJ, Liu Y. Construction of a luciferase reporter gene vector containing *DAB2IP* promoter. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3985-3990 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3985.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3985

摘要

目的
构建并鉴定*DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体pGL3-Basic-DAB2IP-luc, 观察Snail在胃癌细胞中对DAB2IP表达调控.

方法
利用PCR法克隆出*DAB2IP*启动子序列(1000 bp), 构建pGL3-Basic-DAB2IP-luc载体并酶切并测序鉴定. 检测转染pEGFP-C1-Snail载体对pGL3-Basic-DAB2IP-luc双荧光素酶活性及对DAB2IP的表达水平的影响.

结果
荧光素酶报告系统结果显示Snail+pGL3-Basic-DAB2IP-luc组荧光活性明显低于pGL3-Basic-DAB2IP-luc组和空白组(P<0.01; P<0.01), 此外, pGL3-Basic-DAB2IP-luc组比空白组的荧光活性更低(P<0.01; P<0.01). 荧光定量PCR和Western blot结果显示, 转染pEGFP-C1-Snail下调DAB2IP的mRNA和蛋白水平.

结论
转录因子Snail抑制DAB2IP的转录和表达. 具有生物活性的pGL3-Basic-DAB2IP-luc的构建成功为研究DAB2IP在胃癌中转录调控机制提供了重要的研究工具.

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

关键词: DAB2IP; Snail; 启动子; 胃癌

核心提要: DAB2IP是多个信号通路的重要分子开关, 参与细胞内信号调控. 通过构建*DAB2IP*启动子载体, 在胃癌细胞中验证转录因子Snail对DAB2IP的转录活性和表达水平的影响.

王舰梅, 周铁军, 张熙曦, 鲁梦婕, 刘勇. *DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体的构建及其应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3985-3990 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3985.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3985

0 引言

人DOC-2/DAB2相互作用蛋白基因(*DAB2IP*)是最近发现的RasGAP家族的一个新成员, 该家族成员通过其共有的RasGAP结构域在Ras通路发挥信号转导作用[1,2]. DAB2IP通过其不同的结构域参与多个信号通路调控有效抑制肿瘤的发生和发展[3,4]. 在多种恶性肿瘤中, DAB2IP广泛参与调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移过程, 并能通过影响肿瘤干细胞的自我更新抑制肿瘤的发展[4-7]. 近年来, 转录因子参与调控下游靶基因, 影响肿瘤的发生和发展备受关注[8,9]. 目前, 研究[10,11]发现DAB2IP上游调控受表观遗传学影响, 而有关转录因子参与DAB2IP表达调控的机制还不明确. 为了进一步探讨DAB2IP在肿瘤调控中的作用, 明确转录因子对DAB2IP转录和表达的影响, 本实验首先构建了*DAB2IP*启动子载体, 软件预测并筛选与*DAB2IP*启动子潜在的转录因子, 最后在胃癌细胞中验证转录因子Snail对DAB2IP的转录活性和表达水平的影响. 成功构建*DAB2IP*启动子载体为DAB2IP的转录调控研究提供了实验工具, 进一步阐明了DAB2IP在胃癌发生和发展中的分子机制, 为DAB2IP成为抗肿瘤药物的新靶点提供理论支持.

1 材料和方法

1.1 材料 人胚肾上皮细胞株HEK293A细胞及AGS、BGC823细胞为病理科自存; 双荧光素酶报告系统检测试剂盒购自Promega公司; DNA提取试剂盒、DNA Ladder Marker、PrimeSTAR HS DNA-Polymerse、T4 DNA

Ligase、各内切酶、TaKaRa Taq™购自TaKaRa公司. 质粒提取试剂盒、DNA凝胶回收试剂盒购于DONGSHENG BIOTECH公司. 荧光报告系统检测仪(GloMax™ 20/20)为Promega产品, 型号为E5331. 双荧光报告载体、pEGFP-C1-Snail实验室自存.

1.2 方法

1.2.1 DNA提取: 取人血液并分离其中白细胞, 用4 ℃冷冻PBS轻柔冲洗1遍, 然后用0.25%的胰酶裂解, 收集于离心管中, 用4 ℃冷冻PBS冲洗1遍, 2000 *g*/min离心5 min, 弃上清, 用200 μL冷冻PBS重悬细胞, 按照基因组DNA提取试剂盒说明提取人基因组DNA.

1.2.2 *DAB2IP*启动子序列扩增: 在Ensembl数据库中, 在线获得DAB2IP起始密码子所在序列上游1 kb作为*DAB2IP*的启动子序列, 根据该序列和载体pGL3-Basic酶切位点设计引物. 上游引物(含有酶切位点*Kpn* Ⅰ): 5'-AAAAGGTACCAGGACAATCCGGATCATGTCA-3', 下游引物(含有酶切位点*Hin*d Ⅲ): 5'-AAAAAAGCTTCCTCCTTTTGTATTCCATCTG-3'. 取上述人基因组DNA为模板根据PCR说明书进行扩增, PCR产物进行DNA定量, -20 ℃保存备用.

1.2.3 *DAB2IP*启动序列荧光素酶报告基因表达载体构建: 取上述PCR扩增的*DAB2IP*启动序列和质粒小提的pGL3-Basic载体用*Kpn* Ⅰ和*Hin*d Ⅲ分别双酶切, 利用凝胶回收试剂盒回收并纯化酶切产物. 将上述制备纯化的*DAB2IP*启动序列与线性化双黏性末端的pGL3-Basic载体片段以5∶1摩尔比的比例用T4 DNA连接酶于16 ℃循环水浴连接反应过夜, 连接产物于60 ℃灭活10 min后转化至感受态大肠埃希菌DH5α, 经氨苄霉素抗性筛选, 挑取阳性克隆提取重组质粒, 细菌小摇、质粒小提, 该产物进行双酶切鉴定.

1.2.4 荧光素酶活性检测: 荧光素酶活性检测将96孔板转染了荧光素酶报告基因的细胞培养上清吸弃, 每孔加裂解液75 μL, 裂解15 min后, 转移至96孔板白板中, 将96孔板置于荧光检测仪中读板, 检测结果分析: 萤火虫荧光素酶F与海肾荧光素酶R发光值的比值(F/R)即为荧光素酶的相对活性. 活性倍数 = (F/R)样品/(F/R)对照, 保存所读取的数据, 做柱状图并进行统计学分析.

1.2.5 荧光定量PCR: *DAB2IP*引物: sense: 5'-CTTGACCATGAACGCGCAGT-3', anti-sense: 5'-ATACTCTCTTTCAGCTGGGTCAGG-3'. Snail引物: sense: 5'-GACCACTATGCCGCGCTCTT-3'; anti-sense: 5'-TCGCTGTAGTTAGGCTTCCGATT-3'; 反应条件: 95 ℃预变性2 min, 95 ℃变性30 s, 60 ℃ 退火34 s, 72 ℃延伸34 s, 40个循环; 计算方法: 以Folds = $2^{-\Delta\Delta Ct}$表示实验组与对照组目的基因表达的倍比关系, 公式如下: ΔΔCt = [Ct(目的基因) - Ct(GAPDH)]实验组-[Ct(目的基因)-Ct(GAPDH)]对照组.

1.2.6 Western blot检测: 将状态良好的细胞用冷PBS洗2次, 加入细胞裂解液反复混匀, 冰上放置20 min. 收集细胞裂解液于EP管, 12000 *g*离心20 min, 上清收集于-80 ℃保存. 检测时, 取蛋白溶液冰上融解后, 检测浓度, 以每孔10 μg蛋白上样量, 电压80-100 V进行10%SDS-PAGE电泳分离, 再以100 V, 90 min的条件电转到PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭1 h后, 检测抗体Snail和DAB2IP以1∶200比例与封闭液混合, 加入膜, 4 ℃孵育过夜, PBST洗涤3次后, 加入HPR标记的羊抗兔IgG二抗(1∶10 000)室温摇床振荡1 h. PBST洗涤3次, 加入ECL发光液曝光.

统计学处理 数据分析均使用SPSS13.0软件包进行统计处理, 所有数值均以3次独立实验的mean±SD表示. 两组间的比较采用双尾不配对学生*t*检验, 多组间的均数比较采用单因素方差分析. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 目的基因PCR扩增结果 以此查找获得*DAB2IP*启动子序列设计引物, 并以人血液提取DNA为模板进行PCR扩增, 扩增产物进行凝胶电泳. 电泳结果显示: 在Marker DL5000的1000 bp左右有1条特异的条带, 这与我们预扩增的*DAB2IP*启动子1000 bp大小一致, 从而证明*DAB2IP*启动子已经扩增成功(图1).

2.2 构建载体pGL3-Basic-DAB2IP-luc 载体pGL3-Basic和上述*DAB2IP*启动子PCR产物分别进行*Kpn* Ⅰ和*Hin*d Ⅲ双酶切, 纯化后进行T4酶连接. 连接产物经过细菌转化、克隆筛选、细菌小摇后质粒小提. 小提产物进行酶切, 酶切结果显示, 在单酶切泳道5000 bp以上可见1条带, 在双酶切泳道1000 bp和5000 bp附近分别见到1条带, 这与我们的载体和启动子片段

相关报道

前期学者研究已发现DAB2IP在多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用, DAB2IP作为分子开关通过调控多个信号通路影响肿瘤细胞的增殖、周期、凋亡、迁移和转移. 此外, DAB2IP在肿瘤组织中低表达提示患者预后不良. 作者前期研究发现DAB2IP在结直肠癌中通过表观调控影响肿瘤细胞的转移. 本研究为进一步研究DAB2IP在肿瘤中发挥的作用提供了新方法和新思路.

创新盘点

本研究在转录因子对*DAB2IP*的启动子转录调控方面进行了初步探讨, 成功构建了*DAB2IP*启动子载体, 并首次预测并验证了Snail与*DAB2IP*启动子存在潜在结合, 并从mRNA和蛋白水平检测Snail对DAB2IP的表达调控影响.

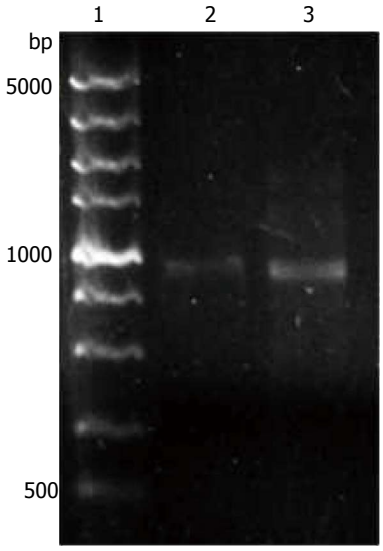


图 1 *DAB2IP*启动子片段电泳结果图. 1: Marker DL 5000; 2, 3: *DAB2IP*启动子片段.

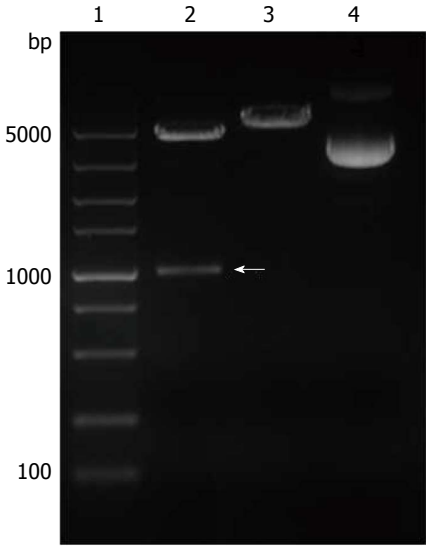


图 2 pGL3-Basic-DAB2IP-luc酶切电泳结果图. 1: Marker DL 5000; 2: pGL3-Basic-DAB2IP-luc双酶切电泳; 3: pGL3-Basic-DAB2IP-luc单酶切电泳; 4: pGL3-Basic-DAB2IP-luc未切电泳. 箭头所指为*DAB2IP*启动子片段.

表 1 软件预测转录因子Snail与*DAB2IP*启动子结合位点

预测软件	预测位置
Consite	151-156 bp CACCTG
	321-326 bp CAGGTG
TRED	151-156 bp CACCTG
	321-326 bp CAGGTG
Mapper2	321-326 bp CAGGTG

大小一致. 为进一步鉴定质粒序列, 部分质粒进行测序, 测序结果经BLAST比对, 序列完全正确测序, 从而证明pGL3-Basic-DAB2IP-luc构建成功(图2).

2.3 DAB2IP上游转录因子预测 利用Mapper2、Consite、TRED 3个常用软件预测DAB2IP上游转录因子, 选取最高评分并综合分析可能与*DAB2IP*启动子结合的潜在的转录因子, 综合考虑选择3个软件均评分较高的转录因子Snail作为DAB2IP的转录因子. 预测软件预测位置如表1所示.

2.4 检测Snail对*DAB2IP*启动子活性影响 将pGL3-Basic-DAB2IP-luc和pEGFP-C1-Snail载体共同转染至AGS、BGC823及HEK293A细胞后, 荧光素酶报告系统结果显示其荧光活性明显低于单独转染pGL3-Basic-DAB2IP-luc组和空白组($P<0.001$; $P<0.001$), 此外单独转染pGL3-Basic-DAB2IP-luc组比空白组的荧光活性更弱($P<0.001$; $P<0.001$), 表明转录因子Snail能抑制*DAB2IP*启动子的转录活性(图3).

2.5 过表达Snail下调DAB2IP表达水平 在AGS和BGC823细胞中分别转染pEGFP和pEGFP-C1-Snail质粒, 荧光定量PCR和Western blot检测发现在两种胃癌细胞中, 与转染pEGFP相比较pEGFP-Snail组DAB2IP的RNA和蛋白水平均下调. 由此我们认为转录因子Snail能有效的抑制DAB2IP的表达(图4, 5).

3 讨论

细胞信号转导是指位于细胞膜或细胞内的受体受细胞外信号分子的刺激, 通过一系列相关信号转导蛋白的酶促反应, 将生物学信息传递到核内, 诱导相应的基因表达, 引起相关生物学效应的过程. 信号转导通路的异常活化与恶性肿瘤的发生、发展关系密切[12,13]. 转录因子介导的信号转导通路的异常与肿瘤的发生、演进及预后密切相关. 胃癌的发生和发展是多基因、多步骤的复杂过程, 其中胃癌细胞中基因的转录调控异常在其中发挥着重要的作用[14].

人DAB2IP是最近发现的RasGAP家族的一个新成员[15]. DAB2IP位于9q33.1-q33.3染色体, 包含4个结构域分别为C2结构域、RasGAP结构域、DUF结构域、PH结构域, 其中RasGAP结构域为RasGAP家族的保守结构域[16]. DAB2IP是多个信号通路的重要分子开关, 参与细胞内信号调控[17,18]. 例如, 文献报道,

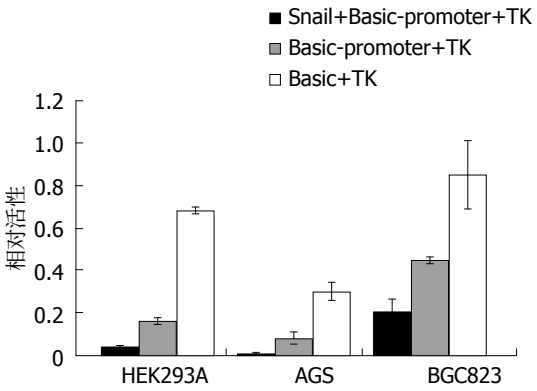


图 3　各组细胞双荧光素酶报告系统相对荧光活性.

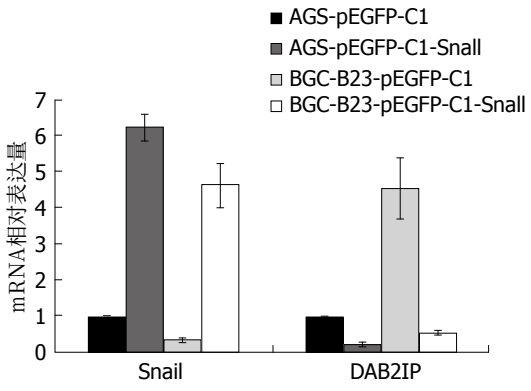


图 4　各组细胞DAB2IP和Snail的mRNA表达水平.

应用要点

首先, pGL3-Basic-DAB2IP-luc的构建成功为DAB2IP转录相关研究提供了重要的实验工具; 其次, 证实Snail参与调控DAB2IP的转录表达, 为DAB2IP参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路.

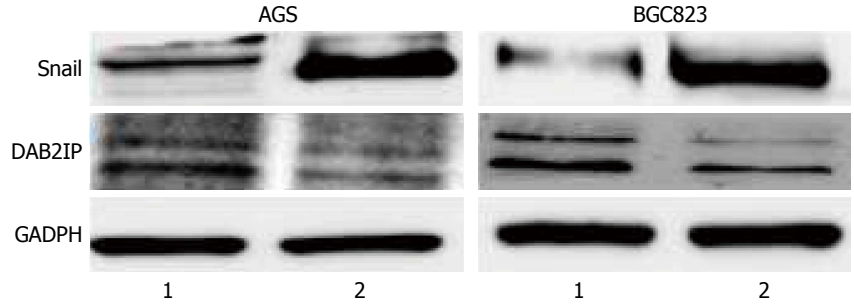


图 5　各组细胞DAB2IP和Snail的蛋白表达水平. 1: 转染pEGFP-C1组; 2: 转染pEGFP-C1-Snail组.

EZH2表观沉默*DAB2IP*基因的表达, DAB2IP沉默能有效的活化Ras和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路, Ras通路促进前列腺癌原发性肿瘤生长, 而NF-κB通路则促进其上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的发生和转移[18]. DAB2IP通过其Ras-GAP结构域, 抑制Ras-Raf-MEK细胞存活信号通路, 抑制前列腺癌细胞生长[3]; Xie等[16]发现DAB2IP的表达缺失导致EMT的发生, 促进前列腺癌细胞的转移. DAB2IP调控GSK-3β-β-catenin信号通路, 通过其C2功能区与PP2A形成复合物促使GSK-3β活化, 造成β-catenin的降解, 进而导致EMT的发生.

DAB2IP肿瘤相关机制研究主要集中在前列腺, 而在胃癌中DAB2IP转录相关研究较少. 为进一步明确DAB2IP在胃癌中的转录调控机制, 本实验首先构建并鉴定了*DAB2IP*启动子荧光素酶报告基因载体, 通过软件预测可能调控DAB2IP的转录因子, 通过综合分析最终确定Snail与*DAB2IP*启动子潜在结合可能性最大. 锌指转录因子Snail属于转录抑制因子Snail超家族, 该家族成员具有相似的结构, 由1个含有4-6个锌指结构域的高度保守的羧基末端和1个高度可变的氨基末端构成, 各成员间结构上的不同主要表现在中间P-S富集区域. 在肿瘤的生长、转移和EMT过程, 转录因子Snail都发挥重要的转录调控作用[19]. 在胃癌中, Snail对细胞间钙黏附蛋白E-cadherin的转录抑制是胃癌细胞发生EMT的重要步骤[20]. 本实验中双荧光素酶实验充分证实了Snail对DAB2IP的转录调控的可靠性, 通过荧光定量PCR和Western blot检测发现Snail抑制DAB2IP的mRNA和蛋白表达. 由此我们可以认为: 首先, pGL3-Basic-DAB2IP-luc的构建成功为DAB2IP转录相关研究提供了重要的实验工具; 其次, 证实Snail参与调控DAB2IP的转录表达, 为DAB2IP参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路.

4　参考文献

1　Zhang H, Zhang R, Luo Y, D'Alessio A, Pober JS, Min W. AIP1/DAB2IP, a novel member of the Ras-GAP family, transduces TRAF2-induced ASK1-JNK activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 44955-44965 [PMID: 15310755 DOI: 10.1074/jbc.M407617200]

2　Maertens O, Cichowski K. An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer. *Adv Biol Regul* 2014; 55: 1-14 [PMID:

同行评价

本文实验证据充足, 科学结论较明确, 为参与调控胃癌的发生和发展分子机制提供了新的理论依据和实验思路, 具有一定的学术价值.

24814062 DOI: 10.1016/j.jbior.2014.04.002]

3 Xie D, Gore C, Zhou J, Pong RC, Zhang H, Yu L, Vessella RL, Min W, Hsieh JT. DAB2IP coordinates both PI3K-Akt and ASK1 pathways for cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19878-19883 [PMID: 19903888 DOI: 10.1073/pnas.0908458106]

4 Liu L, Xu C, Hsieh JT, Gong J, Xie D. DAB2IP in cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 3766-3776 [PMID: 26658103 DOI: 10.18632/oncotarget.6501]

5 Yun EJ, Baek ST, Xie D, Tseng SF, Dobin T, Hernandez E, Zhou J, Zhang L, Yang J, Sun H, Xiao G, He D, Kittler R, Hsieh JT. DAB2IP regulates cancer stem cell phenotypes through modulating stem cell factor receptor and ZEB1. *Oncogene* 2015; 34: 2741-2752 [PMID: 25043300 DOI: 10.1038/onc.2014.215]

6 Wu K, Liu J, Tseng SF, Gore C, Ning Z, Sharifi N, Fazli L, Gleave M, Kapur P, Xiao G, Sun X, Oz OK, Min W, Alexandrakis G, Yang CR, Hsieh CL, Wu HC, He D, Xie D, Hsieh JT. The role of DAB2IP in androgen receptor activation during prostate cancer progression. *Oncogene* 2014; 33: 1954-1963 [PMID: 23604126 DOI: 10.1038/onc.2013.143]

7 Wu K, Xie D, Zou Y, Zhang T, Pong RC, Xiao G, Fazli L, Gleave M, He D, Boothman DA, Hsieh JT. The mechanism of DAB2IP in chemoresistance of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4740-4749 [PMID: 23838317 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0954]

8 de Herreros AG, Peiró S, Nassour M, Savagner P. Snail family regulation and epithelial mesenchymal transitions in breast cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010; 15: 135-147 [PMID: 20455012 DOI: 10.1007/s10911-010-9179-8]

9 Lin Y, Dong C, Zhou BP. Epigenetic regulation of EMT: the Snail story. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1698-1705 [PMID: 23888971]

10 Smits M, van Rijn S, Hulleman E, Biesmans D, van Vuurden DG, Kool M, Haberler C, Aronica E, Vandertop WP, Noske DP, Würdinger T. EZH2-regulated DAB2IP is a medulloblastoma tumor suppressor and a positive marker for survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 4048-4058 [PMID: 22696229 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0399]

11 Dote H, Toyooka S, Tsukuda K, Yano M, Ota T, Murakami M, Naito M, Toyota M, Gazdar AF, Shimizu N. Aberrant promoter methylation in human DAB2 interactive protein (hDAB2IP) gene in gastrointestinal tumour. *Br J Cancer* 2005; 92: 1117-1125 [PMID: 15770214 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602458]

12 Heldin CH, Lu B, Evans R, Gutkind JS. Signals and Receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: a005900 [PMID: 27037414 DOI: 10.1101/cshperspect.a005900]

13 Rosselin G. [Cell surface receptors in digestive epithelial cells]. *Ann Endocrinol* (Paris) 1989; 50: 447-463 [PMID: 2558608]

14 Thiel A, Ristimäki A. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 26-29 [PMID: 22958152 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00979.x]

15 Qiao S, Kim SH, Heck D, Goldowitz D, LeDoux MS, Homayouni R. Dab2IP GTPase activating protein regulates dendrite development and synapse number in cerebellum. *PLoS One* 2013; 8: e53635 [PMID: 23326475 DOI: 10.1371/journal.pone.0053635]

16 Xie D, Gore C, Liu J, Pong RC, Mason R, Hao G, Long M, Kabbani W, Yu L, Zhang H, Chen H, Sun X, Boothman DA, Min W, Hsieh JT. Role of DAB2IP in modulating epithelial-to-mesenchymal transition and prostate cancer metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2485-2490 [PMID: 20080667 DOI: 10.1073/pnas.0908133107]

17 Li X, Dai X, Wan L, Inuzuka H, Sun L, North BJ. Smurf1 regulation of DAB2IP controls cell proliferation and migration. *Oncotarget* 2016; 7: 26057-26069 [PMID: 27036023 DOI: 10.18632/oncotarget.8424]

18 Min J, Zaslavsky A, Fedele G, McLaughlin SK, Reczek EE, De Raedt T, Guney I, Strochlic DE, Macconaill LE, Beroukhim R, Bronson RT, Ryeom S, Hahn WC, Loda M, Cichowski K. An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB. *Nat Med* 2010; 16: 286-294 [PMID: 20154697 DOI: 10.1038/nm.2100]

19 Kao YC, Wu LW, Shi CS, Chu CH, Huang CW, Kuo CP, Sheu HM, Shi GY, Wu HL. Downregulation of thrombomodulin, a novel target of Snail, induces tumorigenesis through epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4767-4785 [PMID: 20713448 DOI: 10.1128/MCB.01021-09]

20 Becker KF, Rosivatz E, Blechschmidt K, Kremmer E, Sarbia M, Höfler H. Analysis of the E-cadherin repressor Snail in primary human cancers. *Cells Tissues Organs* 2007; 185: 204-212 [PMID: 17587826 DOI: 10.1159/000101321]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3991

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3991-3997
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌的临床疗效

李朝燕, 顾剑锋, 丁 威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰, 中国人民解放军第455医院消化肿瘤科 上海市 200052

李朝燕, 主治医师, 从事消化系肿瘤及消化内镜的诊治.

基金项目: 军区医学科技创新课题基金资助项目, No. 15MS025.

作者贡献分布: 此课题由李朝燕、顾剑锋、李明峰共同设计; 病例选择、临床资料整理及数据分析由丁威、席素娟、岳海燕及熊伟民共同完成; 文章修改由岳海燕与李明峰完成.

通讯作者: 李明峰, 主任医师, 200052, 上海市长宁区淮海西路338号, 中国人民解放军第455医院医院消化肿瘤科.
mflee@vip.163.com

收稿日期: 2016-07-14
修回日期: 2016-08-12
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer

Zhao-Yan Li, Jian-Feng Gu, Wei Ding, Su-Juan Xi, Hai-Yan Yue, Wei-Min Xiong, Ming-Feng Li

Zhao-Yan Li, Jian-Feng Gu, Wei Ding, Su-Juan Xi, Hai-Yan Yue, Wei-Min Xiong, Ming-Feng Li, Department of Gastroenterology and Medical Oncology, the 455th Hospital of Chinese PLA, Shanghai 200052, China

Supported by: Military Medical Science and Technology Innovation Project, No. 15MS025.

Correspondence to: Ming-Feng Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Medical Oncology, the 455th Hospital of Chinese PLA, 338 Huaihai West Road, Changning District, Shanghai 200052, China. mflee@vip.163.com

Received: 2016-07-14
Revised: 2016-08-12
Accepted: 2016-08-23

Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in the treatment of advanced gastric cancer in elderly patients as well as its influence on prognosis.

METHODS

Elderly patients with advanced gastric cancer were assigned to either a treatment group to receive locally endoscopic cytoreductive surgery or a control group to receive best supportive care. The primary endpoints were response rate (RR) and overall survival (OS). The efficacy and safety were evaluated after four complete courses of locally endoscopic cytoreductive surgery. Multivariate Cox-regression analysis was performed to determine survival trends adjusted for clinical and demographic factors. Kaplan-Meier curves were used to assess the differences in survival time.

RESULTS

A total of 106 elderly patients treated from January 1, 2010 to December 31, 2015 were enrolled, including 51 in the treatment group and 55 in the control group. The overall response rates of the two groups were 76.5% and 27.3%, respectively ($P < 0.05$). Cox-regression analysis suggested that endoscopic cytoreductive surgery ($P = 0.000$) and tumor size ($P = 0.000$) were independent prognostic factors. Survival in the control group and treatment group showed a significant increase in median OS from 8.384 mo to 12.496 mo ($P = 0.000$).

背景资料
随着老龄化社会的到来, 老年胃癌患者明显增加, 大多数确诊时已属晚期, 同时因老年患者各脏器功能减退, 且多合并各种基础疾病, 仅能够采取保守的治疗方法, 预后极差. 因此针对老年晚期胃癌这一特殊患病人群, 亟需要寻找治疗有效且不良反应小的治疗方案.

同行评议者
颜兵, 主治医师, 解放军总医院海南分院

研发前沿
内镜下氩离子凝固术随着内镜技术的发展已相当成熟, 该技术联合瘤体内注射化疗药物在治疗中的应用及如何有效抑制恶性肿瘤生长是今后的研究及探索方向.

The hazard ratio of endoscopic cytoreductive surgery was 0.430 (95%CI: 0.274-0.675). One- and two-year survival rates were 52.8% and 22.9% in the treatment group and 29.1% and 2.8% in the control group, respectively.

CONCLUSION
Locally endoscopic cytoreductive surgery has important value in improving the prognosis of elderly patients with advanced gastric cancer, and it shows survival benefit for advanced gastric cancer and prolongs the OS.

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

Key Words: Advanced gastric cancer; Elderly; Locally endoscopic cytoreductive surgery; Overall survival; Prognosis

Li ZY, Gu JF, Ding W, Xi SJ, Yue HY, Xiong WM, Li MF. Efficacy of locally endoscopic cytoreductive surgery in elderly patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3991-3997 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3991.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3991

摘要

目的
回顾性分析106例老年晚期胃癌病例, 评价内镜下缩瘤术对老年晚期胃癌预后的影响.

方法
将收集的老年晚期胃癌病例分为采用内镜下缩瘤术治疗的治疗组和仅接受最佳支持治疗的同期对照组, 主要观察指标为有效率和生存期. 完成4疗程以上缩瘤术治疗后评估短期疗效及不良反应. 采用Cox多因素分析方法, 在基线均衡的条件下比较两组胃癌病例的生存期, Kaplan-Meier法估算中位生存时间.

结果
收集中国人民解放军第455医院消化肿瘤科2010-01-01/2015-06-30诊治的老年晚期胃癌患106例, 治疗组为51例, 对照组为55例, 治疗组和对照组的近期有效率分别为76.5%和27.3%(P<0.05). Cox多因素回归分析示: 内镜下缩瘤治疗(P = 0.000)、肿瘤大小(P = 0.000)是影响老年晚期胃癌病例生存期的独立的预后因素, 在组间基线均衡的条件下, 治疗组(51例)的中位生存期较对照组(55例)延长(12.496 mo *vs* 8.384 mo, P = 0.000), 采用内镜下缩瘤治疗的相对危险度: 0.430(95% CI: 0.274-0.675). 治疗组1、2年生存率较对照组明显延长(52.8% *vs* 29.1%、22.9% *vs* 2.8%).

结论
内镜下缩瘤术对晚期胃癌具有较好临床疗效, 可延长老年晚期胃癌患者的生存期, 使其生存获益.

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

关键词: 晚期胃癌; 老年; 内镜下缩瘤术; 生存期; 预后

核心提要: 内镜下缩瘤术是通过胃镜技术, 在内镜直视下对肿瘤病灶精准的切割、烧灼或局部注射抗肿瘤药物等, 以达到最大程度精确的杀灭肿瘤. 该方法安全、简单、有效、创伤小、成本低, 可延长患者生存期, 明显改善患者的生活质量.

李朝燕, 顾剑锋, 丁威, 席素娟, 岳海燕, 熊伟民, 李明峰. 内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3991-3997 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3991.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3991

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 虽然近50年来胃癌的发病率在西方国家呈下降趋势[1,2], 但仍是第2位最常见的恶性肿瘤, 死亡率在各类肿瘤中居前位, 大多数胃癌确诊时已属晚期, 总5年生存率仅为10%-21%[3]. 随着老龄化社会的到来, 老年胃癌患者明显增加, 但因老年人高龄, 反应慢, 症状多轻微、隐匿, 且多合并心脑血管病等基础疾病, 大多数患者直至出现消瘦、消化道梗阻、贫血、腹部包块等晚期症状, 处于疾病较晚期时才被确诊, 一般情况极差, 失去手术、放化疗等机会, 仅能够采取保守的治疗方法. 故针对老年晚期胃癌这一特殊患病人群, 寻找治疗有效且不良反应小的治疗方案尤为重要. 我们消化肿瘤科[4]采用内镜下缩瘤术这一姑息性方法治疗老年晚期胃癌病例106例, 取得了较好的疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军第455医院消化

表 1　老年晚期病例资料描述

特征	分组		*P*值
	对照组(*n*)	治疗组(*n*)	
年龄	65-86	65-83	>0.05
性别			>0.05
男	38	33	
女	17	18	
肿瘤大小(cm)			>0.05
<5	32	29	
>5	23	22	
原发病灶部位			>0.05
贲门/胃底	48	43	
胃体/胃窦	7	8	
组织学类型			>0.05
高/中分化腺癌	13	18	
低分化/黏液腺癌/印戒细胞癌	42	33	

相关报道
张书俊等观察采用内镜下缩瘤术联合深部热疗治疗晚期胃癌患者, 可使瘤体缩小, 血红蛋白升高, 优化全身免疫功能, 最终延长患者生存时间.

肿瘤科自2010-01-01/2015-06-30诊治的无手术指征及术后复发的老年晚期胃癌患者, 所有病例均按卫生部《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断, 经胃镜或手术病理学诊断明确, 依据UICC胃癌TNM分期法临床病理分期为Ⅳ期, 收集患者性别、年龄等一般情况, 病灶部位、病例类型、瘤体大小、治疗周期、死亡时间等临床资料, 所有病例入院后行血常规、尿常规、粪常规+OB、肝肾功能、电解质、心电图等常规检查, 要求年龄≥65岁, Karnofsky评分≥60分, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)≥80 g/L, 白细胞(white blood cell, WBC)≥4.0×10^9/L, 中性粒细胞≥2.0×10^9/L, 血小板(blood platelet, PLT)≥80×10^9/L, 丙酮酸氨基转移酶<150 U/L, 总胆红素<86 μmol/L, 预计生存期≥3 mo. 合并有严重的心脑血管疾患、严重肝肾功能不全、术后严重并发症等排除在外, 通过电话、门诊随访、信访等联系方式获取信息. 根据纳入排除标准, 共收集老年晚期胃癌病例106例, 年龄为65-86岁, 其中男性71例, 女性35例, 按照患者自愿原则, 分为接受内镜下缩瘤术治疗的治疗组和最佳支持治疗的对照组. 治疗组男性33例, 女性18例; 对照组男性38例, 女性17例. 所有病例定期行内镜检查、腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等检查评估治疗前后瘤体变化情况, 记录治疗过程中出现的出血、消化系反应、骨髓抑制等不良反应. 两组患者具体情况如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用同期对照研究的方法, 将病例分为治疗组和对照组, 治疗组51例患者采用内镜下缩瘤术, 即内镜下氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)及内镜下瘤体内注射化学药物治疗(局部化疗). 具体如下: 以28 d为1疗程, 第1、15天行APC局部缩瘤后, 同期给予局部化疗, 化疗药物选用奥沙利铂针+5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu). APC治疗: 治疗组术前口服2%利多卡因胶浆局部麻醉, 应用ERBRAPC-300型等离子凝固器, 打开氩气瓶气阀调节气流速度, 以0.3-2.0 L/min为宜, 调整输出功率>50 W, 治疗深度2-3 mm, 橡胶电极板放置于患者手臂与皮肤直接接触, 治疗顺序为由远及近、逐层烧灼, 最好能够覆盖肿瘤全部, 对于隆起性病灶可采用电凝电切以减轻肿瘤负荷, 胃出口狭窄可同期置入支架解除梗阻. 局部化疗: 应用奥沙利铂针50 mg溶于10 mL 5%葡萄糖溶液中及5-Fu 250 mg/10 mL内镜下多点瘤体内注射. 采用Olympus GIF-XQ240型内镜及NM-3K型注射针, 根据肿瘤形态及狭窄情况, 对癌灶结节及邻近黏膜的交界处环形注射, 隆起性病灶在中央注射, 恶性溃疡沿基底部边缘注射, 每点2-3 mL, 每2 wk注射1次, 2次为1疗程. 对照组: 在55例对照组患者中, 仅给于静脉营养支持治疗、中医中药治疗等最佳支持治疗. 治疗不少于4疗程.

1.2.2 疗效评价: 所有治疗组病例均完成4疗程及以上内镜下缩瘤术治疗. 收集患者血常

创新盘点
内镜下缩瘤术联合局部瘤体内直接注射化疗药物是一种有效、简便、经济, 既容易接受又可以耐受的治疗方法, 成为治疗晚期胃癌最有效的治疗途径之一.

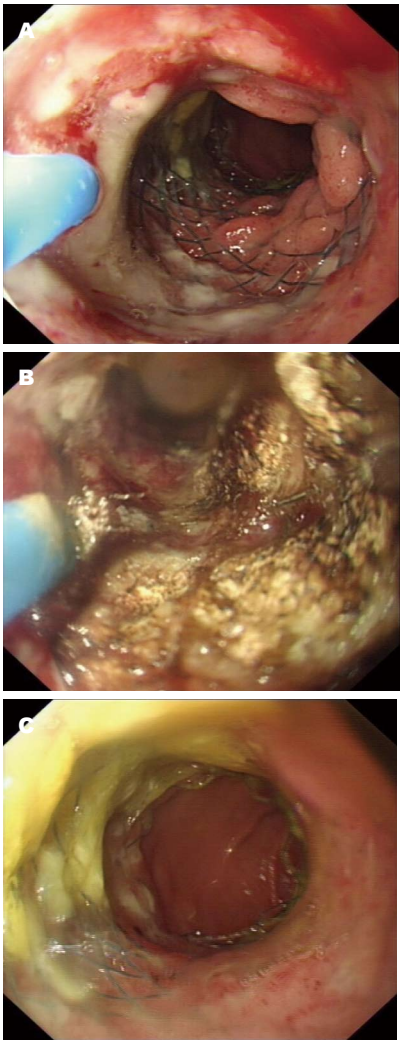


图 1　贲门、贲门下肿块伴狭窄支架置入术后缩瘤术治疗前后肿瘤大小变化. A: 治疗前; B: 缩瘤治疗; C: 治疗后4 mo.

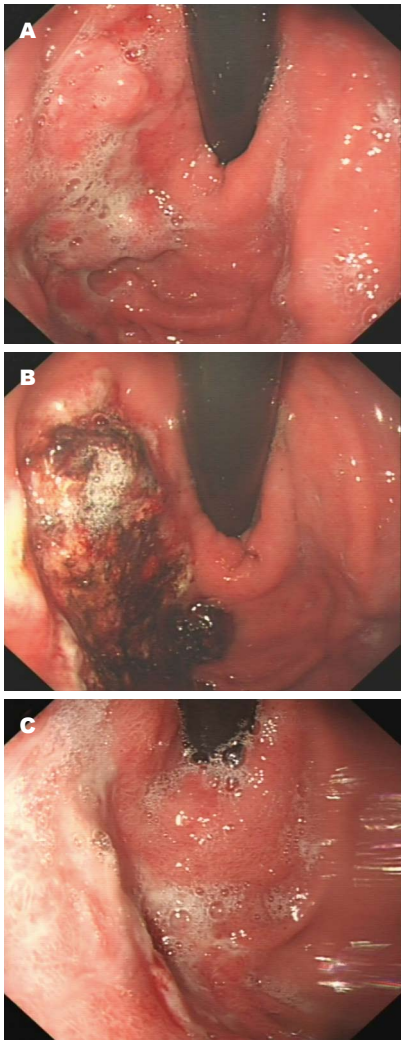


图 2　胃底肿块经内镜下缩瘤术治疗前后肿瘤大小变化. A: 治疗前; B: 缩瘤治疗; C: 治疗后2 mo.

规、肝肾功、肿瘤标志物等检验学指标, CT/MRI、胃镜等检查记录治疗前后瘤体变化, 以胃镜下肿瘤长径和垂直直径的面积表示, 按实体瘤疗效评定标准1.0版进行短期疗效评价, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD). 有效率(RR)为缓解(CR+PR+SD)的病例数占全部可评价疗效病例的百分数. 以中位生存期为主要研究终点观察长期疗效, 计算晚期胃癌患者从胃镜或术后复发等取得病理学诊断日至任何原因的死亡之间的总生存期(overall survival, OS), 并统计1、2年生存率. 不良反应按世界卫生组织分度标准分为0-Ⅳ度, 以Ⅲ-Ⅳ度为严重反应.

统计学处理 采用统一表格收集病例, 采用SPSS15.0软件进行分析, 计数资料采用χ^2检验, 计量资料采用t检验, 应用Kaplan-Meier法估算OS, 各因素组间生存分布差异采用Log-rank进行显著性检验. 所有统计分析的显著性水准为$\alpha = 0.05$. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 短期疗效　治疗组51例患者中, 6例胃出口梗阻患者经内镜下支架置入后, 梗阻情况完全解除, 均能够顺利进食, 症状缓解率100%. 后经多次经电凝电切及APC缩瘤治疗后, 肿瘤病灶明显缩小, 经内镜下局部化疗有效地控制了肿瘤进展(图1, 2), 共有27例(52.9%)患者治疗后瘤体评估达到了客观缓解(CR或PR), 16例(31.4%)SD, 总有效率76.5%. 对照组因未采取有效的治疗措施, 40例PD, 总有效率仅27.3%(表2).

2.2 生存分析　治疗组共51例, 死亡41例, 占

表 2　老年晚期胃癌病例短期疗效评估情况 *n*(%)

分组	*n*	CR+PR	SD	PD	RR	*P*值
对照组	55	3(5.5)	12(21.8)	40(72.8)	15(27.3)	<0.05
治疗组	51	27(52.9)	16(31.4)	12(23.5)	39(76.5)	<0.05

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展; RR: 有效率.

表 3　老年晚期胃癌生存期的COX比例风险模型分析

因子	回归系数(β)	标准误(SE)	统计量Wald值	*P*值	相对危险度	95%CI for Exp(β)	
					Exp(β)	Lower	Upper
性别	0.274	0.233	1.385	0.239	1.315	0.833	2.077
原发部位	0.021	0.318	0.004	0.947	1.021	0.548	1.904
病理类型	0.466	0.242	3.703	0.054	1.594	0.991	2.561
缩瘤术	-0.843	0.229	13.506	0.000	0.430	0.274	0.675
肿瘤大小	0.977	0.237	17.048	0.000	2.656	1.670	4.222

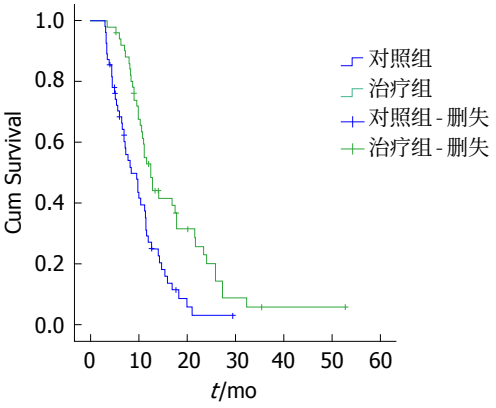


图 3　Kaplan-Meier生存曲线图.

80.4%; 对照组共55例, 死亡47例, 占85.5%. Cox多因素回归分析表明: 内镜下缩瘤治疗(*P* = 0.000)、肿瘤大小(*P* = 0.000)是影响老年晚期胃癌病例生存期的独立预后因素, 而性别(*P* = 0.239)、原发部位(*P* = 0.947)、组织学类型(*P* = 0.054)均不是影响生存期的独立影响因素(表3). 由于内镜下缩瘤治疗和肿瘤大小均为影响生存期的预后因素, 在该亚组中, 治疗组中肿瘤>5 cm者有22例(22/51, 43.1%), 对照组组中有23例(23/55, 41.8%), 组间构成比比较无统计学差异(*P* = 0.523, χ^2检验), 因此可以直接比较组间生存情况. 治疗组的中位生存期较对照组延长(12.496 mo *vs* 8.384 mo, *P* = 0.000, Log-rank检验, 图3). 采用内镜下缩瘤术的相对危险度: 0.430(95%CI: 0.274-0.675). 治疗组1、2年生存率较对照组明显延长(52.8% *vs* 29.1%、22.9% *vs* 2.8%).

2.3 不良反应 106例老年晚期患者均可评价不良反应, 最常见的不良反应是骨髓抑制、周围神经炎及消化系反应, 本试验在治疗过程中未见Ⅲ、Ⅳ度血液学毒性, 治疗组中有5例出现Ⅱ度WBC降低, 1例出现Ⅰ度PLT下降, 用药期间给予升白、升PLT等相应处理后该指标恢复正常, 患者均能继续治疗. 少数病例出现周围神经毒性, 嘱患者禁碰冷水, 给予腺苷钴胺等营养神经药物后逐渐好转. 有3例因瘤体过大, 且癌灶表现为溃疡型, 治疗后出现黑便, 其中1例表现为呕血, Hb较前下降, 经抑酸、止血及输血治疗后, Hb较前有所恢复, 无1例因出血而导致死亡.

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 预后极差. 虽然化疗、放疗、免疫、靶向等治疗手段不断增加和更新改进, 较前有了长足进步, 但并未取得突破性进展. 随着无痛胃镜的普及, 内镜下检查及治疗也越来越广泛的应用于临床. 内镜下氩气刀治疗是非接触性内镜下电凝技术, 在临床外科及内镜治疗等领域广泛应用. 我们消化肿瘤科采用氩气刀内镜下缩瘤术治疗老年晚期胃癌取得较好疗效, 内镜下评估治疗前后瘤体变化显示治疗组有效率较对照组明显提高, COX多因素分析显示内镜下缩瘤术治疗是

应用要点

氩离子凝固术通过局部烧灼凝固切割使瘤体缩小, 联合瘤体内直接注射化疗药物可使瘤体内局部药物浓度增加, 直接杀伤肿瘤细胞, 有效减轻肿瘤负荷, 同时对改善局部出现的梗阻、出血等并发症疗效显著, 在提高生活质量的同时达到了延长生存期的目的.

名词解释
氩离子凝固术治疗: 是通过氩气的离子化将高频能量传递至肿瘤靶组织, 进行局部烧灼凝固切割的方法, 可使浅部的肿瘤组织坏死脱落, 使深部肿瘤产生加热抑瘤效应, 从而对肿瘤组织起到一定的杀伤作用.

延长老年晚期胃癌患者生存期的保护性因素. 随着老龄化社会的到来, 老年恶性肿瘤发病率越来越高, 老年胃癌患者在性别构成、临床表现、好发部位、病理类型等方面均与年轻患者不同, 一般多发于贲门、胃底, 分化良好型癌多见[5], 临床表现以恶心呕吐、黑便、腹胀等局部症状为主, 较晚出现远处转移. 手术风险、药物吸收、治疗耐受性均较青年患者差. 由于老年群体的特殊性, 目前国际上并没有统一规范的治疗方案, 因此如何结合老年人自身特征、发病特点制定有效合适的方案显得尤为重要.

我们消化肿瘤科采取内镜下缩瘤术这一个体化的治疗方案, 短期疗效上治疗组的有效率较对照组明显提高(76.5% *vs* 27.3%, P = 0.000). 显示缩瘤术可快速缩小瘤体, 减轻局部症状, 有效控制肿瘤的进展及转移. APC通过氩气的离子化将高频能量传递至肿瘤靶组织, 进行局部烧灼凝固切割, 使浅部的肿瘤组织坏死脱落, 使深部肿瘤产生加热抑瘤效应, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长及转移; 肿瘤负荷重时可采用内镜下电凝电切缩小瘤体, 有效缓解局部症状, 避免或延迟了梗阻并发症的发生; 对于已经出口梗阻型患者, 可同时结合支架置入快速缓解梗阻症状[6], 有效改善患者的营养状况, 为后续治疗打下良好基础; 对于部分溃疡型伴慢性出血的胃癌患者, 氩离子凝固术治疗可将能量传递给肿瘤组织产生凝固作用, 使受损的血管创面凝固, 血管破损处组织形成焦痂而止血, 可有效抑制活动性出血.

化疗尤其是联合化疗是晚期胃癌延长生存期、改善预后的主要手段, 目前国际上以氟尿嘧啶类药物联合紫杉醇或表阿霉素为基础的三药联合方案为晚期胃癌的首选方案[7-9], 但老年胃癌患者由于年龄的增加, 逐渐衰退的生理功能、合并其他脏器疾病、代偿和免疫能力低下等特殊原因, 往往不能耐受强烈化疗, 多选用奥沙利铂和氟尿嘧啶这些胃肠道肿瘤治疗的经典药物[10,11]. 但仍有一部分老年人对静脉化疗不良反应耐受性差, Repetto等[12]指出老年患者化疗后出现毒性反应更为常见, 风险更大, 部分甚至因此而产生畏惧及抵触心理. 随着内镜治疗技术的发展, 无痛胃镜越来越广泛的应用, 对于这一部分老年人而言, 瘤体内直接注射化疗药物不失为一种有效、简便、经济, 既容易接受又可以耐受的治疗方法, 该化疗药物除少数溢出进入胃腔外, 大部分存留在局部瘤体组织内, 使瘤体内局部药物浓度增加, 直接杀伤肿瘤细胞, 可有效抑制癌细胞的分裂, 控制癌细胞生长及转移, 使瘤体缩小[13-15], 成为治疗晚期胃癌最有效的治疗途径之一. 本研究中采用APC联合局部瘤体内注射化疗药物, 显示治疗组的中位生存期较对照组延长(12.496 mo *vs* 8.384 mo, P = 0.000), 提示内镜下缩瘤治疗联合局部化疗能够明显延长老年晚期胃癌患者的生存期, 使患者生存获益. 同时局部化疗可明显减少不良反应, 本研究在治疗过程中仅少数病例出现周围神经毒性, 仅见Ⅰ、Ⅱ度WBC、PLT下降和轻微的消化系反应. 3例患者出现消化道出血, 在延长内镜下缩瘤术治疗周期后呕血及黑便情况未再出现.

因此, 内镜下缩瘤术具有易耐受、安全、经济、高效的特点, 既考虑到了老年群体的特殊性, 又能够控制肿瘤, 改善局部症状, 减轻化疗的不良反应, 在提高有效率, 改善提高生活质量的同时达到了延长生存期的目的. 该方法较适合老年晚期胃癌患者, 因此值得设计更为严谨的对照性临床研究进一步观察及推广.

4 参考文献

1 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
2 La Vecchia C, Rota M, Malvezzi M, Negri E. Potential for improvement in cancer management: reducing mortality in the European Union. *Oncologist* 2015; 20: 495-498 [PMID: 25888268 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0011]
3 Yilmaz U, Oztop I, Alacacioglu A, Yaren A, Tarhan O, Somali I. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil and high-dose leucovorin for the treatment of advanced gastric carcinoma as the first-line chemotherapy. *Chemotherapy* 2006; 52: 264-270 [PMID: 16873996 DOI: 10.1159/000094769]
4 胡健, 李明峰, 赵建华, 顾剑锋, 曾玥, 丁威, 李婷婷. 内镜下晚期胃癌缩瘤术联合深部热疗对患者长期生存状况的改善. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2294-2299
5 Kim DY, Joo JK, Ryu SY, Park YK, Kim YJ, Kim SK. Clinicopathologic characteristics of gastric carcinoma in elderly patients: a comparison with young patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 22-26 [PMID: 15609390 DOI: 10.3748/WJG.v11.i1.22]
6 顾剑锋, 丁威, 胡健, 李朝燕, 李明峰. 经内镜放置幽门金属支架联合氩气刀消瘤术对恶性胃出口梗阻的治疗27例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4482-4486
7 Bölke E, Peiper M, Budach W. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.

N Engl J Med 2008; 358: 1965; author reply 1965 [PMID: 18450611 DOI: 10.1056/NEJMc080178]
8 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429]
9 Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435-1442 [PMID: 18349393 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378]
10 王文玲. 奥沙利铂联合5-Fu/亚叶酸钙治疗进展期胃肠癌疗效观察. 实用肿瘤杂志 2004: 19: 76
11 Lin WL, Li DG, Chen Q, Lu HM. Clinical and experimental study of oxaliplatin in treating human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2911-2915 [PMID: 15334700 DOI: 10.3748/WJG.v10.i19.2911]
12 Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003; 1: 18-24 [PMID: 15346996]
13 吴云林, 陈丽娜, 吴巍, 慎睿哲, 陆玮, 马文芳, 蒋慧, 陈颖. 内镜化疗粒子植入缓解进展期胃癌梗阻症状观察. 内科理论与实践 2007; 2: 265-267
14 刘海鹰, 鲁伟群. 不可切除进展期胃癌的治疗进展. 实用医药杂志 2007; 23: 2805-2808
15 陈小龙, 黄艳兰. 经内镜局部化学治疗晚期食管癌胃癌疗效分析. 现代消化介入诊疗 2006; 11: 68-70

同行评价
内镜下缩瘤术联合局部化疗这一方法安全有效, 可显著延长患者生存期. 论文立体新颖, 数据较为完善, 具有临床指导意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.3998

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 3998-4003
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例

雷汶璐, 张连峰

背景资料
嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种以胃肠道中嗜酸性粒细胞浸润为特点的少见疾病. 因其临床表现的不典型性, 首诊误诊率持续偏高, 且以往报道的病例数偏低, 故探讨本病的临床特征、诊断依据有重要意义.

雷汶璐, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内二科 河南省郑州市 450052

雷汶璐, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

作者贡献分布: 张连峰负责设计及审校; 雷汶璐负责数据分析与论文撰写.

通讯作者: 张连峰, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内二科.
lfzhang91999@126.com
电话: 0371-66862062
传真: 0371-66862062

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-11
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases

Wen-Lu Lei, Lian-Feng Zhang

Wen-Lu Lei, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. lfzhang91999@126.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-11
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical characteristics, diagnosis and therapy of eosinophilic gastroenteritis (EG) to reduce its misdiagnosis rate.

METHODS

Sixty patients with EG were retrospectively analyzed with regard to clinical manifestations, laboratory tests, auxiliary examinations, endoscopic and pathological examinations, therapy, and prognosis.

RESULTS

The initial misdiagnosis rate was 38.3%. Mucous type is the primary type (85%), and abdominal pain is the primary clinical manifestation (85%). Peripheral eosinophil count increased in 83.3% of EG patients, and bone marrow eosinophil count increased in 75% of EG patients. Endoscopic manifestation of EG was nonspecific, and numerous eosinophilic infiltration in the mucosa can be found by biopsy. Ascitic fluid was an exudate with eosinophils. Curative effects of steroid therapy and non-steroid therapy were good, and the number of eosinophils decreased obviously in patients receiving steroid therapy.

CONCLUSION

Clinical manifestations of EG lack specificity. Allergy history, increased peripheral eosinophil count, and increased bone marrow eosinophil count provide a cue to the diagnosis of EG. A large number of eosinophils in the gastrointestinal mucosa and ascites are key to the diagnosis of EG.

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

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis; Clinical manifestation; Diagnosis; Misdiagnosis

同行评议者
潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科; 王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科

Lei WL, Zhang LF. Clinical characteristics of eosinophilic gastroenteritis: Analysis of 60 cases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 3998-4003 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3998.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3998

摘要

目的

分析嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床特点、诊断、治疗, 降低首诊误诊率.

方法

回顾性分析确诊的60例患者的临床表现、实验室检查、辅助检查、内镜及病理检查、治疗及预后情况.

结果

本组患者中首诊误诊率为38.3%, 分型以黏膜型(85%)为主, 临床表现以腹痛(85%)为主, 83.3%患者外周血嗜酸粒细胞增高, 75%患者骨髓嗜酸细胞增高, 内镜表现无特异性, 活检可见大量嗜酸粒细胞浸润; 腹水为渗出液, 可见大量嗜酸粒细胞; 激素治疗与非激素治疗疗效良好, 激素治疗组嗜酸粒细胞下降明显.

结论

EG临床表现无特异性, 过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键.

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

关键词: 嗜酸粒细胞性胃肠炎; 临床表现; 诊断; 误诊

核心提要: 本文通过对郑州大学第一附属医院近几年诊治的60例嗜酸粒细胞性胃肠炎患者的病历资料进行回顾性分析发现过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键.

雷汶璐, 张连峰. 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床特点分析60例. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 3998-4003 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/3998.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.3998

0 引言

嗜酸粒细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种以胃肠道中嗜酸性粒细胞浸润为特点的少见疾病, 多伴有外周血嗜酸性粒细胞数量增多. 因其临床表现的不典型性, 首诊误诊率持续偏高, 且以往报道的病例数偏低, 故现将2012-01/2016-05郑州大学第一附属医院收治的60例EG患者进行回顾性分析, 重点探讨EG的临床表现、实验室检查、内镜及病理特征, 以降低本病的首诊误诊率, 达到快速诊断治疗, 减轻患者痛苦的目的.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 60例患者中, 男33例, 女27例, 男女比例1.22∶1, 年龄6-66岁(平均为37.47岁±14.50岁). 诊断均符合Tally标准: (1)有腹痛、腹泻等胃肠道症状; (2)组织病理检查示从食管到结肠的胃肠道有1个或1个以上部位的嗜酸性粒细胞浸润或腹水中有嗜酸粒细胞; (3)除外寄生虫感染和胃肠道以外的嗜酸粒细胞增多的疾病, 如嗜酸粒细胞增多症、结缔组织病、克罗恩病、原发性淀粉样变性、肿瘤等[1].

1.1.2 分型: 采用Klein分型: (1)黏膜型: 嗜酸性粒细胞仅局限于黏膜层及黏膜下层; (2)肌层型: 嗜酸性粒细胞浸润较深, 达肌层, 可引起完全性或不完全性肠梗阻; (3)浆膜型: 嗜酸性粒细胞浸润至浆膜层, 引起浆膜腔积液, 以腹水、盆腔积液最为常见, 积液中可见大量嗜酸粒细胞[2]. 本组患者中黏膜型51例(85.0%), 浆膜型7例(11.7%), 肌层型2例(3.3%).

1.2 方法 对本组患者的年龄、性别、过敏史、临床表现、实验室检查、辅助检查、内镜及病理检查、治疗及预后情况进行分析.

统计学处理 采用SPSS17.0处理数据, 计量资料用mean±SD表示, 计数资料用率(%)表示, 激素治疗前后采用配对t检验, P<0.05示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 过敏史 既往有过敏史者19例(31.7%), 药物过敏者11例, 食物过敏者5例, 过敏性皮炎2例, 过敏性鼻炎1例. 本次发病有明显进食者8例, 包括进食海鲜、鸡蛋、火锅等.

2.2 临床表现 EG患者以胃肠道症状为主要表

研发前沿
在激素、饮食治疗EG的同时, 加用抑酸药物治疗是否优于未使用抑酸药物治疗者, 仍需进一步探讨.

相关报道
Rothenberg等认为, 某些生物制剂, 如IgE单克隆抗体、白介素-5单克隆抗体对本病的治疗有广阔的发展前景, 具体疗效有待进一步证实.

创新盘点
本文样本量大, 对病例的临床特点进行详尽细致的分析, 同时对如何降低首诊误诊率提出具体有效的建议.

表 1 嗜酸粒细胞性胃肠炎患者临床症状与体征

症状与体征	*n*(%)
腹痛	51(85.0)
腹泻	18(30.0)
腹胀	21(35.0)
恶心、呕吐	20(33.3)
腹水	7(11.7)
发热	2(3.3)
血便	13(21.7)
皮疹	2(3.3)

现, 症状与体征如表1, 腹痛是最常见的症状, 部位无规律性, 上腹痛20例, 剑突下疼痛4例, 脐周痛10例, 下腹痛9例, 全腹痛8例. 疼痛性质以阵发性绞痛最常见, 可有持续性隐痛、胀痛.

2.3 实验室检查 本组60例患者白细胞计数(11.89×10^9/L±8.07×10^9/L), 嗜酸粒细胞计数(4.61×10^9/L±6.43×10^9/L), 嗜酸粒细胞比例(28.69%±22.55%); 其中嗜酸粒细胞计数高于正常者50例, 占83.3%; 治疗1 wk症状缓解后, 复查白细胞计数(9.02×10^9/L±3.28×10^9/L), 嗜酸粒细胞计数(1.07×10^9/L±1.49×10^9/L), 嗜酸粒细胞比例(9.95%±11.61%); 与治疗前比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 其中44例给予激素治疗, 16例给予非激素治疗, 二者比较如表2.

2.4 辅助检查 28例接受过敏原筛查, 其中25例(89.3%)对鸡蛋、小麦、玉米、大豆、牛奶等食物过敏; 20例接受总IgE检查, 升高者10例(50.0%). 7例浆膜型患者行腹水检查, 均为渗出液, 腹水常规、生化、肿瘤标志物均正常, 病理可见大量嗜酸性粒细胞. 32例行骨髓涂片检查, 其中嗜酸性粒细胞增高者24例, 嗜酸粒细胞比例(20.81%±12.05%).

2.5 胃肠镜及病理检查 本组EG患者中行胃镜检查者57例, 行肠镜检查者41例, 内镜下表现多样, 病变累及部位各不相同, 但病理均可见嗜酸粒细胞浸润, 本组患者内镜异常表现如表3. 本组病理示嗜酸粒细胞增多者56例, 多累及胃窦(20例, 占33.3%)、十二指肠(26例, 占43.3%). 单部位嗜酸粒细胞浸润者30例(50.0%), 胃窦11例, 胃体1例, 角切迹1例, 十二指肠13例, 回肠末端3例, 结肠1例; 两个部位受累者19例(31.7%), 胃窦+十二指肠5例, 胃体+十二指肠3例, 十二指肠+回盲部6例, 十二指肠+结肠2例, 回肠+结肠3例, 3个部位及以上受累者7例(11.7%), 胃窦+十二指肠±回肠4例, 胃窦+十二指肠+回肠+结肠1例, 胃体+十二指肠+结肠1例, 十二指肠+回肠±结肠1例. 内镜表现正常而病理见嗜酸粒细胞明显浸润者16例(26.7%), 部位为十二指肠2例, 回肠末端1例, 回盲部4例, 结肠5例, 十二指肠±回盲部1例, 回肠末端±结肠3例. 7例浆膜型患者中4例胃肠道黏膜活检未见明显嗜酸粒细胞浸润.

2.6 影像学检查 60例患者均行腹部CT或彩超检查, 行CT检查者41例, 行腹部彩超检查者37例, 表现为胃壁或肠壁增厚15例, 腹水8例, 腹腔淋巴结肿大6例, 肠梗阻1例, 另1例肌型患者行立位腹平片示多发液气平.11例行消化道钡餐造影, 7例正常, 3例示慢性胃炎, 1例示肠易激综合征可能.

2.7 治疗及预后 现有的治疗方法包括饮食对症疗法、激素疗法、抗过敏药物; 本组60例患者中行激素治疗者44例, 其中6例症状较重者首先给予甲强龙针, 40 mg/d, 症状缓解后给予强的松口服; 3例首先给予甲泼尼龙琥铂酸钠针, 40 mg/d, 症状缓解后给予强的松口服; 其余35例均给予激素30-60 mg口服, 后逐渐减量. 非激素治疗组中12例给予剔除食物过敏原、抑酸等对症治疗, 4例给予开瑞坦抗过敏、抑酸治疗. 接受激素治疗者, 症状在1 wk内有效缓解, 复查结果示嗜酸粒细胞较前明显下降; 未予激素治疗者, 嗜酸粒细胞计数随症状缓解逐渐下降, 但下降较激素组缓慢. 随访3-53 mo, 10例复发, 再次给予激素治疗后均得到有效缓解.

3 讨论

EG发病机制尚未明确, 患者发病多与药物、食物中过敏原有关, 引起局部甚至全身变态反应, 选择性累及胃肠道而发病[3]. 本组EG患者既往有过敏史者高达31.7%, 过敏原筛查阳性者89.3%, IgE升高者50.0%, 支持上述观点, 可见过敏史对EG的诊断有提示作用, 同时在治疗中为剔除食物过敏原、使用抗过敏药物提供依据, 亦可用于评估治疗及预后.

EG的临床表现多样, 且不具有特异性, 与分型有关[4]. 黏膜型以消化系症状为主, 表现为消化、吸收不良, 常伴腹痛、腹胀、腹泻、呕吐, 偶见便血; 浆膜型以腹盆腔积液为主要表现, 多为渗出液, 也可见血性、乳糜性腹水; 肌

表 2　嗜酸粒细胞性胃肠炎患者激素治疗与非激素治疗比较

分组	激素组(n = 44)	非激素组(n = 16)
性别(男/女)	25/19	8/8
年龄(岁, mean±SD)	37.82±14.31	36.50±15.45
临床表现		
腹痛	40	11
腹泻	12	6
呕吐	18	2
便血	12	1
临床分型		
黏膜型	38	13
浆膜型	4	3
肌层型	2	
嗜酸粒细胞计数($\times 10^9$/L, mean±SD)		0
治疗前	5.22±7.02	2.91±4.16
治疗后	1.08±1.51	1.06±1.50
P值	<0.05	>0.05
疾病复发	8(18.2%)	2(12.5%)

表 3　嗜酸粒细胞性胃肠炎患者内镜异常表现

部位	充血、水肿	红斑	糜烂	溃疡	出血	粗糙	隆起	狭窄	息肉	憩息	嗜酸
食管	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃底	1	-	2	-	-	-	1	-	-	-	1
胃体	3	-	5	-	-	-	1	-	-	-	5
胃窦	7	32	7	-	-	2	2	-	-	-	20
角切迹	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
十二指肠球部	11	-	11	3	1	2	2	1	-	1	26
十二指肠降段	9	-	9	1	2	3	1	-	-	-	26
回肠末端	1	-	3	1	1	2	-	-	1	-	11
回盲部	2	-	3	-	1	-	-	-	1	-	11
升结肠	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	9
横结肠	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-	7
降结肠	3	-	2	-	-	-	-	-	1	-	7
乙状结肠	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
直肠	4	-	3	-	-	-	-	-	2	-	1
合计	35	32	49	6	5	9	7	1	6	1	126

应用要点

过敏史、外周血嗜酸粒细胞计数、骨髓嗜酸粒细胞比例增高对诊断具有提示意义, 内镜活组织检查和腹水见大量嗜酸粒细胞是诊断的关键.

层型表现为完全性或不完全性肠梗阻, 可伴胃肠出血. 肠外表现如嗜酸粒细胞性胆囊炎及肝功损伤也可见报道[5].

EG多见外周血嗜酸粒细胞计数增高, 本组10例(16.7%)患者外周血嗜酸粒细胞计数正常, 可见外周血嗜酸粒细胞增高是诊断EG的重要依据, 但不能作为诊断EG的必要条件[6]. 临床上出现胃肠道症状同时伴嗜酸粒细胞增多者, 应考虑EG可能, 行进一步检查明确诊断; 对于原因不明的胃肠道症状, 即使血常规示嗜酸粒细胞正常亦应考虑EG可能, 尤其是一般对症治疗疗效不佳时. 骨髓及腹水检查发现大量嗜酸粒细胞可提示EG可能, 且腹水检查有助于排除胃肠道肿瘤、结核等疾病; 骨髓检查有助于排除恶性淋巴瘤、嗜酸细胞白血病等疾病.

EG内镜表现无特异性, 主要表现为胃肠道黏膜充血水肿、糜烂、溃疡等, 病变部位以胃窦、十二指肠最为常见, 回肠末端亦存在, 考虑小肠亦可受累[7]. 内镜下黏膜活组织病理检查

名词解释
变态反应: 变态反应也叫超敏反应, 是指免疫系统对一些对机体无危害性的物质如花粉、动物皮毛等过于敏感, 发生免疫应答, 对机体造成伤害.

可确诊本病, 食管黏膜活检病理嗜酸粒细胞高于15/hpf, 胃、十二指肠及回肠高于20-30/hpf, 结肠高于20-50/hpf, 即支持EG诊断[8]. 研究[9]表明, 胃肠道的嗜酸粒细胞常呈局灶性浸润, 在可疑病变处行多点组织活检(至少6点)可提高EG的诊断率. 对于考虑EG的患者, 内镜表现正常者亦需行多点活检. 对高度怀疑肌层型者, 超声内镜或腹腔镜有助于诊断. 有学者认为内镜下黏膜活检对病变累及浆膜的EG患者的临床诊断可能并非必须[10], 本组有4例浆膜型患者, 内镜活检未见嗜酸粒细胞浸润, 可见浆膜型的诊断主要依据腹水中发现嗜酸粒细胞.

腹部彩超检查对黏膜型、肌层型EG无特殊诊断意义, 在浆膜型EG中可提示腹、盆腔积液. 腹部CT检查可见胃肠壁水肿增厚、腹腔淋巴结肿大、肠黏膜皱襞粗大等征象, 其病变检出率较高, 但无特异性[11], 不能作为诊断EG的依据, 可用于排除胃肠道恶性肿瘤. 消化道钡餐造影对EG诊断意义不大. 对于怀疑肌层型患者可行腹部X线检查.

激素是治疗EG的有效药物[12], 可以迅速改善症状, 降低外周血嗜酸粒细胞数量, 一般给予初始剂量15-40 mg/d, 2 wk内症状可得到明显改善, 8 wk后逐渐减量, 3-4 mo内停药[8]. 对于症状较重者可给予甲强龙40 mg/d静滴以迅速缓解症状, 后改为激素口服. 停药过快可导致本病复发, 部分患者在逐渐减量过程中也可复发, 对于复发患者应用激素治疗仍有效. 文献报道, 其他药物, 如白三烯受体拮抗剂孟鲁斯特、肥大细胞稳定剂色甘酸二钠、抗组胺药酮替芬, 是治疗EG安全有效的药物, 其应用可减少或避免激素的不良反应. 某些生物制剂, 如IgE单克隆抗体、IL-5单克隆抗体对本病的治疗有广阔的发展前景[13,14]. 对于症状较轻的患者, 可给予剔除食物中过敏原、抗过敏药物治疗; 对肌层型患者出现肠梗阻时, 首先考虑内科保守治疗, 一般情况下均可缓解, 无效者可行手术治疗[15]. 本组56例患者在其他治疗的同时均给予抑酸治疗, 在激素、饮食治疗中同时使用抑酸药物治疗是否优于未使用抑酸药物治疗者, 仍需进一步探讨.

本组60例患者中有26例(43.3%)在外院被诊断为急性胃肠炎、慢性胃炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、消化性溃疡、缺血性肠病、急性胰腺炎、腹腔感染等疾病, 延长了患者的就诊时间, 增加了患者的痛苦及经济负担. 考虑误诊原因主要有以下几个方面: (1)EG临床表现缺乏特异性; 医生对本病认识不足, 胃肠道症状伴外周血嗜酸粒细胞增多时应考虑本病可能; (2)内镜活检点数及深度不足; 临床医生应及时与胃镜室人员沟通, 对于高度怀疑EG者应行多部位多点活检; (3)腹水检查不全面, 未行腹水细胞学检查; (4)小肠也是受累部位之一, 但目前小肠镜检查尚未普及, 对仅累及小肠的EG易漏诊; (5)超声内镜、腹腔镜检查未普及, 肌层型及浆膜型患者容易漏诊; (6)骨髓穿刺检查有助于诊断, 但检查率不高. 故当患者出现腹痛、不明原因腹水、外周血嗜酸性粒细胞升高、特别是一般药物治疗效果欠佳时应考虑本病可能, 行相关检查以明确诊断.

4 参考文献

1 Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432]
2 Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* (Baltimore) 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746]
3 曹春水, 吕农华, 何文华, 夏亮, 朱勇. 嗜酸粒细胞性胃肠炎并发急性胰腺炎一例报道. 中国全科医学 2014; 17: 2042-2043
4 Teitelbaum JE. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 358-359 [PMID: 15076641 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.024]
5 段丽萍, 吕愈敏, 胡传松, 王爱英, 叶嗣懋, 林三仁. 嗜酸细胞性胃肠炎的临床多样性. 中华消化杂志 2001; 21: 32-34
6 李静, 王邦茂, 张洁, 姜葵, 方维丽, 程静, 沈阳, 苏帅. 嗜酸粒细胞性胃肠炎临床分析24例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3760-3764
7 Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 158: 3902-3908 [PMID: 9103460]
8 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1957-1959
9 Verheijden NA, Ennecker-Jans SA. A rare cause of abdominal pain: eosinophilic gastroenteritis. *Neth J Med* 2010; 68: 367-369 [PMID: 21116030]
10 Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 177-198 [PMID: 15833687]
11 陈红莉. 嗜酸粒细胞性胃肠炎16例临床分析. 中国现代医生 2013; 51: 153-155
12 Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139: 418-429 [PMID: 20457157]

13 Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 594-601 [PMID: 17765756]
14 Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358: 1215-1228 [PMID: 18344568 DOI: 10.1056/NEJMoa070812]
15 王薇, 姜春燕. 嗜酸粒细胞性胃肠炎的临床表现及内镜特点. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 810-814

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价
本文研究立题有依据, 列入病例诊断规范, 有病理组织和细胞学依据, 设置严谨, 观察全面细致, 结果明确可信, 统计正确, 讨论简洁. 对临床嗜酸粒细胞性胃肠炎的诊治有参考意义.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.4004

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 4004-4007
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值

彭雪莲, 田继云, 曹 勤

背景资料
缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)作为临床中下消化道出血最常见的病因之一, 其临床症状及体征主要以腹痛、腹泻、血便的“三联征”为主, 而实验室检查方面目前尚无特异性明显的指标. 而目前大量研究表明, 缺血修饰白蛋白在急性心脑血管疾病发作时可明显升高. 因此进一步研究缺血修饰白蛋白在IC患者中的诊断价值, 以便为临床提供一个简便、无创、敏感性高、特异性强的诊断指标.

同行评议者
阴赫宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

彭雪莲, 田继云, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

彭雪莲, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠疾病、炎症性肠病等方向的研究.

基金项目: 上海中医药大学附属普陀医院院级资金资助项目, No. 2013PT077.

作者贡献分布: 彭雪莲与田继云对此文献贡献均等; 曹勤审校.

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科.
caoqin434@sina.com
电话: 021-22233632

收稿日期: 2016-08-02
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis

Xue-Lian Peng, Ji-Yun Tian, Qin Cao

Xue-Lian Peng, Ji-Yun Tian, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Fund of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2013PT077.

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. caoqin434@sina.com

Received: 2016-08-02
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To assess the diagnostic value of serum ischemia-modified albumin for ischemic colitis in order to find a simple, economical and sensitive diagnostic method for this disease.

METHODS

From July 2013 to April 2016, 60 cases of ischemic colitis were diagnosed by colonoscopy. Fifty-eight patients who were hospitalized during the same period but had a normal colonoscopy were included as a control group. After admission, blood serum ischemia modified albumin levels were measured. Statistical analysis was then used to analyze the value of serum ischemia modified albumin in early diagnosis of ischemic colitis.

RESULTS

In 60 patients with ischemic colitis confirmed by colonoscopy, the average level of serum ischemia modified albumin was 12.75 mg/L ± 3.51 mg/L. In 58 patients in the control group, the average level of serum ischemia modified albumin was 0.14 mg/L ± 0.02 mg/L. There was a significant difference in serum ischemia modified albumin level between the two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Serum ischemia modified albumin is significantly higher in patients with ischemic colitis than in controls, suggesting that early detection of ischemia modified albumin can be helpful for the early diagnosis of ischemic colitis.

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

Key Words: Ischemia-modified albumin; Ischemic colitis; Diagnosis

Peng XL, Tian JY, Cao Q. Value of detection of serum ischemia-modified albumin in diagnosis of ischemic colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4004-4007 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4004.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4004

摘要

目的

观察血清缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)对缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者早期诊断的价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法.

方法

收治2013-07/2016-04收治的IC患者60例(IC组), 均经肠镜检查确诊. 另收治同期住院时经肠镜检查正常者58例(对照组), 均于入院后抽血检测血清IMA. 应用SPSS22.0统计软件分析血清IMA对IC患者早期诊断的价值.

结果

经结肠镜检查确诊的60例IC患者, 血清IMA平均水平为12.75 mg/L±3.51 mg/L; 正常组患者58例, 血清IMA平均水平为0.14 mg/L±0.02 mg/L, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

血清IMA在IC患者中, 明显高于正常组患者水平, 表明在IC患者早期, IMA可有效早期诊断IC的发生, 简便、经济, 值得临床推广.

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

关键词: 缺血修饰白蛋白; 缺血性结肠炎; 诊断

核心提要: 目前临床中缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)最常用的检查方式是结肠镜检查, 但考虑IC患者发病年龄偏高, 部分患者不能耐受肠镜检查, 故本研究旨在探讨血清缺血修饰白蛋白对IC的诊断价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法, 为临床工作提供指导.

彭雪莲, 田继云, 曹勤. 血清缺血修饰白蛋白检测在缺血性结肠炎诊断中的价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4004-4007 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4004.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4004

0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)多由肠系膜上动脉的中结肠动脉、右结肠动脉非闭塞性缺血所致, 少数由微小栓子或血栓形成闭塞性缺血所致. 据报道, IC在国外普通人群中的发病率约为4.5-44/10万人年, 而住院患者发病率约为128/10万人[1,2]. IC为下消化道出血的常见原因之一, 90%以上见于60岁以上患者, 常伴有心脑血管动脉硬化, 如冠心病、心房颤动、高血压、糖尿病等, 多数报道女性较男性多见[3], 其在临床上早期不易鉴别, 常误诊, 在高龄患者中死亡率较高. 目前研究表明, 心脑血管疾病患者发病时的急性缺血状态下, 缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)可明显升高[4], 本研究从IC的临床表现和发病机制出发, 旨在探讨血清IMA对IC的诊断价值, 以寻找简便、经济、敏感的诊断方法, 达到早期诊断、早期治疗的目的.

1 材料和方法

1.1 一般资料 收治2013-07/2016-04消化内科收治的IC患者60例(IC组), 均经结肠镜检查确诊. 另收治同期住院时经肠镜检查正常者58例(对照组).

IC组病例诊断标准: 所有患者按老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)[5]中IC的诊断标准确诊.

病例纳入标准: (1)行相关检查(如心电图、心肌酶、头颅CT等)剔除存在急性心脑缺血的患者; (2)肠镜检查均为全结肠检查且临床资料完整.

IC组和对照组病例剔除标准: (1)病史资料不全者; (2)合并冠心病、脑梗塞、心肌梗死、炎症性肠病等疾病者.

本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意.

1.2 方法 所有患者于入院第1天抽取肘静脉血5 mL, 3000 r/min离心15 min, 分离血清进行血清缺血修饰蛋白检测. 试剂盒使用信汇力的人IMAELISA(DRE10322), 采用双抗体夹心法测定血清IMA水平.

统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计处理. 计量资料以mean±SD表示, 两组间比较采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

研发前沿

目前国内外对IC的诊断主要依据肠镜检查, 针对老年且不能耐受肠镜检查者, 缺血修饰白蛋白可为患者及临床提供更快捷, 更容易接受, 更敏感的检测指标, 但在临床中普及仍需进一步大范围多中心研究, 以提高对IC的诊断.

相关报道

IC临床表现多样, 发病机制尚不明确, 实验室检查方面仍无特异性明显的标志物, 临床中主要依据肠镜检查. 据文献报道, 缺血修饰白蛋白在急性心脑血管疾病的发病中有明显升高, 且缺血修饰白蛋白已被食品及药物管理局批准用于诊断急性心肌心肌缺血.

创新盘点

本文通过对2013-07/2016-04期间收治住院确诊的IC患者血清缺血修饰白蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)的检测, 明确缺血修饰白蛋白在IC发病早期明显升高, 为临床中IC的诊断提供无创、简便的检测指标.

2 结果

2.1 一般情况分析 IC组患者均行肠镜检查, 根据老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)中IC的诊断标准确诊, 并排除急性心脑血管疾病, 其中男性20例, 女性40例, 男女比例为1∶2, 年龄57-80岁, 平均为63.48岁±0.28 岁. 正常组患者均无合并有心脑血管疾病, 且肠镜检查正常, 无溃疡、糜烂、出血等, 其中男性23例, 女性35例, 男女比例为1∶1.6, 年龄60-78岁, 平均为67.66岁±0.66岁. 两组患者的年龄、性别构成间有均衡性, 无统计学差异, 具有可比性.

2.2 IC组和对照组血清IMA比较 IC组患者血清IMA水平为12.75 mg/mL±3.51 mg/mL, 显著高于对照组的0.14 mg/mL±0.02 mg/mL, 差异有统计学意义(P<0.01), 说明IC发作时, 在急性缺血状态下, 血清IMA可明显升高.

3 讨论

IC是缺血性肠病最常见的类型, 其最易受累的区域为脾曲, 因其为肠系膜上下动脉的交汇处, 其次为降结肠和乙状结肠. IC的概念最早由Boley在1963年提出, 由Marston等[6]命名. 根据不同的临床表现, Baixauli等[7]将IC分为可逆性IC、一过性IC、慢性溃疡性IC、狭窄型IC、结肠坏疽及暴发性全结肠炎. 因大部分患者有心脑血管硬化基础, 短期内合并有心脑血管事件或手术等诱因, 故其临床表现多样, 症状及体征主要以腹痛、腹泻、血便的“三联征”为主, 而实验室检查方面目前尚无特异性明显的指标, 目前有研究[8]表明, D-D二聚体在急性IC患者中明显升高, 提示在IC的早期诊断中D-D二聚体可能是比较理想的指标之一. 在影像学检查方面, 腹部平片、钡剂灌肠、腹部CT及MRI均对IC无明显的特异性. 肠镜作为目前IC最常见的诊断方面, 具有更敏感、直观、且可对病变组织活检, 而受到临床的广泛应用. 而在临床实际中IC患者需要在发病48 h内及时就诊行肠镜检查, 且患者多为老年人, 合并有心脑血管疾病, 其对疼痛感觉迟钝, 甚至无法耐受肠镜, 故肠镜在IC的早期诊断中无法得到有效普及. 选择性血管造影作为目前诊断IC的金标准, 其存在费用高、有创伤性的缺点, 另外血管造影正常者亦不能排除非血管性闭塞缺血[6], 故临床上早期不易鉴别, 常误诊, 并且在高龄患者中死亡率较高[9,10].

应用要点

IC临床表现多样, 无特异性高的实验室检测指标, 本文研究表明, 缺血修饰白蛋白在临床中诊断IC方面有一定的价值.

IMA最早在急性心肌缺血发作患者血清中发现, 他的形成可能与白蛋白氨基末端(N末端)的天冬门氨酸-丙氨酸-组氨酸序列修饰改变, 导致细胞及内皮外缺氧、酸中毒、自由基损伤. 该序列是游离金属钴、铜、镍等离子的结合位点, 当白蛋白在缺血作用下被修饰后, 血清白蛋白与这些离子的结合能力明显下降, 铜离子等从结合位点释放, 再次结合并损伤白蛋白形成IMA, 最终使IMA在缺血后数分钟内明显升高[4].

较多研究[11-14]证实, IMA在急性缺血状态下明显升高, 尤其在急性冠脉综合征中已成为一个较好的早期诊断指标, 并被食品及药物管理局批准用于诊断急性心肌心肌缺血, 而在慢性稳定性心肌缺血者(如稳定性心绞痛患者)指标升高不明显; 亦有研究[15,16]证实, 在急性脑血管病患者中IMA水平显著高于健康对照组. 而在肠道缺血性疾病中有关IMA的研究目前基本尚未开展.

本研究通过对经肠镜检查确诊的正常组和IC组血清IMA比较, 发现IC组血清IMA水平明显高于正常组(P<0.001), 有统计学差异, 表明血清IMA水平是早期诊断IC的一个高度敏感指标, 因此血清IMA作为一个无创、简便、敏感性高、特异性强的IC临床诊断指标, 在IC患者的早期诊断有指导意义, 达到对IC的早期诊断、早期治疗的目的.

4 参考文献

1 Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738 [PMID: 15043513 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x]

2 Suh DC, Kahler KH, Choi IS, Shin H, Kralstein J, Shetzline M. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 681-692 [PMID: 17311601 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03250.x]

3 Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2009-2015 [PMID: 19089615 DOI: 10.1007/s10620-008-0579-1]

4 Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42-47 [PMID: 11121100 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2001.01846.x]

5 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议

(2011). 中华老年医学杂志 2011; 30: 1-6
6 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]
7 Baixauli J, Kiran RP, Delaney CP. Investigation and management of ischemic colitis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 920-921, 925-926, 928-930, passim [PMID: 14650467 DOI: 10.3949/ccjm.70.11.920]
8 文毅. 血浆D-二聚体检测对缺血性结肠炎的诊断价值分析. 中国全科医学 2012; 15: 3183-3184
9 Assar AN, Zarins CK. Acute mesenteric ischaemia: facts and perspectives. *Br J Hosp Med* (Lond) 2008; 69: 686-691 [PMID: 19186606 DOI: 10.12968/hmed.2008.69.12.686]
10 Theodoropoulou A, Koutroubakis IE. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7302-7308 [PMID: 19109863 DOI: 10.3748/wjg.v14.i46.7302]
11 Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 99-104 [PMID: 23400892 DOI: 10.1002/jcla.21569]
12 Sokhanvar S, Mellati AO, Mousavinasab SN, Taran L, Vahdani B, Golmmohamadi Z. Ischemia-modified albumin (IMA) in differential diagnosis of transient myocardial ischemia from non ischemic chest pain. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 612-615 [PMID: 23094902]
13 Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia-modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 538-541 [PMID: 22936021 DOI: 10.1097/MCA.0b013e328358a5e9]
14 Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res* 2012; 159: 252-264 [PMID: 22424429 DOI: 10.1016/j.trsl.2011.11.002]
15 黄经纬, 况卫丰, 洪道俊, 徐文苑, 万琛宜, 吴裕臣. 脑血管病患者急性期血清缺血修饰白蛋白的变化研究. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2013; 20: 64-65
16 Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 216-220 [PMID: 17143006 DOI: 10.1159/000097644]

名词解释

缺血修饰白蛋白: 白蛋白结合不同的配体后, 成为循环中各种内源性及外源性毒性分子的缓冲剂, 从而减少毒性分子作用. 当白蛋白接触缺血组织后, 其氨基末端发生改变, 与金属的结合力降低, 形成缺血修饰白蛋白.

同行评价

本文旨在通过观察IC患者IMA水平, 探讨其相关性及临床价值, 有一定的实用价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.4008

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 4008-4012
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响

叶 鑫, 周伊燕, 姜 秋

背景资料
消化性溃疡属于一种消化内科疾病, 在临床极为常见, 其一个极为重要的并发症就是出血, 严重的情况下患者还会由于具有过多的失血而发生休克, 如果没有得到及时救治, 极易引发多器官功能衰竭, 最终造成患者死亡. 现阶段, 临床通常采用给予患者静脉注射质子泵抑制剂的方法来对消化性溃疡出血进行治疗, 途径为对胃酸分泌进行抑制.

叶鑫, 周伊燕, 姜秋, 衢州市人民医院药剂科 浙江省衢州市 324000

叶鑫, 主管药师, 主要从事医院药学方面的研究.

作者贡献分布: 此文主要由叶鑫完成; 研究过程由叶鑫、周伊燕及姜秋完成; 试剂提供与数据分析由叶鑫、周伊燕及姜秋完成; 论文写作由叶鑫完成.

通讯作者: 叶鑫, 主管药师, 324000, 浙江省衢州市柯城区钟楼底2号, 衢州市人民医院病区药房. yeshenge123@sina.com
电话: 0570-3055062

收稿日期: 2016-07-23
修回日期: 2016-08-08
接受日期: 2016-08-16
在线出版日期: 2016-10-08

Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse

Xin Ye, Yi-yan Zhou, Qiu Jiang

Xin Ye, Yi-yan Zhou, Qiu Jiang, Department of Pharmacy, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ye Xin, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Quzhou City People's Hospital, 2 Zhonglou Di, Kecheng District, Quzhou 324000, Zhejiang Province, China. yeshenge123@sina.com

Received: 2016-07-23
Revised: 2016-08-08
Accepted: 2016-08-16
Published online: 2016-10-08

同行评议者
雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科; 梁颖, 讲师, 蚌埠医学院药学系

Abstract

AIM

To compare pantoprazole with omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding with regard to hemostasis effect, adverse reactions and relapse.

METHODS

Eighty patients with peptic ulcer bleeding who were treated at our hospital from May 2014 to May 2016 were randomly selected and divided into either a pantoprazole group (n = 40) or an omeprazole group (n = 40). The number of black stools, vomiting times, amount of bleeding, time to hemostasis, clinical efficacy, adverse events and recurrence were compared between the two groups.

RESULTS

The bleeding at 1 d and 3 d after treatment was significantly less (P < 0.05), and the time to hemostasis was significantly shorter in the pantoprazole group than in the omeprazole group (P < 0.05). The total effective rate [97.5% (39/40) *vs* 95.0% (38/40)], the incidence of adverse reactions [25.0% (10/40) *vs* 22.5% (9/40)] and recurrence rate [0 *vs* 2.5% (1/40)] did not differ significantly between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION

The hemostasis effect of pantoprazole is better than that of omeprazole in patients with peptic ulcer bleeding. Pantoprazole is more effective in reducing the amount of bleeding and shortening the time to hemostasis, although there is no significant difference in the incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pantoprazole; Omeprazole; Peptic ulcer bleeding; Hemostasis effect; Adverse reactions; Relapse

Ye X, Zhou YY, Jiang Q. Pantoprazole and omeprazole for treating peptic ulcer bleeding: Hemostasis effect, adverse reactions and relapse. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4008-4012 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4008.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4008

摘要

目的

比较不同药物对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响.

方法

随机选取衢州市人民医院2014-05/2016-05收治的80例消化性溃疡出血患者, 依据治疗方法将这些患者分为泮托拉唑组(n = 40)和奥美拉唑组(n = 40)两组, 对两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间、临床疗效、不良反应发生情况及复发情况进行统计分析.

结果

治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组(P<0.05), 出血停止时间显著短于奥美拉唑组(P<0.05); 两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40), 不良反应发生率及复发率之间的差异均不显著(P>0.05).

结论

泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间, 但二者对患者不良反应发生率及复发率的影响之间的差异均不显著.

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

关键词: 泮托拉唑; 奥美拉唑; 消化性溃疡出血; 止血效果; 不良反应; 复发率

核心提要: 泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间.

叶鑫, 周伊燕, 姜秋. 比较泮托拉唑与奥美拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果、不良反应及复发率的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4008-4012 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4008.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4008

0 引言

消化性溃疡属于一种消化内科疾病, 在临床极为常见, 其一个极为重要的并发症就是出血, 严重的情况下患者还会由于具有过多的失血而发生休克, 如果没有得到及时救治, 极易引发多器官功能衰竭, 最终造成患者死亡[1]. 现阶段, 临床通常采用给予患者静脉注射质子泵抑制剂的方法来对消化性溃疡出血进行治疗, 途径为对胃酸分泌进行抑制[2]. 本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血, 然后对二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响进行了比较, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取衢州市人民医院2014-05/2016-05收治的80例消化性溃疡出血患者, 所有患者入院时均有一定程度的血压下降、四肢湿冷、乏力、呕血等临床症状, 均接受胃镜检查, 均符合消化性溃疡出血的诊断标准[3], 均知情同意. 依据治疗方法将这些患者分为泮托拉唑组(n = 40)和奥美拉唑组(n = 40)两组. 泮托拉唑组患者中男性25例, 女性15例, 年龄24-57岁, 平均年龄为41.3岁±10.3 岁. 在疾病类型方面, 19例患者为胃溃疡, 14例患者为十二指肠球部溃疡, 7例患者为复合型溃疡; 在溃疡直径方面, 33例患者≤10 mm, 7例患者>10 mm. 奥美拉唑组患者中男性23例, 女性17例, 年龄25-57岁, 平均年龄为42.1岁±10.2 岁. 在疾病类型方面, 18例患者为胃溃疡, 13例患者为十二指肠球部溃疡, 9例患者为复合型溃疡; 在溃疡直径方面, 32例患者≤10 mm, 8例患者>10 mm. 两组患者的一般资料比较差异均不显著(P>0.05), 具有可比性.

1.2 方法 首先给予两组患者常规治疗, 督促患者禁饮食, 为其输血输液, 对其水电解质平衡进行维持, 并对其进行营养支持等; 然后给予泮托拉唑组患者静脉滴注80 mg注射用泮托拉唑(40 mg, 河南辅仁药业. 批准文号: 国药准字H20083941)+100 mL生理盐水, 2次/d, 3-6 d为1个疗程; 给予奥美拉唑组患者静脉滴注40 mg注射用奥美拉唑(20 mg, 山东北大高科华泰制药, 批准文号: 国药准字

相关报道
相关医学学者研究表明, 在pH = 7.4的环境中, 血小板具有最佳的凝聚状态, 血小板凝聚能力随着pH值的降低而降低, 当pH<5.9时, 血小板就会完全丧失凝聚功能.

创新盘点
本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血, 比较二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响.

表 1 两组患者的一般资料比较 (n = 40)

项目	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2值	P值
性别			2.71	>0.05
男	25(62.5)	23(57.5)		
女	15(37.5)	13(32.5)		
平均年龄(岁)	41.3±10.3	42.1±10.2	1.886	>0.05
疾病类型			4.61	>0.05
胃溃疡	19(47.5)	18(45.0)		
十二指肠球部溃疡	14(35.0)	13(32.5)		
混合性溃疡	7(17.5)	9(22.5)		
溃疡直径(mm)			6.25	>0.05
≤10	33(82.5)	32(80.0)		
>10	7(17.5)	8(20.0)		

H20058494)+100 mL生理盐水, 2次/d, 3-6 d为1个疗程.

1.3 观察指标 治疗后1、3、5 d分别对两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间进行观察和记录, 以对两组患者的止血效果进行判定. 同时, 对两组患者的恶心呕吐、腹痛腹泻、头痛头晕、过敏性皮疹、白细胞减少、血尿常规异常、肝肾功能损害等不良反应发生情况及复发情况进行统计.

1.4 疗效评定标准 依据《内科学(第7版)》中消化性溃疡出血疗效标准, 如果治疗后1 d患者的呕血、黑便停止, 没有心悸、头晕, 具有平稳的血压、脉搏, 较少且清的胃管引流, 内镜证实大便隐血转阴, 没有新鲜出血征象, 则评定为显效; 如果治疗后2 d患者的临床症状显著好转, 具有平稳的血压、脉搏, 正常的红细胞比容、红细胞计数等, 大便开始转黄, 则评定为有效; 如果治疗后3 d患者仍然有呕血、黑便, 缺乏平稳的血压、脉搏, 具有鲜红或暗红且不变或较多的胃管引流, 内镜证实有活动性出血, 则评定为无效[4]. 如果出血征象经治疗消失, 但是出血表现又在观察期间出现, 胃镜证实溃疡再次出血, 则评定为复发[5].

统计学处理 采用软件SPSS20.0, 两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量、出血停止时间采用mean±SD来表示, 组内数据比较采用配对均数t进行检验, 组间数据比较采用t进行检验, 两组患者的临床疗效、不良反应发生情况及复发情况采用率(%)表示, 并用χ^2进行检验, 检验标准$\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者的一般资料比较差异均不显著(P>0.05)(表1).

2.2 两组患者治疗后1、3、5 d的黑便次数、呕血次数、出血量及出血停止时间比较 两组患者治疗后1、3、5 d的出血量均逐渐减少(P<0.05), 但黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05); 治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组(P<0.05), 出血停止时间显著短于奥美拉唑组(P<0.05), 但两组患者的黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05), 治疗后5 d两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量之间的差异均不显著(P>0.05)(表2).

2.3 两组患者的临床疗效比较 两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40)之间的差异不显著(P>0.05)(表3).

2.4 两组患者的不良反应发生情况及复发情况比较 两组患者的不良反应发生率25.0%(10/40)、22.5%(9/40)及复发率及0、2.5%(1/40)之间的差异均不显著(P>0.05)(表4).

3 讨论

消化性溃疡出血是指当基底部血管受到消化性溃疡的累及时, 出血就极易发生, 而如果较大的动脉血管受到消化性溃疡的累及时, 大出血就极易发生. 多种内外在因素综合作用引发了消化性溃疡, 现阶段, 临床还没有完全明确其发病病因, 但是相关研究[6]表明, 消化性溃疡的发生受到过多的胃酸分泌、幽门螺杆菌感染等的直接而深刻的影响. 当基底部血管受到消化性溃疡的累及时, 出血就极易发生, 而如果较大的动脉血管受到消化性溃疡的累及时, 大出血就极易发生. 有消化性溃疡史的消化性溃疡出血患者占总数的10%左右, 有出血发生

表 2　两组患者治疗后1、3、5 d的黑便次数、呕血次数、出血量及出血停止时间比较 (n = 40)

指标	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2值	P值
黑便次数(次)				
治疗后1 d	1.1±0.2	1.5±0.3	1.886	>0.05
治疗后3 d	0.2±0.1	0.5±0.2	1.638	>0.05
治疗后5 d	0	0	1.533	>0.05
呕血次数(次)				
治疗后1 d	0.2±0.1	0.2±0.1	1.476	>0.05
治疗后3 d	0	0	1.440	>0.05
治疗后5 d	0	0	1.415	>0.05
出血量(mL)				
治疗后1 d	162.2±17.7	250.5±25.5	3.182	<0.05
治疗后3 d	13.1±2.3	24.4±4.2	2.776	<0.05
治疗后5 d	1.9±0.1	4.2±1.3	1.397	>0.05
出血停止时间(d)	1.5±0.4	2.4±0.6	4.303	<0.05

表 3　两组患者的临床疗效比较 [n = 40, n(%)]

临床疗效	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2值	P值
显效	30(75.0)	20(50.0)		
有效	9(22.5)	18(45.0)		
无效	1(2.5)	2(5.0)		
总有效	39(97.5)	38(95.0)	1.32	>0.05

表 4　两组患者的不良反应发生情况及复发情况比较 [n = 40, n(%)]

指标	泮托拉唑组	奥美拉唑组	t/χ^2值	P值
不良反应			7.78	>0.05
恶心呕吐	2(5.0)	1(2.5)		
腹痛腹泻	2(5.0)	1(2.5)		
头痛头晕	3(7.5)	3(7.5)		
过敏性皮疹	1(2.5)	1(2.5)		
白细胞减少	1(2.5)	2(5.0)		
血尿常规异常	0(0.0)	1(2.5)		
肝肾功能损害	1(2.5)	0(0.0)		
总发生	10(25.0)	9(22.5)		
复发	0(0.0)	1(2.5)	9.24	>0.05

应用要点
本研究对实际应用具有较好的指导意义, 且在消化性溃疡出血患者的治疗及预后中具有重要的作用.

的消化性溃疡患者占总数的10%-25%左右[7]. 消化性溃疡患者出血后可由于具有过多的出血而引发多器官功能衰竭及休克, 对患者的生命安全造成严重威胁. 因此, 临床应该以尽可能快的速度在尽可能短的时间内救治消化性溃疡出血患者. 相关研究[8]表明, 机体在消化性溃疡出血后会将凝血系统自动启动, 但如果胃液中具有过高的胃酸浓度, 那么其就会对血小板聚集进行抑制, 从而对血液凝固进行抑制. 相关研究[9]表明, 在pH = 7.4的环境中, 血小板具有最佳的凝聚状态, 血小板凝聚能力随着pH值的降低而降低, 当pH<5.9时, 血小板就会完全丧失凝聚功能. 从这里我们可以看出, 只有保证环境pH值≥6.0, 才能将血小板凝聚启动.

现阶段, H2受体拮抗剂及质子泵抑制剂作为对胃酸进行抑制的药物在临床得到了广泛应用, 其中质子泵抑制剂能够对H^+-K^+-ATP酶活性进行抑制, 和H2受体拮抗剂相比, 其具有

同行评价
本研究采用泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化性溃疡出血，然后对二者对患者的止血效果、不良反应及复发率的影响进行了比较. 文章对基层大夫有一定的帮助

显著较好的胃酸抑制效果. 因此, 在治疗消化性溃疡出血患者的过程中, 临床首选质子泵抑制剂[10]. 泮托拉唑、奥美拉唑均属于质子泵抑制剂, 均能够对胃酸分泌进行有效抑制, 提升胃液pH值, 为血小板凝聚及止血提供良好的前提条件, 在消化性溃疡出血的治疗中疗效均较显著[11]. 本研究结果表明, 两组患者治疗的总有效率97.5%(39/40)、95.0%(38/40)之间的差异不显著(P>0.05); 两组患者的不良反应发生率及复发率25.0%(10/40)、22.5%(9/40)及0、2.5%(1/40)之间的差异均不显著(P>0.05), 充分说明了泮托拉唑治疗消化性溃疡出血一方面能够有效提高对患者治疗的总有效率, 另一方面较奥美拉唑也不会增加患者的不良反应, 具有一定的有效性和安全性. 但是, 二者又是苯并咪唑的衍生物, 由于在苯环上具有不同的烷氧基取代基, 因此虽然具有相似的作用机制, 但是却具有不同的生物利用度, 分别为75%、45%[12-15]. 从这里我们可以看出, 泮托拉唑比奥美拉唑用药后具有更快的起效速度及止血速度. 本研究结果表明, 两组患者治疗后1、3、5 d的出血量均逐渐减少(P<0.05), 但黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05); 治疗后1、3 d泮托拉唑组患者的出血量均显著少于奥美拉唑组(P<0.05), 出血停止时间显著短于奥美拉唑组(P<0.05), 但两组患者的黑便次数、呕血次数之间的差异均不显著(P>0.05), 治疗后5 d两组患者的黑便次数、呕血次数、出血量之间的差异均不显著(P>0.05), 充分说明了泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间, 且不会增加患者的黑便次数及呕吐次数, 从而有效减轻患者病痛, 改善患者预后, 促进患者早日康复.

总之, 泮托拉唑对消化性溃疡出血患者止血效果较奥美拉唑好, 更能早期有效减少患者的出血量, 缩短患者的出血停止时间, 值得在临床推广. 但是, 二者对患者临床疗效、不良反应发生率及复发率的影响之间的差异均不显著, 值得临床充分重视.

4 参考文献

1 郭陈平. 泮托拉唑治疗消化性溃疡出血的疗效观察. 海峡药学 2012; 24: 161-162
2 方卫利, 黄富宏, 严明权, 卢小兰. 5种质子泵抑制剂治疗消化道溃疡的成本-效果分析. 中国药业 2012; 21: 39-40
3 韩旭. 奥美拉唑与泮托拉唑治疗消化道溃疡出血的比较. 中国处方药 2012; 33: 73-73
4 张捷先. 不同质子泵抑制剂治疗消化道溃疡出血临床疗效评价. 中国实用医药 2013; 8: 159-160
5 陈淑君. 药物经济学对医院临床药学的指导作用. 中国药物与临床 2011; 11: 1473-1474
6 王广成, 张艳楠, 徐枫. 奥美拉唑镁肠溶片治疗上消化道溃疡出血的疗效及不良反应评价. 中国医药导报 2010; 7: 58-59
7 魏简汇. 泮托拉唑和奥美拉唑治疗消化性溃疡临床效果差异. 中国医药指南 2011; 9: 113-114
8 宋军平, 王科兵, 冯习坤. 奥美拉唑治疗消化性溃疡出血的经济学探讨. 临床合理用药 2011; 4: 10-11
9 刘小卫. 质子泵抑制剂治疗消化性溃疡出血疗效分析. 当代医学 2011; 17: 150-151
10 吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全. 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24: 796-800
11 王迎昕, 陈锡美, 朱风尚, 韩英, 王邦茂, 周永宁, 詹丽, 王吉林. 注射用尼扎替丁治疗消化性溃疡出血205例. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1963-1967
12 Lee TH, Lin CC, Chung CS, Lin CK, Liang CC, Tsai KC. Increasing biopsy number and sampling from gastric body improve the sensitivity of rapid urease test in patients with peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 454-457 [PMID: 25213078 DOI: 10.1007/s10620-014-3351-8]
13 Kanno T, Iijima K, Koike T, Abe Y, Shimada N, Hoshi T, Sano N, Ohyauchi M, Ito H, Atsumi T, Konishi H, Asonuma S, Shimosegawa T. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients. *J Gastroenterol* 2015; 50: 31-40 [PMID: 24531834 DOI: 10.1007/s00535-014-0940-4]
14 Asiedu-Gyekye IJ, Edem Kukuia KK, Seidu AM, Antwi-Boasiako C, N'guessan BB, Frimpong-Manso S, Adjei S, Zobi J, Tettey AT, Nyarko AK. Unsweetened Natural Cocoa Powder Has the Potential to Attenuate High Dose Artemether-Lumefantrine-Induced Hepatotoxicity in Non-Malarious Guinea Pigs. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 7387286 [PMID: 27493672 DOI: 10.1155/2016/7387286]
15 Trejo-de la O A, Torres J, Sánchez-Zauco N, Pérez-Rodríguez M, Camorlinga-Ponce M, Flores-Luna L, Lazcano-Ponce E, Maldonado-Bernal C. Polymorphisms in TLR9 but not in TLR5 increase the risk for duodenal ulcer and alter cytokine expression in the gastric mucosa. *Innate Immun* 2015; 21: 706-713 [PMID: 25995217 DOI: 10.1177/1753425915587130]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.4013

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 4013-4018
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值

王喜莹, 陈香宇

王喜莹, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王喜莹, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本课题由王喜莹与陈香宇设计; 研究过程、统计分析及论文写作由王喜莹完成; 陈香宇审阅.

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-12
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-12
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To assess the value of AIMS65 risk scoring system for evaluating the risk of rebleeding and mortality with acute variceal upper gastrointestinal bleeding (AVUGIB) and acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB).

METHODS

Clinical data for 339 acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) patients treated from October 2013 to June 2016 at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University who met the inclusion criteria and had complete information were included. Each patient's score of AIMS65 was calculated. Patients were followed for 30 d after discharge. Death or the prognosis of disease in 30 d after discharge was considered as the clinical study endpoint. The rates of rebleeding and mortality were calculated. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of AIMS65 risk scoring system was calculated to verify its efficiency in evaluating rebleeding and mortality.

RESULTS

With the increase in AIMS65 risk scores, the rates of rebleeding and mortality increased in AUGIB patients. The AUCs of AIMS65 risk scoring system for assessing the rates of rebleeding and mortality in AVUGIB were 0.717 (95%CI: 0.568-0.866, $P < 0.05$) and 0.857 (95%CI: 0.747-0.967, $P < 0.05$), respectively. The AUCs of AIMS65 risk scoring system for assessing the rates of rebleeding and mortality in ANVUGIB were 0.768 (95%CI: 0.652-0.884, $P < 0.05$) and 0.857 (95%CI: 0.733-0.981, $P < 0.05$), respectively.

CONCLUSION

AIMS65 risk scoring system can be used to

■背景资料
急性上消化道出血是临床工作中常见的危重疾病之一, 对其做出迅速、准确的评价, 可以指导下一步治疗, 为挽救患者提供宝贵的时间.

■同行评议者
沈卫东, 副主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科

研发前沿
AIMS65评分系统作为一种新型的评分系统, 在临床中应用的经验尚少, 有待进一步验证其临床价值, 以及与其他评分系统的比较.

predict the risk and assess the prognosis of AUGIB, including both ANVUGIB and AVUGIB.

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

Key Words: AIMS65 risk scoring system; Acute variceal upper gastrointestinal bleeding; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Prognosis

Wang XY, Chen XY. Significance of AIMS65 risk scoring system in evaluating prognosis of acute upper gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4013-4018 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4013.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4013

摘要

目的

探讨AIMS65评分系统对急性静脉曲张性上消化道出血(acute variceal upper gastrointestinal bleeding, AVUGIB)及急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)复发率及死亡率的评估价值.

方法

记录郑州大学第一附属医院2013-10/2016-07收治的339例符合研究标准及资料完整的患者的临床资料, 出院后随访30 d, 并将死亡或出院后30 d的疾病转归作为临床研究终点. 计算不同患者的AIMS65分值, 并计算复发率及死亡率, 采用受试者工作特征曲线和曲线下面积(area under curve, AUC)分别预测患者复发率及死亡率的准确度.

结果

随着AIMS65分值的增加, 急性上消化道出血的复发率及死亡率相应升高(P<0.05). AIMS65评分系统评估AVUGIB复发率和死亡率的AUC分别为0.717(95%CI: 0.568-0.866, P<0.05), 0.857(95%CI: 0.747-0.967, P<0.05), 而ANVUGIB则为0.768(95%CI: 0.652-0.884, P<0.05), 0.857(95%CI: 0.733-0.981, P<0.05).

结论

AIMS65评分系统不仅可以用于ANVUGIB, 也可以用于AVUGIB.

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

关键词: AIMS65评分系统; 急性静脉曲张性上消化道出血; 急性非静脉曲张性上消化道出血; 预后

相关报道
既往研究比较AIMS65和Rockall两种评分系统对AUGIB患者死亡和复发的预测能力. 也有报道比较Rockall评分系统与Blatchford评分系统对上消化道出血复发率及死亡率的评估.

核心提要: AIMS65评分系统作为一种新型的评分评分系统, 其不仅可以应用于急性非静脉曲张性出血, 也可应用于急性静脉曲张性出血, 但其对非静脉曲张出血的应用价值更大.

王喜莹, 陈香宇. AIMS65评分系统对急性上消化道出血预后的评估价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4013-4018 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4013.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4013

0 引言

急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)系指屈氏韧带以上的消化道, 包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血. 根据出血的病因简单地分为静脉曲张性出血(acute variceal upper gastrointestinal bleeding, AVUGIB)和非静脉曲张性出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB). 成年人急性上消化道出血每年发病率为100/10万-180/10万[1], 上消化道出血患者多以呕血、黑便为主要临床表现, 也有以头晕、乏力、晕厥等不典型症状就诊, 如不及时诊治, 有可能危及生命. 因此, 对上消化道出血患者必须做出正确、迅速、规范的诊断和治疗.

在2015年我国《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》中强调了预后评估系统对风险及预后评估的重要价值[2,3], 目前这类评分系统在临床工作中应用比较广泛的有Rockall评分系统和Blatchford评分系统, Rockall评分系统常用于评估患者病死率, 但其需要依靠内镜检查, 所以限制了其广泛应用[4]. 一些学者提出来临床Rockall评分系统, 该评分系统仅需计算一些常用指标, 而不需要依靠内镜检查, 现在临床工作被广泛应用[5]. 另外, Blatchford评分系统常应用于消化内镜检查前预判断何种患者需要接受输血、内镜检查或手术等后续干预措施. 既往研究[6]表明, Blatchford评分系统在预测上消化道患者病死率方面与Rockall评分系统准确度相当, 但其在预测输血率、手术率等方面则优于Rockall评分系统. 而在我国《2015版急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识》中对于急性上消化道出血则提出了Rockall评分系统、Blatchford

表 1 患者概况

参数	均数	标准差
年龄(岁)	53.56	15.93
白蛋白(g/dL)	31.18	6.63
INR	1.21	0.58

INR: 国际标准化比值

评分系统和Child-Pugh分级可用于预后的评价. 而在2011年由美国187所医院住院患者胃镜前检查的数据所总结出来的AIMS65评分系统[7], 相对简单并且减少了主观因素的参与, 在一些文献中提出可将其应用于消化道出血的预测中[8,9], 但在指南均仅将该评分系统应用于急性非静脉曲张性上消化道出血, 而在急性静脉曲张性上消化道出血中研究较少, 其临床有效性尚待更多的研究证明[10]. 因此本研究旨在研究AIMS65评分系统是否可应用于急性静脉曲张性上消化道出血及预测价值, 以指导临床工作.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究选取2013-10/2016-07因急性上消化道出血来郑州大学第一附属医院就诊的患者共339例, 其中ANVUGIB患者187例, 男性107例, 女性80例, 病因为: 急性糜烂出血性胃炎79例, 胃溃疡40例, 胃癌12例, 十二指肠溃疡17例, NSAIDs相关性上消化道出血39例; AVUGIB患者152例, 男性108例, 女性44例, P = 0.294, 年龄及性别差异无统计学意义. 入院时患者表现为呕血和/或黑便症状, 伴或不伴头晕、心悸、面色苍白、心率增快、血压降低等周围循环衰竭症状. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有患者者均签署知情同意书. 纳入标准: 所有患者入院时以黑便和/或呕血为主要临床表现, 伴或不伴头晕、心悸、面色苍白、心率增快、血压降低等周围循环衰竭症状. 入院后每例患者均需行胃镜检查, 根据胃镜、血常规及粪便常规检查确诊为AUGIB的患者; 排除标准: (1)存在上消化道以外部位的出血, 如呼吸道出血、鼻出血等; (2)由于血液病或其他全身性疾病导致的出血; (3)服用使大便变黑的食物, 影响判断; (4)依从性差, 不能配合治疗或提前出院者.

1.2 方法

1.2.1 收集资料: 对每1例患者入院后的详细资料如临床表现、生命体征(呼吸、脉搏、血压), 实验室检查结果进行归纳、整理, 重点包括血浆白蛋白、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、收缩压、神志改变以及年龄等. AIMS65评分系统: 血浆白蛋白<30 g/dL、INR>1.5、收缩压<90 mmHg、神志改变以及年龄≥65岁者各积1分(表1).

1.2.2 研究方法: 根据胃镜检查分为静脉曲张性组和非静脉曲张性组, 分别计算两组患者的AIMS65分值, 比较两组患者的复发率和死亡率; 绘制受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under curve, AUC), 计算患者复发及死亡的准确度, 当AUC>0.7时, 该评分系统的准确度良好; AUC越接近于1, 该评分系统的参考价值越大.

1.2.3 诊断指标: 复发的诊断指标: (1)再次出现呕血和黑便; (2)血常规检查提示红细胞计数、血红蛋白持续减少, 而网织细胞持续增多; (3)收缩压下降20 mmHg以上或心率增加20次以上; (4)血尿素氮持续升高. 死亡的诊断标准: 脑死亡.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分别计算两种情况下复发率及死亡率, 并采用受试者工作特征AUC及其95%CI比较两种不同原因所致的急性上消化道出血的准确度, 组间率的比较采用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 复发率及死亡率比较 不论急性静脉曲张性上消化道出血或急性非静脉曲张性上消化道出血, 随着AIMS65分值的增加, 其复发率逐渐增加, 其死亡率亦逐渐增加, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.2 AISM65评分系统预测两组的复发和死亡的准确性 AIMS65评分系统对AVUGIB组患者的复发及死亡进行预测, AUC分别为0.717和0.857, 差异有统计学意义(P<0.05). 而对ANVUGIB组预测的AUC分别为0.768和0.857, 差异有统计学意义(P<0.05), 可见其对于死亡的预测价值较高, 相对于静脉曲张性出血, 其对非静脉曲张性出血复发的预测价值更高(P<0.05)(图1, 表3).

2.3 AIM评分与预后的关系 急性上消化道出

创新盘点
本研究提出AIMS65评分系统可以用于急性上消化道出血预后的判断, 其对非静脉曲张应用的价值更大.

应用要点
AIMS65评分系统可以应用于对急性上消化道出血预后的判断, 此评分系统所计算的项目较少, 容易获得, 可以对下一步治疗提供帮助.

表 2 两组复发率及死亡率的比较 *n*(%)

分组	复发率	死亡率	*P*值
静脉曲张组(分)			0.00
0	2(0.033)	1(0.017)	
1	3(0.088)	0(0)	
2	4(0.111)	4(0.111)	
3	4(0.19)	8(0.381)	
非静脉曲张组(分)			0.00
0	0(0)	1(1)	
1	4(0.049)	1(0.012)	
2	6(0.092)	2(0.031)	
3	9(0.321)	3(0.107)	

表 3 两组AUC分析比较

预后	静脉曲张组			非静脉曲张组		
	AUC(95%CI)	标准误	*P*值	AUC(95%CI)	标准误	*P*值
复发	0.717(0.568-0.866)	0.076	0.010	0.768(0.652-0.884)	0.059	0.000
死亡	0.857(0.747-0.967)	0.056	0.000	0.857(0.733-0.981)	0.063	0.000

AUC: 曲线下面积.

表 4 两组AIMS65分值与预后的比较

预后	静脉曲张组			非静脉曲张组		
	平均分数	*n*	标准差	平均分数	*n*	标准差
未出血	0.91	125	0.984	0.61	151	0.702
复发	1.77	13	1.092	1.57	23	0.992
死亡	2.57	14	0.938	2.31	13	1.109
总计	1.14	152	1.110	0.84	187	0.923

血患者, 随着AIMS65分值的增加, 其预后越差(P<0.05)(表4).

3 讨论

急性上消化道出血是临床上常见并且预后凶险的疾病之一, 对其迅速的做出早期正确的判断, 并对不同的患者采用针对性更强的治疗措施, 如早期给予输血、手术止血、转入ICU等特殊治疗, 避免医疗资源的浪费, 并为挽救患者的生命及改善预后提供宝贵的时间[11]. 此前临床上存在一些对急性上消化道出血的评价系统, 他们有着各种的临床价值, 但是大多数评价系统需要依靠胃镜检查且计算复杂. 而我国大多数基层地区, 胃镜检查不十分普遍, 而且一些危重患者尚无法行胃镜检查, 因此就限制了这些评价系统的临床应用. 但是如何早期确定患者疾病的危险程度, 成为临床医师关注的重要问题[12]. 作为一种新型的评价AUGIB危险程度及预后的评分系统, AIMS65评分系统的优势非常明显, 与临床常用的 Rockall评分和Blatchford评分系统相比, AIMS65评分系统不需要依靠胃镜检查, 仅通过临床观察和一些常用的生化指标(血浆白蛋白、INR、收缩压、神志改变以及年龄)就能够进行危险分级, 这种方式适合于大多数人群, 特别是对那些不能进行内镜窥探或不愿接受内镜窥探而无法进行Rockall分级的患者[13-15]. 又因为AIMS65评分系统需要观察和检测的项目较少, 可以更少能缩短抢救时间, 使在更短的时间内评估出患者的危险程度, 其对疾病的治疗和预后都是

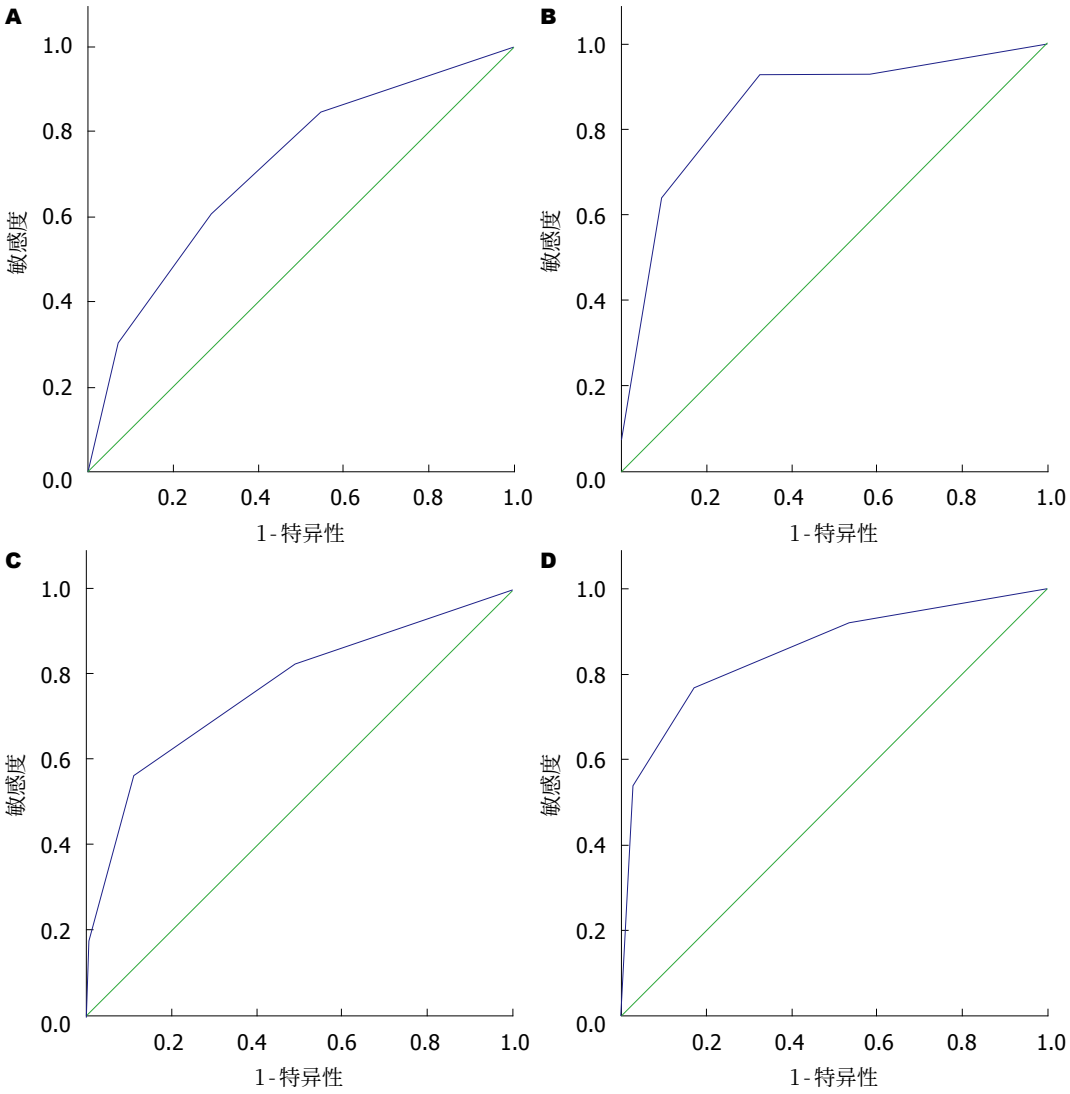


图 1　复发与死亡的ROC曲线. A, B: 静脉曲张组(A: 复发; B: 死亡); C, D: 非静脉曲张组(C: 复发; D: 死亡).

至关重要的, 从这一层面来讲, AIMS65更能够体现出其在临床方面的应用价值.

复发率是影响AUGIB预后的主要危险因素之一, 本研究应用AIMS65评分系统预测AUGIB患者的复发率, 结果显示: 静脉曲张组AUC(95%CI): 0.717(0.568-0.866), 而非静脉曲张组AUC(95%CI): 0.768(0.652-0.884)>0.7, 说明该评分系统对于预测复发率有一定的价值. 而以往研究表明, 在临床上常用的Rockall评分系统及Blatchford评分系统, 评估复发率为AUC分别为0.682(0.601-0.764), 0.734(0.656-0.811)[14], 综合以往研究显示在预测复发率上Blatchford评分系统与AIMS65评分系统价值相当, 均优于Rockall评分系统. 而在预测死亡率方面, 本研究表明AIMS65评分系统对于非静脉曲张组的AUC(95%CI): 0.857(0.733-0.981), 而对于静脉曲张组的0.857(0.747-0.967), 其预测的准确度基本相同. 而Rockall评分系统及Blatchford评分系统评估死亡率的AUC(95%CI)分别为0.815(0.716-0.914)和0.731(0.607-0.855)[14], 可见AIMS65评分系统对于死亡率的预测价值高于以往的评分系统, 接近极限值1, 说明AIMS65评分体系能够对死亡接近完全预测, 证明了该评分体系的价值. 此外, 本次研究还对未出血、复发及死亡患者的AIMS65的分值进行比较, 结果表明死亡患者的分值明显高于未出血患者, 复发患者的评分也明显高于未出血患者, 证明了该评分体系在预测再出血率和死亡率方面的稳定性. 国外有研究报道称, AIMS65评分系统在预测患者复发方面有很高的价值, 这与本次研究结果基本相符. 也有报道通过比较AIMS65和Rockall两种评分系统对AUGIB患者死亡和再出血的预测能力, 结果表

名词解释

急性上消化道出血(AUGIB): 指屈氏韧带以上的消化道, 包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血. 根据出血的病因简单地分为静脉曲张性出血(acute variceal upper gastrointestinal bleeding, AVUGIB)和非静脉曲张性出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB).

同行评价
本文探讨了AIMS65评分系统对AVUGIB和ANVUGIB复发率和死亡率的评估价值, 对于指导临床判断急性上消化道再出血及对病情评估有一定价值.

明这两种体系预测能力相当[15], 与本研究结果不符, 可能与本研究样本量较少有关. 本次研究对这3种评分体系的预测能力进行比较, 发现在预测死亡率方面AIMS65评分系统的准确性较高. 对于两种不同原因引起的消化道出血, AIMS65在对非静脉曲张性上消化道出血的预测价值高于静脉曲张性上消化道出血, 尤其表现在其对于复发率的预测方面上, 并且随着AIMS65分值的增加, 其预后是越来越差的.

总之, AIMS65评分系统不仅可以应用于非静脉曲张性上消化道出血, 也可以应用于静脉曲张性上消化道出血, 其对复发及死亡方面准确度良好, 而且该评分系统简单、实用, 在临床应用方面, 价值很高, 是一种有效地对AUGIB患者进行危险度分级的工具, 临床应用前景较好[16-18]. 本研究着重研究了该评分系对两种不同原因引起的消化道出血在复发及死亡方面的评估评价, 但在住院天数、是否需手术治疗、转至IUC治疗、输血率等方面仍需要进一步研究.

4 参考文献

1 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识. 中国急救医学 2015; 35: 865-873
2 中华内科杂志编委会, 中华医学杂志编委会, 中华消化杂志, 中华消化内镜杂志编委会, 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2015年, 南昌). 中华消化杂志 2015; 35: 793-798
3 许勤, 胡乃中, 刘衡, 崔小玲, 许建明. 急性非静脉曲张上消化道出血风险评估的临床研究. 中华消化杂志 2010; 30: 828-831
4 Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN, Armstrong D, Gregor JC, Fedorak RN. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7779-7785 [PMID: 17203520 DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7779]
5 邵颖, 魏晟, 谭漫红, 王俊雄, 李鹏, 张澍田. 完整Rockall和临床Rockall危险评分对老年急性非静脉曲张性上消化道出血评估价值. 临床内科杂志 2014; 31: 737-740
6 Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, Ashley D, Mowat C, Cahill A, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Hare N, Groome M, Benson G, Murray W. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 470-475 [PMID: 21707681 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04747.x]
7 Hyett BH, Abougergi MS, Charpentier JP, Kumar NL, Brozovic S, Claggett BL, Travis AC, Saltzman JR. The AIMS65 score compared with the Glasgow-Blatchford score in predicting outcomes in upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 551-557 [PMID: 23357496 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.022]
8 缪青, 陈世耀. 急性消化道大出血的快速诊断和处理对策. 中华医学杂志 2015; 95: 1553-1554
9 Gaduputi V, Abdulsamad M, Tariq H, Rafeeq A, Abbas N, Kumbum K, Chilimuri S. Prognostic Value of AIMS65 Score in Cirrhotic Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 787256 [PMID: 25587269 DOI: 10.1155/2014/787256]
10 Masaoka T, Suzuki H. Does the AIMS65, a new risk score for upper gastrointestinal bleeding, work in Japan? *Dig Endosc* 2014; 26: 331-332 [PMID: 24754239 DOI: 10.1111/den.12224]
11 Simon TG, Travis AC, Saltzman JR. Initial Assessment and Resuscitation in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 429-442 [PMID: 26142029 DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.006]
12 Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
13 Yaka E, Yılmaz S, Doğan NÖ, Pekdemir M. Comparison of the Glasgow-Blatchford and AIMS65 scoring systems for risk stratification in upper gastrointestinal bleeding in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 22-30 [PMID: 25556538 DOI: 10.1111/acem.12554]
14 Chandra S. AIMS65 score predicts short-term mortality but not the need for intervention in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 381-382 [PMID: 23867377 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.034]
15 钱洁, 陈怡, 仲敏, 吕利雄, 朱长清. Rockall与Blatchford评分系统评估急性上消化道出血的比较研究. 胃肠病学 2011; 16: 644-648
16 Thandassery RB, Sharma M, John AK, Al-Ejji KM, Wani H, Sultan K, Al-Mohannadi M, Yakoob R, Derbala M, Al-Dweik N, Butt MT, Al-Kaabi SR. Clinical Application of AIMS65 Scores to Predict Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Clin Endosc* 2015; 48: 380-384 [PMID: 26473120 DOI: 10.5946/ce.2015.48.5.380]
17 Jung SH, Oh JH, Lee HY, Jeong JW, Go SE, You CR, Jeon EJ, Choi SW. Is the AIMS65 score useful in predicting outcomes in peptic ulcer bleeding? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1846-1851 [PMID: 24587662 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1846]
18 Boyapati R, Majumdar A, Robertson M. AIMS65: a promising upper gastrointestinal bleeding risk score but further validation required. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14515-14516 [PMID: 25339841 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14515]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.4019

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 4019-4023
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎性细胞因子变化

田海贞, 喻德林

田海贞, 杭州市余杭区妇幼保健院儿科 浙江省杭州市 311100

喻德林, 黄石市中心医院消化内科 湖北省黄石市 435000

田海贞, 主治医师, 主要从事儿科方面工作.

作者贡献分布: 本文主要由田海贞完成; 研究过程由田海贞与喻德林完成; 试剂提供与数据分析由田海贞与喻德林完成; 本文写作由田海贞完成.

通讯作者: 田海贞, 主治医师, 311100, 浙江省杭州市余杭区人民大道359号, 杭州市余杭区妇幼保健院儿科.
tianhaizhen3111@sina.com
电话: 0571-86224052

收稿日期: 2016-06-30
修回日期: 2016-08-10
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-08

Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral Bifidobacterium quadruple chip

Hai-Zhen Tian, De-Lin Yu

Hai-Zhen Tian, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

De-Lin Yu, Department of Internal Medicine, Huangshi Central Hospital, Huangshi 435000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hai-Zhen Tian, Attending Physician, Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Care Hospital of Yuhang District, 359 People's Avenue, Yuhang District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. tianhaizhen3111@sina.com

Received: 2016-06-30
Revised: 2016-08-10
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-08

Abstract

AIM

To explore the clinical effects of oral viable Bifidobacterium quadruple chip in children with persistent and chronic diarrhea, in order to provide a reference for future clinical treatment of this disease.

METHODS

One hundred and twenty children with persistent and chronic diarrhea treated from June 2013 to June 2015 were randomly divided into either an observation group or a conventional treatment group. The conventional group received conventional treatment, while the observation group received oral viable Bifidobacterium quadruple chip on the basis of conventional treatment. Clinical effectiveness, time to diarrhea disappearance, hospitalization time, and inflammatory cytokines were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the conventional treatment group (93.3% *vs* 73.3%, $P < 0.05$). The times to fever remission, vomiting disappearance, abdominal pain relief, diarrhea disappearance, and hospital stay were significantly lower in the

背景资料
迁延性与慢性腹泻是小儿中比较常见的疾病之一, 对小儿的生长发育具有重要的影响. 临床中对于小儿迁延性与慢性腹泻的治疗多以抗生素进行处理, 但是长期应用会起到恶性循环的作用, 因此, 加强对迁延性与慢性腹泻的治疗在临床中具有重要的意义.

同行评议者
王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

研发前沿
小儿迁延性与慢性腹泻的治疗一直以来是临床医师们关注的重点, 而采取肠道微生态环境是治疗该病的关键. 双歧杆菌四联活菌片是临床中一种治疗腹泻的有效药物, 本次研究重点分析其临床作用.

observation group than in the conventional treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-4 and interferon-γ significantly improved compared with those before treatment in both groups, and the improvement was statistically better in the observation group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Oral administration of viable Bifidobacterium quadruple chip in children with persistent and chronic diarrhea can significantly improve clinical effectiveness, reduce the levels of inflammatory cytokines, and shorten the length of hospital stay.

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

Key Words: Persistent diarrhea; Chronic diarrhea; Bifidobacterium quadruple chip

Tian HZ, Yu DL. Changes in inflammatory cytokines in children with persistent and chronic diarrhea treated with oral Bifidobacterium quadruple chip. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4019-4023 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4019.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4019

摘要
目的
探讨双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性腹泻与慢性腹泻治疗中的应用效果, 为以后临床治疗该病提供参考依据.

方法
收集医院2013-06/2015-06小儿迁延性与慢性腹泻患儿, 共计120例. 按照随机数字表法分观察组与常规组, 常规组应用内科常规方法治疗, 观察组在常规治疗基础上应用双歧杆菌四联活菌片, 对两组临床治疗有效率、止泻时间和住院时间以及炎性细胞因子变化进行对比观察.

结果
观察组治疗总有效率明显高于常规组(93.3% *vs* 73.3%), 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组患儿退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显的低于常规组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后两组白介素4、干扰素-γ均较治疗前明显改善, 观察组优于常规组, 组间差异有统计学意义($P<0.05$). 治疗后观察组与常规组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比较差异有统计学意义($P<0.05$).

结论
小儿迁延性与慢性腹泻患儿应用双歧杆菌四联活菌片治疗效果明显, 提高患者的临床治疗有效率. 同时, 双歧杆菌四联活菌片在减轻炎性细胞因子作用与缩短患者的住院时间方面具有明显的优势.

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

关键词: 迁延性腹泻; 慢性腹泻; 双歧杆菌四联活菌片

核心提要: 双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性与慢性腹泻患者治疗中有较好的应用效果, 可以改善患者肠道内环境, 提高机体的免疫力. 同时, 双歧杆菌四联活菌片在缩短患者临床症状持续时间方面有明显的作用.

田海贞, 喻德林. 口服消旋卡多曲与双歧杆菌在小儿腹泻中对炎性细胞因子变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4019-4023 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4019.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4019

0 引言
小儿迁延性与慢性腹泻在临床中比较常见, 对患儿的生活质量与学习造成极大的影响. 长期疾病的影响, 很容易引起患儿的身体抵抗力降低, 出现呼吸道的反复感染和营养不良, 从而导致生长发育受阻[1]. 临床中对于腹泻的治疗多以对症处理, 但是对于迁延性与慢性腹泻临床中尚无统一的治疗标准, 治疗重点在于提高患者临床整体疗效, 并改善生活质量[2]. 因此, 临床研究中对双歧杆菌四联活菌片在迁延性与慢性腹泻患儿治疗中的应用效果进行分析, 旨在提高小儿迁延性与慢性腹泻的临床治疗效果, 分析如下.

1 材料和方法
1.1 材料 收集2013-06/2015-06在杭州市余杭区妇幼保健院治疗的迁延性与慢性腹泻患儿, 共计120例. 且均符合诸福棠主编《实用儿科学》中关于迁延性腹泻与慢性腹泻的诊断标准[3], 年龄均在6岁以下, 且病程时间在2 wk以

表 1　观察组与常规组患者治疗总有效率对比 (n = 60)

分组	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
观察组	32	16	8	4	56(93.3)
常规组	20	14	10	16	44(73.3)
χ^2值					6.238
P值					<0.05

表 2　观察组与常规组患儿临床症状恢复时间与住院时间对比 (n = 60, mean ± SD, d)

分组	退热时间	呕吐恢复时间	腹痛缓解时间	止泻时间	住院时间
观察组	1.4±0.3	2.3±0.4	1.0±0.3	3.5±0.8	7.5±0.5
常规组	2.5±0.4	4.9±1.1	2.6±0.5	4.6±0.9	11.5±1.5
t值	3.507	4.128	3.361	4.725	6.034
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

上. 排除伴有心肝肾肺等系统疾病和出现严重脱水以及全身中毒症状患儿. 将其按照随机数字表法分为观察与常规两组, 各60例. 观察组男性36例, 女性24例, 患儿年龄1-6岁, 平均3.6岁±0.4岁. 病程时间2-25 wk, 平均10.2 wk±1.2 wk. 病情程度: 轻度15例, 中度33例, 重度12例. 常规组男性37例, 女性23例, 患儿年龄1-6岁, 平均3.5岁±0.5岁. 病程时间3-27 wk, 平均10.9 wk±1.0 wk. 病情程度: 轻度16例, 中度34例, 重度10例. 性别、年龄和病情程度以及病程时间方面两组比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 消旋卡多曲(生产批号: 20100812, 生产单位: 江苏正大丰海制药有限公司); 双歧杆菌四联活菌片(生产批号: 20060302, 生产单位: 杭州龙达新科生物制药有限公司).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患儿均给予常规治疗, 包括合理的饮食、纠正患者水电解质紊乱情况, 静脉营养支持治疗. 同时, 给予口服消旋卡多曲, 剂量为1.5 mg/kg, 3次/d. 观察组在此基础上给予双歧杆菌四联活菌片治疗, 1岁以下患儿剂量为0.25 g, 1-3岁患儿剂量为0.5 g, 3-6岁患儿剂量为1.0 g, 3次/d. 两组患者均连续治疗10 d, 观察其治疗效果.

1.2.2 观察指标: (1)治疗总有效率: 依据《中国腹泻病诊断治疗方案》中的疗效标准进行评估[4], 分为4个等级. 痊愈: 临床症状与体征均完全消失, 连续3次大便的细菌学检查显示为阴性; 显效: 治疗后临床临床症状与体征均消失, 腹泻次数在4次以下; 好转: 患儿临床症状与体征明显地告诉, 大便次数减少, 但是在4次以上; 无效: 治疗后临床症状与体征无任何的改善, 甚至出现恶化. 临床治疗中痊愈率、显效率和好转率之和为总有效率; (2)临床症状恢复时间, 包括退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间; (3)住院时间; (4)治疗前后炎性细胞因子变化, 包括白介素4(interleukin-4, IL-4)、干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)两项指标; (5)治疗前后免疫功能指标变化, 包括$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$.

统计学处理 应用SPSS17.0软件对数据处理, 计量数据mean±SD表示, t检验, 计数资料(%)表示, χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗总有效率比较 经过两组总有效率对比分析, 观察组治疗总有效率93.3%, 常规组治疗总有效率73.3%, 观察组明显高于常规组, 组间差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 临床症状恢复时间与住院时间观察 通过两组症状恢复时间与住院时间的数据对比分析, 观察组患儿退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显的低于常规组, 组间差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 治疗前后炎性细胞因子变化 治疗前两组患儿IL-4、IFN-γ比较无统计学意义(P>0.05); 治疗后两组IL-4、IFN-γ均较治疗前明显改善, 观察组优于常规组, 组间差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

相关报道
小儿迁延性与慢性腹泻的治疗在临床中已经有较多的报道, 多数认为改善患者肠胃环境, 对提高临床治疗效果具有重要的作用. 本次研究也重点阐述双歧杆菌四联活菌片在改善小儿迁延性与慢性腹泻患者临床症状方面的作用, 并提高临床治疗效果.

创新盘点
本次研究重点对双歧杆菌四联活菌片在小儿迁延性与慢性腹泻治疗中的应用效果进行探讨, 且从其作用机制方面进行深入分析, 了解到双歧杆菌四联活菌片在改善患儿临床症状与体征方面有显著的优越性.

表 3 观察组与常规组患者治疗前后炎性细胞因子指标变化 (n = 60, mean ± SD, pg/mL)

分组	时间	IL-4	IFN-γ
观察组	治疗前	253.5±32.6	22.4±7.4
	治疗后	94.8±11.6	51.6±9.5
常规组	治疗前	261.7±33.5	21.6±8.0
	治疗后	115.6±12.5	40.5±9.3

IL-4: 白介素; IFN-γ: 干扰素-γ.

表 4 两组患儿治疗前后免疫功能变化 (n = 60, mean ± SD)

分组	时间	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	41.5±4.8	35.4±4.2	1.2±0.3
	治疗后	47.8±5.1[a]	33.2±3.6	1.5±0.3[a]
常规组	治疗前	40.4±4.7	35.1±4.4	1.2±0.3
	治疗后	42.1±4.9[ac]	33.1±3.5	1.2±0.2[ac]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [c]P<0.05 *vs* 观察组.

2.4 治疗前后免疫功能变化 治疗前两组患儿$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后观察组与常规组$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$比较差异有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

迁延性与慢性腹泻在儿科属于常见疾病之一, 很容易造成小儿营养不良, 影响其生长发育. 研究[5,6]显示, 迁延性与慢性腹泻患儿的年龄相当比较小, 其免疫功能并不健全, 很容易导致肠道菌群的失调, 加之受到各种外界因素的影响, 很容易引起肠道微生态的紊乱. 同时, 腹泻患儿其肠道微生态的紊乱, 加重病原菌的侵袭与定植, 从而形成恶性循环[7], 对其生活质量具有重要的影响. 因此, 临床中加强对迁延性与慢性腹泻患儿的治疗在临床中具有重要的作用. 临床中对于迁延性与慢性腹泻的治疗常常给予微生态调节剂治疗, 目的是减轻应激性反应而降低肠道细菌的滋生, 最终改善患者临床症状与体征, 提高其身体的免疫力[8].

应用要点
本文在临床中具有较好的应用价值, 尤其对以后小儿迁延性与慢性腹泻的治疗有较好的指导作用. 同时, 临床中应用双歧杆菌四联活菌片在小儿患者中的应用也有较好的指导作用.

双歧杆菌四联活菌片是临床中治疗腹泻的常见药物, 主要是由粪肠球菌、双歧杆菌、蜡样芽胞杆菌以及嗜酸乳杆菌所组成, 对调节患者肠道微生态平衡有着显著的作用, 并纠正肠道紊乱的菌群, 对肠道有较好的保护作用[9,10]. 研究[11,12]显示, 双歧杆菌四联活菌片可以有效促进肠道的正常吸收与蠕动, 在人体内发酵为乙酸与乳酸, 大大地促进肠道菌群的平衡. 通过此次的临床研究分析显示, 临床中对于迁延性与慢性腹泻患儿在常规治疗基础上应用双歧杆菌四联活菌片治疗具有较好的临床疗效, 且极大地提高患者治疗总有效率. 数据显示, 观察组治疗总有效率达到了93.3%, 明显的高于常规组的73.3%, 差异有统计学意义. 另外, 研究还显示, 双歧杆菌四联活菌片可以更好的改善患者肠道内环境, 并减轻炎性因子的作用. IL-4是临床中比较常见的促炎性细胞因子, 尤其在迁延性与慢性腹泻患儿中呈现高表达, 而IFN-γ属于一种比较有效的抗病毒生物活性物质, 对机体有较好的免疫调节作用, 而在迁延性与慢性腹泻患儿中呈现低表达. 双歧杆菌四联活菌片的应用可以极大地提高患者的机体免疫能力, 从而促使IL-4与IFN-γ表达情况得到改善, 有效的提高临床疗效[13]. 同时, 这种药物在治疗过程中可以缩短患者临床症状与体征的消失时间. 主要是由于双歧杆菌四联活菌片可以有效地和肠黏膜上皮细胞特异性的结合, 极大的避免有害病原菌的侵袭. 同时, 双歧杆菌四联活菌片可以抑制多种病原菌繁殖, 最终提高临床治疗整体效果[14,15]. 临床数据还显示, 双歧杆菌四联活菌片治疗后患儿的退热时间、呕吐恢复时间、腹痛缓解时间、止泻时间、住院时间均明显缩短. 主要是由于双歧杆菌四联活菌片可以改善肠道内环境, 极大的促

进有益菌的快速生长, 从而极大的改善腹泻的临床症状与体征, 最终缩短了住院时间.

总之, 小儿迁延性与慢性腹泻患儿应用双歧杆菌四联活菌片治疗可以减轻炎性细胞因子作用, 并缩短住院时间, 提高临床疗效, 临床应用价值高, 值得应用与推广.

4 参考文献

1 吴立新, 张声生. 双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效及血清中IL-6、IL-17表达影响研究. 重庆医学 2013; 42: 1703-1705
2 王新文, 刘存英. 苍苓止泻口服液联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿非感染性腹泻. 吉林中医药 2015; 35: 910-913
3 卢光全, 李儒贵. 双歧杆菌四联活菌片预防小儿抗生素相关性腹泻疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 692-695
4 康清. 双歧杆菌四联活菌片联合用药对小儿非感染性腹泻的疗效观察. 吉林医学 2015; 36: 1084-1085
5 刘存英, 郎永军, 王新文, 汪春兰, 霍艳花, 杨志梅, 张志平. 双歧杆菌四联活菌片联合甘草锌颗粒佐治小儿秋季腹泻临床研究. 中国妇幼保健 2014; 29: 2812-2813
6 周新伟, 夏建新. 思连康治疗小儿迁延性与慢性腹泻疗效观察. 中华全科医学 2013; 11: 741-742
7 王丽花. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿急性腹泻疗效观察. 中国基层医药 2012; 19: 405-406
8 吴立强, 陈建平, 何念海. 布拉酵母菌与双歧杆菌四联活菌治疗小儿轮状病毒性胃肠炎疗效比较. 重庆医学 2015; 44: 4349-4351, 4354
9 李国伟, 张贵锋. 独脚金联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿消化不良. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2256-2258
10 Scoville SD, Mundy-Bosse BL, Zhang MH, Chen L, Zhang X, Keller KA, Hughes T, Chen L, Cheng S, Bergin SM, Mao HC, McClory S, Yu J, Carson WE, Caligiuri MA, Freud AG. A Progenitor Cell Expressing Transcription Factor RORγt Generates All Human Innate Lymphoid Cell Subsets. *Immunity* 2016; 44: 1140-1150 [PMID: 27178467 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.007]
11 贺一薇, 张先华, 杨曼琼, 张亮, 陈敏. 微生态制剂联合小儿康治疗儿童迁延性腹泻机制研究. 现代生物医学进展 2012; 12: 6710-6713
12 陈静. 微生态制剂联合锌制剂治疗小儿迁延性腹泻病后血清及结肠灌洗液相关指标的评价. 海南医学院学报 2015; 21: 1542-1544, 1547
13 张小明. 四联活菌联合思密达治疗小儿过敏性腹泻的观察. 吉林医学 2015; 36: 2078-2079, 2080
14 左晓峰. 蒙脱石散、双歧三联活菌散、丙种球蛋白三联治疗小儿迁延性慢性腹泻. 儿科药学杂志 2012; 18: 21-23
15 刘玉玲. 双歧杆菌活菌与蒙脱石散联合在小儿腹泻治疗中的近期疗效分析. 中国妇幼保健 2012; 27: 2060-2061

名词解释

迁延性腹泻: 病程在2 wk-2 mo, 慢性腹泻: 病程>2 mo, 国外把两者合一起统称迁延性腹泻;
细胞因子: 一组多肽类细胞调节物质的总称, 包括白细胞介素、干扰素、生长因子、细胞刺激因子、肿瘤坏死因子等.

同行评价

本文在临床中具有较高的应用价值, 目的明确, 观点鲜明, 且内容上具有较强的科学性与先进性, 值得应用推广.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i28.4024

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): 4024-4028
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习

袁晓艳, 黄颖秋

■背景资料
先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)是非常罕见的先天性疾病, 是幽门畸形中的一种.

袁晓艳, 黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

袁晓艳, 副主任医师, 主要从事胃肠动力疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文写作由袁晓艳完成; 黄颖秋提供胃镜资料并修改.

通讯作者: 袁晓艳, 副主任医师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院; 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. yuanxiaoyan1978@163.com
电话: 024-42215138

收稿日期: 2016-08-16
修回日期: 2016-08-22
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-08

Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang

Xiao-Yan Yuan, Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xiao-Yan Yuan, Associate Chief Physician, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. yuanxiaoyan1978@163.com

Received: 2016-08-16
Revised: 2016-08-22
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-08

■同行评议者
李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科; 刘纯杰, 研究员, 军事医学科学院生物工程研究所

Abstract

Congenital double pylorus (CDP) is an extremely rare congenital disease in which both the prosopyle and apopyle are intercommunicated with the gastric antrum and duodenal bulb. The pylorus of CDP is composed of normal mucous epithelium, the lamina propria, and the muscularis mucosae. However, a few CDP operations have proved the lack of the muscularis mucosae but the existence of heterotopic pancreas tissues in the pylorus of CDP. This article reports a case of CDP complicated with duodenal ulcer in a 67-year-old man. He presented with repeated epigastric pain for 8 years and melena for 6 years, with recurrence for 3 d. He was positive for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) antibody. Gastroendoscopy performed 8 years ago revealed double pylorus, bile reflux gastritis, and duodenal bulbar inflammation. Gastroendoscopy performed 6 years ago revealed double pylorus with a duodenal bulbar ulcer lesion, and pathological examination suggested chronic inflammation in the duodenal bulbar mucosa, accompanied with low grade gland dysplasia. A second gastroendoscopy performed 6 years ago also revealed double pylorus with a duodenal bulbar ulcer (A2 stage). Gastroendoscopy at our hospital revealed double pylorus and pyloric canal inflammation, and pathological examination suggested pyloric canal mucosal inflammation accompanied with erosion and mild intestinal metaplasia. He was then given proton pump inhibitor therapy combined with anti-*H. pylori* therapy, and his symptoms were obviously improved. This case suggests that gastroendoscopy is the most direct and accurate method for the diagnosis of CDP.

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

Key Words: Congenital double pylorus; Duodenal bulb ulcer; Double pylorus; Acquired double pylorus; Gastroendoscopy

Yuan XY, Huang YQ. Congenital double pylorus with duodenal ulcer: A case report and review of the literature. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(28): 4024-4028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4024.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4024

摘要

先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)是极其罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部. CDP的幽门由正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层组成, 少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织. 本文报道CDP合并十二指肠溃疡1例. 患者男, 67岁, 主诉: 反复上腹痛8年, 伴黑便6年, 再发3 d. 血幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体(+). 8年前胃镜: 双幽门(double pylorus, DP)、胆汁返流性胃炎、十二指肠球炎. 6年前第1次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定. 病理回报: 十二指肠球部黏膜慢性炎症, 伴腺体轻度异型增生. 6年前第2次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡(A2期). 本次住院胃镜: DP、幽门管炎. 病理回报: 幽门管黏膜炎症伴糜烂, 轻度肠化. 给予该患者PPI联合抗*H. pylori*治疗, 症状明显改善. 本病例提示: 胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法.

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

关键词: 先天性双幽门; 十二指肠溃疡; 双幽门; 后天性双幽门; 胃镜

核心提要: 双幽门(double pylorus, DP)分先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)和后天性双幽门两种. 而迄今国内外仅见几例CDP报道. 他的幽门管组成包括: 正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层. 少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织. 胃镜检查是最直接、最准确的诊断方法.

袁晓艳, 黄颖秋. 先天性双幽门伴十二指肠溃疡1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(28): 4024-4028 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i28/4024.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i28.4024

0 引言

先天性双幽门(congenital double pylorus, CDP)又称幽门重复畸形, 是非常罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部, 2处幽门之间为正常胃黏膜分隔, 可伴有食管及十二指肠重复畸形. 迄今国内外仅见几例CDP报道. 现报道本溪钢铁(集团)总医院1例CDP并十二指肠溃疡(duodenal bulb ulcer, DU), 以期对临床工作者有所借鉴.

1 病例报告

患者, 男, 67岁, 以“反复上腹痛8年, 伴黑便6年, 再发3 d”为主诉于2014-04入院. 8年前患者无明确诱因出现上腹部疼痛, 为胃区持续性疼痛, 伴恶心呕吐胃内容物, 口苦, 完善胃镜诊断“双幽门(double pylorus, DP)、胆汁返流性胃炎”, 抑酸治疗后缓解. 平素上腹痛反复发作, 症状时轻时重, 6年前因排黑便, 2次住院复查胃镜诊断“DP、十二指肠球部溃疡”, 抑酸对症治疗好转出院. 3 d前患者再发胃区疼痛, 自服气滞胃痛冲剂2 d, 无缓解入院. 病来无消瘦, 无黄疸, 无发热, 无咳嗽咳痰, 进食可, 尿量正常. 既往史: 否认消化性溃疡病史, 否认非甾体类抗炎药及激素等药物应用史, 否认传染病病史, 否认食物及药物过敏史.

入院查体: 双肺呼吸音粗, 闻及少许干鸣音, 心率89次/分, 律齐, 腹软, 剑下轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, 肠鸣音正常.

辅助检查: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)抗体(+), 余血尿便常规及生化离子未见明显异常. 8年前胃镜: DP、胆汁返流性胃炎十二指肠球炎. 6年前第1次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定, 取病理5块. 病理回报: 十二指肠球部黏膜慢性炎症, 伴腺体轻度异型增生. 6年前第2次胃镜: DP、十二指肠球部溃疡(A2期). 本次住院胃镜: DP、幽门管炎, 取病理2块. 病理回报: 幽门管黏膜炎症伴糜烂, 轻度肠化. 患者8年来4次胃镜检查如图1-4. 根据上述资料, 该患者诊断: CDP并DU. 予PPI联合抗*H. pylori*治疗, 患者症状缓解.

2 讨论

DP是罕见的消化道疾病, 是幽门畸形中的一种, 指一条连接带将一个幽门分隔成2个幽门, 分

研发前沿
目前关于CDP的形成有3种假说, 但任何一种假说都不足以解释他的发生机制, 该问题有待于进一步研究.

相关报道
1971年Christien等首次描述迄今, 国内外仅见几例CDP报道. 双幽门(double pylorus, DP)胃镜检出率约为0.001%-0.400%, 男女发病率约2∶1, 目前认为后天性双幽门约占其中90%, 由此可见CDP内镜检出率极低; 也有文献报道DP的胃镜检出率不足0.002%.

创新盘点
本文结合目前国内外相关文献及本病例特点报道1例极其罕见的CDP伴发十二指肠溃疡(duodenal bulb ulcer, DU)病例.

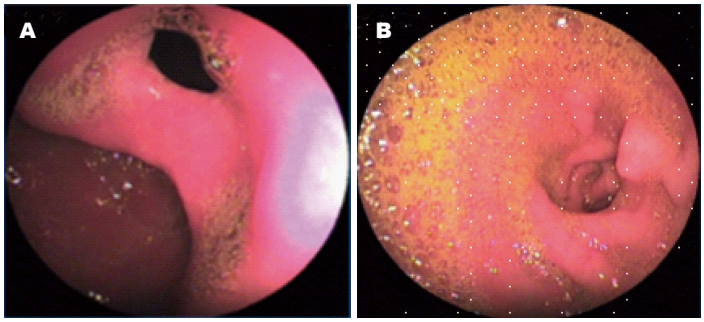


图 1　患者8年前胃镜(2006-02-22). A: 双幽门、胆汁返流性胃炎; B: 十二指肠球炎.

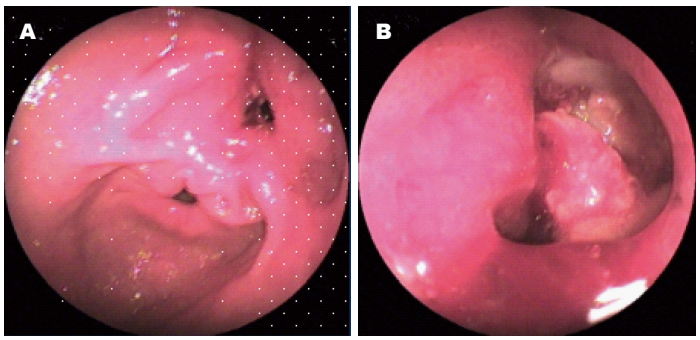


图 2　患者6年前第1次胃镜(2008-02-06). A: 双幽门; B: 十二指肠球部溃疡性病变, 性质待定(取病理5块).

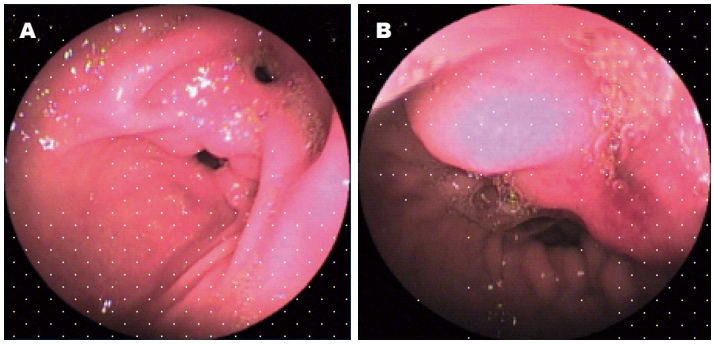


图 3　患者6年前第2次胃镜(2008-09-05). A: 双幽门; B: 十二指肠球部溃疡(A2期).

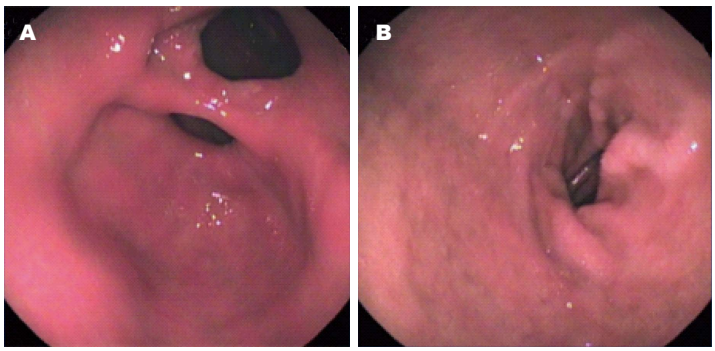


图 4　患者本次住院胃镜(2014-04-15). A: 双幽门、幽门管炎(取病理2块); B: 十二指肠球部.

应用要点
胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法, 上消化道造影也是一种较好的诊断方法. 大多数CDP患者无症状, 无需治疗; 少数有症状CDP患者予对症治疗, 必要时联合抗*H. pylori*治疗, 症状可明显缓解.

CDP和后天性双幽门(acquired double pylorus, ADP)两种. CDP[1]的幽门管组成包括: 正常的黏膜上皮、固有层和黏膜肌层. 少数CDP手术证实缺乏黏膜肌层但存在异位胰腺组织[2]. 1969

年Smith等[3]首次报道DP病例, 1971年Christien等[4]首次报道了CDP病例, 迄今国内外仅见几例CDP报道[5-10]. 据报道[11]DP胃镜检出率约为0.001%-0.400%, 男女发病率约2∶1, 目前认为ADP约占其中的90%[12], 由此可见CDP内镜检出率极低; 也有文献报道[13]DP的胃镜检出率不足0.002%.

目前关于CDP的形成有3种假说: (1)可能是幽门管腔在胚胎早期的再通失败[8]; (2)肠管形成初期, 原始肠管内腔上皮暂时性闭塞而发生空泡, 在充实性索状体中相互融合, 形成2次肠管腔. 2次肠管腔形成障碍时在幽门处形成分隔, 将1个幽门分成2个, 而成DP[12]; (3)在原始消化管管腔重建时, 部分腔隙未与主腔连通, 形成管状或球结构, 附于胃或十二指肠[14].

CDP与ADP的鉴别点在于形成不同. ADP多为消化性溃疡所致, 是胃窦部到十二指肠球部形成的瘘口, 以原发性胃窦溃疡破入十二指肠球部多见[15,16], 也曾有报道胃或十二指肠肿瘤引起的胃十二指肠瘘[17,18]. 所以ADP常同时伴溃疡或胃十二指肠瘘的其他征象, 而且ADP的瘘孔由平滑肌形成, 瘘口位置一般位于胃窦小弯侧.

目前认为小儿DP多为先天性发育畸形, 即CDP; 而成人DP除先天性因素外, 还有后天性胃十二指肠瘘导致ADP畸形.

CDP的临床特点: 大部分CDP患者无症状, 少数表现为上腹部不适感、消化道出血等症状. Wetscher等[6]报道了1例首发上消化道出血行胃镜检查发现CDP合并Dieulafoy的病例. 目前CDP和消化道症状间的关系仍不清楚: CDP伴发消化性溃疡, 或许可以解释为继发于DP状态下的幽门功能不良导致胃排空障碍; 另一种解释为消化道症状的存在引起患者重视, 进行了胃镜或上消化道造影检查, 发现了CDP. 无症状CDP未行胃镜或上消化道造影检查难以被发现. CDP的实验室检查通常是正常的, 但在消化道出血时会出现贫血和肠源性氮质血症, *H. pylori*检查可为阳性.

胃镜检查是诊断CDP最直接、最准确的诊断方法. 胃镜可以直接通过两个幽门口到达十二指肠球部, 并鉴别是CDP还是ADP, 一般ADP与消化性溃疡同时存在, 胃镜下可在两个幽门管间连接带钳取组织送检病理进一步验证CDP. 如果胃黏膜肿胀或被胃内容物覆盖, 胃镜有时会漏诊第2个幽门, 鉴于上消化道造影检查可以观察钡剂通过2个幽门的动态征象, 因此上消化道造影也是一种较好的诊断方法, 但应注意因钡剂易在幽门形成充盈缺损, 而将其中一个幽门误诊为胃息肉、十二指肠球部憩室、巨大黏膜皱襞, 甚至胃癌[19]. 大多数CDP无症状, 无需治疗; 少数有症状CDP患者予对症治疗, 必要时联合抗*H. pylori*治疗, 症状可明显缓解.

本例患者为极其罕见的CDP合并DU, 依据如下: (1)该患者既往无消化性溃疡病史; 无非甾体类抗炎药及激素等药物应用史; (2)先(2006年)发现DP, 后(2008年)合并十二指肠溃疡; (3)内镜下: 2个幽门中间有带状黏膜皱襞, 且幽门边缘规整光滑, 均有括约肌功能, 并相通在十二指肠球部; (4)内镜活检病理证实: 2个幽门管间连接带为胃黏膜组织, 未见平滑肌.

名词解释

先天性双幽门(CDP): 又称幽门重复畸形, 是极其罕见的先天性疾病, 指2个幽门孔连通胃窦和十二指肠球部, 2处幽门之间为正常胃黏膜分隔, 可伴有食管及十二指肠重复畸形.

3 参考文献

1 Macpherson RI. Gastrointestinal tract duplications: clinical, pathologic, etiologic, and radiologic considerations. *Radiographics* 1993; 13: 1063-1080 [PMID: 8210590 DOI: 10.1148/radiographics.13.5.8210590]

2 Wolters VM, Nikkels PG, Van Der Zee DC, Kramer PP, De Schryver JE, Reijnen IG, Houwen RH. A gastric diverticulum containing pancreatic tissue and presenting as congenital double pylorus: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 89-91 [PMID: 11479415 DOI: 10.1097/00005176-200107000-00017]

3 Smith VM, Tuttle KW. Gastroduodenal (pyloric) band. Endoscopic findings and first reported case. *Gastroenterology* 1969; 56: 331-336 [PMID: 5764600]

4 Christien G, Branthomme JM, Volny L, Deschamps P, Morice A. [Double pylorus: a congenital malformation]. *Sem Hop* 1971; 47: 1485-1488 [PMID: 4327269]

5 Naidoo R, Singh B. Congenital double pylorus. *Case Rep Gastrointest Med* 2012; 2012: 537697 [PMID: 22924137 DOI: 10.1155/2012/537697]

6 Wetscher G, Schwab G, Glaser K, Fend F, Bodner E, Pointner R. Dieulafoy lesion in a congenital double pylorus. *Endoscopy* 1994; 26: 374-375 [PMID: 8076580 DOI: 10.1055/s-2007-1009003]

7 Mylonas A, Papaziogas B, Paraskevas G, Fragos E, Gigis P, Papaziogas T. Congenital double pyloric ostium in the adult. *Surg Endosc* 2002; 16: 1639 [PMID: 12072995 DOI: 10.1007/s00464-002-4204-7]

8 Williams RS, Gilmore IT, Johnson AG. Congenital double pylorus: a case report. *Br J Surg* 1981; 68: 65 [PMID: 7459608 DOI: 10.1002/bjs.1800680122]

9 吴乾能, 季峰, 厉有名. 胃镜发现双幽门2例. 中国内镜杂志 2011; 17: 781-782

10 邓平. 先天性双幽门两例报告. 白求恩医科大学学报 1995; 21: 507

11 Wiseman SM, Tan D, Hill HC. Double pylorus: an unusual endoscopic finding. *Endoscopy* 2005; 37:

同行评价
国内外CDP报道不多, 文献报道DP的胃镜检出率不足0.002%. 该文报道了1例合并DU的CDP患者, 罕见病例, 分析也比较深入.

277 [PMID: 15731948 DOI: 10.1055/s-2005-861016]
12 周丽雅, 林三仁. 胃疾病. 第1版. 沈阳: 辽宁科学出版社, 2005: 77-78
13 Chen QY, Chen Y, Liang J, Du Q, Cai JT, Chen JM. Acquired double pylorus: a case report. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5: 503-504 [PMID: 22575987 DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60087-X]
14 罗文杰, 姚有贵, 邱雄, 罗毅, 阳红, 杨树彩, 张良. 双幽门畸形一例. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 559-559
15 Arhan M, Oztas E, Ibis M, Sezgin S, Ozin Y. A rare endoscopic finding: acquired double pylorus. *Surg Endosc* 2010; 24: 244-245 [PMID: 19517171 DOI: 10.1007/s00464-009-0557-5]
16 Hu TH, Tai DI, Changchien CS, Chen TY, Chang WC. Double pylorus: report of a longitudinal follow-up in two refractory cases with underlying diseases. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 815-818 [PMID: 7733094]
17 Matsuyama E, Nagashima R, Watanabe S, Takahashi T. Endoscopic hemostasis for hemorrhage from gastric cancer complicated by double-channel pylorus. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 679-680 [PMID: 11323608 DOI: 10.1067/mge.2001.113645]
18 刘晶晶. 双幽门畸形合并十二指肠球部腺癌一例. 临床内科杂志 2009; 26: 699
19 陈有为, 厉有名. 84例胃双幽门荟萃分析. 杭州: 浙江大学, 2010

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月8日; 24(28): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈茂伟 教授
广西医科大学第一附属医院

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科、全军肛肠专病中心

丁向春 教授
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

范学工 教授
中南大学湘雅医院感染病科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

郭卉 主任医师
天津中医药大学第一附属医院肝胆科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江学良 教授
济南军区总医院消化科

金博 主任医师
解放军第309医院消化内科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

刘平 教授
上海中医药大学

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

伦永志 副教授
大连大学医学院

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

志谢

南极星 教授
延边大学药学院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭周进 教授
湖南中医药大学

王莉 主任医师
海南省农垦总医院病理科

王蔚虹 教授
北京大学第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

邢卉春 教授
首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

周建奖 教授
贵阳医学院分子生物学重点实验室

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

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



ISSN 1009-3079
28>



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 10 月 18 日　第 24 卷　第 29 期　(Volume 24 Number 29)



29/2016

ISSN 1009-3079
29>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年十月十八日　第二十四卷　第二十九期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年10月18日 第24卷 第29期 (总第541期)

述评

4029 多种肠道病毒在手足口病流行中扮演的角色及演变趋势

王春荣

4040 自身免疫性肠病

毛高平, 张亚飞, 李白容

4048 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展

任美萍, 罗茂

4058 创伤后成长在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

姜桐桐, 史铁英

4063 断流术后门静脉血栓的诊疗现状

薛帅, 张强, 刘嘉, 王培松, 陈光

基础研究

4070 探讨舒适护理对ERCP胆总管取石术患者护理质量影响

季荣娟, 杨轶群

临床研究

4075 岩藻糖基转移酶2基因多态性与炎症性肠病易感性Meta分析

刘进, 李林青, 曾俊, 曹国栋, 姜政

文献综述

4085 自身免疫性肝病诊断相关指标的最新进展

林萍, 姜春萌

4092 乙型肝炎相关性肝硬化的无创性诊断

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅

4102 幽门螺杆菌抗生素耐药相关菌体因素的研究进展

王丹, 宫月华, 袁媛

研究快报

4110 咀嚼口香糖对脾切断流术后患者胃肠道功能恢复的作用

刘星雨, 范正军, 王夏婉

临床经验

4115 乙型肝炎病毒标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义

孟冬梅, 张国顺, 刘斌, 方正亚, 尚华, 徐晶

4120 结直肠息肉与血脂水平的相关性

郭鹏辉, 吴建华

4125 CSEA在老年骨折合并消化溃疡患者中的应用研究

李九会, 吴明瑶

病例报告

4129 以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例

王绘娟, 张连峰

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4039　《世界华人消化杂志》参考文献要求
4047　《世界华人消化杂志》栏目设置
4057　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4062　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4069　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4101　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4132　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100042, 北京市海淀区阜成路30号，中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心. 主要从事消化内科的临床和基础研究. 曾在意大利从事乙肝病毒和肝癌相关的分子生物学研究3年. 2003年开展双气囊小肠镜技术, 在不明原因消化道出血、小肠肿瘤、小肠克罗恩病及小肠血管性疾病的基础研究和临床诊治方面取得较好成绩. 2008年带领专业团队创立全军小肠疾病内镜诊疗中心. 至今已独立完成小肠镜的诊断治疗4000余例次, 在国内较早开展多项小肠疾病的小肠镜治疗技术. 承担全军、北京市多项科研课题, 获多项军队医疗科技进步奖, 近5年来发表论文40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-10-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 29 October 18, 2016

EDITORIAL

4029 Role and evolution trend of multiple enteroviruses in epidemic of hand, foot and mouth disease

Wang CR

4040 Autoimmune enteropathy

Mao GP, Zhang YF, Li BR

4048 MicroRNAs and long non-coding RNAs in digestive system malignancies

Ren MP, Luo M

4058 Posttraumatic growth in patients with digestive system malignancies

Jiang TT, Shi TY

4063 Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis after splenectomy and gastroesophageal devascularization

Xue S, Zhang Q, Liu J, Wang PS, Chen G

BASIC RESEARCH

4070 Effect of comfortable nursing on quality of care in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ji RJ, Yang YQ

CLINICAL RESEARCH

4075 Associations of fucosyltransferase 2 gene polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Liu J, Li LQ, Zeng J, Cao GD, Jiang Z

REVIEW

4085 Latest advances in diagnosis of autoimmune liver disease

Lin P, Jiang CM

4092 Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis

Fang ZY, Zhang GS, Liu B, Meng DM

4102 Bacterial factors associated with *Helicobacter pylori* antibiotic resistance

Wang D, Gong YH, Yuan Y

RAPID COMMUNICATION

4110 Effect of chewing gum on recovery of gastrointestinal function after splenectomy and pericardial devascularization

Liu XY, Fan ZJ, Wang XW

CLINICAL PRACTICE

4115 Clinical significance of quantitative detection of HBV markers and DNA in patients with hepatitis B liver cirrhosis

Meng DM, Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Shang H, Xu J

4120 Correlation between serum lipid levels and colorectal polyps

Guo PH, Wu JH

4125 Application of combined spinal-epidural anesthesia during orthopedic surgery for fracture in elderly patients with digestive ulcer

Li JH, Wu MY

CASE REPORT

4129 Abdominal distention and poor appetite as presenting symptoms of systemic amyloidosis

Wang HJ, Zhang LF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 29 October 18, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Endoscopic Diagnosis and Treatment Center for Small Intestinal Diseases, PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4029

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4029-4039
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

多种肠道病毒在手足口病流行中扮演的角色及演变趋势

王春荣

王春荣, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所 山东省济南市 250021

王春荣, 副主任技师, 主要从事肠道病毒及相关疾病的研究.

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, No. 201IHW009.

作者贡献分布: 本文由王春荣独立完成.

通讯作者: 王春荣, 副主任技师, 250021, 山东省济南市槐荫区纬六路2号, 济南市疾病预防控制中心病毒性疾病检验所. wcrhplc@163.com
电话: 0531-81278960

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-18

Role and evolution trend of multiple enteroviruses in epidemic of hand, foot and mouth disease

Chun-Rong Wang

Chun-Rong Wang, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Medical Science Research Development Plan of Shandong Province, No. 2011HW009.

Correspondence to: Chun-Rong Wang, Associate Chief Technician, Institute for Viral Disease Detection, Ji'nan Center for Disease Control and Prevention, 2 Weiliu Road, Huaiyin District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. wcrhplc@163.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-18

Abstract

There are a variety of enteroviruses (EV) that can cause hand, foot and mouth disease (HFMD), and the major pathogens include enterovirus 71 (EV71) and coxasckievirus A16 (CVA16). EV71 and CVA16 have attracted much attention for their high prevalence and pathogenicity, and disease surveillance and vaccine development are mainly concentrated on them. EV71 can cause serious harm to children with HFMD, especially the damage to the nervous system such as aseptic meningitis, brain stem encephalitis and paralytic disease, or even lead to death. However, in recent years, due to the epidemic of EV71 and CVA16, people have established an immune barrier through natural infection in a certain degree. Although there is no cross protection between types, the immune protection against the relevant type can persist for a long time. Thus, the number of HFMD cases caused by EV71 and CVA16 shows a decreasing trend, while the epidemic of HFMD caused by other EV exhibits an upward trend. Further studies found that non-EV71 and non-CVA16 EV are very complex, and there are also differences in EV prevalence each year, which makes the development, evolution and control of HFMD become complicated. At present, there is no enough attention paid to the sporadic virus in the HFMD epidemic, and a complete research system for non-EV71 and non-CVA16 EV has not formed. Therefore, it is necessary to strengthen the monitoring of multiple non-EV71 and non-CVA16 EV, further investigate their pathogenicity and genetic characteristics, and evaluate the relative frequency and biological hazard of infection. In this review, we

背景资料
近年来肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxsackievirus A16, CVA16)引发的手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)病例数呈递减趋势, 其他肠道病毒引发的疫情呈上升态势; 而其他肠道病毒的构成很复杂, 每年的优势型别也在变化, 这种病原的多变性和不确定性使得HFMD防控变得更加复杂.

同行评议者
缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病防制所

研发前沿
EV71灭活疫苗已获批上市, 而在不同地区、不同时间, EV71流行型别可能存在差异, 故疫苗株的免疫效果有待检验; 此外, 引起HFMD的病原体众多并随时发生变化, 如何通过配伍等方式获得更为广谱高效的疫苗将是研发重点.

summarize a variety of EV changes, molecular evolution, as well as typical epidemics, which may provide clues to the development of antiviral drugs and vaccines, and prevention and control of HFMD.

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

Key Words: Hand, foot and mouth disease; Epidemic situation; Enterovirus; Evolution trend

Wang CR. Role and evolution trend of multiple enteroviruses in epidemic of hand, foot and mouth disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4029-4039 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4029.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4029

摘要

引起手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)的肠道病毒(enterovirus, EV)有多种, 其中两种重要的病原体为肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxasckievirus A16, CVA16). 因为EV71和CVA16具有高流行性与高致病性, 获得了较多的关注, 国家的疫情监控和疫苗研发也主要集中在这两种EV; 尤其是EV71, 不仅引起HFMD, 还能引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和急性迟缓性麻痹等神经系统并发症, 甚至导致死亡. 然而, 近年来, 伴随着EV71和CVA16的交替流行, 人们通过自然感染建立起一定程度的免疫屏障, 尽管没有型别间的交叉保护, 但仍具有对本型别较长时间的免疫保护. 从而造成EV71和CVA16这两个主要型别引发的病例数呈递减趋势, 而其他EV引发的疫情呈上升态势. 进一步研究发现, 其他EV的构成很复杂, 每年的优势型别也有差异, 这种病原的多变性和不确定性使得HFMD的发展、演变及防控变得更加复杂. 当前对HFMD流行中出现的散在病毒血清型尚未给予足够重视, 对其他EV还没有形成完整的研究体系. 因此, 今后有必要加强对其他EV的监测, 并深入研究其致病力与基因特性, 以科学评估其感染的相对频率与生物危害性. 本文就HFMD流行中多种EV的交替变化、分子进化以及所造成的代表性疫情进行了简要综述, 为HFMD疫情的监测和防控、抗病毒药物和疫苗的研究提供启发.

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

关键词: 手足口病; 疫情; 肠道病毒; 演变趋势

核心提要: 基于手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)病原谱的复杂性、临床症状的多样性, 有必要加强HFMD病原学、分子流行病学、临床特征及生物学特性等方面的系统研究; 尤其在疫情防控、疫苗策略和临床管理中, 应高度关注疾病流行过程中病原谱的变化.

王春荣. 多种肠道病毒在手足口病流行中扮演的角色及演变趋势. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4029-4039 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4029.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4029

0 引言

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)作为全球性传染病, 是由多种肠道病毒(enterovirus, EV)引起的一种急性传染病, 常见于5岁以下儿童, 以12-23 mo的幼儿发病率和死亡率最高[1]. 典型临床症状以发热和手、足、口腔等部位的皮疹或疱疹为特征; 重症患者可出现无菌性脑膜炎、脑炎、急性弛缓性麻痹、神经源性肺水肿及心肌炎等并发症, 个别重症患儿病情进展迅速, 易发生死亡[2-4].

自1957年首次报告HFMD疫情[5]、1960年正式命名HFMD[6]以来, HFMD疫情在1997年之前主要发生在欧美地区, 但都属于中小规模暴发, 重症病例较少. 1997年之后, HFMD主要在亚太地区流行, 马来西亚[7]、新加坡[8,9]、中国台湾[10]、中国大陆[11,12]、越南[13]等多个国家和地区都先后暴发了大规模的HFMD疫情, 出现了大量的重症和死亡病例. 2008-05-02, HFMD被列入我国法定报告传染病. 2010-2015年, 我国每年报告162-277万HFMD病例, 包括约几万例重症和数百例死亡病例, 其发病数位列39种法定报告传染病首位, 死亡数位列前5位, 成为严重威胁儿童健康的传染病之一.

引起HFMD的病毒属于小RNA病毒科中的肠道病毒属, 主要为肠道病毒属A组和B组的部分血清型, 其中最常见的为肠道病毒71型(enterovirus 71, EV71)和柯萨奇病毒A组16型(coxasckievirus A16, CVA16)[2,3]. 近年来, 由非EV71非CVA16的其他EV感染引起的HFMD的暴发也在不断增加[8,14], HFMD病原体的复杂性及流行毒株的交替变化, 造成HFMD疫情高发

表 1　人肠道病毒传统分类和基因分类汇总表

传统分类		基因分类	
Virus	Serotype	VP1(genotyping)	Serotype
Poliovirus(PV)	1–3(3)	EV–A	CVA2–8、10、12、14、16, EV71、76, 89–92(17)
Coxsackievirus A(CVA)	1–14、16、17, 19–22、24(21)	EV–B	ECHO1–7、9, 11–21, 24–27, 29–33; CVB1–6; CVA9; EV69、73–75、77、78、93、97、98、100、101、106、107(58)
Coxsackievirus B(CVB)	1–6(6)	EV–C	PV1–3; CVA1、11、13、17、19–22、24; EV95、96、99、102–105、109(20)
Echovirus(ECHO)	1–7、9, 11–21, 24–27, 29–33(28)	EV–D	EV68、70、94(3)
New enterovirus	68–71(4)	Undetermined	EV106、108、112、113(4)

CVA: 柯萨奇病毒A组; CVB: 柯萨奇病毒B组; EV: 肠道病毒.

相关报道
根据全国传染病疫情信息网, 2014-2015年全国累计报告HFMD 4776232例, 死亡630例, 可见HFMD防控形势仍然十分严峻.

常态化[15].

我国自主研制的EV71灭活疫苗已于2015-12获批上市, 但其免疫效果还有待于检验. 目前临床上还局限于对症治疗, 针对HFMD并没有有效的治疗药物; 不同EV感染引起HFMD的临床症状有所不同, 而一种疾病尤其是传染性疾病只有掌握了其病原体特点和流行特征, 才能采取有效措施, 控制疾病的传播流行. 本文结合HFMD近几十年来在全球范围内的重大疫情, 对引起HFMD的多种EV流行毒株的交替变化及分子进化等进行阐述, 帮助了解HFMD流行中各类EV演变趋势以及所造成的代表性疫情, 为HFMD的防控与治疗提供参考.

1 肠道病毒病原学特点

根据国际病毒分类委员会的分类[16,17], 肠道病毒主要包括脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒A组、B组以及1968年以来新发现的肠道病毒68-72型; 根据其基因亲缘性关系又可分为A、B、C、D 4组(表1)[18,19]. 引起HFMD的病原体主要是柯萨奇病毒A组(coxsackievirus A, CVA)2、4、5、6、7、8、10、16型, 柯萨奇病毒B组(coxsackievirus B, CVB)1-5型、埃可病毒1、4、5、6、7、9、11、13、19型以及新型EV71.

EV病毒颗粒均为20面立体对称的球形结构, 无包膜和突起, 直径约30 nm, 基因组为单股正链RNA, 长度约为7.2-8.5 kb. 基因组两端为保守的非编码区, 同源性非常高, 中间为连续的开放阅读框(open reading frame, ORF). 此外, 5'端有以共价结合的约23个氨基酸组成的病毒基因组连接蛋白(viral genome-linked protein, Vpg), 3'端带有多聚腺苷酸(poly A)尾[2]. 病毒RNA编码4个结构蛋白(VP1-VP4)和7个非结构蛋白. 其中VP4位于衣壳的内侧与病毒RNA相连接, VP1-VP3组成病毒衣壳暴露在病毒颗粒的表面, 因此病毒的抗原决定簇主要位于VP1-VP3上[3]. 但*VP1*基因最具研究价值[20], 这是因为: (1)VP1蛋白是主要的病毒中和决定因子, 他直接决定病毒的抗原性; (2)*VP1*基因具有与病毒血清型完全对应的遗传多样性; (3)VP1是肠道病毒属内不同血清型分类的依据, 而且也是小RNA病毒科内属间的分类参考.

EV在外环境中普遍存在, 室温下可存活数日, 污水和粪便中可存活数月, 冰冻条件下可存活数年. EV主要通过口腔进入消化道, 由于其生化及结构上的特性, 使得他能抵抗胃肠道的恶劣生存环境, 通过消化道后仍保有病毒活性. EV主要经由胃肠道或呼吸道传染, 也可经由接触患者皮肤水泡的液体而受到感染. 另外, 患儿和隐性感染者均为传染源, 成人感染后成为隐性感染者和无症状带毒者, 本身不发病, 但可作为潜在的传染源将病毒传染给幼儿[21-23], 这也是造成疾病传播难以控制的主要原因之一.

2 CVA16开启HFMD的命名

1957年新西兰首次报道HFMD, 1958年加拿大学者Robinson等[5]首次在HFMD患者的咽拭子及粪便中分离出CVA16, 并被第一次认定为HFMD的病原体. 1959 年英国学者Alsop等[6]再次从患者疱疹液中分离出CVA16, 进一步证明

创新盘点

本文以HFMD流行时间为主线，对引起HFMD的多种肠道病毒的交替变化、分子进化及代表性疫情进行评述，囊括了从HFMD发生、命名及流行过程中优势病原体的变化趋势，尤其是近几年发生的具体变化.

此病毒与HFMD的关系, 并根据病变分布特点命名为“HFMD”, 此后CVA16在全球范围内流行.

早期发现的HFMD病原体主要为CVA16, 英国、日本等国家曾发生过多次CVA16所致HFMD的大规模流行[24,25], 马来西亚、台湾、新加坡也都有CVA16引起HFMD暴发流行的报道. 日本是历史上记载发生HFMD最多的国家, 其中1969-1970年的HFMD流行以CVA16感染为主. 1994年, 英格兰、威尔士监测到由CVA16感染引起的HFMD, 其中多为1-4岁婴幼儿. 新加坡2001-2007年HFMD的流行都是由CVA16引起[26]. 1986年前中国大陆HFMD病原体主要以CVA16为主: 1983-05/1983-10, 我国天津市发生CVA16引起的HFMD暴发流行, 共有7000余病例发生, 患者主要集中在托儿所和幼儿园[27], 经过2年低水平散发后, 1986年再次暴发CVA16所致HFMD[28]; 1983-10/1983-12, 北京市首次出现由CVA16引起的HFMD疫情, 先后发病62例, 罹患率为32.1%[29], 此后北京市每年发生以托幼机构为主的小规模HFMD流行, 其病原以CVA16为主. 2001-2009年香港地区HFMD流行中, 以CVA16为主的CVA约占HFMD流行总量的80%[30]. 日本曾报道[31]Fukushima地区1983-2003年CVA16感染HFMD流行每3-4年出现一个流行高峰. 2007年以来, CVA16和EV71常相伴引起中国大部分地区HFMD的暴发和流行[32], 其中几次比较大的暴发流行都是由EV71和CVA16共同循环引起[33], 也有两者混合感染的研究[34-36]报道, 而混合感染更易导致患者中枢神经系统并发症, 危害更加严重[37]. 不同基因型或基因亚型的CVA16和EV71交替循环或共同循环于东亚和东南亚地区, 引发了HFMD在该地区的反复流行[38,39].

自从1958年分离到CVA16以来, 其流行范围已遍布全球, 但有关CVA16的分子流行病学研究相对较少. 以往CVA16所致HFMD症状相对较轻, 近来研究显示CVA16感染亦可引发心肌炎、脑干脑炎和肺炎等并发症[40], 甚至引起婴幼儿死亡[41], 逐渐受到重视. 目前, 依据CVA16的VP1和VP4编码区全基因序列资料, CVA16被划分为A、B两个基因型, 其中的B基因型又可以划分为B1、B2两个基因型[42], 而B1基因型被进一步分为B1a、B1b及B1c 3个基因亚型[43]. A基因型在20世纪70年代后就未再发现, B2基因型在2000年之后鲜有报道[44], 而B1基因型成为近期的流行优势株[39]. 据文献报道[45-47], 中国大陆1999年以来分离的CVA16毒株大都属于B1a和B1b基因亚型, 进一步说明CVA16氨基酸序列具有较高的保守性[31].

3 EV71导致大规模暴发HFMD疫情

EV71是引起HFMD的主要病原体之一, 作为一种嗜神经组织病毒, 感染EV71除出现HFMD症状外, 还能感染神经系统和其他脏器, 引起无菌性脑膜炎、脑干脑炎和脊髓灰质炎样的麻痹性疾病, 可导致死亡[48].

3.1 EV71与HFMD疫情 1970年, Schmidt等[49]首次从美国加利福尼亚洲1例脑炎患儿的粪便标本中分离出EV71(BrCr/CA/70). 1972-1977年, 在美国纽约检出28例EV71感染病例, 其中19例伴有严重的神经系统症状如脑炎和弛缓性麻痹[50]. 1975年保加利亚HFMD大流行, 705例患儿中149例发生了急性弛缓性瘫痪, 44例死亡; 随后EV71在世界各地流行, 尤其是欧美地区[51-54]. 1997年之后, EV71感染HFMD主要在亚太地区流行, 马来西亚[8]、新加坡[9]、中国台湾[10]、越南[13]、中国大陆[14]等多个国家和地区先后暴发了大规模的HFMD疫情, 出现了大量的重症和死亡病例. 其中有4次比较大的流行: 1997年马来西亚大流行, 共有2628人发病, 30多例患儿死亡, 平均年龄为1.5岁[8]; 1998年我国台湾地区EV71大暴发, 有129106例病例发生, 其中405例为重症病例, 78例死亡, 死亡原因主要为由中枢神经系统感染导致的肺水肿和肺出血, 91%的死亡患儿<5岁[55]; 2007年中国大陆首次在山东省临沂市暴发以EV71感染为主的大规模HFMD疫情, 导致405例重症病例, 其中78例死亡[38]; 但真正震撼全世界的是2008年中国安徽省阜阳市发生的HFMD暴发疫情, 2 mo报告病例6049例, 由于疫情早期重症患者主要表现为中枢神经系统症状而不是典型的HFMD症状, 病情进展迅速, 疫情迅猛扩散, 造成353例重症和22例死亡病例[56]. 在后脊髓灰质炎时代, EV71取代脊髓灰质炎病毒成为全球范围内最重要的中枢神经毒性病原[57], 作为我国及东南亚国家的重大公共卫生问题之一而引起医学界的广泛关注.

3.2 EV71基因型 EV71属小RNA病毒科肠道病毒

属, 基因组为单股正链RNA, 长度约为7.4 kb. 基因组两端为5'和3'非编码区(untranslated region, UTR), 中间为连续的ORF, 编码含有约2194个氨基酸的多聚蛋白. 该多聚蛋白可被EV71自身的蛋白酶裂解成P1、P2和P3 3个前体蛋白; P1编码VP1、VP2、VP3和VP4 4种结构蛋白, P2和P3分别编码7种非结构蛋白(2A-2C和3A-3D)[2,3].

目前EV71分子流行病学研究内容主要是*VP1*基因[58,59]、*VP4*基因和5'-UTR的变异[60]. 依据VP1核苷酸序列的差异, 可将EV71分为A、B、C 3个基因型. 其中B型和C型又进一步分为B0, Bl, B2, B3, B4和B5以及Cl, C2, C3, C4和C5亚型, 每种亚型感染均可引起HFMD, 其诱发的中枢神经系统并发症是导致重症患儿死亡的主要原因[61].

1995年, Brown等[62]对1970年从加利福尼亚分离的BrCr毒株进行了测序, 并在1999年鉴定EV71基因型时将其划分为A基因型[58]. BrCr在历史上长期被认为是唯一测序的A型病毒株, 直至中国大陆于2009-2011年间分别在安徽[63]、北京[12]和湖北[11]发现了多株A型EV71, 且与BrCr高度同源.

据文献报道[64-66], B0基因型在上世纪60年代出现并和A一起流行, B1和B2基因型分别于70年代和80年代在欧美流行, 而其他地区只有中国台湾有零星报道[67]. B3、B4及B5基因型都曾在马来西亚的疫情中出现[59,68,69]. 1997年, B3引起马来西亚大规模HFMD疫情之后, 又引起新加坡1998年大规模疫情, 紧接着于1999年在澳大利亚和中国香港出现, 短暂流行后便在亚太消失. 在1999-2001年马来西亚疫情中, B4成为优势基因型并伴发C1[59,69], 还首次发现了B5基因型; 此后, B5成为马来西亚的优势基因型, 并造成了2003、2005年末至2006年初两次较大规模HFMD疫情.

C1基因型在80年代末开始流行并于1995年之前都是欧美地区的优势病毒株, 之后C2基因型开始出现并和C1交替在欧美流行. 1998年中国台湾地区发生的大规模HFMD疫情中, C2是优势基因型[70,71]. C1和C2基因型也曾在马来西亚的多次疫情中出现. 2007年, 在中国山东首次暴发C4基因型引起的大规模HFMD疫情[72], 紧接着又出现在安徽省阜阳市的2008年疫情[56]. 随后, C4基因型引起的HFMD疫情在全国大规模流行, 发病率和死亡率均位于丙类传染病首位[1]. 有研究[14,73,74]认为, 在中国大陆流行的C4基因型可以再细分为两个亚型: 1998-2004年主要流行C4b, 而2004年之后主要流行C4a. 目前中国大陆分离的EV71几乎都是C4型, 而在欧美地区只有零星的C4报道[66,75,76]. C5基因型在越南出现并曾成为优势基因型后主要在中国台湾散发.

■应用要点

探讨HFMD的病原分布特征, 尤其是非EV71和非CVA16肠道病毒在HFMD流行中扮演角色的变化, 可为HFMD疫情的监测和防控、抗病毒药物和疫苗的研究提供启发.

4 非EV71和非CVA16的其他EV推动HFMD流行

EV71和CVA16交替或共同流行, 一直是引起HFMD的主要病原体. 然而, 近年来, HFMD病原谱发生了变化, 非EV71和非CVA16的其他EV的构成比例呈上升趋势[14,77-79], 并可导致重症或死亡病例发生[80,81], 在HFMD的散发和暴发中显示出越来越重要的作用[82].

4.1 其他EV与HFMD疫情 引起HFMD的病原体较多, 伴随EV71和CVA16流行的其他EV的构成很复杂, 每年的优势型别也在变化. 台湾在1998-2005年HFMD病例标本中检出的病原体达20余种, 除前2位的EV71和CVA16外, CVB3构成比也较高, 达13%[55]. 2008年新加坡HFMD大规模流行与CVA6和CVA10密切相关[8]; 同年安徽阜阳市HFMD暴发中检出了ECHO9、CVA4、CVA9和CVB3[56]. 2009年北京市西城区鉴定出5株CVA5[83]. Huang等[84]对2010年中国台湾地区HFMD的研究中发现CVA6占80%、CVA5占10%, 并发现CVA6可引起非典型的HFMD. Lu等[79]通过对2009-2011年重庆、河南和山东的HFMD标本进行研究, 认为CVA10可单独引起HFMD重症. 2011年龙岩市HFMD流行与CVB5和CVAl0有关[85], 同年广州市检出CVA2、CVA4-6、CVA8、CVA21、CVB1、CVB4、ECHO9和EV96等多种其他EV[86]; 而深圳市2011年HFMD病原构成中, CVA6取代CVA16排在第2位, CVA10也占有较大比例, 另外还检出CVA2、CVA4、CVA9、CVA12、CVB2、CVB4、ECHO2、ECHO14和ECHO18等多种病原体[87]. 2009-2013年济南市引起HFMD的病原体除EV71和CVA16, 还存在CVA2、CVA4、CVA6、CVA9、CVA10、CVA12、CVB1、CVB3、ECHO3和ECHO6等10余种其他EV[88], 其中CVA6和CVA10构成比例较高. 2008-2013年, 十堰市每一年度均有CVA6、CVA10感

名词解释
非EV71和非CVA16其他肠道病毒: HFMD作为法定传染病, 目前国家的疫情监控主要集中在EV71和CVA16; 虽然引起HFMD的肠道病毒种类很多, 但国家并不要求进行型别鉴定, 没有分型的病原体统称为其他肠道病毒.

染HFMD流行[89], 且CVA6比例呈持续上升的趋势. 2010-2013年泰州市检出12种其他血清型[90], 分别是CVA2、CVA4-6、CVA10、CVA12、CVA14、CVA24、CVB3、ECHO3、ECHO9及ECHO19, 其中CVA6是主要的血清型, 其次为CVA10. 自2013年以来, 其他EV检出比例逐步增加[91-94], 甚至超越EV71和CVA16成为HFMD感染的主要病原体[77,95-98].

4.2 CVA6在HFMD流行中的重要性 研究[99,100]表明, EV71和CVA16是2013年之前引起HFMD的主要病原体, 2013年之后CVA6作为引起HFMD局部暴发和流行的主要病原体受到了国内外的广泛关注.

CVA6作为柯萨奇病毒A组23种血清型之一, 曾是引起婴幼儿疱疹性咽峡炎的主要病原体[101]. 2005年日本报道CVA6感染HFMD的流行, 并发现其传播性比EV71强[102]. 2008年以来, 芬兰[103]、西班牙[104]、法国[105]、日本[106]、泰国[107]、和美国[108]等国家中相继暴发了CVA6引起的HFMD疫情. 2011年CVA6引起广州市HFMD重症病例[109], 并逐渐成为广东省HFMD的主要病原体[77,110]; 2012年CVA6在湖北省十堰市开始流行[89], 2013年与CVA16并列第2位[111]; 上海市2013年引起HFMD的优势病原亚型由EV71/CVA16转变为CVA6[112], 同年北京市发生CVA6感染HFMD的局部流行[113], 而在济南市CVA6不仅可引起HFMD重症病例, 还可引起暴发及聚集性疫情[82]. Tan等[114]研究发现, 2013年天津市HFMD的主要病原是CVA6, 并指出其与中国大陆东南地区的CVA6具有高度同源性. Feng等[115]对上海市2012-2013年引起HFMD的CVA6进行了全基因测序, 发现流行的CVA6为新的2C基因型. CVA6可导致患者高烧[108], 其引起的HFMD皮疹累及范围广泛, 除出现典型的手、足、口腔部位皮疹外, 在不典型位置如口周、躯干和/或颈部等也可出现皮疹, 而且在恢复期可出现甲脱落[110]. 2015年顾红岩等[116]报道, CVA6患儿可出现类似于EV71感染所见的神经系统受累甚至肺水肿, 并可导致2型呼吸衰竭, 提示CVA6感染的致病机制可能与EV71相似, 需引起临床医生的高度关注.

5 HFMD防控面临的机遇与挑战

近年来, 其他EV感染HFMD的比例明显增多, 说明导致HFMD流行的主导毒株是多变的, 他们交替出现或同时存在; 由于其间不存在交叉免疫, 一种毒株通过自然感染建立的免疫屏障达到一定水平后, 另一种毒株就会发挥主要作用[117]. 因此, 当EV71和CVA16都达到一定的免疫保护水平后, 其他EV可能就会成为HFMD的主导毒株, 这也佐证了其他EV感染HFMD稳步上升的原因.

由于EV型别众多, 一种型别的病毒往往可致几种疾病或病征, 而一种疾病或病征又可由几种型别的EV引起[118]. 因而从公共卫生的角度, 对病原体进行分型鉴定尤为必要, 只有对病原体进行分型鉴定, 才能在一次疾病的暴发或流行中确定各病例间的流行病学联系, 才能认识EV特异血清型的疾病谱并区分散发还是流行. 另外, 由于可能存在多种病原体的混合感染、全球范围持续的病毒迁移及缺乏有效的治疗药物等原因, HFMD流行可能会持续较长时间[119], 并且EV间可能存在频繁的基因重组, 对多种EV持续进行分子流行病学特征及生物学特性的研究具有十分重要的意义, 将有助于全面了解其遗传学信息及动态变化.

由于历史上EV71和CVA16具有高流行性与高致病性, 尤其是EV71仍然是导致HFMD重症病例的主要病原体, 目前国家的疫情监控和疫苗研发主要集中在这两种EV, 有研究团队针对EV71已完成疫苗研制并获批上市. 然而, 由于EV71 在不同地区、不同时间, 其流行型别可能存在差异, 他们之间在抗原性和免疫原性上存在一定的差别, 故疫苗株的免疫效果应得到重视和检验; 此外, 引起HFMD的病原体随时发生变化, 这将直接影响临床检测、诊断试剂研发及疫苗研究的实际意义, 从而使HFMD的防控更加困难. 因此, 如何通过配伍等方式获得更为广谱高效的HFMD疫苗将是今后重点研发方向.

6 结论

目前, 我国面临的HFMD形势依然严峻. 因此, 基于HFMD病原谱的复杂性、临床症状的多样性以及小RNA病毒的易突变性, 有必要加强HFMD的病原学、分子流行病学、临床特征及生物学特性等方面的系统研究. 国家在今后的疫情防控、疫苗策略和临床管理中, 应高度关注HFMD流行过程中病原谱的变化, 并适时

修订HFMD防控指南.

7 参考文献

1 Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, Chang Z, Liu F, Fang VJ, Zheng Y, Cowling BJ, Varma JK, Farrar JJ, Leung GM, Yu H. Hand, foot, and mouth disease in China, 2008-12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 308-318 [PMID: 24485991 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6]

2 Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 778-790 [PMID: 20961813 DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70194-8]

3 McMinn PC. Recent advances in the molecular epidemiology and control of human enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol* 2012; 2: 199-205 [PMID: 22482716 DOI: 10.1016/j.coviro.2012.02.009]

4 Repass GL, Palmer WC, Stancampiano FF. Hand, foot, and mouth disease: identifying and managing an acute viral syndrome. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 537-543 [PMID: 25183845 DOI: 10.3949/ccjm.81a.13132]

5 Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J* 1958; 79: 615-621 [PMID: 13585281]

6 Alsop J, Flewett TH, Foster JR. "Hand-foot-and-mouth disease" in Birmingham in 1959. *Br Med J* 1960; 2: 1708-1711 [PMID: 13682692 DOI: 10.1136/bmj.2.5214.1708]

7 Chan YF, Wee KL, Chiam CW, Khor CS, Chan SY, Amalina W MZ, Sam IC. Comparative genetic analysis of VP4, VP1 and 3D gene regions of enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulating in Malaysia between 1997-2008. *Trop Biomed* 2012; 29: 451-466 [PMID: 23018509]

8 Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH, Chow VT. The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e1076-e1081 [PMID: 20952237 DOI: 10.1016/j.ijid.2010.07.006]

9 Ang LW, Phoon MC, Wu Y, Cutter J, James L, Chow VT. The changing seroepidemiology of enterovirus 71 infection among children and adolescents in Singapore. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 270 [PMID: 21988931 DOI: 10.1186/1471-2334-11-270]

10 Chia MY, Chiang PS, Chung WY, Luo ST, Lee MS. Epidemiology of enterovirus 71 infections in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 243-249 [PMID: 24120535 DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.07.007]

11 Yang Z, Lu S, Xian J, Ye J, Xiao L, Luo J, Zen K, Liu F. Complete genome sequence of a human enterovirus 71 strain isolated in wuhan, china, in 2010. *Genome Announc* 2013; 1: pii e01112-e01113 [PMID: 24371206 DOI: 10.1128/genomeA.01112-13]

12 Zhu J, Luo Z, Wang J, Xu Z, Chen H, Fan D, Gao N, Ping G, Zhou Z, Zhang Y, An J. Phylogenetic analysis of Enterovirus 71 circulating in Beijing, China from 2007 to 2009. *PLoS One* 2013; 8: e56318 [PMID: 23418551 DOI: 10.1371/journal.pone.0056318]

13 Tu PV, Thao NT, Perera D, Huu TK, Tien NT, Thuong TC, How OM, Cardosa MJ, McMinn PC. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1733-1741 [PMID: 18217559 DOI: 10.3201/eid1311.070632]

14 Tao Z, Wang H, Li Y, Liu G, Xu A, Lin X, Song L, Ji F, Wang S, Cui N, Song Y. Molecular epidemiology of human enterovirus associated with aseptic meningitis in Shandong Province, China, 2006-2012. *PLoS One* 2014; 9: e89766 [PMID: 24587020 DOI: 10.1371/journal.pone.0089766]

15 魏凌云, 彭淑梅, 吴婕翎, 李正梅, 邱亿腾. 手足口病感染危险因素分析. 实用医学杂志 2010; 26: 2442-2444

16 Muir P, Kämmerer U, Korn K, Mulders MN, Pöyry T, Weissbrich B, Kandolf R, Cleator GM, van Loon AM. Molecular typing of enteroviruses: current status and future requirements. The European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 202-227 [PMID: 9457433]

17 Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 40-47 [PMID: 12118843 DOI: 10.1053/spid.2002.29756]

18 Yamashita T, Ito M, Tsuzuki H, Sakae K, Minagawa H. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travellers from Asian countries. *J Gen Virol* 2010; 91: 1063-1066 [PMID: 19955564 DOI: 10.1099/vir.0.016014-0]

19 Nasri D, Bouslama L, Pillet S, Bourlet T, Aouni M, Pozzetto B. Basic rationale, current methods and future directions for molecular typing of human enterovirus. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7: 419-434 [PMID: 17620049 DOI: 10.1586/14737159.7.4.419]

20 Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. *J Virol* 1999; 73: 1941-1948 [PMID: 9971773]

21 许文波, 檀晓娟. 手足口病: 中国儿童传染病防控面临的新挑战. 疾病监测 2009; 24: 649-651

22 韩秀云, 潘晶, 刘岚铮, 杨国楑, 关恒云, 王春荣. 济南市健康人群手足口病血清学调查. 中国卫生检验杂志 2014; 24: 877-878

23 孙宝昌, 朱传新, 陈俐丽, 陈栋. 健康人群EV71、CA16及其他肠道病毒携带率调查. 浙江预防医学 2015; 27: 585-587

24 Masek V. [Determination of benzo-a-pyrene in respirable airborn dusts from metallurgical working sites]. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Prophyl* 1978; 28: 168-170 [PMID: 664928]

25 Yamazaki K, Okuno Y. [Genetic diagnosis and molecular epidemiological analyses of hand, foot and mouth disease which prevailed in Osaka Prefecture in 2000]. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75: 909-915 [PMID: 11766373 DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.75.909]

26 Ang LW, Koh BK, Chan KP, Chua LT, James L, Goh KT. Epidemiology and control of hand, foot and mouth disease in Singapore, 2001-2007. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 106-112 [PMID: 19271036]

同行评价

本文作为述评性文章, 建议进一步补充信息资料, 可对研究专题进行概述、评论、展望和预测.

27 于长水. 天津市由CVA16肠道病毒引起的手足口病流行. 中华流行病学杂志 1985; 6: 66-69
28 沙爱龙, 刘颖. 手足口病的研究概况. 生命科学仪器 2007; 5: 13-18
29 王德生, 舒唐. 北京发现由CVA16病毒引致的一次手足口病. 北京医学 1986; 4: 228
30 Ma E, Lam T, Chan KC, Wong C, Chuang SK. Changing epidemiology of hand, foot, and mouth disease in Hong Kong, 2001-2009. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 422-426 [PMID: 21099093 DOI: 10.1128/JCM.00718-06]
31 Hosoya M, Kawasaki Y, Sato M, Honzumi K, Hayashi A, Hiroshima T, Ishiko H, Kato K, Suzuki H. Genetic diversity of coxsackievirus A16 associated with hand, foot, and mouth disease epidemics in Japan from 1983 to 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 112-120 [PMID: 17093028 DOI: 10.1128/JCM.00718-06]
32 黄威, 周帅锋, 张帆, 陈雨, 刘运芝, 檀晓娟, 许文波, 张红. 2008-2010年湖南省哨点医院手足口病病原学检测结果及基因特征分析. 实用预防医学 2011; 18: 779-784
33 Zhu Z, Zhu S, Guo X, Wang J, Wang D, Yan D, Tan X, Tang L, Zhu H, Yang Z, Jiang X, Ji Y, Zhang Y, Xu W. Retrospective seroepidemiology indicated that human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulated wildly in central and southern China before large-scale outbreaks from 2008. *Virol J* 2010; 7: 300 [PMID: 21050463 DOI: 10.1186/1743-422X-7-300]
34 姜法春, 郝毕, 董礼艳, 刘艳. 青岛地区2007-2011年手足口病病原学分析. 中华疾病控制杂志 2013; 17: 153-155
35 刘杨, 秦玲, 滕月舟, 孟祥慧. 2009-2013年丹东市托幼机构手足口病聚集性疫情分析. 职业与健康 2015; 31: 390-392
36 刘红莲, 郑惠能, 颜玉炳, 林勇. 厦门市2011-2014年手足口病病原监测分析. 海峡预防医学杂志 2015; 21: 28-31
37 张伟, 王玉光, 杨朝晖, 庞保东, 吴昊, 杨巧芝, 金敏, 杨金玲, 李兴旺, 刘清泉, 张永利. 肠道病毒71型与柯萨奇A组16型混合感染致手足口病并发中枢神经系统感染的临床分析. 中国全科医学 2011; 14: 3341-3346
38 Zhang Y, Tan XJ, Wang HY, Yan DM, Zhu SL, Wang DY, Ji F, Wang XJ, Gao YJ, Chen L, An HQ, Li DX, Wang SW, Xu AQ, Wang ZJ, Xu WB. An outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with subgenotype C4 of human enterovirus 71 in Shandong, China. *J Clin Virol* 2009; 44: 262-267 [PMID: 19269888 DOI: 10.1016/j.jcv.2009.02.002]
39 Zong W, He Y, Yu S, Yang H, Xian H, Liao Y, Hu G. Molecular phylogeny of Coxsackievirus A16 in Shenzhen, China, from 2005 to 2009. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1659-1661 [PMID: 21325543 DOI: 10.1128/JCM.00010-11]
40 Xu W, Liu CF, Yan L, Li JJ, Wang LJ, Qi Y, Cheng RB, Xiong XY. Distribution of enteroviruses in hospitalized children with hand, foot and mouth disease and relationship between pathogens and nervous system complications. *Virol J* 2012; 9: 8 [PMID: 22230340 DOI: 10.1186/1743-422X-9-8]
41 Astrup BS, Johnsen IB, Engsbro AL. The role of Coxsackievirus A16 in a case of sudden unexplained death in an infant - A SUDI case. *Forensic Sci Int* 2016; 259: e9-e13 [PMID: 26747753 DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.12.017]
42 Perera D, Yusof MA, Podin Y, Ooi MH, Thao NT, Wong KK, Zaki A, Chua KB, Malik YA, Tu PV, Tien NT, Puthavathana P, McMinn PC, Cardosa MJ. Molecular phylogeny of modern coxsackievirus A16. *Arch Virol* 2007; 152: 1201-1208 [PMID: 17308978 DOI: 10.1007/s00705-006-0934-5]
43 Zhang Y, Wang D, Yan D, Zhu S, Liu J, Wang H, Zhao S, Yu D, Nan L, An J, Chen L, An H, Xu A, Xu W. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 619-622 [PMID: 20018819 DOI: 10.1128/JCM.02338-09]
44 李静, 金玉, 檀晓娟, 叶宁, 喻文亮, 李晓乐, 陆芬. 南京市2010年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. 中华流行病学杂志 2012; 33: 1099-1100
45 卫灿东, 李琳琳, 何雅晴, 徐星晔, 薛颖, 金奇. 中国柯萨奇病毒A组16型部分VP1区序列测定及系统进化分析. 病毒学报 2005; 21: 223-227
46 张宝敏, 陈海云, 檀晓娟, 李静, 冀天娇, 曾祥洁, 祝双利, 许文波, 马焱, 王世文. 海南省2010年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. 中华实验和临床病毒学杂志 2014; 28: 173-175
47 王东艳, 陈慧, 严冬梅, 张勇, 安军静, 马江涛, 祝双利, 马学昊, 安洪秋, 许文波. 宁夏地区2008年柯萨奇病毒A组16型VP1区基因特征分析. 中华流行病学杂志 2010; 31: 904-908
48 Qiu J. Enterovirus 71 infection: a new threat to global public health? *Lancet Neurol* 2008; 7: 868-869 [PMID: 18848307 DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70207-2]
49 Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974; 129: 304-309 [PMID: 4361245 DOI: 10.1093/infdis/129.3.304]
50 Ishimaru Y, Nakano S, Yamaoka K, Takami S. Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71. High incidence of complication disorders of central nervous system. *Arch Dis Child* 1980; 55: 583-588 [PMID: 6254449 DOI: 10.1136/adc.55.8.583]
51 Melnick JL. Enterovirus type 71 infections: a varied clinical pattern sometimes mimicking paralytic poliomyelitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 2: S387-S390 [PMID: 6330839 DOI: 10.1093/clinids/6.Supplement_2.S387]
52 Takimoto S, Waldman EA, Moreira RC, Kok F, Pinheiro Fde P, Saes SG, Hatch M, de Souza DF, Carmona Rde C, Shout D, de Moraes JC, Costa AM. Enterovirus 71 infection and acute neurological disease among children in Brazil (1988-1990). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 25-28 [PMID: 9692141 DOI: 10.1016/S0035-9203(98)90939-7]
53 Nagy G, Takátsy S, Kukán E, Mihály I, Dömök I. Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol* 1982; 71: 217-227 [PMID: 6285858 DOI: 10.1007/BF01314873]
54 Kravchenko AT, Omel'chenko TN. [Detection of antibodies against enterovirus 71 in the sera of Moscow residents]. *Zh Mikrobiol Epidemiol*

Immunobiol 1984; (3): 94-95 [PMID: 6328805]
55 Chen KT, Chang HL, Wang ST, Cheng YT, Yang JY. Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan, 1998-2005. *Pediatrics* 2007; 120: e244-e252 [PMID: 17671037 DOI: 10.1542/peds.2006-3331]
56 Zhang Y, Zhu Z, Yang W, Ren J, Tan X, Wang Y, Mao N, Xu S, Zhu S, Cui A, Zhang Y, Yan D, Li Q, Dong X, Zhang J, Zhao Y, Wan J, Feng Z, Sun J, Wang S, Li D, Xu W. An emerging recombinant human enterovirus 71 responsible for the 2008 outbreak of hand foot and mouth disease in Fuyang city of China. *Virol J* 2010; 7: 94 [PMID: 20459851 DOI: 10.1186/1743-422X-7-94]
57 da Silva EE, Winkler MT, Pallansch MA. Role of enterovirus 71 in acute flaccid paralysis after the eradication of poliovirus in Brazil. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 231-233 [PMID: 8903236 DOI: 10.3201/eid0203.960312]
58 Brown BA, Oberste MS, Alexander JP, Kennett ML, Pallansch MA. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol* 1999; 73: 9969-9975 [PMID: 10559310]
59 McMinn P, Lindsay K, Perera D, Chan HM, Chan KP, Cardosa MJ. Phylogenetic analysis of enterovirus 71 strains isolated during linked epidemics in Malaysia, Singapore, and Western Australia. *J Virol* 2001; 75: 7732-7738 [PMID: 11462047 DOI: 10.1128/JVI.75.16.7732-7738.2001]
60 Zheng ZM, He PJ, Caueffield D, Neumann M, Specter S, Baker CC, Bankowski MJ. Enterovirus 71 isolated from China is serologically similar to the prototype E71 BrCr strain but differs in the 5'-noncoding region. *J Med Virol* 1995; 47: 161-167 [PMID: 8830120 DOI: 10.1002/jmv.1890470209]
61 Chan YF, Sam IC, AbuBakar S. Phylogenetic designation of enterovirus 71 genotypes and subgenotypes using complete genome sequences. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 404-412 [PMID: 19465162 DOI: 10.1016/j.meegid.2009.05.010]
62 Brown BA, Pallansch MA. Complete nucleotide sequence of enterovirus 71 is distinct from poliovirus. *Virus Res* 1995; 39: 195-205 [PMID: 8837884 DOI: 10.1016/0168-1702(95)00087-9]
63 Yu H, Chen W, Chang H, Tang R, Zhao J, Gan L, Liu B, Chen J, Wang M. Genetic analysis of the VP1 region of enterovirus 71 reveals the emergence of genotype A in central China in 2008. *Virus Genes* 2010; 41: 1-4 [PMID: 20306124 DOI: 10.1007/s11262-010-0472-9]
64 van der Sanden S, Koopmans M, Uslu G, van der Avoort H. Epidemiology of enterovirus 71 in the Netherlands, 1963 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2826-2833 [PMID: 19625480 DOI: 10.1128/JCM.00507-09]
65 Bible JM, Iturriza-Gomara M, Megson B, Brown D, Pantelidis P, Earl P, Bendig J, Tong CY. Molecular epidemiology of human enterovirus 71 in the United Kingdom from 1998 to 2006. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3192-3200 [PMID: 18650362 DOI: 10.1128/JCM.00628-08]
66 Schuffenecker I, Mirand A, Antona D, Henquell C, Chomel JJ, Archimbaud C, Billaud G, Peigue-Lafeuille H, Lina B, Bailly JL. Epidemiology of human enterovirus 71 infections in France, 2000-2009. *J Clin Virol* 2011; 50: 50-56 [PMID: 21035387 DOI: 10.1016/j.jcv.2010.09.019]
67 Huang SW, Hsu YW, Smith DJ, Kiang D, Tsai HP, Lin KH, Wang SM, Liu CC, Su IJ, Wang JR. Reemergence of enterovirus 71 in 2008 in taiwan: dynamics of genetic and antigenic evolution from 1998 to 2008. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3653-3662 [PMID: 19776232 DOI: 10.1128/JCM.00630-09]
68 Cardosa MJ, Krishnan S, Tio PH, Perera D, Wong SC. Isolation of subgenus B adenovirus during a fatal outbreak of enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease in Sibu, Sarawak. *Lancet* 1999; 354: 987-991 [PMID: 10501361 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11032-2]
69 Herrero LJ, Lee CS, Hurrelbrink RJ, Chua BH, Chua KB, McMinn PC. Molecular epidemiology of enterovirus 71 in peninsular Malaysia, 1997-2000. *Arch Virol* 2003; 148: 1369-1385 [PMID: 12827466 DOI: 10.1007/s00705-003-0100-2]
70 Wu TN, Tsai SF, Li SF, Lee TF, Huang TM, Wang ML, Hsu KH, Shen CY. Sentinel surveillance for enterovirus 71, Taiwan, 1998. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 458-460 [PMID: 10341187 DOI: 10.3201/eid0503.990321]
71 Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 929-935 [PMID: 10498487 DOI: 10.1056/NEJM199909233411301]
72 Guan D, van der Sanden S, Zeng H, Li W, Zheng H, Ma C, Su J, Liu Z, Guo X, Zhang X, Liu L, Koopmans M, Ke C. Population dynamics and genetic diversity of C4 strains of human enterovirus 71 in Mainland China, 1998-2010. *PLoS One* 2012; 7: e44386 [PMID: 22984501 DOI: 10.1371/journal.pone.0044386]
73 Tan X, Huang X, Zhu S, Chen H, Yu Q, Wang H, Huo X, Zhou J, Wu Y, Yan D, Zhang Y, Wang D, Cui A, An H, Xu W. The persistent circulation of enterovirus 71 in People's Republic of China: causing emerging nationwide epidemics since 2008. *PLoS One* 2011; 6: e25662 [PMID: 21980521 DOI: 10.1371/journal.pone.0025662]
74 Tao Z, Wang H, Xu A. Identification of a C2 subgenogroup strain of enterovirus 71 in a retrospective study in Shandong Province, China, from 1990 to 2010. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1823-1824 [PMID: 22357503 DOI: 10.1128/JCM.06850-11]
75 Diedrich S, Weinbrecht A, Schreier E. Seroprevalence and molecular epidemiology of enterovirus 71 in Germany. *Arch Virol* 2009; 154: 1139-1142 [PMID: 19506798 DOI: 10.1007/s00705-009-0413-x]
76 Huemer HP, Ortner B, Huang CW, Schmid D, Mutz I, Wewalka G, Yang JY, Allerberger F. Isolating Asian enterovirus 71 subgenogroup C4 in two Austrian clinical samples from 2004. *Euro Surveill* 2008; 13: pii 18922 [PMID: 18761929]
77 He YQ, Chen L, Xu WB, Yang H, Wang HZ, Zong WP, Xian HX, Chen HL, Yao XJ, Hu ZL, Luo M, Zhang HL, Ma HW, Cheng JQ, Feng QJ, Zhao DJ. Emergence, circulation, and spatiotemporal phylogenetic analysis of coxsackievirus a6- and coxsackievirus a10-associated hand, foot,

and mouth disease infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3560-3566 [PMID: 23966496 DOI: 10.1128/JCM.01231-13]
78 Lu J, Zeng H, Zheng H, Yi L, Guo X, Liu L, Sun L, Tan X, Li H, Ke C, Lin J. Hand, foot and mouth disease in Guangdong, China, in 2013: new trends in the continuing epidemic. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O442-O445 [PMID: 24428125 DOI: 10.1111/1469-0691.12468]
79 Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu HM, Li XJ, Wang XJ, Ding SJ, Chen XD, He C, Liu LJ, Li H, Yang H, Li TY, Liu W, Cao WC. Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009-2011. *PLoS One* 2012; 7: e52073 [PMID: 23272213 DOI: 10.1371/journal.pone.0052073]
80 Hu YF, Yang F, Du J, Zhang T, Xue Y, Jin Q. Coxsackievirus B5, associated with neurological hand, foot and mouth disease, China. *J Infect* 2012; 65: 189-191 [PMID: 22484273 DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.021]
81 Tian H, Zhang Y, Sun Q, Zhu S, Li X, Pan Z, Xu W, Xu B. Prevalence of multiple enteroviruses associated with hand, foot, and mouth disease in Shijiazhuang City, Hebei province, China: outbreaks of coxsackieviruses a10 and b3. *PLoS One* 2014; 9: e84233 [PMID: 24392117 DOI: 10.1371/journal.pone.0084233]
82 王春荣, 关恒云, 刘岚铮, 杨国樑, 韩秀云. 济南市柯萨奇病毒A组6型手足口病流行病学特征分析. 现代预防医学 2015; 42: 1925-26, 64
83 吉彦莉, 王永全. 北京市西城区手足口病柯萨奇病毒A5型VP4区基因特征分析. 中国病原生物学杂志 2012; 7: 165-167
84 Huang WC, Huang LM, Lu CY, Cheng AL, Chang LY. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. *Virol J* 2013; 10: 209 [PMID: 23800163 DOI: 10.1186/1743-422X-10-209]
85 王炳发, 曹春远, 何云, 陈前进, 张彦锋, 李美华. 2011年龙岩市手足口病例肠道病毒通用引物核酸阳性未分型样本病原分析. 预防医学论坛 2014; 20: 407-408
86 和鹏, 陈纯, 狄飚, 吴继彬, 谢华萍, 耿进妹, 李嘉琪, 吴忠道, 王鸣. 2011年广州市手足口病病原谱分析. 热带医学杂志 2012; 12: 613-616
87 杨洪, 何雅青, 张泽娜, 冼慧霞, 罗敏, 张海龙, 姚相杰. 2011年广东省深圳市手足口病的病原学监测. 疾病监测 2013; 28: 189-192
88 Guan H, Wang J, Wang C, Yang M, Liu L, Yang G, Ma X. Etiology of Multiple Non-EV71 and Non-CVA16 Enteroviruses Associated with Hand, Foot and Mouth Disease in Jinan, China, 2009-June 2013. *PLoS One* 2015; 10: e0142733 [PMID: 26562154 DOI: 10.1371/journal.pone.0142733]
89 梅玉发, 杨小丽, 王喜云, 崔龙, 程时秀, 郑向梅. 2008-2013年湖北省十堰地区手足口病病原谱动态分析. 疾病监测 2014; 29: 437-440
90 查杰封琦, 马智龙. 2010-2013年江苏省泰州市非EV71和非Cox A16型手足口病肠道病毒病原谱及CoxA6VP1基因特征分析. 中华流行病学杂志 2014; 35: 1181-1182
91 张钟, 洪镭, 许阳婷. 2009-2013年南京市手足口病流行病学特征及病原学监测分析. 现代预防医学 2015; 42: 772-776
92 黎俊宏, 徐晓怡, 王凤鸣, 姚萍, 李琼, 徐辉, 何明祯. 2010-2013年常州地区手足口病病原学分析. 传染病信息 2015; 28: 25-27
93 陆献蒿, 梁小凤. 2011-2014 年百色市手足口病病原学监测结果分析. 临床医学 2015; 18: 17-18
94 刘红莲, 郑惠能, 颜玉炳, 林勇. 厦门市2011-2014年手足口病病原监测分析. 海峡预防医学杂志 2015; 21: 28-31
95 姜法春, 董礼艳, 潘蓓, 郝毕. 2009～2012年青岛市手足口病流行特征分析. 预防医学论坛 2015; 21: 279-282
96 杨兴林, 梁跃东, 洪章萍, 熊金凤, 王云芬, 姚骏, 黄海. 2012年贵阳地区住院患儿手足口病的病原学研究. 重庆医学 2015; 44: 1946-1948
97 付云, 闻栋, 刘光涛, 朱新凤, 张鹏. 2010-2013年浙江省湖州市手足口病流行特征及病原学监测分析. 疾病监测 2015; 30: 198-202
98 牛志强, 吉耀华, 冯国和, 李书琴. 2014年沈阳地区5070例手足口病患儿病原分布及临床特征. 中国小儿急救医学 2015; 22: 410-413
99 Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol* 2015; 33: 340-346 [PMID: 25889136 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.011]
100 Gaunt E, Harvala H, Österback R, Sreenu VB, Thomson E, Waris M, Simmonds P. Genetic characterization of human coxsackievirus A6 variants associated with atypical hand, foot and mouth disease: a potential role of recombination in emergence and pathogenicity. *J Gen Virol* 2015; 96: 1067-1079 [PMID: 25614593 DOI: 10.1099/vir.0.000062]
101 Wei SH, Huang YP, Liu MC, Tsou TP, Lin HC, Lin TL, Tsai CY, Chao YN, Chang LY, Hsu CM. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot, and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan, 2010. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 346 [PMID: 22168544 DOI: 10.1186/1471-2334-11-346]
102 Yamashita T, Ito M, Taniguchi A, Sakae K. Prevalence of coxsackievirus A5, A6, and A10 in patients with herpangina in Aichi Prefecture, 2005. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 390-391 [PMID: 16377876]
103 Osterback R, Vuorinen T, Linna M, Susi P, Hyypiä T, Waris M. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1485-1488 [PMID: 19788821 DOI: 10.3201/eid1509.090438]
104 Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, Córdoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 2223-2231 [PMID: 22172227 DOI: 10.3201/eid1712.110395]
105 Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, Ughetto S, Antona D, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E110-E118 [PMID: 22404077 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03789.x]
106 Fujimoto T, Iizuka S, Enomoto M, Abe K, Yamashita K, Hanaoka N, Okabe N, Yoshida H, Yasui Y, Kobayashi M, Fujii Y, Tanaka H, Yamamoto M, Shimizu H. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan,

2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 337-339 [PMID: 22304983 DOI: 10.3201/eid1802.111147]
107 Puenpa J, Chieochansin T, Linsuwanon P, Korkong S, Thongkomplew S, Vichaiwattana P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 641-643 [PMID: 23631943 DOI: 10.3201/eid1904.121666]
108 Feder HM, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 83-86 [PMID: 24287184 DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70264-0]
109 张颖, 和鹏, 陈纯, 狄飚, 谢华萍, 吴继彬, 耿进妹, 肖新才, 蒋力云. 广州市2011年柯萨奇病毒A组6型的分子流行病学特征. 中华流行病学杂志 2014; 35: 103-104
110 钟晓, 张晓丽, 郑振喜, 汪东篱. CVA6型手足口病影响因素分析. 热带医学杂志 2015; 15: 696-698, 707
111 梅玉发, 王喜云, 崔龙, 刘经凤, 郑向梅. 2013年十堰市手足口病流行病学及病原学监测. 现代预防医学 2015; 42: 588-590
112 蔡明毅, 赵文良, 沈琦, 王平, 何永频. 上海市某医院2011-2014年手足口病病原谱及流行特征分析. 国际病毒学杂志 2015; 22: 376-379
113 Hongyan G, Chengjie M, Qiaozhi Y, Wenhao H, Juan L, Lin P, Yanli X, Hongshan W, Xingwang L. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Beijing, 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1302-1303 [PMID: 25037037 DOI: 10.1097/INF.0000000000000467]
114 Tan X, Li L, Zhang B, Jorba J, Su X, Ji T, Yang D, Lv L, Li J, Xu W. Molecular epidemiology of coxsackievirus A6 associated with outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Tianjin, China, in 2013. *Arch Virol* 2015; 160: 1097-1104 [PMID: 25680566 DOI: 10.1007/s00705-015-2340-3]
115 Feng X, Guan W, Guo Y, Yu H, Zhang X, Cheng R, Wang Z, Zhang Z, Zhang J, Li H, Zhuang Y, Zhang H, Lu Z, Li M, Yu H, Bao Y, Hu Y, Yao Z. A novel recombinant lineage's contribution to the outbreak of coxsackievirus A6-associated hand, foot and mouth disease in Shanghai, China, 2012-2013. *Sci Rep* 2015; 5: 11700 [PMID: 26121916 DOI: 10.1038/srep11700]
116 顾红岩, 刘志达, 张玲, 陈勇, 杨思园, 张维燕, 李兴旺. 2013年北京地区手足口病住院患儿的病原分布及临床特点. 中华儿科杂志 2015; 53: 459-463
117 王永全, 吉彦莉, 曲梅. 北京地区与手足口病相关的非EV71、非CoxA16型肠道病毒的分子特征分析. 国际病毒学杂志 2011; 18: 78-79
118 Stalkup JR, Chilukuri S. Enterovirus infections: a review of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Dermatol Clin* 2002; 20: 217-223 [PMID: 12120436 DOI: 10.1016/S0733-8635(01)00009-2]
119 Yang F, Zhang T, Hu Y, Wang X, Du J, Li Y, Sun S, Sun X, Li Z, Jin Q. Survey of enterovirus infections from hand, foot and mouth disease outbreak in China, 2009. *Virol J* 2011; 8: 508 [PMID: 22054534 DOI: 10.1186/1743-422X-8-508]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4040

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4040-4047
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

自身免疫性肠病

毛高平, 张亚飞, 李白容

背景资料
在引起长期慢性顽固性腹泻和营养吸收不良的疾病中, 自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是临床上认识较晚且被认为罕见的疾病. 2007年, Akram等提出了成人AIE的诊断标准, 成人AIE逐渐受到临床的关注. 但是, 迄今为止有关AIE的文献多为个案和少数病例的临床描述总结, 较为系统全面的临床和基础研究的相关文献综述少, 临床医师对本病的认识不足, 在处理慢性腹泻的临床实践中常常不能想到AIE的诊断鉴别.

毛高平, 张亚飞, 李白容, 中国人民解放军空军总医院消化内科 全军小肠疾病内镜诊疗中心 北京市 100142

毛高平, 教授, 主任医师, 主要从事小肠疾病的诊治和小肠镜的临床应用研究.

作者贡献分布: 毛高平立题构思、撰写; 张亚飞与李白容参与撰写、文献资料收集.

通讯作者: 毛高平, 教授, 主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心. maogaoping@medmail.com.cn
电话: 010-66928233

收稿日期: 2016-04-24
修回日期: 2016-05-20
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-18

Autoimmune enteropathy

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Bai-Rong Li

Gao-Ping Mao, Ya-Fei Zhang, Bai-Rong Li, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Endoscopic Diagnosis and Treatment Center for Small Intestinal Diseases, PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Gao-Ping Mao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA; Endoscopic Diagnosis and Treatment Center for Small Intestinal Diseases, PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. maogaoping@medmail.com.cn

Received: 2016-04-24
Revised: 2016-05-20
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-18

Abstract
Autoimmune enteropathy (AIE) is a very rare clinical entity primarily reported in infancy. In recent years, adult involvement has also been documented. Intractable diarrhea is the main manifestation, which is associated with small bowel villous atrophy. Corticosteroids are considered the first-choice therapy for AIE. In some patients, immunosuppressive therapies are necessary.

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

Key Words: Autoimmune enteropathy; Intractable diarrhea; Diagnosis; Therapy

Mao GP, Zhang YF, Li BR. Autoimmune enteropathy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4040-4047
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4040.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4040

摘要
自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是一种病因不明、临床罕见的疾病, 以往报道多见于婴幼儿, 近年来成人病例报道逐渐增多. AIE的临床表现主要为顽固性腹泻和营养吸收不良, 病理检查有小肠黏膜萎缩、黏膜固有层淋巴细胞和隐窝上皮内凋亡小体增多. AIE的治疗首选皮质类固醇激素, 部分患者可能需给予免疫抑制剂治疗.

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

关键词: 自身免疫性肠病; 顽固性腹泻; 诊断; 治疗

核心提要: 自身免疫性肠病(Autoimmune Enteropathy, AIE)是一种病因不明、临床少见的疾病, 儿童和成人均可发病, 但儿童较为多见. 临床上, 对于长期慢性顽固性腹泻伴有吸收不良的患者, 在无麸质饮食和抗感染等治疗无

同行评议者
陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

效时应考虑本病. AIE的治疗以糖皮质类固醇激素为首选, 重者常需肠外营养支持治疗. 部分患者可能需要给予免疫抑制剂. 新的免疫调节药物的应用还在研究和临床评价中.

毛高平, 张亚飞, 李白容. 自身免疫性肠病. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4040-4047 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4040.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4040

0 引言

自身免疫性肠病(autoimmune enteropathy, AIE)是一种病因不明, 临床上较为罕见的以小肠黏膜上皮绒毛萎缩为主的自身免疫性疾病. 临床特点为顽固性腹泻、重度营养吸收不良、低蛋白血症, 病理组织学改变主要是小肠绒毛萎缩、黏膜固有层淋巴细胞浸润、隐窝上皮内凋亡小体增多, 血清学可检出抗肠上皮细胞(anti-enterocyte, AE)抗体或抗杯状细胞(anti-goblet cell, AG)抗体. AIE主要发生于3岁以内的婴幼儿, 成人病例罕见. 1978年McCarth等[1]在报道1例肠道黏膜严重萎缩患儿并在其血中检出肠上皮细胞抗体时最早提出了AIE的概念, 此后文献陆续有临床特征符合AIE特点的小儿病例报道. 1982年Walker-Smith等[2]在报道1例临床表现类似乳糜泻(celiac disease, CD), 小肠黏膜病理显示小肠绒毛萎缩, 无麸质饮食治疗无效的小儿病例中, 较为全面描述了AIE的临床特点和小肠黏膜的病理形态学改变特征. 1985年, Unswarth等[3]根据其所总结观察的AIE患者临床和病理学特点, 提出了小儿AIE的诊断标准: 要点是病理学检查有严重的小肠黏膜上皮萎缩, 膳食疗法(包括无麦胶饮食)无效, 血清学检测可见AE抗体和/或AG抗体阳性, 未见明确的全身性免疫缺陷. 1997年, Corazza等[4]首次报道了2例具有小儿AIE临床特征的成人患者, 并将之称为成人AIE, 同时提出小肠绒毛上皮萎缩与抗肠上皮抗体之间存在相关性. 此后成人AIE病例也陆续见诸文献. 2007年Akram等[5]在总结报道15例成人AIE研究和治疗结果时, 提出了成人AIE的诊断标准. 作为一种临床上尚属少见的疾病, 目前虽然已认识到本病在小儿和成人均可发病, 其病理学的特征是小肠绒毛萎缩伴内皮下淋巴细胞浸润, 临床表现以顽固性腹泻和营养不良为主, 但文献报告多为个案或少量病例的总结, 而对其病因、发病机制、临床诊断与治疗、转归及其与其他全身性自身免疫性疾病的关系等均还缺乏深入系统的研究, 临床医师对本病的认识也还很不足. 本文复习近年有关AIE的相关文献, 对AIE的流行病学、临床表现、发病机制以及诊断治疗作一初步介绍.

研发前沿

本文通过较为系统的文献复习, 对AIE的概念和相关临床问题作了较为全面的介绍和评述. 在重点介绍AIE的临床表现特点、病理形态学改变特征和临床诊断标准的同时, 讨论了慢性腹泻时需注意鉴别的疾病, 提示在临床实践中应注意避免AIE的漏诊或误诊. 对目前有关AIE发病机制、治疗方法的认识也结合文献复习作了复习和评述.

1 流行病学资料

1993-1996年, 意大利儿科胃肠病协会做了一个为期3年的流行病学调查, 共诊断难治性腹泻患儿26例, 发病率低于1/100000[6]. 在这26例患儿中, 8例最后诊断为AIE(30.8%, 8/26). 8例确诊的AIE患儿, 1例男性, 其余7例为女性. 平均发病年龄为5.5 mo(范围: 1 mo-12岁), 均为足月产, 平均出生体质量为3.4 kg±0.5 kg(范围: 2.4-4.2 kg). 同期, 一项在欧洲范围内进行的流行病学调查也显示类似的结果, 约29%的难治性腹泻患儿符合AIE诊断标准[7].

成人AIE罕见, 迄今为止, 文献报道仅百余例. 西方国家统计的患者年龄范围在30-60岁, 平均年龄54岁, 男女发病比例基本相同. 2007年, 梅奥医学中心Akram等[5]总结报道了15例成人AIE, 其中7例为女性, 8例为男性, 平均发病年龄为55岁(42-67岁), 从出现症状到确诊时间平均为1.5年(1-4.5年). 2014年麻省总医院的Masia等[8]报道25例AIE患者(男性11例、女性14例), 其中成人患者8例(≥18岁, 32%)、婴幼儿患者14例(≤6岁, 56%). 国内于2009年上海仁济医院孙菡青等[9]报道3例成人AIE, 1例为67岁男性患者, 1例为55岁女性患者, 另1例为28岁女性. 2015年北医三院赖玉梅等[10]报道了国内第4例成人AIE, 为41岁男性, 顽固性腹泻3 mo后被确诊为成人AIE.

2 临床表现

AIE的主要临床表现是顽固性腹泻和营养吸收不良. 患儿往往因营养吸收障碍常导致发育不良, 体质量多低于同龄正常儿童, 部分患者甚至需要行全胃肠外营养[11]. 有报道[12]显示在婴幼儿AIE中, 由于营养障碍或肠道黏膜屏障缺陷等原因, 患儿更易于并发局部或全身性的感染. 在成人AIE中, 患者多表现为无明显诱因的间断反复腹泻, 腹泻次数平均每天可达10次以上, 多为水样便, 很少表现为黏液便、脓血便或脂肪泻. 部分患者可伴有腹部不适、腹胀、腹鸣, 少数病例可有脐周、上腹或全腹部的间歇性

相关报道 查阅文献, 目前国内有关AIE的专题报道3篇, 国外文献较多, 约有百余篇. 这些文献还是以病例报告或少量单中心的临床病例总结为多, 大宗病例或多中心的临床研究报告缺乏, 这可能与该病临床少见有关. 而其他在系统性或全身性自身免疫性疾病中发生的或合并的腹泻症状, 可能在概念上不属于AIE的范畴, 故文献上并不将其作为独立的疾病报告. 有关AIE免疫发病机制、免疫病理改变、治疗对照研究等研究报告也不多, 且较为分散.

隐痛, 也有个别病例因肠梗阻而表现为剧烈腹痛[5,9,11-13]. 非特异性临床表现有消瘦, 乏力, 贫血, 低蛋白血症等.

文献报道, 有的AIE患者也可伴有全消化系统受累的表现, 包括萎缩性胃炎、结肠炎、胰腺炎及肝脏炎性改变等. León等[14]报道了1例成年女性患者, 临床表现有全消化系统炎性改变的症状(包括胃、小肠、大肠及肝脏), 血清学检测显示AE抗体阳性, 符合成人AIE的诊断标准, 但因其有全消化系统的表现, 因而又被诊断为全身性自身免疫性胃肠病(generalized autoimmune gut disorder, GAGD). 此外, 亦有胰腺受累的报道, 表现为胰腺内、外分泌功能障碍等慢性胰腺炎症状. 近年来, 随着AIE病例报告的增多, 发现有的AIE患者还可伴发多种自身免疫性疾病, 文献[4,11,15-19]报告的有类风湿性关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮, 甲状腺炎、肾炎及肾病综合征、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、门脉纤维化、特发性湿疹、重症肌无力、自身免疫性肌病及淋巴瘤等. 但是, 合并有全身性自身免疫性疾病表现时, AIE是一种独立的疾病还是全身性自身免疫性疾病的小肠表现, 目前尚无明确定论. 有文献把AIE、CD、嗜酸细胞性胃肠炎和小肠淋巴管扩张症归纳为小肠自身免疫性疾病的疾病谱. 也有学者根据是否合并存在其他自身免疫缺陷疾病分为以单纯小肠自身免疫损害为主的AIE、与IPEX综合征(immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome, IPEXS)相关的AIE和与APECED(autoimmune phenomena, polyendocrinopathy, pandidiasis, and ectodermal dystrophy)又称自身免疫性多腺体综合征(autoimmune polyglandular syndrome, APS)相关的AIE. 由于这些疾病时的小肠上皮病变在免疫损伤机制上有某些相似之处, 而病理改变和临床表现又有各自特点, 因此就目前的认识, 对于AIE与全身自身免疫性疾病的相关性还难以明确, 有待进一步深入研究.

AIE的实验室检查缺乏特异性改变, 可有粒细胞减少, 血沉增快, C反应蛋白升高, 血清白蛋白和前白蛋白减低, 血脂紊乱, 免疫球蛋白升高等. 粪便检查一般无异常发现, 有时大便隐血试验可为阳性[4]. 外周血自身抗体检测大多数患者有AE抗体和AG抗体存在. 但是, 如无临床症状, 单纯AE和AG阳性并不能诊断AIE[20]. 文献报道AIE患者中可以检出的外周血自身抗体还有抗核抗体、抗内因子抗体、抗壁细胞抗体、抗横纹肌抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗麦醇溶蛋白抗体、抗酿酒酵母抗体等, 但对其在AIE发病中的意义和诊断价值还不清楚[21].

3 发病机制

AIE的发病机制目前还不清楚. 小肠作为机体黏膜免疫的重要器官, 小肠黏膜免疫系统在防御外源致病性病原体, 防止异源性抗原引起变态反应中有重要作用. 小肠的黏膜免疫功能也参与全身的免疫调节. 一旦小肠黏膜免疫功能失调或有缺陷, 就可能引起消化道甚或全身性的病理改变和疾病发生. 文献报道AIE患者有异常人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-Ⅱ类分子在肠上皮细胞隐窝和黏膜固有层的白细胞介素-2受体细胞表达, 导致肠上皮细胞自身抗体产生, 而这些自身抗体可损伤肠上皮细胞[15]. 有人推测*FOXP3*基因突变使FOXP3蛋白表达下调或缺失, 调节性T细胞功能失调, $CD25^+/CD4^+/FOXP3^+$ T细胞数量减少导致患者出现免疫不耐受情况[22,23]. 也有文献报道认为患者体内存在小肠上皮细胞抗体, 但一般处于免疫耐受状态, 并不发病. 如一旦发生某种感染(如李斯特杆菌感染等), 使免疫耐受状态被打破, 激活了肠上皮细胞表面抗原和CD4阳性T细胞, 导致肿瘤坏死因子α增多, 进而可损伤肠道黏膜上皮细胞[24]. 临床上观察到AIE患者存在肠道菌群的改变, 但肠道菌群与AIE的发病是否相关还不清楚, 值得进一步研究.

IPEXS是一种由人类*FOXP3*基因突变导致的罕见免疫系统遗传疾病, 仅发生在男性[25-27]. 对于男婴, 如果临床发现具有早发的顽固性腹泻、多发性内分泌病(特别是1型糖尿病)、自身免疫现象及生长落后等临床表型时, 应警惕存在AIE. IPEXS临床表现多种多样, 有部分主要表现为顽固性腹泻, 因此也有部分患儿被诊断为AIE. IPEXS患儿预后极差, 多数在婴儿期死亡[28,29]. APECED(APS)为一种常染色体隐性遗传病, 由位于21q22.3的*AIRE*基因突变引

起, 多发生于特定族群, 如芬兰人、萨丁尼亚人及伊朗犹太人, 目前全球报道200余例[30, 31]. 部分APECED患者早期也表现为顽固性腹泻, 且同样可以检测出AE抗体, 但其常伴发慢性黏膜-皮肤念珠菌病及甲状旁腺功能减退等[31]. IPEXS及APECED患者均存在明显的免疫缺陷, 因而根据1985年Unswarth和Walker-Smith提出的诊断标准, 应不属于AIE的范畴. 随着研究的深入和观念的更新, 目前多数学者认为免疫缺陷是导致AIE的重要因素, 包括*FOXP3*基因突变等所致的免疫缺陷, 因此, 部分被诊断为IPEXS及APECED的患儿似乎也可纳入AIE范畴, 并将其归为遗传性AIE[5,11,29].

4 内镜下表现

随着消化内镜技术的发展, 气囊辅助小肠镜可作为诊断AIE的重要手段. 气囊辅助小肠镜不仅可直接观察小肠黏膜, 还可活检小肠黏膜行病理组织学检查. AIE的内镜下表现为小肠环形皱襞减少、变平, 黏膜表面出现裂隙、凹槽, 镜下注水染色时可更清晰观察到黏膜绒毛改变包括绒毛短钝、增粗、倒伏及剥脱以至消失. 大片黏膜受损时可见因水肿和萎缩相间形成的颗粒样隆起[32]. 胶囊内镜因其应用简便, 患者较易接受, 可完成全部小肠的观察, 因此也可用于AIE的诊断[5,33]. 梅奥医学中心[5]对7例诊断为AIE的成人患者胶囊内镜结果进行了分析, 结果显示有5例患者近段小肠受累, 1例中段小肠受累, 1例远段小肠受累. 此外, AIE患者在内镜检查时还可发现部分患者存在胃和结肠黏膜的炎症改变. 据复旦大学孙菡青等[9]的统计, 21.7%(4/23)的AIE患者有慢性萎缩性胃炎, 其中1例诊断为自身免疫性胃炎. Bishu等及其他学者[10,34-36]亦报道了数例结肠及食管受累及的AIE.

5 病理组织学改变

AIE患者小肠黏膜活检组织病理学改变主要有绒毛萎缩、隐窝脓肿及增生、隐窝上皮内凋亡小体和黏膜固有层的淋巴细胞性弥漫浸润、数量增多, 可有隐窝脓肿及增生, 上皮内淋巴细胞(intestinal intraepithelial lymphocytes, iIEL)相对少等[11,37]. AIE的病理组织学特点与CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤的鉴别要点主要是AIE上皮淋巴细胞隐窝内多, 表面上皮内少, 而CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤则淋巴细胞在上皮内多, 隐窝内少. AIE患者黏膜隐窝内凋亡小体增多, 而CD、淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤则凋亡小体稀少或无凋亡小体存在. 不同于CD, AIE患者的小肠组织仅可见少量表达T细胞受体αβ(T cell receptor-αβ, TCR-αβ)的iIEL(<40个淋巴细胞/100上皮细胞), 而CD患者小肠上皮组织中可见淋巴细胞的比例则远高于此[11,36,38,39]. 另外, 有研究认为谷氨酰胺转肽酶2(TG2)特异性细胞外抗体IgA可作为CD与AIE鉴别的标志物[40]. 此外, CD4阳性T淋巴细胞及巨噬细胞在AIE患者小肠上皮组织中也较为多见, 而杯状细胞及潘氏细胞则往往消失, HLA-Ⅱ类分子在肠隐窝上皮中表达多上调[5,41]. 亦有研究显示在AIE患者小肠黏膜固有层中IL-2受体表达上调[42].

Patey-Mariaud de Serre等[43]对12例诊断为IPEXS患儿小肠组织进行了检测, 结果发现有9例表现为移植物抗宿主病模式(graft *versus* host disease pattern, GVHDP), 2例为CD类似模式, 1例表现为杯状细胞消失(AG阳性). 在9例移植物抗宿主病模式患儿中, 病理学检查可见小肠绒毛严重的萎缩、黏膜固有层中度的炎性改变、凋亡小体增多、隐窝脓肿、杯状细胞消失, 与AIE的常见病理表现非常类似, 不同之处在于隐窝脓肿仅见于重度的AIE患儿, 而在这9例IPEXS患儿中均可以观察到隐窝脓肿. 2例CD类似模式患儿病理表现为部分的绒毛萎缩、黏膜固有层炎性改变、iIEL数量增加、隐窝增生等, 与AIE不同的是其iIEL数量较高. 在1例表现为杯状细胞消失的患儿中, 亦可观察到部分的黏膜萎缩、黏膜固有层中度的炎性改变以及iIEL数量增加, 不同于AIE的是其iIEL数量增加与上述CD类似模式患儿病理表现相同. 在Masia等[8]的报道中, 小肠外消化道黏膜异常在所有24例患者中均可发现, 其中累及胃黏膜的最为常见(19/22, 86%), 结肠次之(14/22, 64%), 食管最少(5/18, 28%), 多数表现为急慢性炎, iIEL数量增高及凋亡小体增多等.

6 诊断和鉴别诊断

1982年, Unswarth和Walker-Smith提出了小儿AIE的诊断标准, 强调小肠黏膜萎缩, 无麸质饮食无效, 血清学检查可有抗肠上皮细胞抗体和/或抗杯状细胞抗体且无明确全身性免疫缺陷. 对于成人AIE的诊断, 目前主要依据Akram等[5]于2007年根据对临床数据的研究分析所提

创新盘点

本文较系统全面复习有关AIE的文献, 对AIE的有关临床方面作了简要的介绍和评述, 重点是成人AIE的临床表现, 病理学改变特点, 诊断和鉴别诊断, 尤其是与以慢性腹泻为主要临床特征的疾病乳糜泻, 小肠淋巴管扩张症等的鉴别. 本文还对AIE患者在小肠镜和胶囊内镜检查时所见的镜下小肠黏膜改变特点作了较为全面的描述, 通过小肠黏膜的直视检查, 可有助于提高AIE的临床诊断水平, 小肠镜和胶囊内镜检查也应该成为AIE的重要检查方法和诊断标准之一.

应用要点
通过对目前临床尚属少见、临床医师还不熟悉的疾病AIE的有关文献复习和评述, 有助于临床医师提高对AIE的认识以及对慢性顽固性腹泻和吸收不良相关疾病的临床诊治水平, 对促进胃肠自身免疫性疾病的临床与基础研究也有所裨益.

出诊断标准: (1)成年发病且慢性腹泻持续时间>6 wk; (2)有吸收不良综合征临床表现; (3)小肠黏膜特征性病理学改变: 即部分或完全的黏膜上皮绒毛粗大、深部淋巴隐窝增多、隐窝细胞凋亡增多和内皮下的淋巴细胞浸润增多; (4)排除其他可引起小肠上皮绒毛萎缩的疾病, 如CD、小肠淋巴瘤及难治性腹泻等; (5)AE和/或AG抗体阳性. 上述前4项是成人AIE确诊的必要条件, 而AE和/或AG抗体阳性仅对诊断起支持作用, 即抗体阴性也不能排除成人AIE.

成人AIE临床少见, 临床表现以顽固性腹泻, 营养不良为主, 因此在诊断成人AIE时主要需与其他以慢性腹泻为临床特点的疾病鉴别, 主要有: (1)CD: CD在西方国家较为常见, 又称为麦胶性肠病, 非热带口炎性CD, 特发性脂肪泻等. 临床典型表现为慢性腹泻、腹痛、腹胀, 大便性状多为油脂状. 本病有明显遗传因素, 其发病与位于6号染色体的人类白细胞抗原II型D区的HLA-DQ_8密切相关. 当患者进食含麸质饮食后引起小肠黏膜免疫应答, 小肠黏膜固有层CD_8淋巴细胞增多, 进而经干扰素等细胞因子途径损伤小肠黏膜上皮. 小肠黏膜病理检查是诊断CD的金标准, 病理特征为小肠绒毛萎缩, iIEL浸润和隐窝增生, 但隐窝内凋亡小体少或无, 隐窝iIEL少而表面iIEL多, 此与AIE的病理改变明显不同[13]. 内镜下表现与AIE相似, 单纯内镜检查两者颇难鉴别. 在临床上, 如予以无麸质饮食1-2 wk后腹泻症状可缓解, 吸收不良改善, 组织形态学好转则有利于CD的诊断, 而患者血清检出抗麸质蛋白抗体也进一步支持CD诊断. 对于无麸质饮食及抗感染等治疗效果不佳的患者, 临床上要考虑AIE, 进一步的小肠黏膜病理检查是AIE诊断所必需; (2)小肠淋巴管扩张症: 小肠淋巴管扩张症的发病是由于小肠淋巴管回流受阻, 小肠淋巴管和乳糜管扩张、破裂, 导致富含蛋白、脂肪和淋巴细胞的淋巴液漏出, 因此临床上以慢性腹泻, 低蛋白血症, 低球蛋白血症, 低脂血症, 淋巴水肿, 浆膜腔积液和淋巴细胞减少等表现为特征. 本病可分为继发性和原发性, 继发性者常继发于腹部肿瘤、腹腔结核、慢性胰腺炎、腹膜后淋巴瘤、腹膜后纤维化和克罗恩病等, 原发性小肠淋巴管扩张症的病因不明, 可能与淋巴管血管内皮生长因子和血管内皮生长因子受体的表达上调有关. 临床诊断主要依靠内镜, 胶囊内镜或气囊辅助小肠镜检查可见小肠黏膜水肿增厚, 大小不等增生性息肉样的黄白色结节, 重者可见小肠狭窄. 黏膜病理检查见绒毛中央乳糜管明显扩张. 根据临床表现特点以及小肠内镜检查, 小肠淋巴管扩张症与AIE不难鉴别.

其他临床上表现为反复迁延的腹泻, 并有营养不良、消瘦等表现的疾病如淋巴细胞性结肠炎、淋巴瘤、艾滋病等, 要注意与AIE鉴别. 重点在于详细的病史询问和系统的体格检查, 选择相应的辅助检查方法如小肠镜、胶囊内镜以及有关实验室检查, 在排除其他引起慢性腹泻的疾病, 如小肠黏膜活检病理有AIE特征性改变时, 可作出AIE的诊断.

7 治疗

目前对于AIE的治疗尚无共识. 无麸质饮食和完全禁食并不能改善患者症状. 由于多数AIE患者均可出现严重的营养不良, 因此, 必要的营养支持治疗十分必要. 对于重症AIE患者, 建议早期给予全肠外营养治疗; 对于轻症者, 可给予全要素肠内营养或低碳水化合物肠内营养, 以避免长期肠外营养治疗相关的并发症. AIE一经诊断, 即需要在营养支持治疗基础上予以皮质类固醇激素和/或免疫抑制剂治疗[43].

由于AIE临床上少见, 目前还没有多中心大样本的临床治疗数据. 目前大多学者认为皮质类固醇激素仍是治疗的首选. 从已有的文献报告中, 大多认为AIE患者在给予激素后症状获得迅速缓解. 梅奥医学中心Akram等[5]的报道, 15例成人AIE患者有14例首选激素治疗(仅1例因高龄拒绝行相关治疗): 12例首选强的松, 其中10例症状迅速缓解; 2例给予布地奈德治疗, 1例症状缓解, 1例症状部分缓解. 在症状得到控制后, 激素剂量可逐渐减量. 有部分患者对激素不敏感, 或者长时间应用激素治疗后出现激素抵抗, 则可考虑免疫抑制治疗, 应用硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤、环孢霉素、他克莫司及雷帕霉素者等均有报道, 此外, 这些免疫抑制剂也被用于AIE的维持治疗[5,11,32]. 在Moes等[44]2010年的报道中, 11例AIE患儿中有6例对激素联合免疫抑制治疗有效, 在无效的5例患儿中, 2例接受了骨髓移植, 其中1例因严重的移植物抗宿主反应死亡, 另1例则症状完全缓解.

近年来, 有报道应用肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor α, TNF-α)单抗制剂英夫利昔治疗重症AIE获得一定效果, 可迅速缓解症状[5,45-48]. 英夫利昔单抗(Infliximab)是一种杂交嵌合IgG1单克隆抗体, 其分子系列中75%是人源性, 25%鼠源性, 其特异地结合可溶性及膜结合性TNF-α, 从而抑制TNF-α引起的免疫及炎性反应. 临床上主要用于治疗重症克罗恩病及类风关节炎. 对重症AIE患者(包括婴幼儿AIE)的治疗, 目前还只见于个案报告, 疗效有待进一步观察. 文献还有应用阿达木单抗(Adalimumab)成功治疗AIE的个案报道[49,50]. Abatacept是2个CTLA-4分子的细胞外功能区与人IgG1的Fc段结合而成的可溶性融合蛋白, 属一种T细胞抑制剂, 目前临床上Abatacept主要用于常规药物治疗无效的类风湿关节炎[51], Gupta等[52]报道了1例经强的松、硫唑嘌呤及甲氨蝶呤治疗无效的患者在给予Abatacept后症状及组织学上得到完全缓解, 这一结果似乎提示AIE的发生发展可能与T细胞免疫直接相关. 这些免疫调节剂在AIE中的治疗作用目前还只是少数病例报告或个案报告, 其疗效如何尚难评价, 其是否可作为AIE的推荐治疗药物有待进一步临床研究.

AIE治疗难点在于如何预防复发, 至少50%患者在用药后出现1次至数次反复. 目前尚无内科之外的方法包括内镜、手术等治疗的报道.

8 结论

AIE在临床上尚属少见病, 对于出现顽固性腹泻且对膳食疗法(无麦胶饮食)无效的患者应考虑到本病. 目前对于AIE的发病病因、发病机制、诊断及治疗、转归等方面均还不清楚, 临床医师对该病的认识也多有不足. 我们需要在临床上提高对本病的警惕, 注意病例的收集和积累, 加强对其临床和病理特征的总结分析, 在此基础上开展相关基础实验研究, 深化对AIE病因和发病机制的认识, 由此提出AIE相关诊疗共识或指南, 以更好的指导AIE的诊断和治疗.

9 参考文献

1 McCarthy DM, Katz SI, Gazze L, Waldmann TA, Nelson DL, Strober W. Selective IgA deficiency associated with total villous atrophy of the small intestine and an organ-specific anti-epithelial cell antibody. *J Immunol* 1978; 120: 932-938 [PMID: 632592]

2 Walker-Smith JA, Unsworth DJ, Hutchins P, Phillips AD, Holborow EJ. Autoantibodies against gut epithelium in child with small-intestinal enteropathy. *Lancet* 1982; 1: 566-567 [PMID: 6120421]

3 Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 375-380 [PMID: 4020570 DOI: 10.1097/00005176-198506000-00009]

4 Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350: 106-109 [PMID: 9228963 DOI: 10.1016/s0140-6736(97)01042-8]

5 Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1282-190; quiz 1245 [PMID: 17683994 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.013]

6 Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A. Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 63-68 [PMID: 10400106 DOI: 10.1097/00005176-199907000-00016]

7 Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 151-161 [PMID: 9481629 DOI: 10.1097/00005176-199802000-00006]

8 Masia R, Peyton S, Lauwers GY, Brown I. Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1319-1329 [PMID: 25188868 DOI: 10.1097/pas.0000000000000317]

9 孙菡青, 王震华, 吴叔明, 高琴琰, 熊光苏, 王勇峰, 徐晓晶. 成人自身免疫性肠病三例及文献复习. 临床内科杂志 2009; 26: 194-197

10 赖玉梅, 叶菊香, 张燕, 常虹, 张贺军, 石雪迎. 广泛累及小肠和结肠的成人自身免疫性肠病一例并文献复习. 中华病理学杂志 2015; 44: 32-36

11 Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1029-1036 [PMID: 19255930 DOI: 10.1080/00365520902783691]

12 Piñero Pérez C, Velasco Guardado A, Fernández Pordomingo A, Tejedor Cerdeña M, Prieto Vicente V, Alvarez Delgado A, Sánchez Garrido A, Prieto Bermejo B, Martínez Moreno J, Geijo Martínez F, Blanco Muñez O, Rodríguez Pérez A. [Autoimmune enteropathy in an adult patient]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 704-708 [PMID: 21051110 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.09.002]

13 Freeman HJ. Adult autoimmune enteropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1156-1158 [PMID: 18300339]

14 León F, Olivencia P, Rodríguez-Pena R, Sánchez L, Redondo C, Alvarez I, Moreira V, Roy G. Clinical and immunological features of adult-onset generalized autoimmune gut disorder. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1563-1571 [PMID: 15307878]

15 Russo PA, Brochu P, Seidman EG, Roy CC.

名词解释

自身免疫性肠病(AIE): 是一种病因不明, 临床少见的以顽固性腹泻、重度营养不良、小肠黏膜绒毛萎缩、血清中存在抗肠上皮抗体或抗杯状细胞抗体为特征的自身免疫性疾病. 小儿和成人均可罹患, 以小儿多见.

同行评价

本文结构合理, 包含了国内外前沿研究进展, 能够为临床工作中对于AIE的认识和诊疗提供较大帮助.

Autoimmune enteropathy. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 65-71 [PMID: 9841709 DOI: 10.1007/s100249900092]

16 Volta U, De Angelis GL, Granito A, Petrolini N, Fiorini E, Guidi M, Muratori P, Bianchi FB. Autoimmune enteropathy and rheumatoid arthritis: a new association in the field of autoimmunity. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 926-929 [PMID: 16920048]

17 Mais DD, Mulhall BP, Adolphson KR, Yamamoto K. Thymoma-associated autoimmune enteropathy. A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 810-815 [PMID: 10587704 DOI: 10.1093/ajcp/112.6.810]

18 陈东风, 孙文静. 中消化道自身免疫性疾病的相关问题. 胃肠病学和肝病学 2015; 24: 1291-1294

19 Malamut G, Verkarre V, Callens C, Colussi O, Rahmi G, MacIntyre E, Haïoun C, Meresse B, Brousse N, Romana S, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2012; 142: 726-729.e3; quiz e13-e14 [PMID: 22226659 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.040]

20 Biagi F, Bianchi PI, Trotta L, Corazza GR. Anti-goblet cell antibodies for the diagnosis of autoimmune enteropathy? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3112 [PMID: 19956142 DOI: 10.1038/ajg.2009.511]

21 Ciccocioppo R, D'Alo S, Di Sabatino A, Parroni R, Rossi M, Doglioni C, Cifone MG, Corazza GR. Mechanisms of villous atrophy in autoimmune enteropathy and coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 88-93 [PMID: 11982595 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01795.x]

22 Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 138-144 [PMID: 15000275 DOI: 10.1080/00365520310007675]

23 Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, Verdier J, Neven B, Patey N, Torgerson TT, Picard C, Stolzenberg MC, Ruemmele C, Rings EH, Casanova JL, Piloquet H, Biver A, Breton A, Ochs HD, Hermine O, Fischer A, Goulet O, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010; 139: 770-778 [PMID: 20537998 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.006]

24 Murch S. Advances in the understanding and management of autoimmune enteropathy. *Current Paediatries* 2006; 16: 305-316 [DOI: 10.1016/j.cupe.2006.07.008]

25 Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 708-714 [PMID: 24240290 DOI: 10.1097/mop.0000000000000029]

26 Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, Hermine O, Vijay S, Gambineri E, Cerf-Bensussan N, Fischer A, Ochs HD, Goulet O, Ruemmele FM. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007; 132: 1705-1717 [PMID: 17484868 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.044]

27 Seidel MG, Boztug K, Haas OA. Immune dysregulation syndromes (IPEX, CD27 Deficiency, and Others): Always doomed from the start? *J Clin Immunol* 2016; 36: 6-7 [PMID: 26661331 DOI: 10.1007/s10875-015-0218-5]

28 De Martino L, Capalbo D, Improda N, D'Elia F, Di Mase R, D'Assante R, D'Acunzo I, Pignata C, Salerno M. APECED: A paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. *Front Immunol* 2013; 4: 331 [PMID: 24167503 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00331]

29 Blanco Quirós A, Arranz Sanz E, Bernardo Ordiz D, Garrote Adrados JA. From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome. *Allergol Immunopathol* (Madr) 2009; 37: 208-215 [PMID: 19912978 DOI: 10.1016/j.aller.2009.04.002]

30 Perniola R, Musco G. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (AIRE) protein. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 326-337 [PMID: 24275490 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.11.020]

31 Kluger N, Jokinen M, Lintulahti A, Krohn K, Ranki A. Gastrointestinal immunity against tryptophan hydroxylase-1, aromatic L-amino-acid decarboxylase, AIE-75, villin and Paneth cells in APECED. *Clin Immunol* 2015; 158: 212-220 [PMID: 25805658 DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.012]

32 Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 380-385 [PMID: 22810979 DOI: 10.1007/sl1894-012-0276-2]

33 Gram-Kampmann EM, Lillevang ST, Detlefsen S, Laursen SB. Wireless capsule endoscopy as a tool in diagnosing autoimmune enteropathy. *BMJ Case Rep* 2015 Jul 6; 2015: pii bcr2014207931 [PMID: 26150615 DOI: 10.1136/bcr-2014-207931]

34 Bishu S, Arsenescu V, Lee EY, Vargas HD, de Villiers WJ, Arsenescu R. Autoimmune enteropathy with a CD8+ CD7- T-cell small bowel intraepithelial lymphocytosis: case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 131 [PMID: 22126605 DOI: 10.1186/1471-230x-11-131]

35 Carroccio A, Volta U, Di Prima L, Petrolini N, Florena AM, Averna MR, Montalto G, Notarbartolo A. Autoimmune enteropathy and colitis in an adult patient. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1600-1606 [PMID: 12924654 DOI: 10.1023/a:1024705032326]

36 Mitomi H, Tanabe S, Igarashi M, Katsumata T, Arai N, Kikuchi S, Kiyohashi A, Okayasu I. Autoimmune enteropathy with severe atrophic gastritis and colitis in an adult: proposal of a generalized autoimmune disorder of the alimentary tract. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 716-720 [PMID: 9712235]

37 van Lent AU, Takkenberg RB, van Eeden S, Mulder C, Beuers U. Chronic diarrhea because of villous atrophy unrelated to celiac disease. *Endoscopy* 2015; 47 Suppl 1 UCTN: E71-E72 [PMID: 25926220 DOI: 10.1055/s-0034-1391247]

38 Najarian RM, Hait EJ, Leichtner AM, Glickman JN,

Antonioli DA, Goldsmith JD. Clinical significance of colonic intraepithelial lymphocytosis in a pediatric population. *Mod Pathol* 2009; 22: 13-20 [PMID: 19116628 DOI: 10.1038/modpathol.2008.139]
39 Greenson JK. The biopsy pathology of non-coeliac enteropathy. *Histopathology* 2015; 66: 29-36 [PMID: 25234408 DOI: 10.1111/his.12522]
40 Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, Király R, Lorand L, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55: 1746-1753 [PMID: 16571636 DOI: 10.1136/gut.2005.071514]
41 Mirakian R, Hill S, Richardson A, Milla PJ, Walker-Smith JA, Bottazzo GF. HLA product expression and lymphocyte subpopulations in jejunum biopsies of children with idiopathic protracted diarrhoea and enterocyte autoantibodies. *J Autoimmun* 1988; 1: 263-277 [PMID: 3266956]
42 Murch SH, Fertleman CR, Rodrigues C, Morgan G, Klein NJ, Meadows N, Savidge TC, Phillips AD, Walker-Smith JA. Autoimmune enteropathy with distinct mucosal features in T-cell activation deficiency: the contribution of T cells to the mucosal lesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 393-399 [PMID: 10204503]
43 Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, Brousse N. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol* 2009; 22: 95-102 [PMID: 18820676 DOI: 10.1038/modpathol.2008.161]
44 Moes ND, Ruemmele FM, Rings EH. [Autoimmune enteropathy in children]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A3246 [PMID: 21527058]
45 Valitutti F, Barbato M, Aloi M, Marcheggiano A, Di Nardo G, Leoni S, Iorfida D, Corazza GR, Cucchiara S. Autoimmune enteropathy in a 13-year-old celiac girl successfully treated with infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 264-266 [PMID: 24504079 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829e460e]
46 Elwing JE, Clouse RE. Adult-onset autoimmune enteropathy in the setting of thymoma successfully treated with infliximab. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 928-932 [PMID: 15906770]
47 von Hahn T, Stopik D, Koch M, Wiedenmann B, Dignass A. Management of severe refractory adult autoimmune enteropathy with infliximab and tacrolimus. *Digestion* 2005; 71: 141-144 [PMID: 15785040]
48 Vanderhoof JA, Young RJ. Autoimmune enteropathy in a child: response to infliximab therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 312-316 [PMID: 11964960]
49 Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24: 36-48 [PMID: 26707991 DOI: 10.1016/j.joca.2015.07.026]
50 Hasan SS, Siddiqui NS, Chaitanya Arudra SK, de Las Casas L, Akpunonu B, Nawras A. Diffuse Autoimmune Enteropathy and Colopathy in an Adult Patient Successfully Treated With Adalimumab and a Review of the Literature. *Am J Ther* 2016; 23: e963-e968 [PMID: 25379737 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000119]
51 Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 159-168 [PMID: 25342995 DOI: 10.1177/1759720X14551567]
52 Gupta NK, Yilmaz O, Fisher M, Yajnik V. Abatacept: a new treatment option for refractory adult autoimmune enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 55-58 [PMID: 24045285 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a4e0ec]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4048

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4048-4057
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展

任美萍, 罗 茂

背景资料
近10余年来, 微小RNA(microRNA, miRNA)发现及其功能研究, 极大地推进了肿瘤生物学发展, 部分miRNA异常表达与许多肿瘤的发生、发展密切相关; 长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)作为一类重要的表观遗传、转录和转录后调控元件, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 提示部分miRNA与lncRNA可作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点.

同行评议者
刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

任美萍, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究.

基金项目: 四川省卫生厅基金资助项目, No. 120371; 四川省教育厅基金资助项目, No. 16ZA0178; 泸州市科技局基金资助项目, Nos. 2013-S-47, 2013LZLY-K64.

作者贡献分布: 本文述评由任美萍完成; 罗茂审校.

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心.
luomao20050908@163.com
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-18

MicroRNAs and long non-coding RNAs in digestive system malignancies

Mei-Ping Ren, Mao Luo

Mei-Ping Ren, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Fund of Sichuan Provincial Health Department, No. 120371; Scientific Research Fund of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0178; Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau of Sichuan Province, Nos. 2013-S-47 and 2013LZLY-K64.

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-10-18

Abstract
The mammalian transcriptome includes a large number of microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs). Some studies have reported that numerous kinds of miRNAs and lncRNAs have been implicated in playing key regulatory roles in the occurrence and development of digestive system malignances. Therefore, they are closely related to the clinical diagnosis, treatment and prognosis of digestive system malignances. This review focuses on the recent progress in research of miRNAs and lncRNAs in in digestive system malignancies and discusses their epigenetics roles as oncogenes or tumor suppressors. The current and future potential clinical applications of miRNAs and lncRNAs in digestive system malignancies are also discussed, with an aim to provide new ideas and means for the diagnosis, treatment and prognosis of digestive system malignancies.

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

Key Words: miRNA; lncRNA; Digestive system malignancy; Epigenetics; Biomarker

Ren MP, Luo M. MicroRNAs and long non-coding RNAs in digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4048-4057 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4048.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4048

摘要
哺乳动物基因组转录后存在大量微小

RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA). 研究显示, 部分常见的功能性miRNA和lncRNA与消化系统肿瘤关系密切, 他们在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要调控作用, 与患者临床预防、诊疗及预后密切相关. 本文综述了近年来消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA的研究进展, 探讨miRNA与lncRNA发挥的促癌或者抑癌作用及其表观遗传学机制, 展望他们作为消化系统恶性肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点的广阔临床前景, 将为当前消化系统肿瘤的预防、诊疗和预后提供新思路.

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

关键词: miRNA; lncRNA; **消化系统恶性肿瘤**; **表观遗传学机制**; **生物标志物**

核心提要: 本文综述了近年来微小RNA(microRNA, miRNA)与长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中的研究进展, 展望miRNA与lncRNA在当前消化系统肿瘤的预防、诊治和预后等方面的广阔应用前景.

任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4048-4057 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4048.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4048

0 引言

结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌等是最常见的消化系统恶性肿瘤, 在我国发病率逐年上升, 具有发病率高、死亡率高和症状隐匿等特点, 其早期诊断、治疗及预后已成为临床消化系统肿瘤防治的难点[1]. 然而, 传统诊疗方案仍只能局限于肿瘤影像学或病理学检测结果, 常易导致高、低风险患者不能明确区分, 致使患者治疗方案不充分或过度治疗[1]. 由于部分消化系统肿瘤早期症状不明显, 导致当前临床早期诊断难以精准, 以及部分检测技术的侵入性和高昂费用, 更加限制了患者的接受及检查技术的广泛应用[1]. 调查消化系统恶性肿瘤发病机制, 寻求新型早期诊断标志物或新的治疗靶点已成为临床工作的关键.

随着非编码RNA研究领域的不断拓展, 越来越多的与消化系统恶性肿瘤发生、发展相关的非编码RNA被陆续发现. 研究[2-7]表明, 消化系统恶性肿瘤存在异常表达的微小RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA), 他们发挥着促癌或抑癌作用, 与消化系统肿瘤的复发、转移及预后密切相关. 本文综述近年来miRNA与lncRNA在消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌以及口腔癌中取得的研究进展, 探讨miRNA与lncRNA所发挥的促癌或者抑癌作用机制, 以期为当前消化系统肿瘤的预防、诊治及预后提供新的生物标志物或治疗靶点.

研发前沿

目前研究较多揭示miRNA与lncRNA在消化系统恶性肿瘤的发生、发展过程中的重要调控作用机制. 但由于miRNA上下游调控网络的复杂性, 以及lncRNA研究尚属初级阶段, 存在着实验技术的局限性, 数据库不足等困难, 有待更深入的研究工作与临床实践.

1 miRNA, lncRNA与肿瘤简介

哺乳动物基因组转录后包含着大量非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA), 他们是不编码蛋白质的RNA, 按其长度主要分为3类: 短链ncRNA(包括miRNA、piRNA、tiRNA、siRNA)、中链ncRNA(包括snoRNA、tRNA、scRNA)和lncRNA[8]. 近10余年来, 短链ncRNA, 尤其是microRNA(miRNA)的发现及其功能研究, 极大地推进了肿瘤生物学发展[2-8]. 研究[2-8]显示, 部分miRNA异常表达与许多肿瘤的发生、发展密切相关, 提示miRNA可作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点. 研究表明, lncRNA作为一类重要的表观遗传、转录和转录后调控元件, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 已成为当前医学研究关注的热点之一. 随着miRNA与lncRNA功能研究深入, 研究揭示消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌及口腔癌等存在大量miRNA与lncRNA的表达和功能异常[2-8], 他们在消化系统肿瘤的发生、发展过程中发挥重要的作用.

2 miRNA, lncRNA与消化系统恶性肿瘤

2.1 miRNA、lncRNA与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在我国发病率逐年增高, 已成为最常见的消化系统恶性肿瘤[9]. 部分miRNA的表达与功能异常与CRC的发病风险密切相关[2,10]. 例如, 研究发现CRC血清、血浆、粪便排泄物等miRNA可作为有效的临床诊断、治疗及预后标志物. Ng等[11]研究发现CRC血浆高水平表达miR-92a, 敏感度和特异性分别为89%和70%, 并且miR-92a筛查能够直接区别

相关报道 Zhuang等发现肝癌lncRNA-XIST能够促使miR-92b上调表达, 导致靶标Smad7表达降低, 从而促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)增殖、转移和侵袭, 提示XIST/miR-92b/Smad7信号通路参与调节肝癌发生、发展. Zhou等发现胃癌中显著上调的lncRNA-CCAT1可促使miR-490表达下调, 并且miR-490也能反馈调节CCAT1表达, 并且miR-490能够直接靶向调控hnRNPA1表达, 从而调控胃癌细胞迁移能力.

CRC与其他胃肠道癌症或炎性肠病, 提示miR-92a是潜在的CRC诊断标志物. Wang等[12]研究显示, 与健康人血浆组比较, CRC血浆内miR-601和miR-760表达显著降低, 提示他们可能是潜在的诊断标志物. Schetter等[13]研究揭示CRC患者预后差及其低存活率与高表达的miR-21密切相关, 并且高表达miR-21的CRC患者临床治疗易复发且对治疗反应差. 相反, Almeida等[14]最新研究发现虽然CRC患者血清内下调表达miR-21, miR-34a和miR-126, 但进一步研究显示, 这3个低表达水平血清miRNAs既不受CRC患者CEA水平、TNM分期以及病理类型的影响, 也与预后无关.

部分lncRNA在CRC的发生、发展过程中扮演着重要角色[15]. 例如, Kogo等[16]研究显示CRC组织HOTAIR的高表达与CRC手术预后显著正相关, 可作为CRC独立的预后指标, 并且高表达HOTAIR患者易发生肝转移以及介导PCR2基因组沉默, 进而导致CRC浸润较深, 促进癌细胞的转移与侵袭, 从而患者预后较差. Xu等[17]研究显示正常CR组织、CRC细胞(SW620、SW480)及原位CR组织中存在MALAT1的3'末端片段突变, 这种突变区域(如SW480细胞的3'端6918-8441 nt)与CRC侵袭与迁移密切相关. 进一步的研究发现, 敲除MALAT1表达可显著抑制CRC细胞的增殖、迁移、侵袭能力并促进CRC细胞凋亡, 研究提示MALAT1可能是潜在的CRC临床诊断与预后指标以及治疗靶点. Graham等[18]研究显示CRC组织高表达CRNDE, 其中CRNDE-h亚型灵敏性和特异性高达95%和96%, 提示CRNDE-h高表达可作为CRC特异诊断标志物. Nissan等[19]研究显示早期CRC组织、血液等高表达CCAT1, 相对的正常人中则不能检测CCAT1表达, 并且CRC细胞/组织中还可检测CCAT1-TO-PNA-MB表达, 提示CCAT1是潜在的CRC高特异性、高灵敏度标志物. Yang等[20]表达谱测序结果显示CRC转移过程伴随390个lncRNAs和508个mRNAs转录本的异常表达, 其中大量lncRNAs通过顺式调控和反式调控作用与CRC转移密切相关, 进一步研究发现, lncRNA(ENST00000430471)参与调节CRC细胞的增殖和侵袭, 提示CRC转移过程部分lncRNAs在CRC发生、发展过程扮演着重要角色.

2.2 miRNA, lncRNA与肝癌 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)居恶性肿瘤发病率第5位, 死亡率第3位, 主要病因包括乙型、丙型肝炎病毒以及过量饮食如酒精、黄曲霉等[21]. 研究[3,22]显示, HCC的发生、发展及转移与部分miRNA异常表达密切相关. Yu等[23]研究发现乙型肝炎病毒阳性HCC患者上调表达miR-19a, 同时下调表达miR-122、miR-223, 他们参与调控肝癌细胞增殖. Tomimaru等[24]研究发现HCC患者血浆miR-21明显高于慢性肝炎患者和健康人组血浆, 并且HCC患者术后血浆miR-21表达显著降低, 提示血浆miR-21可能为潜在HCC诊断、治疗及预后标志物. 该研究进一步发现, 慢性肝炎被鉴定HCC患者血浆miR-21工作曲线ROC分析的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.773, 灵敏度和特异性分别为61.1%和83.3%; 健康人组被鉴定HCC患者血浆miR-21 AUC为0.953, 灵敏度和特异性分别为87.3%和92.0%, 提示血浆miR-21诊断明显优于AFP, 临床HCC诊断可考虑血浆miR-21与AFP联合方案. He等[25]研究发现HCC组织和细胞内存在显著下调表达的miR-375, 过表达miR-375能够靶向抑制星形胶质细胞上调基因-1(astrocyte elevated gene-1, *AEG-1*)表达, 进而抑制肿瘤生长. 有研究显示miR-26a/b与RNA聚合酶Ⅱ的C端结构域多肽的小磷酸酯酶(CTDSP)作用, 能够明显降低pRb的磷酸化, 进而抑制细胞周期G1/S期发展. Ye等[26]利用Meta分析研究miR-149(rs2292832), miR-499(rs2292832)基因多态性与HCC易感性关系, 结果显示rs2292832, rs3746444与HCC易感性无明显关联, 但rs3746444亚组等位基因C与HCC发病风险显著相关, 进一步研究发现, 这些SNPs在HCC细胞中呈下调表达趋势, 参与调节基因转录等生物学过程.

研究[21]表明, 部分lncRNA异常表达与HCC的发生、发展、转移及诊疗密切相关. 例如, 母系印迹表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)是已明确的HCC抑癌基因, Braconi等[27]研究发现HCC细胞MEG3表达显著降低, 受启动子区域高度甲基化调控, 进而促进HCC细胞增殖. 进一步研究揭示, 过表达miR-29能够靶向抑制DNA甲基转移酶1和3b(DNMT1, DNMT3b)表达, 进而诱导HCC细胞MEG3低表达. 然而, 肝癌细胞内常低表达miR-29, 推测miR-29低表达可能是*MEG3*启动子区域高度

甲基化的主要诱导因素[27]. HULC和MALAT1在HCC发生过程高表达, 发挥重要致癌作用. Panzitt等[28]研究首次揭示HCC细胞质内特异性高表达HULC, 并且HULC能够与miR-372等结合并形成“反馈调节”, 导致miR-372表达下调以及反馈诱导HULC表达升高. Lai等[29]研究发现HCC细胞和瘤组织高表达MALAT1, 并且肝移植HCC患者高表达MALAT1易导致HCC复发, 研究进一步显示, 抑制MALAT1表达可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 同时促进癌细胞凋亡. Zhang等[30]研究发现HCC组织高表达的SNHG 1与肿瘤体积增多、分化差和BCLC分期密切相关, 提示高水平表达的SNHG 1可促进HCC发生、发展, 进一步研究显示, SNHG 1也能预测预后不良, 提示SNHG 1是潜在的HCC预后标志物及治疗靶点.

研究发现, 部分lncRNAs能够通过调控下游miRNAs表达, 进而参与调节HCC发生、发展. Zhuang等[31]研究发现lncRNA-XIST能够调节miR-92b表达, 导致HCC miR-92b表达上调, 导致靶标Smad7表达降低, 从而促进HCC增殖、转移和侵袭, 提示XIST/miR-92b/Smad7信号通路参与调节HCC发生、发展, miR-92b是可能的HCC诊断标志物和治疗靶点. Liu等[32]研究显示HNF1A-AS1可调控miR-30b-5p表达进而调控其靶标ATG5表达, 从而作为致癌基因调节HCC肿瘤大小、分化进程、病变和TNM分期, 是潜在的HCC临床生物标志物和治疗靶点.

2.3 miRNA、lncRNA与胃癌

胃癌(gastric carcinoma, GC)是常见的高发病率、高死亡率恶性肿瘤, 其发生、发展伴随大量miRNA的异常表达[33]. 例如, Tsujiura等[34]研究显示GC患者血浆明显高表达miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b, 并且低表达let-7a, 研究进一步指出, GC患者术后血浆内miR-21和miR-106b表达可显著降低, 提示这些miRNA可能为潜在GC诊断标志物. Hashiguchi等[35]研究发现GC组织低表达miR-125a-5p与GC恶化程度密切关联, 并且miR-125a-5p参与调节GC的浸润、转移以及GC细胞增殖迁移等过程, 提示miR-125a-5p可作为GC预后及疗效评估生物标志物. Nishida等[36]研究显示miR-125a-5p通过靶向调控人表皮生长因子受体2(ErbB2)进而调节GC细胞生长, 研究进一步发现过表达miR-125a-5p可抑制靶标ErbB2表达, 进而抑制GC细胞增殖, 并且miR-125a-5p过表达与曲妥珠单抗联用能够显著增加对GC细胞生长的抑制效果. Yan等[37]研究发现miR-935通过靶向调控胃印戒细胞癌Notch1, 进而抑制胃印戒细胞增殖、迁移和侵袭, 提示miR-935/Notch1通路具有较大临床GC诊断和治疗前景, 尤其针对胃印戒细胞癌. Zheng等[38]研究发现GC患者低表达miR-1225-5p通过靶向调控胰岛素受体底物1进而调节β-catenin信号通路, 与预后不良密切关联, 研究进一步揭示过表达miR-1225-5p能够显著抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭, 进而体内抑制肿瘤的生长转移, 提示miR-1225-5p可作为抑癌基因, 在GC的发生、发展中扮演着重要调控角色. 综合这些结果提示, 部分miRNA异常表达与GC的发生、发展、诊断、治疗和预后密切相关, 他们是可能的GC诊疗及预后生物标志物.

研究表明, lncRNA在GC的发生、发展过程同样发挥了重要的促癌或抑癌作用, 参与调控GC细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等过程, 提示lncRNA可作为新型GC标志物及治疗靶点. 例如, Yang等[39]研究发现GC组织/细胞高表达CCAT1, 并且CCAT1表达异常与GC分期及转移相关. 进一步研究显示, 高表达CCAT1可促进GC细胞增殖、侵袭, 并且CCAT1启动子区域顺式调控元件E-box与c-Myc结合后可增强CCAT1启动子活性, 加快CCAT1转录, 提示CCAT1激活受c-Myc诱导, *CCAT1*作为原癌基因, 可能作为GC临床治疗靶点. Park等[40]研究利用RNA-Seq筛选发现GC中低表达BM742401, 结合临床数据统计分析显示, BM742401表达越低提示GC患者预后越差. 进一步研究[40]表明, 过表达BM742401可抑制MMP9表达, 进而抑制GC细胞迁移能力, 提示BM742401可作为晚期GC患者治疗及预后标志物. Shang等[41]研究发现GC患者组织高表达UCA1, 与GC恶性病理特征密切相关, 进一步研究显示抑制UCA1表达能够有效抑制GC恶性增殖并改善GC患者对阿霉素的耐药性. Zhou等[42]研究发现GC内显著上调的CCAT1可直接调控导致miR-490表达下调, 并且miR-490也能反馈调节CCAT1表达, 同时miR-490直接靶向调控hnRNPA1表达, 进一步研究显示, CCAT1/miR-490/hnRNPA1通路能够直接调控GC迁移能力. 研究表明, GC中上调表

创新盘点

本文对消化系统恶性肿瘤miRNA和lncRNA的近几年研究进展进行详细归纳, 并且重点概括总结了miRNA和lncRNA在结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中作用, 包括诊断、治疗及预后等方面.

应用要点
本文对与消化系统恶性肿瘤相关的miRNA和lncRNA进行了归纳综述, 对当前临床实践有一定理论参考价值, 有助于这类肿瘤的预防、诊疗和预后, 以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点.

达的lncRNA主要包括SPRY4-IT1、CCAT2、linc-UBC1、CCAT1、LSINCT5、GAPLINC及PVT1; GC中下调表达的lncRNA主要有TUSC7、NPTN-IT1、LEIGC、AC138128.1及FENDRR.

2.4 miRNA、lncRNA与食道癌 食道癌(esophageal cancer, EC)是发病率、死亡率较高、存活率较低的恶性消化系肿瘤, 具备症状隐匿性, 大多数患者确诊时已属晚期, 提示提高EC早期诊断水平及寻求特异新型的治疗、预后标志物是迫切重要的[43]. 研究显示, EC中存在差异表达miRNA. Komatsu等[44]研究发现鳞状EC患者血浆miR-21较正常人组显著增高, 并且高水平miR-21可促进EC侵袭与转移, 与EC复发密切相关. Kano等[45]研究发现miR-145/143/133a/133b能够共同靶向作用于致癌基因*fascin*1, 进而调控EC细胞增殖迁移能力, 推测这些miRNA可能是潜在EC抑癌基因. Xu等[46]研究发现STAT3和miR-181b互作激活进而调控下游CYLD表达, 参与调节EC细胞增殖.

目前, 只有少数lncRNA被发现与EC相关, EC lncRNA功能研究尚待深入开展. Wu等[47]应用HELP-tagging测序研究Barrett食管甲基化, 结果显示AFAP1-AS1在Barrett食管和食管腺癌组织中过表达, 并且存在低甲基化, 进一步研究发现抑制AFAP1-AS1表达可抑制食管腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力, 并诱导食管腺癌细胞凋亡. Lv等[48]应用qRT-PCR和原位杂交等技术检测食管鳞状细胞癌组织HOTAIR水平, 结果显示食管鳞状细胞癌组织存在高表达HOTAIR, 并且HOTAIR表达升高与食管鳞状细胞癌的TNM分期、分化和转移等正关联, 同时低表达HOTAIR患者生存率高于高表达HOTAIR患者, 提示HOTAIR表达水平与食管鳞癌的转移、复发及预后密切相关, 是食管鳞癌患者的独立预后因素. Wang等[49]研究发现初期食管鳞状细胞癌低表达lncRNA-LET, 过表达lncRNA-LET明显抑制食管鳞状癌细胞迁移和侵袭, 并调节p53表达, 提示*lncRNA-LET*可作为抑癌基因调控食管鳞状细胞癌生长、转移, 是潜在的临床治疗靶点.

2.5 miRNA, lncRNA与胰腺癌 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)恶化程度极高, 发生隐匿, 治愈率低, 预后极差, 在中国, PC发病率和死亡率呈逐年升高趋势[50]. 由于PC早期诊断困难、易侵袭转移和耐药性强等特点, 导致目前尚未发现PC特异、有效的诊疗及预后标志物, 临床研究面临较多困难, 迫切需要寻求新型、特异、高效的诊疗标志物和治疗靶点[50]. 研究显示, 部分miRNA通过发挥抑癌或致癌基因作用, 参与调控PC发生、发展. Liu等[51]研究发现PC患者血清内存在miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191的显著上调表达, 其中miR-21与PC患者生存率密切相关, 进一步的研究显示, 这7种血清miRNA作为PC诊疗及预后标志物的准确率高达83.6%, 明显高于传统诊断生物标志物CA19.9(56.4%)和CEA(36.4%), 提示7种血清miRNA可能是潜在的PC早期诊断及预后检测指标[51]. Weiss等[52]研究显示miR-10a表达升高可促进PC细胞转移侵袭, 抑制miR-10a表达则显著抑制PC细胞的转移和浸润, 进一步研究发现, 维A酸处理能够显著抑制miR-10a表达, 导致PC细胞转移降低, 但敲除PC细胞中HOXB1/3表达后, 维A酸处理只能抑制miR-10a表达, 不能阻碍PC转移. Sun等[53]研究发现应用化疗药物Curcumin处理PC细胞可诱导miR-22表达升高和miR-199a*表达降低, 并且在MIAPaCa-2通过Curcumin诱导的miR-22升高或miR-22 agomir能够抑制靶基因*SP*1和*ESR*1表达, 反之抑制miR-22表达则导致靶基因*SP*1和*ESR*1表达下调, miRNA在PC抗化疗如化疗药物Curcumin过程发挥重要作用. Que等[54]研究显示分离PC外泌体并敲除其中miRNAs表达后, 可激活树突状细胞增强细胞因子诱导的杀伤细胞抗PC作用, 进而增强外泌体免疫活性; Vorvis等[55]研究综述了miRNAs在PC发生、发展过程发挥的重要调控作用, 及其参与调控的重要分子信号通路如KRAS、Notch通路等, 展望miRNAs在未来PC临床治疗中的广阔应用前景.

目前, PC发生、发展相关lncRNA研究尚少. Kim等[56]研究显示PC组织中显著高表达HOTAIR, 并且抑制HOTAIR表达能够抑制PC侵袭、增殖和细胞周期, 同时诱导癌细胞凋亡, 进一步的体内研究发现, 抑制HOTAIR表达能够明显抑制裸鼠PC肿瘤生长, 提示HOTAIR属于PC的促癌因子, 极具临床前景. Tahira等[57]研究发现29%的内含子或lncRNA异常表达与原发性PC有关, 其中9个内含子lncRNA富集于MAPK信号通路, 与PC的发生、发展和转移密

切相关, 推测这些lncRNA可能是潜在的PC诊疗标志物. Hu等[58]研究显示Fenofibrate处理可诱导LncRNA MEG3表达上调, 激活p53通路, 进而抑制PC细胞增殖.

2.6 miRNA, lncRNA与口腔癌 口腔癌(oral cancer, OC)是常见的头颈部恶性肿瘤之一. 研究显示, 部分miRNA参与调控某些OC前疾病的癌变过程, 与OC的发生、发展和化疗耐药密切相关. 口腔白斑是一类最常见的OPL和癌前状态. Cervigne等[59]研究发现, 发生恶变口腔白斑和浸润型口腔鳞状细胞癌患者组织共有109个miRNA显著高表达, 其中miR-21、miR-181b和miR-345与口腔鳞状细胞癌恶化程度密切相关, 呈明显升高趋势, 提示过表达的miR-21、miR-181b和miR-345可作为口腔白斑恶变和口腔癌前的早期诊断标志物. Hebert等[60]研究显示舌癌细胞中miR-98表达显著降低, 导致靶基因*HMGA2*表达升高, 致使舌癌细胞对CDDP和阿霉素的耐药能力增强, 并且口腔鳞状细胞癌细胞高表达miR-21、miR-23a、miR-23b、miR-205, 而miR-138、miR-184、miR-222等表达显著降低. He等[61]研究发现口腔舌鳞癌中miR-21联合miR-375的口腔细胞学检查敏感度为100%, 特异性为64%, 组织检测敏感度为83%, 特异性为83%, 提示miR-21联合miR-375是口腔舌鳞癌最佳临床生物标志物.

Gibb等[62]研究共发现325种口腔黏膜lncRNA, 其中60%的lncRNA在OC前病变组织存在显著异常表达, 提示这些lncRNA中存在潜在的OC前病损诊疗标志物. Gao等[63]研究显示舌鳞状细胞癌上调表达lnc-PPP2R4-5, lnc-SPRR2D-1, lnc-MAN1A2-1, lnc-FAM46A-1, lnc-MBL2-4:1和lnc-MBL2-4:3, 相对地下调表达lnc-AL355149.1-1和lnc-STXBP5-1, 进一步研究发现, 利用紫杉醇和和5-氟尿嘧啶处理舌鳞状癌细胞导致的lnc-MBL2-4:3和lnc-AL355149.1-1表达改变与舌鳞状细胞癌顺铂耐药性密切相关.

3 结论

肿瘤的发生、发展是由细胞生长因子(包括致癌因子和抑癌因子)组成的精细分子调控网络失调引起, 其中蛋白编码基因的异常表达在肿瘤发生、发展过程中发挥着重要调控作用. 然而, 随着近年来肿瘤相关miRNA研究迅猛发展以及lncRNA的揭示, 大量研究结果表明, miRNA与lncRNA在肿瘤的发生、发展、转移、浸润以及复发过程, 既可发挥致癌基因作用, 也能扮演抑癌基因角色, 提示miRNA与lncRNA是肿瘤调控网络不可或缺的一部分, 可为当前临床肿瘤诊疗及预后研究提供新思路, 已逐渐成为当前临床肿瘤机制研究的热点.

miRNA与lncRNA介导了大量肿瘤发生、发展过程的转录、转录后及翻译等生物学进程, 同时两者间又有着非常微妙的相互作用关系. 与miRNA不同的是, lncRNA可以通过多种不同的方式参与调控基因/蛋白表达. lncRNA可以作为一种源RNA(ceRNA)与miRNA相互调控, 进而参与下游靶基因表达调控. 本文综述了近年来消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌及口腔癌等miRNA、lncRNA的研究进展, 并以部分miRNA和lncRNA为例探讨其与消化系统恶性肿瘤的密切联系, 以及他们在消化系统恶性肿瘤发生、发展以及患者临床预防、诊疗及预后过程中可能发挥的重要调控作用.

近年来, 随着肿瘤全基因组、转录组及蛋白质测序技术的广泛应用, 大量肿瘤相关miRNA与lncRNA陆续被揭示, 其中部分miRNA与lncRNA的异常表达引发的肿瘤发生、发展、浸润转移和复发的研究逐渐成为临床关注的焦点. 大量研究已经揭示miRNA的异常表达对消化系统恶性肿瘤的发生、发展具有重要调控作用, 提示部分miRNA可作为某些消化系统恶性肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点. 针对miRNA与消化系统恶性肿瘤的研究已充分说明了miRNA调控网络的复杂性, 他们既能受到上游转录因子调控, 也能靶向调控下游靶基因/靶蛋白表达, 这些复杂的调控网络又与肿瘤的增殖分化、侵袭转移以及药物耐受等各方面密切联系, 因此, 当前研究所揭示的这些潜在miRNA诊疗标志物最终进入临床推广应用, 还需开展更深入的研究工作与临床实践.

近年来, 部分研究揭示lncRNA在消化系统恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要角色, 参与调节了肿瘤细胞的凋亡、耐药以及转移侵袭等生物学过程. 然而, 当前lncRNA研究尚属初级阶段, 仅少数lncRNA机制被揭示, 大量lncRNA功能研究仍未揭晓, lncRNA

同行评价

本文综述了非编码RNA在消化系恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中的研究进展, 内容在消化系肿瘤的诊断治疗中具有重要意义, 文章结构层次分明, 语句通顺流畅, 具有一定的新颖性、创新性、科学性及可读性.

相关实验技术存在局限, 进一步的临床应用仍面临很多困难. 例如, lncRNA生物信息学数据库很不完善, 部分样本如血液、唾液、排泄物等lncRNA样本制备仍然困难, 肿瘤lncRNA动物模型建立以及特异性诱导内源lncRNA产生等技术存在较多难点, 以及当前已揭示的这些消化系统恶性肿瘤lncRNA在多种肿瘤细胞中均能异常表达, 挖掘具备组织、时空特异性的lncRNA仍是今后研究的重点. 当然, 由于lncRNA总体数量很多, 调控模式呈多样化, 对其深入研究有助于阐明消化系统肿瘤细胞的复杂分子调控机制, 也有助于肿瘤的预防、诊疗和预后以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点.

消化系统恶性肿瘤相关miRNA与lncRNA有望作为肿瘤预防、诊疗、预后以及判定分期的潜在生物标志物或治疗靶点, 可为消化系统恶性肿瘤的临床治疗等提供新的思路.

4 参考文献

1 Tian J, Chen JS. Time trends of incidence of digestive system cancers in changle of China during 1988-2002. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4569-4571 [PMID: 16874875 DOI: 10.3748/wjg.v12.i28.4569]

2 Zarate R, Boni V, Bandres E, Garcia-Foncillas J. MiRNAs and LincRNAs: Could they be considered as biomarkers in colorectal cancer? *Int J Mol Sci* 2012; 13: 840-865 [PMID: 22312290 DOI: 10.3390/ijms13010840]

3 George J, Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 63-74 [PMID: 25632936 DOI: 10.1055/s-0034-1397350]

4 Yang Q, Zhang RW, Sui PC, He HT, Ding L. Dysregulation of non-coding RNAs in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10956-10981 [PMID: 26494954 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10956]

5 Sugihara H, Ishimoto T, Miyake K, Izumi D, Baba Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Noncoding RNA Expression Aberration Is Associated with Cancer Progression and Is a Potential Biomarker in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 27824-27834 [PMID: 26610479 DOI: 10.3390/ijms161126060]

6 Jin K, Luo G, Xiao Z, Liu Z, Liu C, Ji S, Xu J, Liu L, Long J, Ni Q, Yu X. Noncoding RNAs as potential biomarkers to predict the outcome in pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1247-1255 [PMID: 25750521 DOI: 10.2147/DDDT.S77597]

7 Majem B, Rigau M, Reventós J, Wong DT. Non-coding RNAs in saliva: emerging biomarkers for molecular diagnostics. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 8676-8698 [PMID: 25898412 DOI: 10.3390/ijms16048676]

8 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]

9 Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120-135 [PMID: 27144067 DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103]

10 剧宏燕, 柴秀坤, 白文元. 结直肠癌的表观遗传学. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2128-2133

11 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]

12 Wang Q, Huang Z, Ni S, Xiao X, Xu Q, Wang L, Huang D, Tan C, Sheng W, Du X. Plasma miR-601 and miR-760 are novel biomarkers for the early detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e44398 [PMID: 22970209 DOI: 10.1371/journal.pone.0044398]

13 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436 [PMID: 18230780 DOI: 10.1001/jama.299.4.425]

14 Almeida AL, Bernardes MV, Feitosa MR, Peria FM, Tirapelli DP, Rocha JJ, Feres O. Serological under expression of microRNA-21, microRNA-34a and microRNA-126 in colorectal cancer. *Acta Cir Bras* 2016; 31 Suppl 1: 13-18 [PMID: 27142899 DOI: 10.1590/S0102-86502016001300004]

15 Saus E, Brunet-Vega A, Iraola-Guzmán S, Pegueroles C, Gabaldón T, Pericay C. Long Non-Coding RNAs As Potential Novel Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Front Genet* 2016; 7: 54 [PMID: 27148353 DOI: 10.3389/fgene.2016.00054]

16 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]

17 Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011; 39: 169-175 [PMID: 21503572 DOI: 10.3892/ijo.2011.1007]

18 Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, Ho T, Kassir Z, Moynihan AT, Vizgoft EK, Dunne R, Pimlott L, Young GP, Lapointe LC, Molloy PL. Colorectal Neoplasia Differentially Expressed (CRNDE), a Novel Gene with Elevated Expression in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas. *Genes Cancer* 2011; 2: 829-840 [PMID: 22393467 DOI: 10.1177/1947601911431081]

19 Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, Halle D, Grinbaum R, Roistacher M, Bochem A, Dayanc BE, Ritter G, Gomceli I, Bostanci EB, Akoglu M, Chen YT, Old LJ, Gure AO. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012; 130: 1598-1606 [PMID:

21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
20 Yang P, Xu ZP, Chen T, He ZY. Long noncoding RNA expression profile analysis of colorectal cancer and metastatic lymph node based on microarray data. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2465-2478 [PMID: 27217770 DOI: 10.2147/OTT.S102348]
21 陈标, 朱萱. 长链非编码RNA在肝癌中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4762-4768
22 Nojima M, Matsui T, Tamori A, Kubo S, Shirabe K, Kimura K, Shimada M, Utsunomiya T, Kondo Y, Iio E, Naito Y, Ochiya T, Tanaka Y. Global, cancer-specific microRNA cluster hypomethylation was functionally associated with the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2016; 15: 31 [PMID: 27137948 DOI: 10.1186/s12943-016-0514-6]
23 Yu G, Chen X, Chen S, Ye W, Hou K, Liang M. MiR-19a, miR-122 and miR-223 are differentially regulated by hepatitis B virus X protein and involve in cell proliferation in hepatoma cells. *J Transl Med* 2016; 14: 122 [PMID: 27150195 DOI: 10.1186/s12967-016-0888-7]
24 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-175 [PMID: 21749846 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.026]
25 He XX, Chang Y, Meng FY, Wang MY, Xie QH, Tang F, Li PY, Song YH, Lin JS. MicroRNA-375 targets AEG-1 in hepatocellular carcinoma and suppresses liver cancer cell growth in vitro and in vivo. *Oncogene* 2012; 31: 3357-3369 [PMID: 22056881 DOI: 10.1038/onc.2011]
26 Ye LX, Fu CW, Jiang F, Cui YX, Meng W. [A meta-analysis of microRNA-149, microRNA-499 gene polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2016; 50: 445-450 [PMID: 27141902 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.05.011]
27 Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, Negrini M, Miotto E, Croce CM, Patel T. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 2011; 30: 4750-4756 [PMID: 21625215 DOI: 10.1038/onc.2011.193]
28 Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, Buck CR, Denk H, Schroeder R, Trauner M, Zatloukal K. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology* 2007; 132: 330-342 [PMID: 17241883 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.026]
29 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
30 Zhang M, Wang W, Li T, Yu X, Zhu Y, Ding F, Li D, Yang T. Long noncoding RNA SNHG1 predicts a poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis. *Biomed Pharmacother* 2016; 80: 73-79 [PMID: 27133041 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.036]
31 Zhuang LK, Yang YT, Ma X, Han B, Wang ZS, Zhao QY, Wu LQ, Qu ZQ. MicroRNA-92b promotes hepatocellular carcinoma progression by targeting Smad7 and is mediated by long non-coding RNA XIST. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2203 [PMID: 27100897 DOI: 10.1038/cddis.2016.100]
32 Liu Z, Wei X, Zhang A, Li C, Bai J, Dong J. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 functioned as an oncogene and autophagy promoter in hepatocellular carcinoma through sponging hsa-miR-30b-5p. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 1268-1275 [PMID: 27084450 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.054]
33 Giudice A, D'Arena G, Crispo A, Tecce MF, Nocerino F, Grimaldi M, Rotondo E, D'Ursi AM, Scrima M, Galdiero M, Ciliberto G, Capunzo M, Franci G, Barbieri A, Bimonte S, Montella M. Role of Viral miRNAs and Epigenetic Modifications in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 6021934 [PMID: 26977250 DOI: 10.1155/2016/6021934]
34 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
35 Hashiguchi Y, Nishida N, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Mochizuki H, Hase K, Doki Y, Mori M. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. *Int J Oncol* 2012; 40: 1477-1482 [PMID: 22322911 DOI: 10.3892/ijo.2012.1363]
36 Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2725-2733 [PMID: 21220473 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2132]
37 Yan C, Yu J, Kang W, Liu Y, Ma Z, Zhou L. miR-935 suppresses gastric signet ring cell carcinoma tumorigenesis by targeting Notch1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 68-74 [PMID: 26742429 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.116]
38 Zheng H, Zhang F, Lin X, Huang C, Zhang Y, Li Y, Lin J, Chen W, Lin X. MicroRNA-1225-5p inhibits proliferation and metastasis of gastric carcinoma through repressing insulin receptor substrate-1 and activation of β-catenin signaling. *Oncotarget* 2016; 7: 4647-4663 [PMID: 26684358 DOI: 10.18632/oncotarget.6615]
39 Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 437-445 [PMID: 23143645 DOI: 10.1007/s00432-012-1324-x]

40 Park SM, Park SJ, Kim HJ, Kwon OH, Kang TW, Sohn HA, Kim SK, Moo Noh S, Song KS, Jang SJ, Sung Kim Y, Kim SY. A known expressed sequence tag, BM742401, is a potent lincRNA inhibiting cancer metastasis. *Exp Mol Med* 2013; 45: e31 [PMID: 23846333 DOI: 10.1038/emm.2013.59]

41 Shang C, Guo Y, Zhang J, Huang B. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1061-1067 [PMID: 27056384 DOI: 10.1007/s00280-016-3029-3]

42 Zhou B, Wang Y, Jiang J, Jiang H, Song J, Han T, Shi J, Qiao H. The long noncoding RNA colon cancer-associated transcript-1/miR-490 axis regulates gastric cancer cell migration by targeting hnRNPA1. *IUBMB Life* 2016; 68: 201-210 [PMID: 26825578 DOI: 10.1002/iub.1474]

43 Tan C, Qian X, Guan Z, Yang B, Ge Y, Wang F, Cai J. Potential biomarkers for esophageal cancer. *Springerplus* 2016; 5: 467 [PMID: 27119071 DOI: 10.1186/s40064-016-2119-3]

44 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, Kosuga T, Iitaka D, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 104-111 [PMID: 21673684 DOI: 10.1038/bjc.2011.198]

45 Kano M, Seki N, Kikkawa N, Fujimura L, Hoshino I, Akutsu Y, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Matsubara H. miR-145, miR-133a and miR-133b: Tumor-suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127: 2804-2814 [PMID: 21351259 DOI: 10.1002/ijc.25284]

46 Xu DD, Zhou PJ, Wang Y, Zhang L, Fu WY, Ruan BB, Xu HP, Hu CZ, Tian L, Qin JH, Wang S, Wang X, Li YC, Liu QY, Ren Z, Zhang R, Wang YF. Reciprocal activation between STAT3 and miR-181b regulates the proliferation of esophageal cancer stem-like cells via the CYLD pathway. *Mol Cancer* 2016; 15: 40 [PMID: 27189061 DOI: 10.1186/s12943-016-0521-7]

47 Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, Abraham JM, Ibrahim S, Bartenstein M, Hussain Z, Suzuki M, Yu Y, Chen W, Eng C, Greally J, Verma A, Meltzer SJ. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 956-966.e4 [PMID: 23333711 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.019]

48 Lv XB, Lian GY, Wang HR, Song E, Yao H, Wang MH. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One* 2013; 8: e63516 [PMID: 23717443 DOI: 10.1371/journal.pone.0063516]

49 Wang PL, Liu B, Xia Y, Pan CF, Ma T, Chen YJ. Long non-coding RNA-Low Expression in Tumor inhibits the invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by regulating p53 expression. *Mol Med Rep* 2016; 13: 3074-3082 [PMID: 26935396 DOI: 10.3892/mmr.2016.4913]

50 孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3663-3669

51 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]

52 Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, Vlecken DH, Aghdassi A, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM, Bagowski CP. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 2136-2145.e1-e7 [PMID: 19747919 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.065]

53 Sun M, Estrov Z, Ji Y, Coombes KR, Harris DH, Kurzrock R. Curcumin (diferuloylmethane) alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 464-473 [PMID: 18347134 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2272]

54 Que RS, Lin C, Ding GP, Wu ZR, Cao LP. Increasing the immune activity of exosomes: the effect of miRNA-depleted exosome proteins on activating dendritic cell/cytokine-induced killer cells against pancreatic cancer. *J Zhejiang Univ Sci B* 2016; 17: 352-360 [PMID: 27143262 DOI: 10.1631/jzus.B1500305]

55 Vorvis C, Koutsioumpa M, Iliopoulos D. Developments in miRNA gene signaling pathways in pancreatic cancer. *Future Oncol* 2016; 12: 1135-1150 [PMID: 26984178 DOI: 10.2217/fon-2015-0050]

56 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]

57 Tahira AC, Kubrusly MS, Faria MF, Dazzani B, Fonseca RS, Maracaja-Coutinho V, Verjovski-Almeida S, Machado MC, Reis EM. Long noncoding intronic RNAs are differentially expressed in primary and metastatic pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2011; 10: 141 [PMID: 22078386 DOI: 10.1186/1476-4598-10-141]

58 Hu D, Su C, Jiang M, Shen Y, Shi A, Zhao F, Chen R, Shen Z, Bao J, Tang W. Fenofibrate inhibited pancreatic cancer cells proliferation via activation of p53 mediated by upregulation of LncRNA MEG3. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471: 290-295 [PMID: 26850851 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.169]

59 Cervigne NK, Reis PP, Machado J, Sadikovic B, Bradley G, Galloni NN, Pintilie M, Jurisica I, Perez-Ordonez B, Gilbert R, Gullane P, Irish J, Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4818-4829 [PMID: 19776030 DOI: 10.1093/hmg/ddp446]

60 Hebert C, Norris K, Scheper MA, Nikitakis N, Sauk JJ. High mobility group A2 is a target for miRNA-98 in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2007; 6: 5 [PMID: 17222355

DOI: 10.1186/1476-4598-6-5]
61 He Q, Chen Z, Cabay RJ, Zhang L, Luan X, Chen D, Yu T, Wang A, Zhou X. microRNA-21 and microRNA-375 from oral cytology as biomarkers for oral tongue cancer detection. *Oral Oncol* 2016; 57: 15-20 [PMID: 27208839 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.03.017]
62 Gibb EA, Enfield KS, Stewart GL, Lonergan KM, Chari R, Ng RT, Zhang L, MacAulay CE, Rosin MP, Lam WL. Long non-coding RNAs are expressed in oral mucosa and altered in oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2011; 47: 1055-1061 [PMID: 21835683 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.008]
63 Gao W, Chan JY, Wong TS. Long non-coding RNA deregulation in tongue squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 405860 [PMID: 25045670 DOI: 10.1155/2014/405860]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4058

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4058-4062
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

创伤后成长在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

姜桐桐, 史铁英

背景资料
积极心理学是目前的研究热点. 创伤后成长属于积极心理学范畴, 已成为恶性肿瘤患者心理干预的研究方向.

姜桐桐, 史铁英, 大连医科大学附属第一医院护理部 辽宁省 大连市 116011

史铁英, 主任护师, 主要从事临床护理、护理心理的研究.

基金项目: 辽宁省教育厅一般科研基金资助项目, No. W2013117.

作者贡献分布: 此研究设计由史铁英提供; 研究过程与论文写作由史铁英与姜桐桐完成; 史铁英提供技术支持与指导.

通讯作者: 史铁英, 主任护师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科大学附属第一医院护理部.
sty11177@163.com
电话: 0411-83635963-3056

收稿日期: 2016-04-18
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-05-31
在线出版日期: 2016-10-18

Posttraumatic growth in patients with digestive system malignancies

Tong-Tong Jiang, Tie-Ying Shi

Tong-Tong Jiang, Tie-Ying Shi, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: General Research Fund of Department of Education of Liaoning Province, No. W2013117.

Correspondence to: Tie-Ying Shi, Chief Nursing, Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. sty11177@163.com

Received: 2016-04-18
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-05-31
Published online: 2016-10-18

Abstract

Malignant tumors of the digestive system are one of the most serious diseases that threaten human health and life. The pain and mental stresses caused by digestive system malignancies also belong to a kind of trauma. This paper reviews the prevalence, influencing factors and intervention measures in patients with digestive system malignancies, in order to provide reference for clinical nursing of these patients and thus promote them to generate positive psychological changes and improve their quality of life.

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

Key Words: Digestive system malignancy; Posttraumatic growth; Clinical care

Jiang TT, Shi TY. Posttraumatic growth in patients with digestive system malignancies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4058-4062 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4058.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4058

摘要

消化系统恶性肿瘤是威胁人类健康和生命最严重的疾病之一, 其对患者产生的病痛折磨和心理压力本身就是一种创伤. 本文从发生情况、相关因素、干预措施等方面对消化系统恶性肿瘤患者创伤后成长的研究现状进行综述, 旨为临床护理工作提供参考, 促进患者产生正性心理变化, 提高患者的生活质量.

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

关键词: 消化系统恶性肿瘤; 创伤后成长; 临床护理

同行评议者
薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院门诊五楼针灸科; 张丽燕, 主管护师, 护士长, 北京肿瘤医院消化内科

核心提要: 消化系统恶性肿瘤患者存在创伤后成长. 创伤后成长与患者的生活质量成正相关.

姜桐桐, 史铁英. 创伤后成长在消化系统恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4058-4062 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4058.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4058

0 引言

消化系统恶性肿瘤是威胁人类健康和生命最严重的疾病之一, 其对患者产生的病痛折磨和心理压力本身就是一种创伤. 一直以来, 大量研究均集中在创伤对患者产生的不良刺激和消极影响上; 自1996年美国心理学家Tedeschi等[1]提出创伤后成长(posttraumatic growth, PTG)这一概念后, 国内外相关学者便逐渐将研究视角转化到积极心理学方向. 目前针对消化系统恶性肿瘤, PTG的研究基本集中在肝癌、结直肠癌、胃癌等疾病上, 现就国内外有关消化系统恶性肿瘤患者创伤后成长的研究进展进行综述, 旨为临床护理工作提供参考.

1 创伤后成长的概念及评价方法

1.1 创伤后成长的概念 学者在对恶性肿瘤的研究过程中发现, 恶性肿瘤不仅会对患者带来不良的刺激和心理反应, 还会产生一定的积极心理变化. 1996年, Tedeschi等[1]首次将这种积极心理变化定义为“创伤后成长”, 并将其界定为“同生活中遇到的创伤性事件进行斗争时产生的积极心理变化”, 即个体在经历创伤性事件后所体验到的正性改变. 创伤后成长这一概念的产生, 使我们意识到创伤性事件并非全都是负面的, 有时反而会促使个体身心成长、正确看待生命价值、改善其自我意识等积极正向改变[2-4].

1.2 创伤后成长的评价方法

1.2.1 创伤后成长评定量表: 目前, 国内外对创伤后成长的评价方法大多采用Tedeschi等[1]制定的“创伤后成长量表(posttraumatic growth inventory, PTGI)”. 该量表共包含21个条目, 分为5个维度, 分别是与他人关系(relating to others)、新的可能性(new possibilities)、个人力量(personal strength)、精神变化(spiritual change)和对生活的欣赏(appreciation of life). 该量表采用Likert 6级评分法, 根据患者的实际情况从“创伤后完全没有经历这种改变”到“创伤后这种改变非常多”依次计0-5分, 总分0-105分, 得分越高代表PTG的水平越高. 总量表Cronbach's α为0.90, 各分量表Cronbach's α为0.67-0.85.

1.2.2 其他测评工具: 除了PTGI外, 创伤后成长的测评工具还包括应激相关成长评定量表(SRGS)[5]、态度改变问卷(CiOQ)[6]、成长评定量表(TS)[7]、疾病认知问卷(ICQ)[8]、益处感受评定量表(PBS)[9]和益处发现评定量表(BFS)[10,11], 但上述这些量表, 使用率较低, 目前还没有被国内引入[12].

1.3 评价工具的应用现状 PTGI因其操作的简易性和良好的信效度, 目前被国内外研究人员广泛使用. 从应用范围上来看, TS、ICQ、PBS、BFS多用于疾病患者, 尤以癌症患者居多, 其中, ICQ主要用于慢性疾病患者、BFS主要用于乳腺癌患者, PTGI、CiOQ也可用于一般性的创伤, SRGS、CiOQ、ICQ和PBS既可以测定PTG的水平, 也可以测定创伤后的消极改变[12].

2 消化系统恶性肿瘤患者心理健康状况的研究现状

2.1 消化系统恶性肿瘤患者消极心理的发生情况 消化系统恶性肿瘤患者由于病痛、恐惧以及对疾病认识不足会产生不同程度的消极心理. 叶挺梅等[13]利用SDS和SAS量表对93例消化道恶性肿瘤患者的心理健康状况进行调查后发现, 有87.1%的患者存在轻至中度抑郁情绪, 84.9%的患者有焦虑情绪, 消化系统恶性肿瘤患者有不同程度的情绪障碍, 严重影响身心健康和生活质量. 张永鸿等[14]利用心理痛苦温度计对80例胃癌术后患者进行研究, 结果显示, 胃癌术后患者心理困扰明显, 主要因素为经济问题、疼痛、担忧、身体活动受限、紧张和进食. 心理困扰与患者生活质量呈负相关, 抑郁、恐惧、自责、轻生、厌世等不良情绪大大降低了患者的生活质量.

2.2 PTG对消化系统恶性肿瘤患者生存时间的影响 Moore等[15]通过对肝癌患者的研究发现, 肝癌患者存在创伤后成长. 创伤后成长属于积极心理学范畴, 会提高肝癌患者的生活质量, 延长其生存时间. Dunigan等[16]对41例经活检确诊为原发性肝癌或肝细胞癌的患者进行为期1年的前瞻性调查研究, 分别在随访的第3个

研发前沿
消化系统恶性肿瘤患者创伤后成长的干预措施研究是该领域亟待研究的问题.

相关报道 高斌斌等对胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段创伤后成长与社会支持的关系进行了研究; 汪际等对创伤后成长相关测评工具的研究进展进行了系统翔实的叙述.

月和第6个月对研究对象进行外周血淋巴细胞检测和创伤后成长水平测评, 结果发现PTGI得分高于中间值的肝癌患者的生存期比PTGI得分低于中间值的患者长186 d, 而且PTGI得分越高, 肝癌化疗患者白细胞计数恢复得就越快. 也有学者对结直肠癌患者进行纵向研究[17,18], 发现创伤后成长会增强患者对癌症的认知以及应对能力. 刘钰等[19]发现, 胃肠道恶性肿瘤患者在临终阶段也经历着一定程度的创伤后成长, 大多采用面对的应对方式.

3 消化系统恶性肿瘤患者心理健康状况对生活质量的影响

近年来, 我国消化系统恶性肿瘤的发病率呈上升趋势, 居各系统恶性肿瘤之首[20-26]. 消化系统恶性肿瘤患者自被确诊起, 便要面临死亡的威胁和各种治疗带来的痛苦, 这就导致患者产生一系列的不良情绪和消极的心理应对方式. 毛晓红等[27]将这些常见的不良情绪总结为: 逃避、对疾病恐惧、对他人依赖性增强及猜疑心加重等. 这些不良情绪和消极的心理应对方式会导致患者生活质量下降, 使病情恶化加重, 不利于患者创伤后成长的产生. 随着医学模式的转变, 良好的心理健康状况在消化系统恶性肿瘤患者康复和治疗过程中的作用显得尤为重要. 杜童等[28]通过研究发现, 积极的心理干预可以显著改善结直肠癌患者的生活质量和焦虑抑郁情绪, 促进其康复. 因此, 医护人员在对消化系统恶性肿瘤患者进行疾病护理的同时, 还应关注其不良的负性心理状况, 从多方面采取相关措施促进其创伤后成长的产生.

4 消化系统恶性肿瘤患者PTG的相关因素

4.1 社会人口学因素 消化系统恶性肿瘤患者PTG与职业、受教育程度等因素有关. 石春凤等[29]通过对241例住院接受手术切除或介入治疗的肝癌患者进行调查后发现, 职业是原发性肝癌患者PTG水平的重要影响因素之一, 社会支持水平较高的职业种类的患者, PTG水平也较高. Jansen等[30]在对创伤后成长和益处发现的区别做出阐释的同时, 提出个体的受教育程度会影响结直肠癌患者的创伤后成长水平, 受教育程度越高, 患者PTG水平越低. 可能是因为受教育水平低一般代表其拥有较低的社会经济地位, 而社会经济地位较低的人群在日常生活中会面对相对较多的困难, 所以其从负面事件中获取积极的一面会更有经验.

4.2 社会支持 社会支持系统可以有效地缓解应激源给患者带来的负面影响, 在一定程度上能够减轻疾病的症状和发展[31-34]. 刘芳等[35]对原发性肝癌患者社会支持与创伤后成长的相关性进行研究, 研究结果显示, 原发性肝癌患者对社会支持的感知越高时, 创伤后成长水平也随之增高, 已婚且配偶尚在、社会医疗政策的改进均可以提高患者社会支持水平, 良好的社会支持可以促进创伤后成长的产生. 高斌斌等[36]对胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段的创伤后成长水平展开调查研究后提出, 胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段的创伤后成长与社会支持呈正相关. 护士作为社会支持体系中的重要组成部分, 应该根据实际情况, 充分调动患者的社会支持源泉, 提高患者对社会支持的利用程度, 从而促进患者积极的改变.

4.3 应对方式 苏丽萍等[37]利用质性研究的方法对原发性肝癌患者的心理体验进行深入挖掘, 探讨出原发性肝癌患者PTG的促进因素, 即积极的应对方式、合理的情绪释放方式等能够最大程度地削弱创伤性事件对患者带来的负面影响, 提高其创伤后成长水平. Gouzman等[38]通过研究心理弹性、心理反应以及PTG对以色列消化系统恶性肿瘤患者心理社会适应和行为变化的作用中发现, 心理弹性和积极情感与PTG呈正相关, 患者可以通过家庭聚会、阅读自己喜爱的书籍、购物等方式提高积极情感.

4.4 其他 周倩[39]通过对105例结直肠癌术后患者创伤后成长水平、积极心理品质以及儿童期逆境之间的关系展开调查后提出, 结直肠癌患者的创伤后成长与儿童期逆境呈负相关、与一线希望呈正相关, 儿童期逆境和一线希望均可以预测结直肠癌患者的创伤后成长水平. 石春凤等[29]还发现, 能够进行手术治疗的原发性肝癌患者的PTG水平高于介入和综合治疗的患者, 而且病程越长, 患者的PTG水平越低. Moore等[15]在对肝癌患者的研究中发现, 诊断初期与确诊后6 mo, PTG没有明显的改变.

5 消化系统恶性肿瘤患者PTG干预措施的研究现状

目前, 国内外有关恶性肿瘤PTG干预措施的研究[40-47]基本集中在乳腺癌上, 针对消化系统恶性肿瘤方面的研究鲜有报道. 近年来, 消化系统

恶性肿瘤发病率呈上升趋势. 因此, 根据消化系统恶性肿瘤的疾病特点, 采取合适的干预措施, 提升PTG带来的积极改变, 抵消创伤性事件产生的负面影响, 将成为今后的研究方向. 根据前期的相关因素研究结果, 研究人员可以将干预重点放在提高社会支持水平、合理地释放情绪以及采取积极的应对方式等方面. 医护人员在对患者进行心理干预的同时, 应积极关注患者正性的心理改变, 及时引导患者排解负性情绪; 加大对患者的健康宣教力度, 改善患者的认知结构; 鼓励患者采取积极的应对方式来提高其自我管理能力, 争取良好的社会支持促进消化系统恶性肿瘤患者的身心康复[4,48-51].

6 结论

随着积极心理学的兴起, 创伤后成长已经受到国内外众多学者的关注, 但就消化系统恶性肿瘤方面, 其创伤后成长的研究仍处于起步阶段. 有关消化系统恶性肿瘤患者创伤后成长的干预措施也相对较少. 今后研究人员可以将视角转向干预方面, 深入利用纵向研究, 构建出一套系统的干预措施, 使临床护理工作者得以利用, 从而减少患者的负性心理, 提高其创伤后成长水平, 促进正性心理变化, 改善患者的生活质量.

7 参考文献

1 Tedeschi RG, Calhoun LG. The Posttraumatic Growth Inventory: measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress* 1996; 9: 455-471 [PMID: 8827649 DOI: 10.1002/jts.2490090305]
2 翟建霞, 刘晓虹. “创伤后成长”研究进展对我国创伤护理的启示. 中华护理杂志 2009; 44: 668-669
3 刘惠军, 杜德娇. “创伤后成长”-理解癌症患者的一个新视角. 医学与哲学 2014; 35: 79-83
4 杨亚平, 张振香. 创伤后成长的临床研究进展. 护理研究 2012; 26: 2884-2887
5 Park CL, Cohen LH, Murch RL. Assessment and prediction of stress-related growth. *J Pers* 1996; 64: 71-105 [PMID: 8656319 DOI: 10.1111/j.1467-6494.1996.tb00815.x]
6 Joseph S, Williams R, Yule W. Changes in outlook following disaster: The preliminary development of a measure to assess positive and negative reponses. *J Truma Stress* 1993; 6: 271-279 [DOI: 10.1002/jts.2490060209]
7 Abraido-Lanza AF, Guier C, Colon RM. Psychological thriving among Latinas with chronic illness. *J Soc Issues* 1998; 54: 405-424 [DOI: 10.1111/j.1540-4560.1998.tb01227.x]
8 Evers AW, Kraaimaat FW, van Lankveld W, Jongen PJ, Jacobs JW, Bijlsma JW. Beyond unfavorable thinking: the illness cognition questionnaire for chronic diseases. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 1026-1036 [PMID: 11777106 DOI: 10.1037/0022-006X.69.6.1026]
9 McMillen JC, Fisher RH. The perceived benefit scales: measuring perceived positive life changes after negative events. *Socl Work Res* 1998; 22: 173-187 [DOI: 10.1093/swr/22.3.173]
10 Antoni MH, Lehman JM, Kilbourn KM, Boyers AE, Culver JL, Alferi SM, Yount SE, McGregor BA, Arena PL, Harris SD, Price AA, Carver CS. Cognitive-behavioral stress management intervention decreases the prevalence of depression and enhances benefit finding among women under treatment for early-stage breast cancer. *Health Psychol* 2001; 20: 20-32 [PMID: 11199062 DOI: 10.1037/0278-6133.20.1.20]
11 Tomich PL, Helgeson VS. Is finding something good in the bad always good? Benefit finding among women with breast cancer. *Health Psychol* 2004; 23: 16-23 [PMID: 14756599 DOI: 10.1037/0278-6133.23.1.16]
12 汪际, 王艳波, 刘晓虹. 创伤后成长相关测评工具的研究进展. 中华护理杂志 2010; 45: 758-760
13 叶挺梅, 朱满连. 消化系统恶性肿瘤病人及家属心理健康状况调查研究. 中国健康心理学杂志 2005; 13: 196-197
14 张永鸿, 徐伟民, 邓佩云, 章新琼. 胃癌病人手术后心理困扰与生活质量的相关性分析. 护理研究 2015; 29: 1189-1192
15 Moore AM, Gamblin TC, Geller DA, Youssef MN, Hoffman KE, Gemmell L, Likumahuwa SM, Bovbjerg DH, Marsland A, Steel JL. A prospective study of posttraumatic growth as assessed by self-report and family caregiver in the context of advanced cancer. *Psychooncology* 2011; 20: 479-487 [PMID: 20878841 DOI: 10.1002/pon.1746]
16 Dunigan JT, Carr BI, Steel JL. Posttraumatic growth, immunity and survival in patients with hepatoma. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2452-2459 [PMID: 17417728 DOI: 10.1007/s10620-006-9477-6]
17 Occhipinti S, Chambers SK, Lepore S, Aitken J, Dunn J. A Longitudinal Study of Post-Traumatic Growth and Psychological Distress in Colorectal Cancer Survivors. *PLoS One* 2015; 10: e0139119 [PMID: 26418357 DOI: 10.1371/journal.pone.0139119]
18 Salsman JM, Segerstrom SC, Brechting EH, Carlson CR, Andrykowski MA. Posttraumatic growth and PTSD symptomatology among colorectal cancer survivors: a 3-month longitudinal examination of cognitive processing. *Psychooncology* 2009; 18: 30-41 [PMID: 18481837 DOI: 10.1002/pon.1367]
19 刘钰, 孙玉倩, 王凤玲, 赵佳. 胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段创伤后成长与应对方式的研究. 中国实用护理杂志 2014; 30: 64-66
20 张淼, 王维利, 胡少华, 赵江, 李成. 消化系统恶性肿瘤患者症状与生命质量的相关性研究. 护理学报 2012; 19: 5-8
21 杨媚, 艾尼瓦尔·艾木都拉, 张月芬, 张华. 8713例消化系统恶性肿瘤统计分析. 中国病案 2014; 15: 56-57
22 刘艳红, 赵悦. 2747例消化系统恶性肿瘤统计分析. 中国病案 2012; 13: 51-52
23 张淼, 王维利, 胡少华, 李成. 自我管理对消化系统恶性肿瘤患者症状及生命质量的影响. 护理学报 2013; 20: 1-5
24 刘新光. 消化系统恶性肿瘤的临床与研究. 实用医院

创新盘点

系统阐述了消化系统恶性肿瘤患者创伤后成长的发生情况、相关因素、干预措施等方面的研究现状.

应用要点

根据前期相关因素的研究结果, 提出研究人员今后在干预措施方面的研究方向和研究重点.

临床杂志 2011; 8: 1-2

25 周芳. 消化系统恶性肿瘤663例统计分析. 中国保健营养 2013; 3: 1049

26 吴春晓, 鲍萍萍, 黄哲宙, 王春芳, 顾凯, 向詠梅, 彭鹏, 龚杨明, 郑莹. 上海市消化系统常见恶性肿瘤发病现况和时间趋势分析. 胃肠病学 2012; 17: 513-520

27 毛晓红, 吴玉冉, 黄亚娟, 毛瑞芬, 段志英, 李际君. 消化道恶性肿瘤患者治疗前后的心理状况变化及其心理干预. 重庆医学 2013; 42: 3535-3537

28 杜童, 韩琳, 牛洪欣. 心理干预对结直肠癌患者生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 885-889

29 石春凤, 刘芳, 刘梅, 蒋敏君. 原发性肝癌患者创伤后成长状况及其影响因素分析. 解放军护理杂志 2015; 32: 28-31

30 Jansen L, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H, Arndt V. Benefit finding and post-traumatic growth in long-term colorectal cancer survivors: prevalence, determinants, and associations with quality of life. *Br J Cancer* 2011; 105: 1158-1165 [PMID: 21878935 DOI: 10.1038/bjc.2011.335]

31 童尧, 周宇彤, 杨寅, 钱铭怡, 张静华, 高隽. 癌症病人创伤后成长及影响因素现况调查. 中国临床心理学杂志 2012; 20: 76-83

32 王艺, 彭李, 于永菊, 李敏. 创伤后康复期患者创伤后成长特点与心理弹性和社会支持的关系. 第三军医大学学报 2016; 36: 170-173

33 童晓丹, 张平, 宋旭红. 乳腺癌病人术后社会支持、应对方式与创伤后成长的相关性研究. 护理研究 2013; 27: 3215-3217

34 王凤朝. 乳腺癌患者社会支持与创伤后成长的相关性研究. 护理实践与研究 2014; 11: 88-90

35 刘芳, 李娜, 黄佳莉, 石春凤. 原发性肝癌患者社会支持与创伤后成长的相关性研究. 护理学报 2014; 21: 75-77

36 高斌斌, 孙秉斌, 孙玉倩, 王风玲, 赵佳. 胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段创伤后成长与社会支持的调查分析. 广东医学 2014; 35: 2298-2300

37 苏丽萍, 史铁英, 陆靖, 金荣. 原发性肝癌病人创伤后成长的心理体验. 护理研究 2014; 28: 3632-3634

38 Gouzman J, Cohen M, Ben-Zur H, Shacham-Shmueli E, Aderka D, Siegelmann-Danieli N, Beny A. Resilience and psychosocial adjustment in digestive system cancer. *J Clin Psychol Med Settings* 2015; 22: 1-13 [PMID: 25605269 DOI: 10.1007/s10880-015-9416-9]

39 周倩. 结直肠癌患者创伤后成长与积极心理品质、儿童期逆境的关系. 济南: 山东大学, 2014

40 刘燕, 金奕, 赵岳. 癌症病人创伤后成长研究进展. 护理研究 2012; 26: 202-204

41 屈伟娇, 周兴平, 张建波. 共情式护理干预对乳腺癌患者创伤后成长的影响. 中国现代医生 2014; 52: 82-85

42 陆靖, 史铁英. 乳腺癌患者“创伤后成长”的研究进展. 医学与哲学 2014; 35: 58-60

43 王会颖, 刘均娥, 王丕琳, 李艺影. 乳腺癌患者创伤后成长的研究进展. 中华护理杂志 2012; 47: 951-953

44 李松媚, 吕建芬. 乳腺癌患者创伤后成长的影响因素及干预措施的研究进展. 中国医药指南 2015; 13: 52-53

45 王一晓, 史铁英. 乳腺癌患者创伤后成长影响因素与干预研究进展. 护理学杂志 2015; 30: 99-102

46 董丽华, 陶莹, 沈麒云, 祁雯雯, 李丽萍. 我国创伤后成长相关研究趋势的文献计量学分析. 护理研究 2016; 30: 76-78

47 赵月元, 张爱华. 我国创伤后成长研究的文献计量分析. 护理学杂志 2015; 30: 107-109

48 石春凤, 刘芳, 黄佳莉, 刘梅, 蒋敏君. 癌症患者创伤后成长的研究进展. 现代临床护理 2014; 13: 71-75

49 靳宇倡, 刘东月, 李俊一. 创伤后成长的促进因素、模型及干预. 心理科学进展 2014; 22: 304-313

50 温韬雪. 恶性肿瘤病人创伤后成长研究进展. 中国护理管理 2013; 13: 99-101

51 刘晓华, 马超群, 宋春霞. 积极心理干预的新进展对我国临床护理的启示. 护理研究 2016; 30: 912-914

同行评价

本文综述的内容尚可, 有一定的价值.

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4063

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4063-4069
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

断流术后门静脉血栓的诊疗现状

薛 帅, 张 强, 刘 嘉, 王培松, 陈 光

薛帅, 张强, 刘嘉, 王培松, 陈光, 吉林大学第一医院普外科中心 吉林省长春市 130000

陈光, 主任医师, 主要从事门脉高压, 大肠癌及甲状腺癌的诊疗及相关基础研究.

作者贡献分布: 本文综述主要由薛帅与张强完成; 刘嘉与王培松修改; 陈光审校.

通讯作者: 陈光, 主任医师, 130000, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院普外科中心. cg9293@sina.com

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-18

Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis after splenectomy and gastroesophageal devascularization

Shuai Xue, Qiang Zhang, Jia Liu, Pei-Song Wang, Guang Chen

Shuai Xue, Qiang Zhang, Jia Liu, Pei-Song Wang, Guang Chen, Center for General Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China

Correspondence to: Guang Chen, Chief Physician, Center for General Surgery, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130000, Jilin Province, China. cg9293@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-18

Abstract

Splenectomy and gastroesophageal devascularization is the most common clinical treatment for upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension. Its advantages include exact treatment and little impact on liver function. However, due to the postoperative high blood coagulation state and hemodynamic changes, it greatly increases the incidence of portal vein thrombosis (PVT), which causes serious complications. Ultrasound, CT and MRI are main methods for the diagnosis of PVT. After diagnosis, using anticoagulation, intervention and surgery can achieve effective control and treatment. PVT mostly occurs perioperatively and therapeutic effects are therefore limited, so perioperative PVT prevention is particularly important. It is recommended that anticoagulation drugs be given preoperatively to prevent PVT formation, injury to the vascular endothelium of the portal vein system be avoided intraoperatively to reduce the formation of spleen vein stump and stabilize postoperative portal vein blood flow dynamics, and ultrasound be performed postoperatively to achieve early diagnosis and treatment.

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

Key Words: Splenectomy and gastroesophageal devascularization; Portal vein thrombosis; Diagnosis and treatment

Xue S, Zhang Q, Liu J, Wang PS, Chen G. Diagnosis and treatment of portal vein thrombosis after splenectomy and gastroesophageal devascularization. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4063-4069 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4063.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4063

背景资料
断流术后门静脉系统血栓发生率高达18.9%-100.0%, 是临床亟待解决的问题. 门静脉血栓常常导致严重的并发症, 因此, 门静脉血栓的诊疗一直是临床关注的重点.

同行评议者
刘德良, 教授, 主任医生, 中南大学湘雅二医院消化内科; 谭学瑞, 教授, 汕头大学医学院第一附属医院内科

研发前沿
预测断流术后门静脉血栓形成的危险因素一直是临床研究的热点, 针对不同人群危险因素的差异, 决定是否给予预防性抗凝治疗.

摘要

断流术是临床常用的治疗门脉高压上消化道出血的术式. 其优点是止血确切且对肝功能影响较小, 然而由于术后血液高凝状态以及血流动力学的变化, 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的发生率大大增加, 引起严重并发症. 超声、CT、核磁共振成像是临床常用的诊断PVT的方法. 确诊后可通过抗凝、介入、手术等方法给予有效控制及治疗. 因为PVT多数出现在断流术围手术期, 而且治疗效果局限, 所以围手术期PVT的预防显得尤为重要. 术前给予抗凝药物预防PVT形成, 术中防止对门静脉系统血管内皮损伤, 减少脾静脉盲端的形成, 稳定术后门静脉的血流动力学. 术后常规彩超复查, 早期诊断, 早期治疗.

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

关键词: 断流术; 门静脉血栓; 诊疗

核心提要: 断流术门静脉血栓多数出现在围手术期, 而且治疗效果局限, 所以围手术期门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的预防尤为重要. 术前给予抗凝药物预防PVT形成, 术中防止对门静脉系统血管内皮损伤, 减少脾静脉盲端的形成, 稳定术后门静脉的血流动力学.

薛帅, 张强, 刘嘉, 王培松, 陈光. 断流术后门静脉血栓的诊疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4063-4069 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4063.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4063

0 引言

断流术即脾切除, 同时手术阻断门奇静脉反常血流, 是临床常用的治疗肝硬化门静脉高压上消化道出血的手术方式, 其优点是止血确切且对肝功能影响较小, 然而, 断流术后门静脉系统血栓发生率高达18.9%-100.0%[1-4], 是临床亟待解决的问题. 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指发生于门静脉主干及其分支、肠系膜上下静脉或脾静脉的血栓[4]. PVT的存在导致持续性腹水、胸水, 肠管淤血、水肿, 肠道缺血坏死, 门静脉管壁硬化、管腔狭窄, 使门静脉压力升高, 加重消化道再出血的风险[1], 因此, PVT的诊疗一直是临床关注的重点.

综合国内外文献就肝硬化门静脉高压断流术后PVT的诊疗现状做一综述.

1 病因及发病机制

1.1 血液高凝状态 断流术后, 短期内血液中的血小板数量增加, 使血液呈高凝状态, 可能是导致术后并发PVT的原因[1,2,5-7]. 研究[8]表明, 血小板不仅数量增加, 而且功能活化. 血小板膜表面糖蛋白CD62P, 反映血小板活化程度及功能状态. 术后CD62P升高与PVT发生密切相关, 可作为诊断评价术后PVT的敏感指标.

断流术后由于血细胞数量增多; 红细胞聚集性增加; 红细胞变形性降低等原因导致全血黏度升高, 与PVT形成相关[5,9].

肝硬化患者由于肝脏合成功能下降, 体内促凝与抗凝相关的蛋白均下降, 常常基本维持在动态平衡中, 使机体既不易出血, 也不易形成血栓. 然而, 断流术后, 静脉内膜损伤, 门静脉流量减少, 流速降低, 使抗凝相关蛋白S、蛋白C水平下降, 抗凝血酶III水平降低, 同时手术消耗大量凝血因子[1,10,11]. 凝血因子Ⅷ、Ⅶ因子相关抗原, 抗心磷脂抗体含量也上升, 都与术后PVT形成相关[12]. 文献报道一些体内促凝基因突变, 包括凝血因子V莱顿G1691A突变, 亚甲基四氢叶酸还原酶C677T突变, 凝血酶原G20210A突变等可能均与断流术后PVT的形成相关[10,12-14]. 近期研究[15]表明, 血凝酶活化纤溶抑制剂基因突变及凝血因子Ⅷ增加与PVT的发生密切相关.

1.2 血流动力学变化 断流术后门静脉是否形成血栓除了与术后血液高凝状态有关外, 还与肝内阻力和门静脉血流量有关[10]. 由于术中钳夹、挤压造成脾静脉内膜损伤, 胶原纤维暴露, 激活凝血系统[2,5,16], 同时断流术后脾静脉的残端血流动力学产生变化, 血流相对缓慢, 易形成湍流, 加上静脉血流减少, 促进脾静脉血栓形成, 并可向门静脉主干蔓延[1,11].

门静脉血流速度与PVT形成有重要关系, 研究[4,6]表明门静脉血流速度<15 cm/s的患者PVT发生率明显升高. 毋庸置疑, 无论分流术还是断流术, 术后门静脉血流均呈现流量减少、流速降低的共同特征, 但门静脉压力却根据侧支循环建立的不同有明显不同. 门静脉压力越大, 门静脉或脾静脉直径越粗, 流速降低的程度将越明显[2,4,6]. 所以常常以门静脉直径和/或脾静脉直径作为PVT形成的独立危险因素[3,4,17].

选择性断流术脾静脉血栓的形成原因如同传统断流术一样, 因为食管旁静脉的阻力较肝内阻力小, 肠系膜上静脉回流的血液经食管旁静脉分流直接回流至体循环, 肝侧门静脉向肝血流较少, 肝内阻力高, 血流速度可能极为缓慢, 导致PVT的发生[4,18,19].

总之, 治疗肝硬化门静脉高压症的各种术式, 由于均存在门静脉血流动力学的改变, 所以术后PVT的发生率均相当高. 但是不同术式血流动力学改变的部位存在差异, 所以只是PVT出现的部位不同[4,18].

1.3 局部血管病理变化 脾静脉在长期的高压状态下, 会出现内膜平滑肌肥大增生, 纤维断裂、玻璃样变, 胶原纤维和细胞外基质增生, 内膜损伤, 内皮细胞受损, 胶原纤维暴露, 血细胞黏附, 从而促进血栓形成[11].

2 门静脉血栓的诊断

2.1 临床表现 急性PVT形成时, 腹痛一般是最早出现的临床症状. 腹痛多为局限性, 少数为全腹弥漫性. 间歇性绞痛, 持续时间较长, 约50%的患者会出现恶心和呕吐, 少数患者有腹泻或便血, 如突然产生完全性梗阻, 可出现脐周剧烈, 腹痛呈阵发性, 多伴有明显恶心、呕吐, 无排气排便, 此时查体多无明显体征, 即腹痛程度与腹部体征不一致. PVT形成后, 由于增加了肝前阻塞性因素, 使肝门静脉血流量减少而加重肝功能损害, 增加门静脉压力, 反复出现上消化道出血及难治性腹水等; 如病情进一步发展可出现肠坏死的表现, 持续性腹痛, 腹胀, 便血, 呕血、休克及腹膜刺激征等. 腹穿可抽出血性腹水[10,12,20,21]. 一旦发生肠坏死, 病死率高达20%-60%, 常有持续性的腹痛, 便血, 腹肌痉挛, 腹水, 多器官功能衰竭等[22].

慢性PVT可因胃肠道淤血和肝脏门静脉血流灌注不足, 出现不易缓解的腹胀、腹泻、上腹部隐痛、 顽固性腹水等. PVT的临床表现不一, 所以PVT的临床诊断多以相关影像学检查为主[10,12,20,21].

2.2 影像学检查 超声检查是最常见的检查手段之一, 超声可以准确地评价PVT, 简便易行而且无创伤, 为首选影像检查方法[12,19,23]. PVT超声诊断的特点为[24]: 门静脉腔内异常回声病变, 与管壁分界清晰, CDFI无血流信号[10,13]; 门静脉海绵状血管瘤; 血栓形成部位门静脉扩张; PVT形成范围广, 无法显示门静脉等[20]; 超声检查的敏感性及特异性可达到60%及100%[24-27], 超声能够清晰的观察到血液流速及血管内径的变化以及血栓的存在, 通过血流观察同时可以明确是否形成侧支循环等[24,28]; 但是超声不能直观反映门静脉及其属支的情况, 而且操作者经验水平影响诊断的准确性[25-27]. 应用超声造影或者超声内镜检查能够更明确的诊断PVT, 甚至能够将诊断的敏感性提升到81%左右, 但是超声造影和超声内镜均无法准确地观察到门静脉的肝内部分及肠系膜上静脉的远端, 以及不能同时评价周围脏器是否受累, 存在一定的局限性[24-27].

增强CT或增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查通过静脉注入造影剂能够有效的解决上述不足, 通过造影剂的对比, 在影像显影的不同时期能够准确的发现血管腔内充盈缺损及附近脏器是否灌注良好[12,21]. CT血管造影(CT angiography, CTA)和磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)的应用大大增加了诊断的准确性. 研究[29,30]显示CTA的敏感性为86%, 特异性为95%. MRA敏感性为100%, 特异性为98%. PVT的CT典型征象非常直观, 主要是门静脉腔内出现不强化低密度条状或块状病灶[10]. 部分由于血栓段血管壁有滋养小血管, 偶尔可发现其周边有环形强化, 同时可以协助诊断原发性肝癌、肝硬化, 评价肠道缺血坏死的情况[29,30]. CTA具有扫描时间短、成像速度快、减少运动伪影的优点, 扫描可以在一次屏气的短时间内完成. 但其不足主要是可以产生造影剂过敏、造影剂肾病等不良反应. MRA造影剂的安全性明显优于CTA, 但其同样存在呼吸运动伪影、信号采集时间长、成像范围局限等不足[24,29,30]. 所以, 针对可疑PVT的患者进行增强CT或MRI检查能够更准确地进行临床诊断.

血管造影是诊断PVT传统方法, 具有创伤性, 所以并不作为PVT的常规检查. 血管造影包括间接造影和直接造影两类[10]. 间接造影是经脾动脉及经肠系膜上动脉造影. 不仅可以观察到门静脉充盈缺损, 而且可以清晰显示侧支循环[21]. 最重要的是间接法造影术后, 可将导管选择插入肠系膜上动脉和/或脾动脉分支灌注溶栓药物, 在诊断同时可以进一步进行治疗. 直接造影分为: 经皮经肝门静脉造影, 可以直接显示

名词解释

断流术: 即脾切除, 同时手术阻断门奇静脉反常血流, 是临床常用的治疗肝硬化门静脉高压上消化道出血的手术方式.

同行评价
本文综述了继发于腹部手术后的门静脉血栓的病因机制、诊断、治疗及预防等, 有一定的新颖性.

门静脉系统、直接评价门脉血流动力学状况; 经脐门静脉造影, 适用于合并脾静脉血栓、脾脏切除以及动脉性门静脉造影失败的病例[24].

根据PVT术前的影像学检查结果, Yerdel将PVT进行分级: Ⅰ级: 小于50%门静脉管腔堵塞±肠系膜上静脉微小血栓; Ⅱ级: 大于等于50%门静脉管腔堵塞±肠系膜上静脉微小血栓; Ⅲ级: 门静脉完全堵塞合并肠系膜上静脉近端堵塞; Ⅳ级: 门静脉完全堵塞合并肠系膜上静脉完全堵塞[23,24,31].

2.3 实验室检查 动态评估血液中促凝与抗凝的平衡状态, 常常被用来预测及诊断PVT[23]. 传统评价凝血功能的检查, 包括凝血酶原时间, 国际标准化比值, 部分凝血活酶时间等, 并不能够完全评估患者体内凝血功能的异常状态. 动态评估法同时监测维生素K相关凝血因子, 纤维蛋白原, 血小板功能, 纤维蛋白溶解状态以及其他凝血因子及相关功能[23]. 这是一种新出现的可以评价血液是否高凝, 血栓是否形成, 形成的血栓是否稳定的实验室检查项目. 然而临床应用的有效性有待进一步研究[32,33].

3 门静脉血栓的治疗

PVT的治疗的总体目标可以归纳为降低PVT形成的高危因素, 防止血栓进一步扩展, 保持门静脉的通畅, 预防并治疗因PVT导致的并发症[34].

3.1 非手术治疗 虽然门静脉高压断流术后PVT的发生率较高, 但是临床研究[35,36]发现, 30%-50%的PVT患者不经过任何治疗可以自行缓减. 最大侧支循环静脉的直径和血流量与PVT自行缓减的发生率密切相关[36], 然而PVT一旦确定无法自行缓减, 往往已经错过了最佳的预防治疗期, 发生严重的并发症, 大大增加门脉高压患者的病死率. 所以建议对患者常规术后进行彩超评估, 早期诊断, 早期给予抗凝、溶栓等治疗, 能够有效改善患者预后[5,37]. 常用的治疗药物包括华法林、低分子右旋糖酐、低分子肝素、尿激酶等[10,38-41]. 断流术后PVT多数是急性的, 对于急性期PVT建议早期抗凝治疗, 同时建议至少抗凝6 mo[20], 不仅可以大大降低PVT的发生率, 而且使PVT再通率达到39.3%-100.0%, 同时使血栓继续发展的发生率降低到0%-15%[5]. 而且研究[42,43]表明, 全身抗凝溶栓并不会增加术后出血和感染等并发症的发生.

近年来, 活化凝血因子Xa的抑制剂(比如立伐沙班)已经应用于临床PVT的预防. 优点是口服给药方便, 对国际标准化比值无影响, 不需要监测血中各项凝血指标. 缺点是没有有效的拮抗剂, 抗凝治疗过程中一旦出现出血并发症, 后果严重[13,36].

总之, 临床上非手术方法仍然是治疗断流术后PVT的主要方法.

3.2 局部溶栓治疗 局部溶栓分为间接途径(经股动脉-肠系膜上动脉留置导管溶栓)和直接途径(经皮肝穿刺门静脉血栓溶栓)[10].

经股动脉-肠系膜上动脉留置导管溶栓的方法优点为操作简单、创伤相对较小, 仅仅适用于PVT较轻, 无血管闭塞的轻度患者, 主要由于当通过此法发现PVT时, 门静脉属支多由于血栓处于狭窄甚至闭塞的状态, 注射的溶栓药物多数无法有效到达血栓存在的部位, 所以适应证有限[20,34,36,44].

经皮肝穿刺门静脉血栓溶栓的方法优点操作简单, 成功率高[45,46]. 然而, 当随访凝血功能APTT明显延长, 国际标准化比值>2, 出现明显腹痛、腹胀、呕血便血、穿刺点渗血增多、皮下淤斑扩大、血红蛋白持续减少, 甚至出现心率增快、血压下降等活动性出血征象时必须停止治疗[34,36].

3.3 经颈静脉门静脉溶栓治疗 当PVT程度较重, 血栓堵塞大于50%管腔或者完全堵塞, 单纯抗凝治疗静脉再通的可能性很小, 此时可选用经颈静脉门静脉溶栓治疗[22,36]. 此方法优点为溶栓风险相对较小, 而且穿刺往往能直接到达血栓部位, 同时可以应用血管内技术(球囊成形术, 支架替代术, 血栓切除术, 溶栓治疗术)达到治疗PVT的作用[10,22,28,34], 但是此种介入操作难度相对较大, 所以术前有效评估经颈静脉肝内门腔静脉支架分流术的风险收益比显得尤为重要.

3.4 手术方法 手术治疗PVT风险相对较高[10], 手术治疗PVT的常用的方法有: (1)门静脉血栓切除术; (2)门静脉扩张支架植入术, 主要在于解除门静脉梗阻; (3)肝移植术[22]. 在治疗过程中, 出现持续腹痛腹胀等腹膜炎体征时, 应及早行剖腹探查以防止肠坏死的情况发生. 剖腹探查发现肠坏死, 应行肠切除术, 需将坏死肠管及其系膜做广泛切除[20]. 同时行肠道的端端吻合. 术后继续给予抗凝治疗预防血栓再次生成[34].

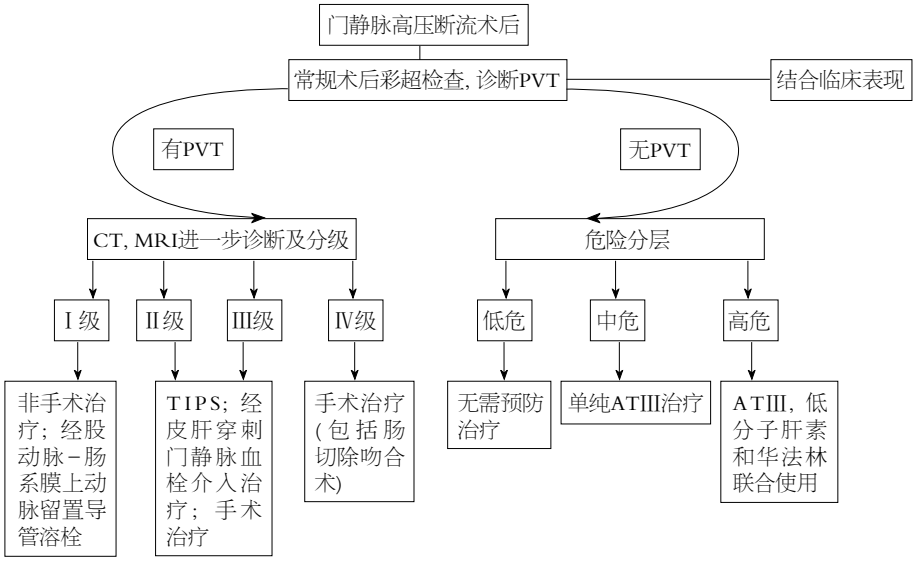


图 1　门静脉高压断流术后PVT诊疗体系. PVT: 门静脉血栓.

4 门静脉血栓的预防

PVT多数出现在断流术围手术期, 由于术后PVT发生率高, 而且治疗效果局限, 所以围手术期PVT的预防显得尤为重要[20].

Kawanaka等[47]研究表明, 抗凝血酶III活性度与脾静脉直径是断流术后PVT发生的危险因素, 就此制定了门脉高压术后PVT发生的危险分层, 根据危险分层决定是否给予预防性治疗. 低危: ATIII活性度≥70%和脾静脉直径<10 mm, 无需预防治疗; 中危: ATⅢ活性度<70%或脾静脉直径≥10 mm, 单纯ATⅢ预防治疗; 高危: 脾静脉直径≥15 mm或者离肝的侧支循环静脉直径≥10 mm, ATⅢ, 低分子肝素和华法林联合使用.

Zhang等[48]则以门静脉血流最大流速与最大直径的比值(V_{max}/D)作为预测PVT的指标, 当V_{max}/D≤19.43/s, PVT的发生率大大增加, 需要给予预防性治疗, 由于应用华法林需要长期监测国际标准化比值, 所以临床工作中常通过长期使用低分子肝素预防PVT的发生. 低分子肝素不仅安全性较高, 而且可以抑制肝实质的坏死性炎症反应[49,50]. 预防治疗的常规剂量为4000单位/d, 治疗周期为1年[50].

术中对门静脉系统血管的操作需轻柔、准确, 防止不必要的操作损伤血管内皮, 避免大块结扎组织, 尽量靠近肠系膜下静脉处确切结扎脾静脉, 从而可以减少脾静脉盲端的形成, 稳定术后门静脉的血流动力学. 如无明显出血倾向, 术后尽量不使用止血药, 以防止血栓形成[20].

术后常规定期行彩色超声多普勒检查, 以便及时发现PVT形成; 行断流术的患者, 常规应用抗血小板凝集和抗凝药物, 能够有效预防术后PVT的形成, 增加PVT形成后门静脉再通的概率. 维持抗凝治疗6-12 mo以巩固疗效, 并根据血小板和凝血情况调整维持, 逐渐停药.

5 结论

PVT作为临床少见的深静脉血栓, 尽管在断流术后患者中是高发疾病, 但局部或全身性血栓形成的因素, 单独或共同作用着PVT的发生, 由于PVT能够导致严重的临床并发症, 严重威胁患者的生命健康, 在临床工作中应给与足够的重视. 门脉高压断流术后PVT的发生率较高, 总体处理原则为早期诊断, 早期治疗, 预防为主, 治疗为辅, 预防与治疗相结合. 结合国内外文献及作者经验, 总结门静脉高压断流术后PVT诊疗体系(图1). 在不久的将来, 随着对PVT认识的不断深入, 由于血管成像手段的不断进步和临床治疗血栓药物的不断创新, 更好的减少疾病并发症是每个关注PVT研究者的最终追求目标.

6 参考文献

1 匡洁, 杨卫平, 严佶祺, 马迪, 陈皓, 彭承宏, 李宏为. 贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的预测因素分析. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 1305-1309
2 刘礼军, 匡勇军, 余伟, 张能平. 断流术后门静脉系统血栓形成及其防治. 中国血吸虫病防治杂志 2015; 27: 96-97
3 吴晓峰, 伏志, 刘召波, 孟健, 李传云, 林栋栋. 肝硬化门静脉高压患者行脾切除断流术后早期门静脉

血栓形成的原因分析. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 400-403
4 陈炜, 吴志勇. 肝硬化门静脉高压症术后门静脉血栓形成的机制. 肝胆外科杂志 2015; 23: 321-323
5 黄林凤. 断流术后门静脉血栓形成的相关因素分析及早期活血、抗凝、祛聚治疗的疗效研究. 海南医学院学报 2014; 20: 1571-1576
6 卢翔, 赵青川, 韩国宏, 祁兴顺. 肝硬化门静脉高压症术后门静脉血栓形成危险因素研究. 中国实用外科杂志 2013; 33: 205-207
7 刘波, 姚志成, 胡昆鹏, 林继宗, 黄河, 许世磊, 王庆亮, 张鹏, 杨培生. 门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓发生影响因素分析. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2015; 4: 284-287
8 梅斌, 郑凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白CD62P的关系. 华中科技大学学报(医学版) 2006; 35: 548-552
9 陈强谱, 杜敏庆, 边风国, 裴象昌, 欧琨. 断流术病人的血液流变学变化. 中华实验外科杂志 1995; 12: 21-22
10 胡超然, 韩真. 肝硬化合并门静脉血栓形成的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 398-400
11 徐国森, 徐长禄, 于波, 王庆历, 张学锋. 门静脉高压症断流术后门静脉血栓形成的多因素分析. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 76-77
12 孙隆慈, 罗蒙. 门静脉高压症中门静脉血栓的发生机制及诊治进展. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 84-86
13 Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6769-6784 [PMID: 26078553 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6769]
14 Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, Soltanpour MS. Role of Hyperhomocysteinemia and Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in Idiopathic Portal Vein Thrombosis. *Vasc Specialist Int* 2016; 32: 6-10 [PMID: 27051654 DOI: 10.5758/vsi.2016.32.1.6]
15 Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 22-40 [PMID: 25941431 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.12.008]
16 邹俊, 李学明, 陈海鸣. 门静脉高压症脾切除贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的相关因素分析. 实用医学杂志 2013; 29: 581-583
17 韩建波, 易永祥, 丁海, 刘俊卯, 张郁峰, 胡亮, 赵亮, 刘涛. 门静脉高压症脾切断流术后门静脉血栓的术前相关危险因素分析. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 739-7743
18 吴婷婷, 吴志勇. 门静脉高压症术后门静脉血栓形成机制的新认识. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 99-102
19 肖旭, 蔡卫华, 胡进勇, 王建新, 陈骏. 选择性贲门周围血管离断术对门脉高压症术后门静脉血栓形成的临床研究. 肝胆外科杂志 2015; 23: 135-137
20 乌剑利, 杨镇, 王超, 魏卫卫, 肖亮, 李崇健, 刘敦贵. 门静脉高压症断流术后门静脉血栓形成诊治分析. 中国实用外科杂志 2009; 29: 406-408.
21 Garcia-Pagán JC, Hernández-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 282-292 [PMID: 18814081]
22 Trebicka J, Strassburg CP. Etiology and Complications of Portal Vein Thrombosis. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 375-380 [PMID: 26288604 DOI: 10.1159/000369987]
23 Basit SA, Stone CD, Gish R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 199-221 [PMID: 25454305 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.012]
24 Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 308-316 [PMID: 24419395 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.258]
25 王艳华, 王涌臻. 彩色多普勒在门静脉高压脾切除术后门静脉血栓形成中的诊断价值. 中国中西医结合外科杂志 2014; 20: 624-625
26 郑海艳, 冯颖. 门静脉血栓的超声诊断价值. 中国医药指南 2013; 11: 685-686
27 杨培枝. 脾切除术后门静脉血栓形成的超声诊断. 山西医药杂志 2015; 44: 293-294
28 王博, 李卫校, 翟水亭. 门静脉血栓的诊疗策略. 中国血管外科杂志(电子版) 2015; 7: 223-225
29 余深平, 杨建勇. 门静脉血栓的影像诊断与介入治疗. 介入放射学杂志 2002; 11: 139-142
30 侯智通, 赵瑞峰, 陈亮, 王晓玲. 门静脉血栓形成的影像学表现及病因探讨. 临床消化病杂志 2013; 25: 92-97
31 Qi X, Han G, Wang J, Wu K, Fan D. Degree of portal vein thrombosis. *Hepatology* 2010; 51: 1089-1090 [PMID: 19957371 DOI: 10.1002/hep.23397]
32 Weber A, Krebs S, Lenhardt C, Wagenpfeil S, Schmid RM, Schulte-Frohlinde E. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2009; 39: 882-887 [PMID: 19619258 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00531.x]
33 Kapoor S, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with extrahepatic portal vein thrombosis and non-cirrhotic portal fibrosis: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 992-997 [PMID: 19220674 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05761.x]
34 Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35: 2510-2520 [PMID: 21882035 DOI: 10.1007/s00268-011-1198-0]
35 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 568-574 [PMID: 23381015 DOI: 10.1038/ajg.2012.452]
36 Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 435-446 [PMID: 24686266 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.36]
37 罗乾坤, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 王玉柱, 付强, 张宏伟. 华法林与低分子肝素联合应用预防门脉高压脾切断流术后门静脉血栓形成的临床治疗分析. 中国实用医刊 2015; 42: 47-49
38 蒋国庆, 柏斗胜, 钱建军, 陈平, 姚捷, 金圣杰, 杨逵生. 华法林防治改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术后门静脉血栓的临床疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 71-74
39 匡洁, 杨卫平, 陈皓, 彭承宏, 李宏为. 早期使用低分子肝素预防门静脉高压断流术后门静脉血栓形成. 外科理论与实践 2015; 20: 131-133
40 伏志, 王鑫, 张媛媛, 张静, 王璐, 吴晓峰, 臧运金, 林栋栋. 经静脉尿激酶溶栓在治疗门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓的疗效观察. 医学研究杂志 2015;

44: 107-109
41 Martinez M, Tandra A, Vuppalanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology* 2014; 60: 425-426 [PMID: 24395623 DOI: 10.1002/hep.26998]
42 牛秀峰, 高林, 倪家连, 刘晓明, 郑宝珍, 刘鲁岳. 脾切除断流术后经脾静脉抗凝治疗预防早期门静脉血栓的安全性分析. 肝胆胰外科杂志 2012; 24: 27-29
43 Naeshiro N, Aikata H, Hyogo H, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Fukuhara T, Honda Y, Nakahara T, Ohno A, Miyaki D, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiraga N, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K. Efficacy and safety of the anticoagulant drug, danaparoid sodium, in the treatment of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 656-662 [PMID: 25088236 DOI: 10.1111/hepr.12400]
44 何崇武, 刘强. 门静脉高压脾切除术后门静脉血栓形成防治. 中国老年学杂志 2014; 34: 3809-3811
45 张清华, 潘万能, 徐刚, 姚冠羽. 经门静脉抗凝溶栓预防和治疗断流术后门静脉血栓形成. 浙江医学 2011; 33: 1463-1465
46 林栋栋, 卢实春, 刘晋宁, 王孟龙, 张劲光, 伏志, 张振, 朱岳, 李宁. 门静脉插管防治脾切除断流术后门静脉血栓形成. 首都医科大学学报 2007; 28: 26-28
47 Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, Iguchi T, Harimoto N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 865-874 [PMID: 25256370 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.939]
48 Zhang Y, Wen TF, Yan LN, Yang HJ, Deng XF, Li C, Wang C, Liang GL. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1834-1839 [PMID: 22553410 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1834]
49 Borensztajn K, Stiekema J, Nijmeijer S, Reitsma PH, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008; 172: 309-320 [PMID: 18202198 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070347]
50 Shi J, Hao JH, Ren WH, Zhu JR. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1611-1614 [PMID: 12854176 DOI: 10.3748/wjg.v9.i7.1611]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4070

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4070-4074
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

探讨舒适护理对ERCP胆总管取石术患者护理质量影响

季荣娟, 杨轶群

背景资料
经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatograhy, ERCP)术作为一种侵入患者体内的手术, 术中会出现黏膜穿孔、出血等现象, 而术后也会有胰腺炎等并发症, 所以怎样才能给ERCP患者最好的护理, 减少术中、术后危险因素发生的几率, 越来越多的专家对此进行了研究. 在这种大背景下, 舒适护理应运而生.

季荣娟, 杨轶群, 桐庐县第一人民医院护理部 浙江省桐庐市 311500

季荣娟, 副主任护师, 主要从事护理研究.

作者贡献分布: 本研究由季荣娟设计; 数据和研究过程由季荣娟与杨轶群共同完成; 文章由季荣娟写作完成.

通讯作者: 季荣娟, 副主任护师, 311500, 浙江省桐庐县城南街道学圣路338号, 桐庐县第一人民医院护理部.
3313231091@qq.com
电话: 0571-64636209

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-09
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-18

Effect of comfortable nursing on quality of care in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Rong-Juan Ji, Yi-Qun Yang

Rong-Juan Ji, Yi-Qun Yang, Department of nursing, the first people's Hospital of Tonglu City, Tonglu 311500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong-Juan Ji, Associate Chief Nurse, Department of nursing, the first people's Hospital of Tonglu City, No. 338 Xuesheng road, South street, Tonglu 311500, Zhejiang Province, China. 3313231091@qq.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-09
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-18

同行评议者
杨云英, 主任护师, 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科

Abstract

AIM

To evaluate the effect of comfort nursing on quality of care in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

One hundred and twenty patients who underwent ERCP treatment from June 2014 to December 2015 were randomly selected and divided into an experimental group (60 cases) to receive comfort nursing and a control group (60 cases) to receive routine care. Univariate and multivariate analyses were used to explore the difference in the quality of care between the two groups.

RESULTS

Univariate and multivariate analyses demonstrated that comfort nursing had a significant effect on preoperative sleep quality (RR = 0.623, 95%CI: 0.412-0.924), intraoperative changes in blood pressure (RR = 0.234, 95%CI: 0.134-0.524), degree of intraoperative patient compliance (RR = 0.423, 95%CI: 0.187-0.612), postoperative sleep quality (RR = 0.435, 95%CI: 0.287-0.698), and postoperative eating habits (RR = 0.179, 95%CI: 0.024-0.798), but had no effect on postoperative incidence of pancreatitis (RR = 0.512, 95%CI: 0.136-1.524).

CONCLUSION

Comfort nursing can significantly improve preoperative and postoperative sleep quality, reduce intraoperative fluctuations in blood pressure, improve intraoperative patient compliance to increase the success rate of surgery, improve postoperative eating habits, and increase patients' satisfaction in patients undergoing ERCP.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Comfort nursing; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Effect; Influencing factors

Ji RJ, Yang YQ. Effect of comfortable nursing on quality of care in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4070-4074 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4070.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4070

摘要

目的

探讨舒适护理对行经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatograhy, ERCP)手术患者应用效果及影响.

方法

随机选取2014-06/2015-12入桐庐县第一人民医院行ERCP治疗的患者120例, 分为实验组(行舒适护理, 60例)和对照组(行常规护理, 60例), 两组患者分别入住不同病房区, 以进行针对性的护理, 避免因护理模式不同而造成的沾染影响, 采用单因素和多因素分析, 探究两组患者护理质量差异性分析.

结果

经单因素和多因素分析, 舒适护理方法对患者术前睡眠质量(RR = 0.623,95%CI: 0.412-0.924)、术中血压变化情况(RR = 0.234, 95%CI: 0.134-0.524)、术中患者配合度(RR = 0.423, 95%CI: 0.187-0.612)、术后睡眠质量(RR = 0.435, 95%CI: 0.287-0.698)、术后擅自进食情况(RR = 0.179, 95%CI: 0.024-0.798)均有影响, 对术后出现胰腺炎无影响(RR = 0.512, 95%CI: 0.136-1.524).

结论

舒适护理能显著提高ERCP患者术前睡眠质量, 降低患者术中血压波动, 增强患者术中与医生的配合度, 提升了ERCP手术成功率及术后睡眠质量, 降低患者术后擅自进食率, 提高患者对医院的满意度等一系列良好效果.

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

关键词: 舒适护理; 经内镜逆行胰胆管造影; 效果; 影响因素

核心提要: 舒适护理能显著提高经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatograhy, ERCP)患者的术前睡眠质量, 降低患者术中血压波动, 增强患者术中与医生的配合度, 提升了ERCP手术的成功率, 提升患者术后睡眠质量, 降低患者术后擅自进食率, 提高患者对医院的满意度等一系列良好效果.

季荣娟, 杨轶群. 探讨舒适护理对ERCP胆总管取石术患者护理质量影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4070-4074 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4070.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4070

0 引言

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatograhy, ERCP)术是一种造影技术, 其通过插管输入造影剂, 实现反方向观察胰胆管, 该技术实现了借助内窥镜清除胆管结石的期望. 具有使患者受伤害小、治疗效果好、住院花费少等优势, 因而被越来越普遍的应用到临床上[1-3]. 但是ERCP术作为一种侵入患者体内的手术, 术中会出现黏膜穿孔、出血等现象, 所以怎样才能给ERCP患者提供最好的护理手段, 减少术中危险因素发生, 越来越多专家对此进行了研究[4-7]. 在这种大背景下, 舒适护理应运而生, 它是一种新兴的护理方法, 重点是把患者的舒适度作为首要目标, 把患者放在最重要位置, 该护理法主要包括以下几个方面的护理: 身体、情感、社会和精神等. 而传统护理方法缺少对患者精神层面的关注, 患者大部分不了解ERCP手术, 手术前不可避免出现紧张、恐惧等心情, 这在很大程度上给手术圆满进行带来了不利影响[8-10]. 舒适护理正好弥补了传统手术在这方面不足之处[11-13]. 相关研究已经证实: 舒适护理具有较高的医疗价值, 可以明显提高患者睡眠质量, 增加患者满意度. 舒适护理在其他疾病护理方面是否也有优势, 目前还不清楚, 因此舒适护理的大规模推行还有一定的难度. 本研究在ERCP患者的整个手术过程, 观察记录对患者舒适度造成影响的各种因素, 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2014-06/2015-12入桐庐县第

研发前沿
本研究随机选取ERCP治疗的患者120例, 分为实验组(行舒适护理, 60例)和对照组(行常规护理, 60例), 采用单因素和多因素分析, 两组患者的性别、年龄、受教育程度等.

相关报道
有相关研究已经证实: 舒适护理具有较高的医疗价值, 不仅大大提高了患者的护理质量, 也提高了患者的生活质量, 这种理念与人类对于理想生活的追求是一致的.

创新盘点
舒适护理在术前、术中、术后的应用, 采用单因素和多因素法分析.

一人民医院行ERCP治疗的患者120例, 根据病房所在位置的不同, 东区病房患者为实验组(行舒适护理, 60例), 西区病房患者为对照组(行常规护理, 60例), 另外保证两组病区患者之间没有交往, 避免对研究造成干扰因素. 研究患者纳入标准如下: (1)清除胆结石手术采用的是ERCP术; (2)所有入选患者具有正常的思考和交流能力, 可以准确清晰表达自己的主观感受, 为搜集的数据的准确性提供保障. 研究患者去除标准如下: (1)严重心肺功能不全的患者; (2)焦虑症等精神疾病患者; (3)胰腺炎病史的患者

1.2 方法

1.2.1 术前护理: 对照组[14]: (1)进行术前各项常规检查, 同时备齐术前所需的各类药剂, 主治医生和患者家属交流沟通, 确保患者家属了解手术过程; (2)叮嘱患者术前12 h内不能进食、进水; (3)就ERCP术的操作过程, 由护士向患者们进行简单介绍, 对患者的紧张情绪有所缓解. 试验组: (1)因人而异, 设立患者档案, 制定完全符合个人健康报告单; (2)亲切热情倾听患者主诉, 与患者家属交流沟通, 让患者家属最大程度地配合治疗工作; (3)环境护理, 全自动空气消毒机消毒, 为患者提供安静、舒适治疗环境, 如: 控制噪音、调节舒适光线、提供适宜温度等; (4)重视患者及家属心理, 术前与患者及家属交流沟通病情, 减轻负担, 增强心理舒适度, 缓解焦虑, 提高手术的配合度.

1.2.2 术中护理: 对照组: (1)帮助患者找到最舒服的手术体位; (2)帮助医生完成相应的手术操作; (3)术中随时记录患者体征情况. 试验组: (1)术中配合轻音乐, 给患者营造出轻松愉快环境, 减轻紧张焦虑情绪; (2)利用靠枕等帮助患者找到最合适的体位, 与手术医生密切配合体位, 降低疼痛程度; (3)术中言语鼓励或者拉着患者双手以给予患者力量, 减少恐惧感[15].

1.2.3 术后护理: 对照组: (1)叮嘱患者术后 1 d内不能进食, 同时注意口腔清洁; (2)记录患者体征变化, 记录术后4 h到24 h内血淀粉酶的浓度; (3)及时做好鼻胆管患者的引流; (4)叮嘱患者出院后相关注意事项. 试验组: (1)离开手术室后, 应帮患者整理好头发及衣服; (2)增加鼻胆管放置的舒适度, 帮助患者每天洗脸, 增加患者人文关怀; (3)根据每例患者的术后具体情况, 制定个性化护理方法, 满足患者的各项合理要求; (4)指导出院的患者进行康复教育学习.

1.2.4 问卷调查: 在行ERCP手术前, 护士通过和患者交流, 填写问卷上性别、年龄、工作类型、家庭经济条件、结石种类、是否使用鼻胆管、术后舒适情况等内容, 同时记录患者围手术期的各种情况, 并在患者出院前再次收集记录相关资料, 进行出院后的回访[16].

1.2.5 各项常规检查: 护士对患者进行相应的各项常规检查, 如: 体温、血压、血糖淀粉酶、腹部情况等, 作相应记录[17].

1.2.6 患者睡眠质量和满意度评定标准: 依据匹兹堡睡眠质量评分标准, 对患者睡眠质量进行评判, 患者评分越低, 睡眠质量就越高; 对患者采取问卷调查的方法, 统计其对护理满意度.

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行统计学分析, 采用RXC和Logistic分别分析舒适护理的单因素和多因素, 其中RR和OR的转换公式为: RR = OR/(1+P0)+(P0*R), 采用χ^2检验, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者情况 两组患者在性别、年龄、受教育程度以及工作类型方面差异无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.2 单因素分析舒适护理对ERCP术患者的影响 不同护理方式对ERCP术患者将产生不同的影响, 下面就单因素对患者的影响, 患者术前睡眠, 术中血压、配合度、及是否停止手术, 术后进食及满意度, 差异具有统计学意义, P≤0.05; 术后是否产生胰腺炎, 差异无有统计学意义, P≥0.05(表2).

2.3 多因素分析舒适护理对ERCP术患者的影响 在研究舒适护理的作用时, 为排除其他因素对效果的影响, 护理方法为自变量, 把患者的性别、年龄、受教育程度等作为因变量, 采用Logistic多元回归分析, 证实了舒适护理对术前、术后睡眠, 术中血压、患者配合度、手术中途结束、术后擅自进食情况、患者对住院满意度等有独立影响作用(P≤0.05)(表3).

3 讨论

舒适护理是一种新兴护理方法, 其强调在护理过程中完全把患者放在第一要位, 一切从患者实际出发, 实现最舒适的术前、术中、术后护理模式[18], 以期为患者提供最有利的治疗环境和治疗心情, 使患者在轻松愉悦的环境中顺利

表 1　两组患者基本情况*n*(%)

因素	传统护理组	舒适护理组	χ^2	*P*值
性别				
男	35(58.3)	36(60.0)	0.000	0.976
女	25(41.7)	24(40.0)		
年龄				
≤40岁	15(25.0)	16(26.7)	2.143	0.523
40–55岁	17(28.3)	14(23.3)		
55–70岁	13(21.7)	18(30.0)		
≥70岁	15(25.0)	12(20.0)		
文化程度				
初中以下	11(18.3)	16(26.7)	6.123	0.102
初中	19(31.7)	14(23.3)		
高中	18(30.0)	13(21.7)		
大学	12(20.0)	17(28.3)		
工作类型				
无业	34(56.7)	32(53.3)	4.523	0.312
在职	26(43.3)	28(46.7)		

表 2　术前、术中、术后单因素分析*n*(%)

影响因素	舒适护理	传统护理	RR	95%CI	χ^2	*P*值
术前睡眠欠佳	12(20.0)	23(38.3)	0.623	0.412–0.924	9.78	0.012
术中血压异常	2(3.3)	6(10.0)	0.234	0.134–0.524	12.23	0.023
术中不配合	4(6.7)	9(15.0)	0.423	0.187–0.612	13.25	0.024
中途中止手术	4(6.7)	7(11.7)	0.315	0.132–0.678	11.67	0.025
术后睡眠欠佳	8(13.3)	11(18.3)	0.435	0.287–0.698	9.78	0.028
术后擅自进食	1(1.7)	3(5.0)	0.179	0.024–0.798	15.23	0.034
住院满意人数	58(96.7)	50(83.3)	1.234	0.978–1.123	12.78	0.018
术后胰腺炎	1(1.7)	2(3.3)	0.512	0.136–1.524	5.89	0.987

表 3　术前、术中、术后多因素分析

影响因素	β	RR	95%CI	*P*值
术前睡眠欠佳	–0.567	0.623	0.412–0.924	0.012
术中血压异常	–1.978	0.234	0.134–0.524	0.023
术中不配合人数	–1.456	0.423	0.187–0.612	0.021
中途中止手术	–0.889	0.315	0.132–0.678	0.015
术后睡眠欠佳	–0.956	0.435	0.287–0.698	0.018
术后擅自进食	–1.789	0.179	0.024–0.798	0.013
住院满意人数	–1.879	1.234	0.978–1.123	0.023

应用要点

舒适护理是一种新兴护理方法, 其强调在护理过程中完全把患者放在第一要位, 一切从患者的实际出发, 以期为患者提供最有利最舒适的治疗环境和治疗心情, 使患者在轻松预约的环境中完成ERCP手术, 实现最好最舒适的术前、术中、术后护理模式.

完成ERCP手术.

通过本研究可以看出舒适护理能显著提高ERCP患者术前睡眠质量, 这是因为术前舒适护理可大大减轻甚至是消除患者的手术焦虑恐惧, 这也是影响睡眠质量的最大干扰因素; 舒适护理能降低患者术中血压波动的发生率, 这是因为舒适护理在术中通过对患者进行言语鼓励和握手支持, 可以减轻患者心理压力, 不至于精神高度紧张, 而引起血压的大幅度变化; 舒适护理能增强患者术中与医生的配合度, 这是因为舒适护理在术前、术中对患者进行的舒适关注, 起到了很好的积极作用; 舒适护

理提升了ERCP手术的成功率, 降低手术中止几率, 这是因为舒适护理术前术中的准备工作, 使患者熟悉手术流程, 从而确保了手术的顺利进行; 舒适护理可以提升患者术后睡眠质量, 这是因为术后的舒适护理可以减轻患者术后焦躁、抑郁等负面情绪, 减少术后并发症的出现, 患者术后精神愉悦, 睡眠质量自然就提高; 舒适护理能降低患者术后进食率, 这是因为舒适护理针对不同患者个体制定相应的康复措施, 增强了患者的自觉性, 减少因术后擅自进食带来的并发症; 舒适护理能提高患者对医院的满意度, 这是因为舒适护理的人性化护理手段, 尽可能最大限度满足患者的心理、生理需要, 这就提高了患者对医院的满意度.

总之, 舒适护理能显著提高ERCP患者的术前睡眠质量, 降低患者术中血压波动, 增强患者术中与医生的配合度, 增大ERCP手术的成功率, 提升患者术后睡眠质量, 降低患者术后擅自进食率, 提高患者对医院的满意度等一系列良好效果.

名词解释

经内镜逆行胰胆管造影(ERCP): 是一种造影技术, 具体是通过插管输入造影剂, 实现反方向显现胰胆管, 该技术实现了在内窥镜下清楚胆管结石, 具有使患者受伤害小、治疗效果好、住院花费少等优势, 因而被越来越多的应用到临床上.

同行评价

该论文在临床中有一定的指导作用.

4 参考文献

1 蔡华. 舒适护理在胆石症ERCP围手术期运用的效果研究. 中南大学 2014; 15: 13-15

2 Putman-Casdorph H, Drenning C, Richards S, Messenger K. Advance directives: evaluation of nurses' knowledge, attitude, confidence, and experience. *J Nurs Care Qual* 2009; **24**: 250-256 [PMID: 19525766 DOI: 10.1097/NCQ.0b013e318194fd69]

3 蔡华, 谭红专, 陈金辉, 朱亚兰, 周维, 李丹, 殷丹. 舒适护理对胆石症ERCP的疗效影响分析. 中国保健营养旬刊 2014; 24: 12-14

4 何素娥. ERCP术术前及术后舒适护理干预体会. 医学信息 2013; 3: 123-125

5 艾丹. 舒适护理在ERCP中的应用. 健康必读旬刊 2013; 12: 145-147

6 Beddoes L, Botti M, Duke MM. Patients' experiences of cardiology procedures using minimal conscious sedation. *Heart Lung* 2013; **37**: 196-204 [PMID: 18482631 DOI: 10.1016/j.hrtlng.2007.05.012]

7 周珊珊. 舒适护理在行逆行性胰胆管造影术患者中的应用效果. 当代护士旬刊 2015; 4: 20-21

8 Dean RA, Major JE. From critical care to comfort care: the sustaining value of humour. *J Clin Nurs* 2008; **17**: 1088-1095 [PMID: 18321272 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2007.02090.x]

9 温秋云, 李惠香, 王巧珍. 经内镜逆行胰胆管造影患者实施舒适护理的研究. 国际医药卫生导报 2015; 16: 2220-2222

10 陈敏, 罗蓉, 胡兵. 不同护理模式对ERCP护理质量的影响. 现代临床医学 2015; 23: 448-450

11 张红, 张岳莲. 舒适护理在逆行胰胆管造影治疗肝胆管结石术中的应用. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 1758-1760

12 Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB. Association between physicians' beliefs and the option of comfort care for critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; **38**: 1607-1615 [PMID: 22885651 DOI: 10.1007/s00134-012-2671-4]

13 Liao C, Thosani N, Kothari S, Friedland S, Chen A, Banerjee S. Radiation exposure to patients during ERCP is significantly higher with low-volume endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2015; **81**: 391-398.e1 [PMID: 25293825 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.001]

14 刘志兰, 胡金定, 袁少轩. 优质护理理念对ERCP术患者治疗配合及并发症控制情况的影响研究. 国际护理学杂志 2013; 32: 473-474

15 米娜, 李洪艳, 禹艳, 杨玉芳, 谭梅, 魏玲玲. 舒适护理模式实施优质护理在内镜下逆行胰胆管造影术患者中的应用. 重庆医学 2015; 4: 4459-4461

16 邓淑红, 黄孟娟, 江小霞. 术前心理干预对ERCP患者舒适度的影响. 中国当代医药 2014; 21: 146-147

17 游柳生. ERCP治疗胆管结石疗效观察-附ERCP治疗胆管结石168例报告. 医药前沿 2015; 9: 178-179

18 向光琴. 多媒体课件及音乐疗法在ERCP患者术前护理中的应用. 现代中西医结合杂志 2015; 20: 1789-1790

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4075

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4075-4084
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

岩藻糖基转移酶2基因多态性与炎症性肠病易感性Meta分析

刘 进, 李林青, 曾 俊, 曹国栋, 姜 政

刘进, 李林青, 曾俊, 曹国栋, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

刘进, 护师, 主要从事消化系统疾病的护理研究.

作者贡献分布: 此课题由刘进与姜政设计; 研究过程由刘进、李林青、曾俊及曹国栋操作完成; 数据分析由刘进、曾俊及曹国栋完成; 本论文写作由刘进完成.

通讯作者: 姜政, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. jiangz1753@163.com
电话: 023-89012021

收稿日期: 2016-07-23
修回日期: 2016-08-24
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-18

Associations of fucosyltransferase 2 gene polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Jin Liu, Lin-Qing Li, Jun Zeng, Guo-Dong Cao, Zheng Jiang

Jin Liu, Lin-Qing Li, Jun Zeng, Guo-Dong Cao, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2016-07-23
Revised: 2016-08-24
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-18

Abstract

AIM

To explore the relationship between fucosyltransferase 2 (FUT2) *A385T* and *G428A* gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease(IBD).

METHODS

Databases including EMBASE, PubMed, EBM Reviews, Ovid, Springer, CNKI, and WanFang were searched for articles evaluating the relationship between *FUT2* gene polymorphism and susceptibility to IBD. Available data were extracted and quality of the included studies was evaluated. Meta-analysis was conducted by using Review Manager 5.3 and Stata 12.0. Begg's funnel plot was used to assess the published bias of articles.

RESULTS

Totally 10 articles were included, including 3682 cases and 5470 controls. Each genetic model in ulcerative colitis (UC) was as follows: dominant model [(AA + AT) *vs* TT: OR = 0.60 (95%CI: 0.43-0.85); (GG + GA) *vs* AA: OR = 0.51 (95%CI: 0.38-0.70)]; recessive model [(AT + TT) *vs* AA: OR = 0.96 (95%CI: 0.73-1.25); (GA + AA) *vs* GG: OR = 0.70 (95%CI: 0.36-1.36)]; codominant model [AA *vs* TT: OR = 1.02 (95%CI: 0.82-1.27); GG *vs* AA: OR = 1.23 (95%CI: 0.93-1.63)]; allele genetic model [A *vs* T: OR = 1.06 (95%CI: 0.95-1.17); G *vs* A: OR = 1.18 (95%CI: 0.68-2.04)]. Each genetic model in Crohn's disease (CD) was as follows: dominant model [(AA + AT) *vs* TT: OR = 0.60 (95%CI:

背景资料
近年来炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病率不断增高, 且其病因尚不明确, 导致该病治疗难度大. 目前关于岩藻糖基转移酶2 (fucosyltransferase 2, FUT2)的A385T位点与G428A位点基因多态性和IBD的关系研究结论不一致.

同行评议者
张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

研发前沿
IBD病因尚不明确, 故其治疗效果欠佳, 严重影响该病患者的生活质量. 随着经济的发展, 其患者数量增加, 给社会经济带来了巨大的负担. 因此, IBD的病因研究刻不容缓.

0.43-0.85); (GG + GA) *vs* AA: OR = 0.51 (95%CI: 0.38-0.70)]; recessive model [(AT + TT) *vs* AA]: OR = 0.99 (95%CI: 0.73-1.35); (GA + AA) *vs* GG: OR = 1.49 (95%CI: 1.17-1.91)]; codominant model [AA *vs* TT: OR = 1.37 (95%CI: 0.95-1.98); GG *vs* AA: OR = 0.46 (95%CI: 0.33-0.65)]; allele genetic model [G *vs* A: OR = 0.67 (95%CI: 0.57-0.79); G *vs* A: OR = 0.67 (95%CI: 0.57-0.79)].

CONCLUSION
FUT2 A385T and G428A polymorphisms are not significantly related with IBD. In Asians, the TT on A385T confers a significant risk for developing CD. FUT2 G428A polymorphism is related with CD, and the allele gene A confers a risk for developing CD.

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

Key Words: Fucosyltransferase 2; Inflammatory bowel disease; Gene polymorphism; Meta-analysis

Liu J, Li LQ, Zeng J, Cao GD, Jiang Z. Associations of fucosyltransferase 2 gene polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4075-4084 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4075.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4075

摘要

目的
探讨岩藻糖基转移酶2(fucosyltransferase 2, FUT2)在A385T位点和G428A位点的基因多态性与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)易感性的关系.

方法
计算机检索EMBASE、PubMed、EBM Reviews、Ovid、Springer、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库, 查找关于*FUT2*基因多态性与IBD相关性的研究, 对纳入文献进行质量评价, 提取有效数据, 使用Review Manager 5.3和Stata 12.0软件进行Meta分析, 并用Begg's漏斗图进行发表偏倚检测.

结果
共纳入10篇文献, 病例组3682例, 对照组5470例. 各种遗传模型在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中, 显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]中OR = 1.00 (95%CI: 0.83-1.21), [(GG+GA) *vs* AA]中OR = 1.05 (95%CI: 0.81-1.36); 隐性遗传模型[(AT+TT) *vs* AA]中OR = 0.96 (95%CI: 0.73-1.25), [(GA+AA) *vs* GG]中OR = 0.70 (95%CI: 0.36-1.36); 共显性遗传模型中(AA *vs* TT)中OR = 1.02 (95%CI: 0.82-1.27), (GG vs AA)中OR = 1.23 (95%CI: 0.93-1.63); 等位基因模型(A *vs* T)中OR = 1.06 (95%CI: 0.95-1.17), (G *vs* A)中OR = 1.18 (95%CI: 0.68-2.04). 各种遗传模型在克罗恩病(Crohn's disease, CD)中, 显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]中OR = 0.60 (95%CI: 0.43-0.85), [(GG+GA) *vs* AA]中OR = 0.51 (95%CI: 0.38-0.70); 隐性遗传模型[(AT+TT) *vs* AA]中OR = 0.99 (95%CI: 0.73-1.35), [(GA+AA) *vs* GG]中OR = 1.49 (95%CI: 1.17-1.91); 共显性模型(AA *vs* TT)中OR = 1.37 (95%CI: 0.95-1.98), (GG vs AA)中OR = 0.46 (95%CI: 0.33-0.65); 等位基因模型(G *vs* A)中OR = 0.67 (95%CI: 0.57-0.79), (G *vs* A)中OR = 0.67 (95%CI: 0.57-0.79).

结论
*FUT2 A385T*与*G428A*基因多态性与UC易感性无关. 亚洲人群中FUT2 A385T上基因型TT会增加CD的发病风险. FUT2 G428A多态性与CD相关, 携带等位基因A会增加CD的易感性.

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

关键词: 岩藻糖基转移酶; 炎症性肠病; 基因多态性; Meta分析

核心提要: 近年来有许多国内外关于岩藻糖基转移酶2的A385T位点与G428A位点基因多态性与炎症性肠病易感性的研究的结论不一致, 且对A385T位点的多态性的研究研究样本量较少. 故本文通过Meta分析明确两者的关系.

刘进, 李林青, 曾俊, 曹国栋, 姜政. 岩藻糖基转移酶2基因多态性与炎症性肠病易感性Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4075-4084 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4075.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4075

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组慢性肠道非特异性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD). 近年来我国IBD的发

病率病不断增高[1], 其病因尚不明确, 包括环境、遗传、免疫等多个因素[2-5], 其中肠道菌群失衡对IBD的发生至关重要[6]. 岩藻糖基转移酶2(fucosyltransferase 2, FUT2)的基因位于人类染色体19q13上, 决定组织血型抗原(histo-blood group antigens, HBGA)的表达[7]. 目前已证实, HBGA与多种病原体感染有关, 如霍乱、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)、诺瓦克病毒等[8-10]. FUT2的基因多态性决定HBGA在肠道组织是否表达, 可能对肠道菌群的构成、分布有重要影响. 目前对FUT2的基因多态性研究主要集中在转录起始位点下游第385位点(A385T)与下游第428位点(G428A). 如果FUT2基因在转录起始位点下游第385位点出现A→T纯合型突变(基因型TT)或第428位点出现G→A纯合型突变(基因型AA), 则肠黏膜上HBGA表达缺如, 约占普通人群的20%左右[7]. 近年来有许多国内外关于FUT2的A385T位点与G428A位点基因多态性与IBD易感性的研究, McGovern等[11]发现, G428A位点多态性与UC无关, 但基于芬兰人群的调查发现, G428A位点上等位基因A对UC有保护作用[12]. 许多研究结论不一致, 且对A385T位点的多态性的研究研究样本量较少, 故本文通过Meta分析明确FUT2在A385T位点和G428A位点的基因多态性与IBD的易感性的关系.

创新盘点
近年, 许多国内外学者对FUT2的A385T位点与G428A位点基因多态性与IBD的患病关系进行研究, 本文纳入相关文献, 进行Meta分析, 明确两者的关系.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 文献检索: 计算机检索EMBASE、PubMed、EBM Reviews、Ovid、Springer、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库, 中文检索词为: 炎症性肠病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 岩藻糖基转移酶2, 基因多态性, 英文检索词为: IBD, UC, CD, FUT2, polymorphism, 时间限定在建库至成文, 同时合并不同的检索方式检索.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)涉及*FUT2*基因多态性与IBD相关性的文献, 非会议文章或综述, 为病例对照研究; (2)研究对象病例组均为经肠镜或手术后病理学、组织学确诊的IBD病人, 所研究病例符合IBD诊断指南标准; (3)对照组为非肿瘤、无消化道症状、既往无消化道病史的健康人群; (4)对照组各基因型分布频率符合Hardy-Weinberg平衡(P<0.05认为不符合Hardy-Weinberg平衡); (5)基因型检测方法相似, 有足够的数据计算比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI).

1.2.2 排除标准: (1)研究类型为非病例-对照研究或动物实验; (2)缺少原始数据或无法计算OR值的文献.

1.2.3 文献质量评价与资料提取: 采用纽卡斯尔-渥太华质量评价表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价标准[13], 对研究对象的选择、组间可比性及暴露因素测量三方面进行评价, 得分≥7分研究为高质量研究. 由2名评价员独立对文献进行质量评价并提取资料, 交叉核对确保结果一致性, 通过协商或由第3位研究者解决分歧. 按照设计制定资料提取表, 主要包括: 作者, 发表年限, 国家, UC、CD、对照组人数及各组的基因型分布.

统计学处理 所有分析采用RevMan5.2和Stata12.0软件进行. 计数资料采用OR及其95%CI为分析指标, OR值及其95%CI的计算分别根据共显性遗传模型: (AA *vs* TT)、(GG *vs* AA), 显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]、[(GG+GA) *vs* AA], 隐性遗传模型[(AT+TT) *vs* AA]、[(GA+AA) *vs* GG], 等位基因遗传模型(A *vs* T)、(G *vs* A). 使用I^2检验分析各研究间的异质性, 检验水准设为$\alpha = 0.05$, 若各研究结果间无异质性(P>0.05, I^2<50%), 采用固定效应模型进行合并, 若各研究结果间有异质性(P<0.05, I^2>50%), 则采用随机效应模型进行合并, 并进行亚组分析或敏感性分析寻找异质性来源, 绘制Begg's漏斗图来评估发表偏倚. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 检索结果 初筛出相关文献29篇, 阅读题目、摘要, 排除与本次研究不相关的文献16篇. 对剩余13篇文献阅读全文, 排除未达纳入标准的文献3篇. 最终共纳入10篇文献[11,12,14-21], 文献检索流程如图1, 病例组共3682例(UC 1852例, CD 1830例), 对照组共5470例, 纳入文献基本特征及质量评价如表1.

2.2 Meta分析结果

2.2.1 A385T多态性与UC: 显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.96), 采用固定效应模型分

应用要点

本文主要通过对FUT2的A385T位点与G428A位点基因多态性与IBD易感性的研究，进一步明确IBD的病因，为该病的治疗提供依据.

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	国家	病例组		对照组	NOS评分
		UC	CD		
蓝德云等[9]2015	中国	160	0	187	7
徐昌隆等[10]2014	中国	233	0	292	8
胡定元等[11]2013	中国	346	0	479	7
Aheman等[12]2012	中国(汉族)	53	0	161	7
Aheman等[12]2012	中国(维族)	49	0	149	7
Miyoshi等[13]2011	日本	30	81	30	8
Hu等[14]2016	中国	485	0	580	8
Parmar等[7]2012	芬兰	496	273	2738	9
Hu等[15]2014	中国	0	273	479	7
Rausch等[16]2011	德国	0	29	18	8
McGovern等[6]2010	美国	0	1174	357	8

UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病.

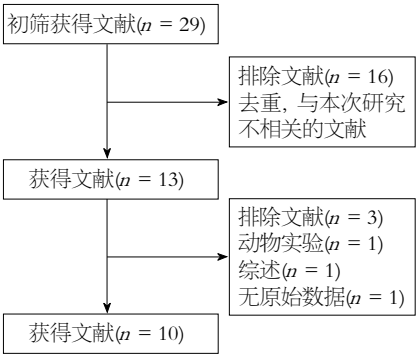


图 1 文献检索流程及筛选结果.

析, OR = 1.00(95%CI: 0.83-1.21), 结果无统计学意义(P = 0.96). 隐性遗传模型[(AT+TT) *vs* AA]中, 各项研究存在统计学异质性(I^2 = 57%, P = 0.03), 采用随机效应模型分析, OR = 0.96(95%CI: 0.73-1.25), 结果无统计学意义(P = 0.75). 共显性模型(AA *vs* TT)中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.65), 采用固定效应模型分析, OR = 1.02(95%CI: 0.82-1.27), 结果无统计学意义(P = 0.83). 等位基因模型(A *vs* T)中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 42%, P = 0.11), 采用固定效应模型分析, OR = 1.06(95%CI: 0.95-1.17), 结果无统计学意义(P = 0.29)(图2A).

2.2.2 G428A多态性与UC: 显性遗传模型[(GG+GA) *vs* AA]中, 有4项研究[14-16,19]AA基因型在病例组和对照组中人数均为0, 不能计算OR值, 故最后纳入3项研究, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.90), 采用固定效应模型分析, OR = 1.05(95%CI: 0.81-1.36), 结果无统计学意义(P = 0.73). 隐性遗传模型[(GA+AA) *vs* GG]中, 各项研究存在统计学异质性(I^2 = 67%, P = 0.005), 采用随机效应模型分析, OR = 0.70(95%CI: 0.36-1.36), 结果无统计学意义(P = 0.30). 共显性模型(GG *vs* AA)中, 有4项研究[14-16,19]AA基因型在病例组和对照组人数均为0, 无法计算OR, 故最终纳入3项研究, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.45), 采用固定效应模型分析, OR = 1.23(95%CI: 0.93-1.63), 结果无统计学意义(P = 0.14). 等位基因模型(G *vs* A)中, 各项研究存在统计学异质性(I^2 = 63%, P = 0.01), 采用随机效应模型分析, OR = 1.18(95%CI: 0.68-2.04), 结果无统计学意义(P = 0.55)(图2B).

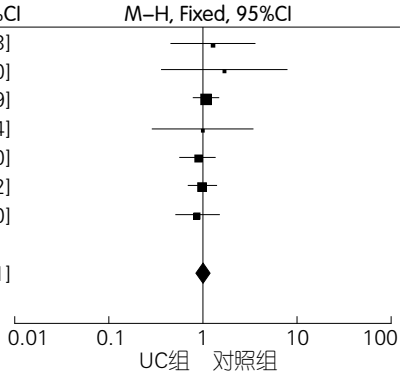
2.2.3 A385T多态性与CD: 显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 7%, P = 0.30), 采用固定效应模型分析, OR = 0.60(95%CI: 0.43-0.85), 结果有统计学意义(P = 0.004). 隐性遗传模型[(AT+TT) *vs* AA]中, 各项研究存无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.62), 采用固定效应模型分析, OR = 0.99(95%CI: 0.73-1.35), 结果无统计学意义(P = 0.97). 共显性模型(AA *vs* TT)中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.77), 采用固定效应模型分析, OR = 1.37(95%CI: 0.95-1.98), 结果无统计学意义(P = 0.09). 等位基因模型(A *vs* T)中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.34), 采用固定效应模型分析, OR =

A

AA+AT *vs* TT	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Fixed, 95%CI	M–H, Fixed, 95%CI
Aheman A(汉)2012	48	53	142	161	3.1	1.28[0.45, 3.63]	
Aheman A(维)2012	47	49	139	139	1.3	1.69[0.36, 8.00]	
Hu D 2016	402	485	474	474	34.7	1.08[0.79, 1.49]	
Miyoshi J 2011	24	30	24	24	2.3	1.00[0.28, 3.54]	
徐昌隆 2014	190	233	243	243	18.7	0.89[0.57, 1.40]	
胡定元 2013	286	346	397	397	27.2	0.98[0.68, 1.42]	
蓝德云 2015	130	160	156	156	12.7	0.86[0.50, 1.50]	
Total(95%CI)		1356		1878	100.0	1.00[0.83, 1.21]	
Total events	1127		1575				

Heterogeneity: χ^2 = 1.44, *df* = 6(*P* = 0.96); I^2 = 0%

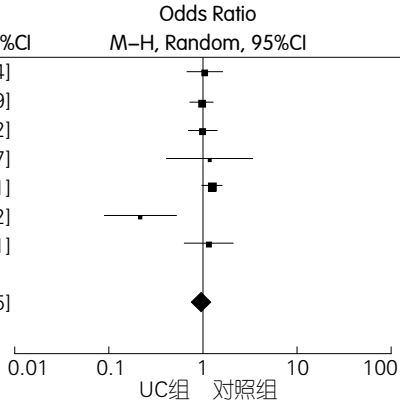
Test for overall effect: *Z* = 0.05(*P* = 0.96)



AT+TT *vs* TT	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Random, 95%CI	M–H, Random, 95%CI
蓝德云 2015	114	160	132	187	15.4	1.03[0.65, 1.64]	
胡定元 2013	241	346	338	479	21.0	0.96[0.71, 1.29]	
徐昌隆 2014	161	233	203	292	18.4	0.98[0.67, 1.42]	
Miyoshi J 2011	21	30	20	30	5.0	1.17[0.39, 3.47]	
Hu D 2016	155	485	160	580	22.4	1.23[0.95, 1.61]	
Aheman A(维)2012	6	49	60	149	6.6	0.21[0.08, 0.52]	
Aheman A(汉)2012	28	53	80	161	11.3	1.13[0.61, 2.11]	
Total(95%CI)		1356		1878	100.0	0.96[0.73, 1.25]	
Total events	726		993				

Heterogeneity: Tau^2 =0.07; χ^2 =14.10, *df* = 6(*P* = 0.03); I^2 = 57%

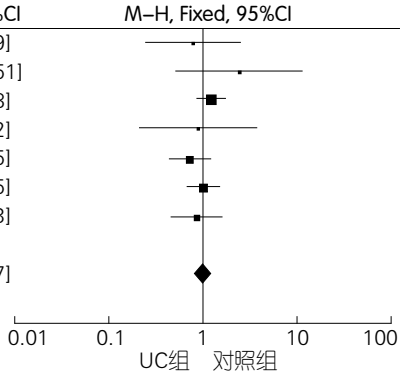
Test for overall effect: *Z* = 0.05(*P* = 0.96)



AA *vs* TT	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Fixed, 95%CI	M–H, Fixed, 95%CI
Aheman A(汉)2012	35	40	81	90	3.9	0.78[0.24, 2.49]	
Aheman A(维)2012	43	45	89	99	1.5	2.42[0.51, 11.51]	
Hu D 2016	155	238	160	266	32.8	1.24[0.86, 1.78]	
Miyoshi J 2011	9	15	10	16	2.4	0.90[0.21, 3.82]	
徐昌隆 2014	72	115	89	128	19.6	0.73[0.43, 1.25]	
胡定元 2013	105	165	141	223	27.1	1.02[0.67, 1.55]	
蓝德云 2015	46	76	55	86	12.7	0.86[0.46, 1.63]	
Total(95%CI)		694		908	100.0	1.02[0.82, 1.27]	
Total events	465		625				

Heterogeneity: χ^2 = 4.23, *df* = 6(*P* = 0.65); I^2 = 0%

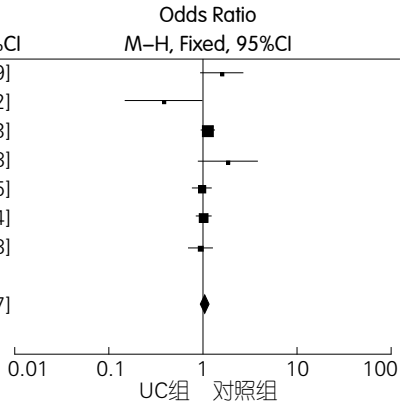
Test for overall effect: *Z* = 0.21(*P* = 0.83)



A *vs* T	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Fixed, 95%CI	M–H, Fixed, 95%CI
Aheman A(汉)2012	83	106	223	322	3.4	1.60[0.95, 2.69]	
Aheman A(维)2012	90	98	288	298	1.7	0.39[0.15, 1.02]	
Hu D 2016	557	970	634	1160	34.9	1.12[0.94, 1.33]	
Miyoshi J 2011	33	60	24	60	1.5	1.83[0.89, 3.78]	
徐昌隆 2014	262	466	332	584	18.3	0.97[0.76, 1.25]	
胡定元 2013	391	692	538	958	27.8	1.01[0.83, 1.24]	
蓝德云 2015	176	320	211	374	12.4	0.94[0.70, 1.28]	
Total(95%CI)		2712		3756	100.0	1.06[0.95, 1.17]	
Total events	1592		2250				

Heterogeneity: χ^2 = 10.37, *df* = 6(*P* = 0.11); I^2 = 42%

Test for overall effect: *Z* = 1.06(*P* = 0.29)



名词解释

炎症性肠病(IBD): 指一组慢性肠道非特异性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎与克罗恩病. FUT2的基因位于人类染色体19q13上, 决定组织血型抗原的表达, 该抗原在肠道组织是否表达, 可能对肠道菌群的构成、分布有重要影响.

同行评价

本文具有一定的新意, 数据分析中文献纳入标准明确, 讨论条理清晰.

B

GG+GA *vs* AA	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Fixed, 95%CI	M–H, Fixed, 95%CI
Aheman A(汉)2012	53	54	158	163	1.3	1.68[0.19, 14.68]	
Aheman A(维)2012	43	49	129	149	7.0	1.11[0.42, 2.95]	
Parmar AS 2012	425	496	2335	2738	91.7	1.03[0.79, 1.36]	
Total(95%CI)		599		3050	100.0	1.05[0.81, 1.36]	
Total events	521		2622				

Heterogeneity: χ^2 = 0.20, *df* = 2(*P* = 0.90); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 0.35(*P* = 0.73)

GA+AA *vs* GG	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Random, 95%CI	M–H, Random, 95%CI
Aheman A(汉)2012	1	53	26	161	7.7	0.10[0.01, 0.75]	
Aheman A(维)2012	15	49	96	149	21.0	0.24[0.12, 0.49]	
Hu D 2016	6	485	5	580	14.5	1.44[0.44, 4.75]	
Parmar AS 2012	285	496	1705	2738	26.6	0.82[0.67, 0.99]	
徐昌隆 2014	3	233	3	292	10.5	1.26[0.25, 6.28]	
胡定元 2013	4	346	5	479	13.1	1.11[0.30, 4.16]	
蓝德云 2015	3	160	1	187	6.5	3.55[0.37, 34.51]	
Total(95%CI)		1822		4586	100.0	0.70[0.36, 1.36]	
Total events	317		1841				

Heterogeneity: Tau^2 = 0.42; χ^2 = 18.40, *df* = 6(*P* = 0.005); I^2 = 67%

Test for overall effect: *Z* = 1.05(*P* = 0.30)

GG *vs* AA	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Fixed, 95%CI	M–H, Fixed, 95%CI
Aheman A(汉)2012	52	52	135	138	0.8	2.71[0.14, 53.41]	
Aheman A(维)2012	34	40	53	73	6.1	2.14[0.78, 5.86]	
Parmar AS 2012	211	282	1033	1436	93.1	1.16[0.87, 1.55]	
Total(95%CI)		374		1647	100.0	1.23[0.93, 1.63]	
Total events	297		1221				

Heterogeneity: χ^2 = 1.58, *df* = 2(*P* = 0.45); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 1.46(*P* = 0.14)

G *vs* A	UC组		对照组			Odds Ratio	Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight(%)	M–H, Random, 95%CI	M–H, Random, 95%CI
Aheman A(汉)2012	105	106	293	322	6.0	10.39[1.40, 77.24]	
Aheman A(维)2012	77	98	182	298	24.2	2.34[1.37, 3.99]	
Hu D 2016	964	970	1155	1160	12.6	0.70[0.21, 2.29]	
Parmar AS 2012	636	992	3368	5476	30.8	1.12[0.97, 1.29]	
徐昌隆 2014	463	469	581	584	10.4	0.40[0.10, 1.60]	
胡定元 2013	688	692	953	958	11.1	0.90[0.24, 3.37]	
蓝德云 2015	317	320	373	374	4.9	0.28[0.03, 2.74]	
Total(95%CI)		3647		9172	100.0	1.18[0.68, 2.04]	
Total events	3250		6905				

Heterogeneity: Tau^2 = 0.25; χ^2 = 16.10, *df* = 6(*P* = 0.01); I^2 = 63%

Test for overall effect: *Z* = 0.59(*P* = 0.55)

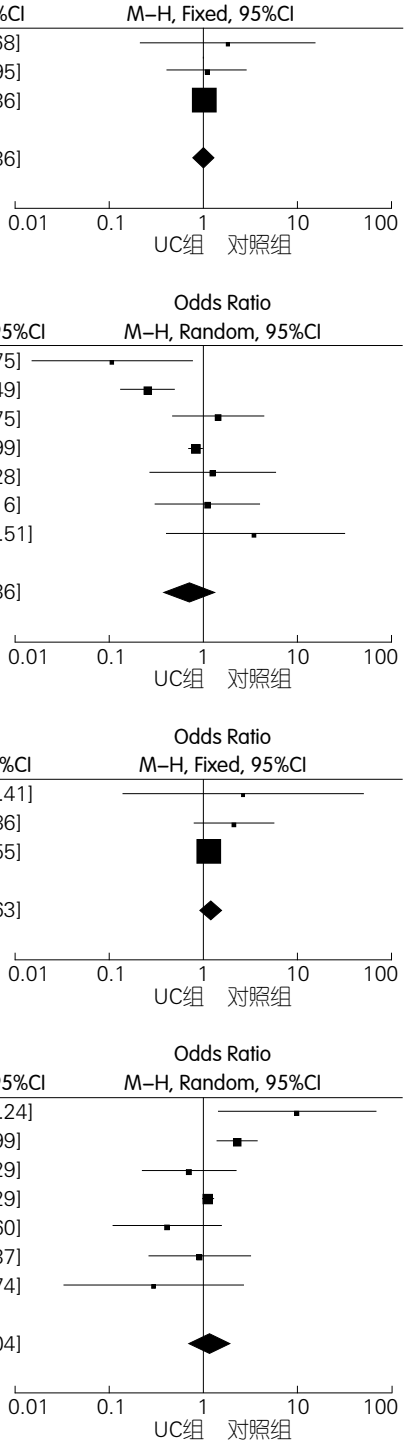


图 2 FUT2在不同位点的基因多态性与UC易感性比较. A: A385T 位点; B: G428A. UC: 溃疡性结肠炎.

0.84(95%CI: 0.69-1.03), 结果无统计学意义(*P* = 0.09)(图3A).

2.2.4 G428A多态性与CD: 在4种遗传模型中, 检测异质性均较高(I^2>90%), 除去Parmar等[12]的研究后, 异质性均消失, 考虑该项研究为异质性来源, 故对剩余文献进行亚组分析. 显性遗传模型[(GG+GA) *vs* AA]中, 有1项研究[20]AA基因型在病例组和对照组中人数均为0, 不能计算OR值, 故最后纳入2项研究, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, *P* = 0.60), 采用固定效应模型分析, OR = 0.51(95%CI: 0.38-0.70), 结果有统计学意义(*P* = 0.000). 隐性遗传模型[(GA+AA) *vs* GG],

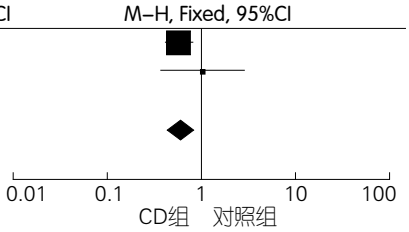
A

AA+AT *vs* TT

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Hu D 2014	200	273	397	479	91.8	0.57[0.40, 0.81]
Miyoshi J 2011	65	81	24	30	8.2	1.02[0.36, 2.90]
Total(95%CI)		354		509	100.0	0.60[0.43, 0.85]
Total events	265		421			

Heterogeneity: χ^2 = 1.07, *df* = 1(*P* = 0.30); I^2 = 7%

Test for overall effect: *Z* = 2.91(*P* = 0.004)

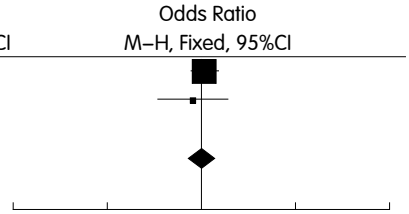


AT+TT *vs* AA

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Hu D 2014	194	273	338	479	86.4	1.02[0.74, 1.42]
Miyoshi J 2011	50	81	20	30	13.6	0.81[0.33, 1.95]
Total(95%CI)		354		509	100.0	0.99[0.73, 1.35]
Total events	244		358			

Heterogeneity: χ^2 = 0.25, *df* = 1(*P* = 0.62); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 0.03(*P* = 0.97)

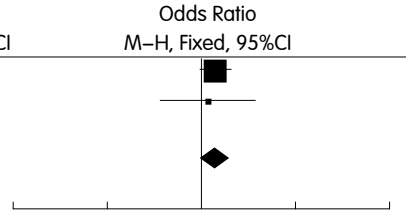


AA *vs* TT

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Hu D 2014	79	152	141	323	89.5	1.40[0.95, 2.06]
Miyoshi J 2011	31	47	10	16	10.5	1.16[0.36, 3.78]
Total(95%CI)		199		339	100.0	1.37[0.95, 1.98]
Total events	110		151			

Heterogeneity: χ^2 = 0.08, *df* = 1(*P* = 0.77); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 1.69(*P* = 0.09)

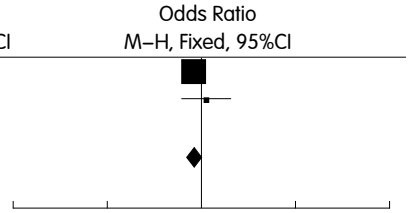


A *vs* T

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Hu D 2014	279	546	538	958	90.4	0.82[0.66, 1.01]
Miyoshi J 2011	96	162	34	60	9.6	1.11[0.61, 2.02]
Total(95%CI)		708		1018	100.0	0.84[0.69, 1.03]
Total events	375		572			

Heterogeneity: χ^2 = 0.92, *df* = 1(*P* = 0.34); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 1.67(*P* = 0.09)



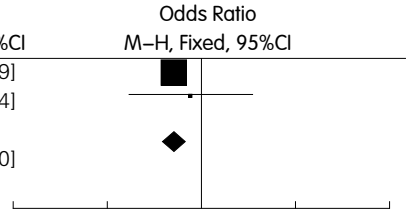
B

GG+GA *vs* AA

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
McGovern DP 2010	849	1174	299	357	97.1	0.51[0.37, 0.69]
Rausch P 2011	23	29	15	18	2.9	0.77[0.17, 3.54]
Total(95%CI)		1203		375	100.0	0.51[0.38, 0.70]
Total events	872		314			

Heterogeneity: χ^2 = 0.27, *df* = 1(*P* = 0.60); I^2 = 0%

Test for overall effect: *Z* = 4.31(*P*<0.0001)

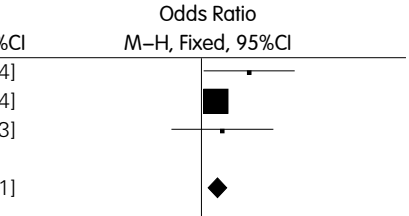


GA+AA *vs* GG

Study or Subgroup	CD组 Events	Total	对照组 Events	Total	Weight(%)	Odds Ratio M–H, Fixed, 95%CI
Hu D 2014	9	273	5	479	3.4	3.23[1.07, 9.74]
McGovern DP 2010	866	1174	237	357	92.9	1.42[1.10, 1.84]
Rausch P 2011	21	29	11	18	3.6	1.67[0.48, 5.83]
Total(95%CI)		1476		854	100.0	1.49[1.17, 1.91]
Total events	896		253			

Heterogeneity: χ^2 = 2.05, *df* = 2(*P* = 0.36); I^2 = 2%

Test for overall effect: *Z* = 3.24(*P* = 0.001)



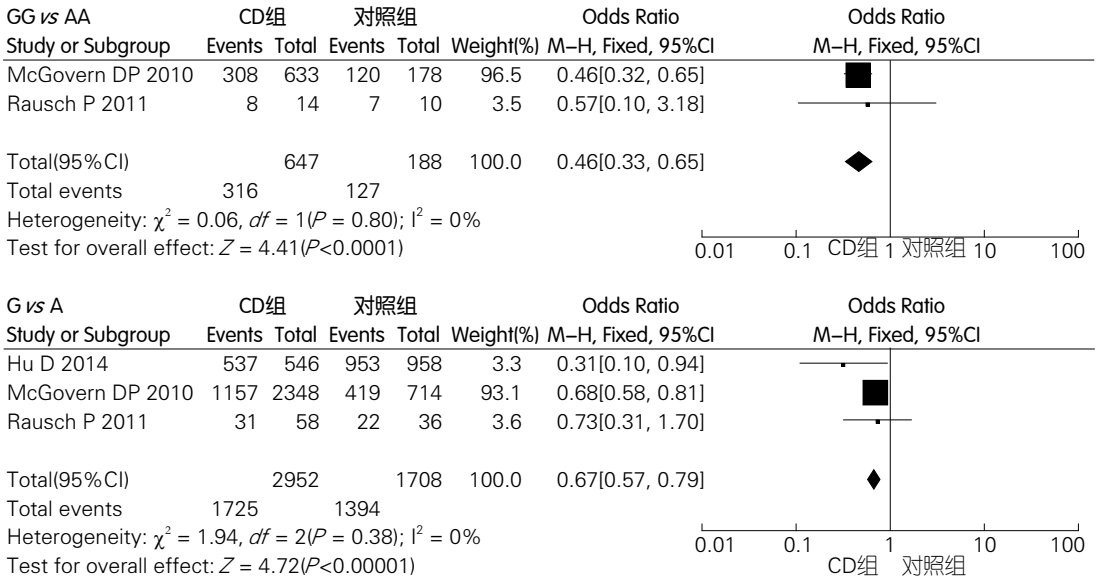


图 3　FUT2在不同位点的基因多态性A385T多态性与CD易感性比较. A: A385T 位点; B: G428A. CD: 克罗恩病.

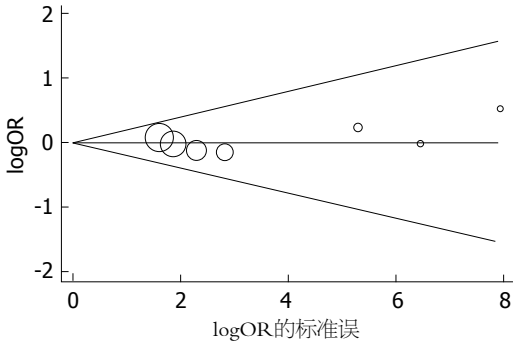


图 4　UC中A385T显性遗传模型[(AA+AT) *vs* TT]Begg's漏斗图. UC: 溃疡性结肠炎.

各项研究无统计学异质性(I^2 = 2%, P = 0.36), 采用固定效应模型分析, OR = 1.49(95%CI: 1.17-1.91), 结果有统计学意义(P = 0.001). 共显性模型(GG *vs* AA)中, 有1项研究[20]AA基因型在病例组和对照组中人数均为0, 无法计算OR, 故最终纳入2项研究, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.80), 采用固定效应模型分析, OR = 0.46(95%CI: 0.33-0.65), 结果有统计学意义(P<0.001). 等位基因模型(G *vs* A)中, 各项研究无统计学异质性(I^2 = 0%, P = 0.38), 采用固定效应模型分析, OR = 0.67(95%CI: 0.57-0.79), 结果有统计学意义(P = 0.000)(图3B).

2.3 发表偏倚分析　Begg's秩相关法检测结果显示: A385T显性遗传模型(AA+AT *vs* TT)在UC中P = 0.746(图4); G428A隐性遗传模型(GA+AA *vs* GG)在UC中P =1.00. Begg's秩相关法检测未见发表偏倚.

3 讨论

FUT2是决定HBGA在肠黏膜组织表达的关键酶, 包括ABH抗原和Lewis抗原. 若个体的肠黏膜存在HBGA的表达, 称为分泌型, 反之称为非分泌型. 相关研究显示, 欧洲人群中非分泌型主要由FUT2 G428A发生纯合型突变所致. 而亚洲人群中, FUT2 A385T发生纯合型突变是导致非分泌型的主要原因. 大量研究[10]表明, *FUT2*基因突变导致的非分泌型状态对诺瓦克病毒抵抗力增加, 但会增加嗜血杆菌的易感性. 分泌型状态对*H. pylori*[22,23]、流感病毒、呼吸道合胞病毒的易感性增高. 故*FUT2*基因多态性可能是影响肠道菌群的分布与构成的重要遗传因素[24]. FUT2的基因多态性不仅与IBD有关, 还与原发性硬化性胆管炎[25]等自身免疫性疾病相关.

本次研究显示, FUT2 A385T与G428A两个位点上, 无论显性模型或隐性模型或共显性模型还是等位基因模型, 结果均显示*A385T*与*G428A*基因多态性与UC无关. 既往研究[26]显示, *FUT2*基因多态性导致的人体的非分泌状态, 肠道黏膜表面缺乏糖基转移酶合成的特定碳水化合物(如岩藻糖脂1), 这阻止了病原体的入侵. 但这不能解释*FUT2*基因多态性与UC无关的全部原因, 因为UC发病不仅仅是基因遗传因素作用, 还与人种、环境等其他因素有关, 是多个因素共同作用的复杂过程[27], 具体机制还需要进一步研究.

本次研究还显示, 在亚洲人群中, A385T

位点的纯合型突变TT基因型所导致的非分泌状态会增加CD的易感性. 而对G428A位点分析显示, 不仅非分泌状态的基因型AA会增加CD的易感性, 而且等位基因A的携带者亦会是CD的易感因素, 这与来自芬兰人群的一项研究结论相悖, 进一步说明FUT2的基因多态性对IBD的易感性影响可能与种族相关. 目前认为, 对肠道细菌的过度异常的免疫反应可能是CD的发病机制[28]. 有研究显示, *FUT2*基因多态性导致的非分泌状态通过改变肠道菌群的构成[29,30]来调节机体固有免疫应答[31]. 除此之外, *FUT2*基因多态性还与CD的病变位置有关[18,20], 这可能是因为*FUT2*基因突变导致特异位置的HBGA表达缺如, 从而造成该段肠道的菌群组成和免疫应答异常, 但具体机制仍然需要进一步研究.

异质性是影响结果的一个重要因素. 在UC中, 隐性模型[(AT+TT) *vs* TT]中, 排除Aheman等[17]中基于维族人群的研究后, 异质性消失(I^2 = 0%, P = 0.86); 在隐性模型[(GA+AA) *vs* GG]中, 排除Aheman等[17]对维族人群的研究后, 异质性消失(I^2 = 30%, P = 0.21); 在等位基因模型(G *vs* A)中, 排除Aheman等[17]对维族人群的研究后, 异质性消失(I^2 = 40%, P = 0.11). 在CD中, 排除Parmar等[12]的研究后, 各种遗传模型的异质性均消失. 在排除上述研究后, 进行固定效应模型分析, OR未见统计学意义上的改变. 上述对异质性来源的分析, 说明种族差异可能是异质性的来源, 通过Begg's秩相关法检测未见发表偏倚.

本次研究存在一些局限性. 首先, 纳入研究的样本量相差较大, 可能对结果有所影响; 其次, 本次Meta分析未纳入未公开发表的研究, 因此可能存在选择偏倚; 最后, 所有纳入研究均缺乏基因与环境或基因与基因相互作用的研究, 故尚不能明确FUT2 A385T和G428T的多态性对IBD易感性的影响是否还存在与环境或其他基因的共同作用. 因此, 下一步可开展多中心、大样本及全基因测序的病例对照研究来证实本次Meta分析的结果.

总之, 本次Meta分析显示, FUT2 A385T与G428A的基因多态性与UC易感性无关, 但FUT2 G428A上G→A的突变会增加CD的易感性, 说明FUT2在A385T与G428A上的基因多态性在两种IBD上的作用机制可能有所不同, 还需要进一步的研究.

4 参考文献

1 郑家驹, 史萧华, 郭志荣. 我国炎症性肠病的流行病学研究概况. 中华内科杂志 2009; 48: 344-345
2 Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. [Inflammatory bowel disease: genetic or environmental diseases?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 681-691 [PMID: 19716246 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.07.00]
3 Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis* 2009; 27: 215-225 [PMID: 19786744 DOI: 10.1159/000228553]
4 朱琴, 郑培奋, 陈新宇, 冯玉良, 程琳. 中国汉族炎症性肠病患者硫嘌呤甲基转移酶基因多态性研究. 全科医学临床与教育 2013; 11: 126-129
5 Nunes T, Fiorino G, Danese S, Sans M. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: is it genes or environment? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2715-2722 [PMID: 21734779 DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2715]
6 Egan LJ, Sandborn W. Taking a closer look at IBD. *Gut* 2014; 63: e1 [PMID: 24381262 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305424]
7 Kelly RJ, Rouquier S, Giorgi D, Lennon GG, Lowe JB. Sequence and expression of a candidate for the human Secretor blood group alpha(1,2)fucosyltransferase gene (FUT2). Homozygosity for an enzyme-inactivating nonsense mutation commonly correlates with the non-secretor phenotype. *J Biol Chem* 1995; 270: 4640-4649 [PMID: 7876235]
8 Forni D, Cleynen I, Ferrante M, Cassinotti A, Cagliani R, Ardizzone S, Vermeire S, Fichera M, Lombardini M, Maconi G, de Franchis R, Asselta R, Biasin M, Clerici M, Sironi M. ABO histo-blood group might modulate predisposition to Crohn's disease and affect disease behavior. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 489-494 [PMID: 24268527 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.014]
9 Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010; 115: 4635-4643 [PMID: 20308598 DOI: 10.1182/blood-2010-01-261859]
10 Gospodarek E, Zalas-Wiecek P. [Noroviruses--tactic of spread]. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 5-9 [PMID: 19522218]
11 McGovern DP, Jones MR, Taylor KD, Marciante K, Yan X, Dubinsky M, Ippoliti A, Vasiliauskas E, Berel D, Derkowski C, Dutridge D, Fleshner P, Shih DQ, Melmed G, Mengesha E, King L, Pressman S, Haritunians T, Guo X, Targan SR, Rotter JI. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3468-3476 [PMID: 20570966 DOI: 10.1093/hmg/ddq248]
12 Parmar AS, Alakulppi N, Paavola-Sakki P, Kurppa K, Halme L, Färkkilä M, Turunen U, Lappalainen M, Kontula K, Kaukinen K, Mäki M, Lindfors K, Partanen J, Sistonen P, Mättö J, Wacklin P, Saavalainen P, Einarsdottir E. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population. *Tissue Antigens* 2012; 80:

488-493 [PMID: 23075394 DOI: 10.1111/tan.12016]
13 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL].[2016-3-24]. Available from: URL: http: //www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
14 蓝德云, 李平, 焦军强, 王永波, 蒋益, 陶学育. 溃疡性结肠炎患者的分泌型状态与易感性的相关性研究. 全科医学临床与教育 2015; 2: 128-131
15 徐昌隆, 王建嶂, 郑波, 裴继华, 吴昊, 余保平. 溃疡性结肠炎患者中组织血型抗原基因多态性及单倍型研究. 中华实验外科杂志 2014; 31: 275-278
16 胡定元, 邵晓晓, 郑波, 姜利佳, 金捷, 林秀清, 李士林, 蒋益. 岩藻糖基转移酶2和3基因多态性与溃疡性结肠炎的关系. 中华内科杂志 2013; 52: 1053-1055
17 Aheman A, Luo HS, Gao F. Association of fucosyltransferase 2 gene variants with ulcerative colitis in Han and Uyghur patients in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4758-4764 [PMID: 23002346 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4758]
18 Miyoshi J, Yajima T, Okamoto S, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Shimamura K, Nakazawa A, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Hibi T. Ectopic expression of blood type antigens in inflamed mucosa with higher incidence of FUT2 secretor status in colonic Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1056-1063 [PMID: 21725903 DOI: 10.1007/s00535-011-0425-7]
19 Hu D, Zhang D, Zheng S, Guo M, Lin X, Jiang Y. Association of Ulcerative Colitis with FUT2 and FUT3 Polymorphisms in Patients from Southeast China. *PLoS One* 2016; 11: e0146557 [PMID: 26766790 DOI: 10.1371/journal.pone.0146557]
20 Hu DY, Shao XX, Xu CL, Xia SL, Yu LQ, Jiang LJ, Jin J, Lin XQ, Jiang Y. Associations of FUT2 and FUT3 gene polymorphisms with Crohn's disease in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1778-1785 [PMID: 24720527 DOI: 10.1111/jgh.12599]
21 Rausch P, Rehman A, Künzel S, Häsler R, Ott SJ, Schreiber S, Rosenstiel P, Franke A, Baines JF. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 19030-19035 [PMID: 22068912 DOI: 10.1073/pnas.1106408108]
22 Lindén S, Mahdavi J, Semino-Mora C, Olsen C, Carlstedt I, Borén T, Dubois A. Role of ABO secretor status in mucosal innate immunity and H. pylori infection. *PLoS Pathog* 2008; 4: e2 [PMID: 18179282 DOI: 10.1371/journal.ppat.0040002]
23 Azevedo M, Eriksson S, Mendes N, Serpa J, Figueiredo C, Resende LP, Ruvoën-Clouet N, Haas R, Borén T, Le Pendu J, David L. Infection by Helicobacter pylori expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. *J Pathol* 2008; 215: 308-316 [PMID: 18498114 DOI: 10.1002/path.2363]
24 Wacklin P, Mäkivuokko H, Alakulppi N, Nikkilä J, Tenkanen H, Räbinä J, Partanen J, Aranko K, Mättö J. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One* 2011; 6: e20113 [PMID: 21625510 DOI: 10.1371/journal.pone.0020113]
25 Folseraas T, Melum E, Rausch P, Juran BD, Ellinghaus E, Shiryaev A, Laerdahl JK, Ellinghaus D, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Hov JR, Clausen OP, Weersma RK, Janse M, Boberg KM, Björnsson E, Marschall HU, Cleynen I, Rosenstiel P, Holm K, Teufel A, Rust C, Gieger C, Wichmann HE, Bergquist A, Ryu E, Ponsioen CY, Runz H, Sterneck M, Vermeire S, Beuers U, Wijmenga C, Schrumpf E, Manns MP, Lazaridis KN, Schreiber S, Baines JF, Franke A, Karlsen TH. Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci. *J Hepatol* 2012; 57: 366-375 [PMID: 22521342 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.031]
26 Meng D, Newburg DS, Young C, Baker A, Tonkonogy SL, Sartor RB, Walker WA, Nanthakumar NN. Bacterial symbionts induce a FUT2-dependent fucosylated niche on colonic epithelium via ERK and JNK signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G780-G787 [PMID: 17673542 DOI: 10.1152/ajpgi.00010.2007]
27 Harrison OJ, Maloy KJ. Innate immune activation in intestinal homeostasis. *J Innate Immun* 2011; 3: 585-593 [PMID: 21912101 DOI: 10.1159/000330913]
28 Loh G, Blaut M. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes* 2012; 3: 544-555 [PMID: 23060017 DOI: 10.4161/gmic.22156]
29 Franks I. Gut microbiota: FUT2 genotype influences the gut microbiota in patients with Crohn's disease and healthy individuals. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 2 [PMID: 22158379 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.237]
30 Tong M, McHardy I, Ruegger P, Goudarzi M, Kashyap PC, Haritunians T, Li X, Graeber TG, Schwager E, Huttenhower C, Fornace AJ, Sonnenburg JL, McGovern DP, Borneman J, Braun J. Reprograming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism. *ISME J* 2014; 8: 2193-2206 [PMID: 24781901 DOI: 10.1038/ismej.2014.64]
31 Smyth DJ, Cooper JD, Howson JM, Clarke P, Downes K, Mistry T, Stevens H, Walker NM, Todd JA. FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. *Diabetes* 2011; 60: 3081-3084 [PMID: 22025780 DOI: 10.2337/db11-0638]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4085

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4085-4091
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

自身免疫性肝病诊断相关指标的最新进展

林 萍, 姜春萌

林萍, 姜春萌, 大连医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省 大连市 116023

林萍, 在读硕士, 主要从事胃肠疾病及肝病的研究.

作者贡献分布: 本文综述由林萍完成; 姜春萌审校.

通讯作者: 姜春萌, 主任医师, 硕士生导师, 116023, 辽宁省 大连市沙河口区中山路467号, 大连医科大学附属第二医院消化内科. 13940891419@163.com
电话: 0411-84671291

收稿日期: 2016-08-10
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-18

Latest advances in diagnosis of autoimmune liver disease

Ping Lin, Chun-Meng Jiang

Ping Lin, Chun-Meng Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China

Correspondence to: Chun-Meng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 467 Zhongshan Road, Shahekou District, Dalian 116023, Liaoning Province, China. 13940891419@163.com

Received: 2016-08-10
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-18

Abstract

Autoimmune liver disease (AILD) includes autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, and overlap syndromes. AILD is the main inducing factor for late chronic liver failure, and in Western countries it is also one of the major liver diseases for which orthotopic liver transplantation is performed. In recent years, with the increasing incidence of AILD in both China and other countries, clinicians have paid more and more attention to AILD. Further standardization of diagnostic criteria for AILD has become a new hot research topic, and experts and scholars have put forward some corresponding opinions. This article describes the latest advances in the diagnosis of AILD.

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

Key Words: Autoimmune hepatitis; Primary biliary cholangitis; Primary sclerosing cholangitis; Overlap syndrome; Diagnosis

Lin P, Jiang CM. Latest advances in diagnosis of autoimmune liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4085-4091 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4085.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4085

摘要

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)包括: 自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎及其中任意两种疾病之间的重叠综合征. AILD是晚期慢性肝功能衰竭的关键诱发因素, 也是西方国家进行原位肝移植的主要肝病之一. 近年来, 随着国内外报道AILD的发病率逐渐上升, 临床上对AILD关注度提高. AILD诊断标准的进一步规范和统一成为肝病研究领域新热点, 各专家学者提出了相应的见解, 以下对AILD最新的诊断进展进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料
自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是晚期慢性肝功能衰竭的关键诱发因素之一. 近年来, 国内外报道AILD的发病率逐渐上升, 越来越多的临床医生重视该病, 不断深入研究该病并总结和归纳新的诊断指标及其意义, 旨在提高诊断的敏感性和特异性.

同行评议者
郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

研发前沿
目前AILD的诊断标准尚未规范和统一, 部分诊断指标有待于开展大规模临床试验, 进行多中心的随机对照前瞻性的研究, 以优化诊断标准, 帮助临床医生及时对AILD患者进行干预, 延缓疾病发展.

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 自身免疫性肝炎; 原发性胆汁性胆管炎; 原发性硬化性胆管炎; 重叠综合征; 诊断

核心提要: 根据文献报道, 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)发病率逐渐上升, 越来越多的专家学者关注此病, 并探索特异性和敏感性更高的指标. 本文总结了AILD诊断相关指标的最新进展, 以帮助临床医生早期诊断, 改善患者预后.

林萍, 姜春萌. 自身免疫性肝病诊断相关指标的最新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4085-4091 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4085.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4085

0 引言

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组由自身免疫介导的以肝脏病理损伤和肝功能异常为重要表现的非传染性肝病, 其病因及发病机制尚不完全清楚. AILD主要表现为肝胆损伤, 包括: 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎, 以及AILD的重叠综合征(overlap syndrome, OS)[1]. 近年来, 越来越多的临床医生重视该病, 不断深入研究该病并总结和归纳相关病例诊疗经验. 以下介绍AILD诊断的国内外进展.

1 AIH诊断

AIH是机体免疫系统对自身组织抗原丧失免疫耐受的肝脏实质炎症, 主要特点为血清自身抗体阳性、γ-球蛋白血症和/或高免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、肝组织学存在界面性肝炎, 可发展为肝硬化、肝衰竭, 甚至死亡[2]. AIH常合并甲状腺炎(10%-23%)、糖尿病(7%-9%)、干燥综合征(1%-4%)等其他系统或器官的自身免疫性疾病[3]. 其诊断需要综合临床表现、实验室检查、肝组织学检查并排除其他疾病所致的肝脏损伤, AIH是一个排除性诊断.

1.1 临床表现 亚太多个国家统计数据显示AIH好发于中老年女性, 青少年患者相对少见[4]. AIH临床表现多样[5], 大多隐匿起病, 也可急性发作, 引起急性肝衰竭. 表现为乏力、嗜睡、黄疸、全身不适等慢性肝病症状. 体格检查可发现肝脾增大及腹水等体征. 部分患者诊断时已发生肝硬化[6], 少数患者可有周围性水肿及发热等非特异性症状或者无症状.

1.2 实验室检查

1.2.1 血清生物化学指标: 主要表现为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高, 但其升高水平并不能精确反映肝内炎症程度[5], 也不能排除AIH诊断. 血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)可正常或轻度升高.

1.2.2 免疫学检查: (1)血清免疫球蛋白: 特征性血清免疫学表现为IgG和/或γ-球蛋白升高. 其中, 血清IgG水平可反映肝内炎症程度, 故在诊断及后期随访过程中, 可监测IgG水平以及时判断病情; (2)自身抗体及分型: 大多数AIH患者血清中存在一定滴度的自身抗体, 但大多特异性不高, 故临床上容易漏诊. 甘凤丽等[2]研究证明: 间接免疫荧光法和免疫印迹法联合检测自身抗体有利于提高AIH的诊断率、分型及与其他AILD鉴别.

AIH可分为两种类型: 1型AIH: 抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)和/或抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibodies, ASMA), 或抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(anti-soluble liver antigen/liver pancreas antigen, 抗-SLA/LP)阳性; 2型AIH: 抗肝肾微粒体抗体-1型(anti-liver kidney microsome-1, 抗LKM-1)和/或抗肝细胞溶质抗原-1型(anti-liver cytosol-1, 抗LC-1)阳性. 其中, 抗-SLA/LP对AIH具有较高特异性, 有报道其特异度接近100%, 但检出率较低. 抗-SLA/LP阳性常提示炎症较重、进展较快、易复发等[7]. 有学者建议将3型AIH定义为抗-SLA/LP阳性, 但目前学术界尚未达成共识.

对于临床高度怀疑自身免疫肝病的患者, 为辅助临床诊断与鉴别诊断, 可进一步检测ANA的特异性抗体, 如dsDNA、SSA/SSB、sp100、gp210等. 对于常规抗体未见异常, 但临床仍高度怀疑AIH者, 可进一步检测非典型核周型抗中性粒细胞胞质抗体和抗去唾液酸糖蛋白受体抗体等其他自身抗体辅助诊断. AIH新发现的抗体包括: 纤维激动蛋白家族的细胞骨架交联蛋白[4], 核糖体蛋白[8], 白介素-4受体[9]等, 目前研究尚未明确其诊断意义.

Kanno等[10]研究提示, 烯醇丙酮酸磷酸羧激酶2可能成为诊断AIH的新的血清标志物. Tan等[11]采用ELISA法研究发现抗乳铁蛋白抗体和抗髓过氧化物酶抗体两者具有较高的临床诊断价值, 可与其他自身抗体联合用于AIH的诊断. 此外, Wang等[12]首次运用质磁共振光谱法分析包括AIH在内的几种AILD的代谢组文库, 为AIH诊断提供了新思路.

1.3 肝组织学检查 肝组织学检查对于AILD的诊断、鉴别诊断、分期及分级有重要价值. 除非有禁忌证, 否则治疗前均应行肝活组织检查[13]. AIH典型肝组织学特征为: 界面性肝炎、肝细胞玫瑰花环样改变、淋巴浆细胞浸润和小叶中央坏死等[14]. 若AIH患者肝组织学仍有轻度界面炎, 则停用免疫抑制剂后大部分会复发[15], 故肝组织检查对于初诊和复诊的AIH患者均有重要价值.

1.4 诊断标准 国际自身免疫性肝炎小组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)1993年制定、1999年修订的AIH描述性诊断标准和诊断积分系统[16]具有较好的灵敏性和特异性, 主要针对临床表现不典型病例, 但是涉及项目较多, 临床难以运行, 多用于科研. 故IAIHG于2008年提出了AIH简化诊断标准[17]. 其包括血清IgG水平、肝组织学、自身抗体及除外病毒性肝炎4个部分. Qiu等[18]验证了简化积分标准对于我国AIH患者具有良好的敏感性和特异性. Czaja[19]对比认为1999年的评分标准灵敏性强, 更适用于临床不典型病例和科研, 而2008年的简化诊断标准特异性强, 更适用于排除诊断. 简化积分系统可用于AIH患者的临床诊断, 但容易漏诊部分不典型患者. 2010年美国肝病协会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)的AIH诊断指南推荐: (1)ALT值>5倍正常值上限(upper limit of normal, ULN); (2)IgG>2倍ULN和/或ASMA阳性; (3)汇管区淋巴细胞、浆细胞浸润和中到重度界面性肝炎. 对于简化诊断评分系统不能确诊的临床不典型病例, 为避免漏诊, 推荐应用综合诊断积分系统进行评分[18].

1.5 鉴别诊断 AIH的诊断需排除病毒性、代谢性、遗传性和药物性等其他可导致慢性肝炎的疾病. ANA、ASMA是AIH的非特异性抗体, 故诊断AIH时需要排除其他免疫性疾病, 如PBC、PSC、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等.

2 PBC诊断

PBC是一种慢性胆汁淤积性疾病, 是典型的AILD, PBC的发病率和患病率逐年增长[20], 多见于中年女性[21]. 目前病因不明[22]. 自身免疫耐受缺陷是疾病发生、发展的重要因素[22]. 对于PBC的胆汁淤积, 如果能够早期诊断、规范治疗能显著改善预后[23], 大部分患者不一定会发展至肝硬化. 近年来, 国内外专家建议将“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”更能反映PBC的病理学特点, 并得到证实[24].

2.1 临床表现 大多患者在疾病初期无症状, 后期主要表现为乏力、瘙痒, 皮肤巩膜黄染[25], 晚期出现肝硬化各种并发症[22]. Newton[26]研究发现PBC患者可存在中-重度的精力集中及记忆力障碍并逐渐恶化, 也可表现为干燥综合征、皮肤的钙质沉着及雷诺现象[27].

2.2 实验室检查

2.2.1 生物化学检查: 主要表现为患者血清ALP和GGT升高[28]. ALT和AST通常为正常或轻至中度升高, 一般不超过5倍ULN[29].

2.2.2 免疫学检查: IgM升高和抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性是PBC的典型免疫学特征. AMA可存在于不同疾病患者的血清中, 但AMA-M2是PBC主要的特异性抗体[30]. 有学者通过对AMA-M2阳性PBC患者进行试验, 结果表明AMA-M2 抗体检测在PBC诊断中具有一定的特异性[31], 能够区别PBC与肝外胆道系统损伤引起的黄疸[32]. 除了AMA, PBC还存在其他自身抗体, 如ANA, ASMA[33]. 抗SOX13抗体、抗SUMO-1抗体、SUMO-2抗体等在PBC诊断中的价值也有报道[34], 但其意义仍需进一步验证.

2.3 影像学检查 对于有胆汁淤积表现的患者, 通过腹部超声、CT、磁共振成像等检查可以除外肝外胆道梗阻.

2.4 肝组织学检查 肝组织学表现为胆汁淤积性、进行性、非化脓性、破坏性小胆管炎, 最终发展为终末期肝病[30].

2.5 诊断标准 2009年AASLD的PBC诊疗指南[35]及欧洲肝病协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病实践

相关报道
中华医学会肝病学分会、中华医学会消化病学分会和中华医学会感染病学分会联合制订《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识》等4部专家共识, 成为我国肝病学界的重要转折点, 为进一步规范和统一AILD的诊断标准奠定基础.

创新盘点
本文对近年来AILD诊断相关指标的最新进展进行系统回顾、梳理及总结, 内容全面、新颖, 条理清晰.

指南提出[36]: 如果患者血清ALP升高, 影像学检查排除胆道梗阻, AMA阳性(≥1∶40), 即诊断为PBC. Bowlus等[37]提出, PBC的诊断至少需满足以下3条指标中的2条, 即血清AMA阳性、持续的血清ALP升高以及肝组织病理学符合PBC. 当AMA抗体阳性时, 肝组织学检查并非必须, 其意义在于明确疾病的活动度及分期[38]. 当AMA抗体阴性时, 结合患者存在PBC的临床表现、生化及组织学特征, 也诊断为PBC[39]. 此时检测PBC较高特异性的ANA亚类, 如抗-sp100、抗-p62、抗-gp210、抗着丝点抗体(anticentromere antibody, ACA)及抗-Sp140等有助于明确诊断. 这种AMA阴性的PBC患者约占10%-15%[40]. ANA阳性可作为PBC的辅助诊断, 对病情进展和预后判断有重要价值, 尤其AMA阴性的患者[41]. 如ANA亚类仍为阴性, 须进行肝组织学检查. 但要注意, AIH、系统性硬化症及特发性血小板减少性紫癜等疾病也可存在AMA阳性, 此时需综合各项检查指标明确诊断.

3 PSC诊断

PSC是一种慢性胆汁淤积性疾病, 其原因不明, 主要特征为肝内外胆管炎症和纤维化, 进而发展为多灶性胆管狭窄, 最终进展为终末期肝病[42]. 研究[43]报道本病多见于青、中年男性, 男性多于女性.

3.1 临床表现 PSC临床表现存在个体差异, 大多数患者隐匿起病, 早期常无明显临床症状, 病情逐渐加重导致胆管炎症和胆道梗阻, 表现为乏力、瘙痒、黄疸及腹部不适等症状, 最后可能发展为肝硬化、肝衰竭, 甚至出现脂溶性维生素缺乏症、代谢性骨疾病、胆管癌等并发症. 故早期诊断及治疗对于PSC患者的预后具有重要意义. 如果IBD患者的实验室检查提示胆汁淤积的表现, 要警惕并发PSC[44].

3.2 实验室检查

3.2.1 血清生物化学: PSC典型生化表现为胆汁淤积, 即ALP、GGT活性升高.

3.2.2 血清免疫学检查: 与PBC不同, PSC无特异性、诊断性的血清学检查[44]. 80%的PSC患者核周抗中性粒细胞抗体阳性, 20%-50%的患者ANA和ASMA阳性[45].

3.3 影像学检查 临床常用磁共振胆管造影(magnetic resonance cholangiography, MRCP)及内镜逆行胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-graphy, ERCP)进行诊断, 典型胆管造影表现为多灶性胆管狭窄和节段性胆管扩张, 呈“串珠样”改变[45]; 肝外胆管病变主要表现为胆管粗细不均匀, 边缘毛躁欠光滑, 呈“枯树枝”样改变. 其中ERCP为有创性检查, 易引起出血、穿孔、胰腺炎、细菌性胆管炎等并发症. 目前MRCP显示胆道系统梗阻的准确性与ERCP相当[46], 且具有无创、经济、无放射性等优势. EASL建议对疑诊PSC者首先行MRCP检查, 若不能确诊, 再考虑进行ERCP检查[47]. 另外, 经腹部超声检查可显示肝内外胆管结石、胆管癌、术后胆道狭窄等与PSC有相似临床症状疾病的鉴别诊断, 可作为肝胆道疾病临床检查的初始筛查.

3.4 肝组织学检查 PSC特征性改变是门脉及胆管周围炎症和“洋葱皮”样纤维化, 伴胆管周围纤维化及桥状坏死[48]. 肝组织学检查对于PSC的诊断不是必须的, 但是约有5%的PSC患者病变仅累及肝内小胆管, 此时胆道造影检查正常, 结合临床、生化及组织学改变符合PSC, 故临床上诊断小胆管型PSC.

3.5 PSC诊断标准 PSC的诊断目前国内外尚无统一标准, Myens标准[49]推荐: 临床上出现间断/持续性黄疸; 胆汁淤积性指标ALP、GGT升高, 伴肝功能ALT、AST异常; ERCP提示肝内外胆管呈“串珠样”或“枯树枝”样改变: 组织学呈“洋葱皮”样纤维化; 无胆道手术史; 排除胆道结石、胆管先天异常、胆管癌、PBC及继发性硬化性胆管炎, 即可诊断PSC.

3.6 鉴别诊断 主要与继发性胆管炎相鉴别, 引起继发性胆管炎常见病因包括: 胆总管结石、胆道手术创伤、化脓性胆管炎、胆道肿瘤性疾病及IgG4相关性胆管炎等. 同时也需要结合病史及辅助检查, 与其他胆汁淤积性疾病鉴别, 如AIH、PBC、慢性活动性肝炎、药物性肝损伤等.

4 OS诊断

OS又称变异综合征, Outler综合征, 其可能存在3种形式: 2种疾病共同存在; 1种主要疾病伴发另1种疾病的部分表现; 2种疾病在病程中相继出现[50]. 在OS中, AIH-PBC最多见, 在AIH或PBC患者中占10%[51]. 如果PBC患者ALT>5倍ULN、IgG>2倍ULN或ASMA阳性, 则需考虑

AIH-PBC OS的可能, 并进行肝组织学检查明确诊断[52]. 关于OS的诊断, 目前国内外尚无统一标准[53]. 2003年Yamamoto等[54]提出了AIH-PBC OS的诊断标准. 2008年的简化诊断标准[17]仍需验证. 2009年EASL的胆汁淤积性肝病的诊治指南[36]认为AIH-PBC OS患者应具备PBC和AIH标准中至少各2项, 且病理显示中一重度淋巴细胞性碎屑坏死(界面性肝炎)为必备诊断条件. Kuiper等[55]建立的OS最新诊断标准, 敏感性和特异性达90%以上, 但仍需更多临床病例证实.

5 结论

AILD是一组临床表现缺乏特异性的疾病, 诊断需要综合临床表现、生物化学检查、免疫学检查、肝组织学检查、影像学特征, 诊断标准尚须进一步规范和统一, 需要探索特异性、敏感性更高的诊断指标. 相信不久的将来, 人类对AILD的研究会取得更大发展.

6 参考文献

1 闫惠平. 重视自身免疫性肝病的临床诊断和治疗. 北京医学 2012; 34: 435-436
2 甘凤丽, 郝秀春, 李昕, 赵红艳. 间接免疫荧光法联合免疫印迹法检测自身免疫性肝炎抗体的临床价值. 医疗装备 2016; 29: 156-157
3 Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141 [PMID: 21597932 DOI: 10.1007/s00535-011-0421-y]
4 Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 365-385 [PMID: 23639095 DOI: 10.1586/egh.13.21]
5 Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 60-83 [PMID: 25574080 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60]
6 Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2013; 41: 126-139 [PMID: 23218932 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.002]
7 Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002; 35: 475-483 [PMID: 12765472 DOI: 10.1080/0891693021000054101]
8 Calich AL, Viana VS, Cancado E, Tustumi F, Terrabuio DR, Leon EP, Silva CA, Borba EF, Bonfa E. Anti-ribosomal P protein: a novel antibody in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013; 33: 909-913 [PMID: 23522300 DOI: 10.1111/liv.12155]
9 Zingaretti C, Arigò M, Cardaci A, Moro M, Crosti M, Sinisi A, Sugliano E, Cheroni C, Marabita F, Nogarotto R, Bonnal RJ, Marcatili P, Marconi M, Zignego A, Muratori P, Invernizzi P, Colombatto P, Brunetto M, Bonino F, De Francesco R, Geginat J, Pagani M, Muratori L, Abrignani S, Bombaci M. Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11: 1885-1897 [PMID: 22997428 DOI: 10.1074/mcp.M112.018713]
10 Kanno Y, Watanabe H, Takahashi A, Abe K, Ohira H. Anti-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 antibody in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2014; 44: 1019-1025 [PMID: 24238606 DOI: 10.1111/hepr.12276]
11 Tan L, Zhang Y, Peng W, Chen J, Li H, Ming F. Detection of anti-lactoferrin antibodies and anti-myeloperoxidase antibodies in autoimmune hepatitis: a retrospective study. *J Immunoassay Immunochem* 2014; 35: 388-397 [PMID: 24547729 DOI: 10.1080/15321819.2013.879450]
12 Wang JB, Pu SB, Sun Y, Li ZF, Niu M, Yan XZ, Zhao YL, Wang LF, Qin XM, Ma ZJ, Zhang YM, Li BS, Luo SQ, Gong M, Sun YQ, Zou ZS, Xiao XH. Metabolomic Profiling of Autoimmune Hepatitis: The Diagnostic Utility of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Proteome Res* 2014 Jun 30. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24940827 DOI: 10.1021/pr500462f]
13 王绮夏, 蒋翔, 连敏, 张珺, 阎俪, 孙春燕, 马雄. 2015年欧洲肝病学会临床实践指南: 自身免疫性肝炎. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 2000-2019
14 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015). 国际消化病杂志 2016; 36: 1-17
15 Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013; 382: 1433-1444 [PMID: 23768844 DOI: 10.1016/s0140-6736(12)62163-1]
16 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938 [PMID: 10580593 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80297-9]
17 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
18 Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011; 54: 340-347 [PMID: 21056494 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.032]
19 Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune

应用要点

本文对AILD从种类、临床表现、生物化学检查、免疫学检查、肝组织学检查、影像学特征, 诊断标准探讨和鉴别诊断等方面进行了全面的综述, 并就研发该病的特异性和敏感性诊断新指标进行了探讨, 这对于提高临床和病理医师对该类疾病的认识具有重要的意义.

名词解释

免疫耐受: 指对抗原特异性应答的T细胞和B细胞在抗原刺激下不能被激活, 不能产生特异性免疫效应细胞及特异性抗体, 从而不能正常执行免疫应答的现象;

磁共振胆管造影(MRCP): 使用重T2加权技术, 使T2弛豫时间较长呈高信号的胆胰管、胃及十二指肠等含液体的器官清晰显示, 并与周围组织形成鲜明的对比. 对胆、胰管梗阻性病变的诊断具有很好的敏感度、特异度和准确度.

hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58-72.e4 [PMID: 20451521 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.053]

20 Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Witteman EM, Hamann D, Witteman BJ, Beuers U, Ponsioen CY. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31-e38 [PMID: 24387641 DOI: 10.1111/liv.12434]

21 Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 1 [PMID: 18215315 DOI: 10.1186/1750-1172-3-1]

22 Shi TY, Zhang FC. Role of autoimmunity in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7141-7148 [PMID: 23326118 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7141]

23 Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 74-80 [PMID: 17143100 DOI: 10.1097/BOR.0b013e328010c56b]

24 Shimoda S, Tanaka A. Changing nomenclature for PBC : from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2016; 113: 36-37 [PMID: 26743552 DOI: 10.11405/nisshoshi.113.36]

25 Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 313-319 [PMID: 20458334 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.62]

26 Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, Sutcliffe K, Okonkwo O, Davidson A, Burt J, Blamire AM, Jones D. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008; 48: 541-549 [PMID: 18563843 DOI: 10.1002/hep.22371]

27 Carey EJ, Lindor KD. Current pharmacotherapy for cholestatic liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 2473-2484 [PMID: 23094715 DOI: 10.1517/14656566.2012.736491]

28 Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7683-7708 [PMID: 26167070 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683]

29 陈成伟, 成军, 窦晓光, 段维佳, 段钟平, 范建高, 傅青春, 高春芳, 侯金森, 胡和平, 胡锡琪, 黄建荣, 韩涛, 韩英, 贾继东, 陆伦根, 刘玉兰, 马雄, 茅益民, 南月敏, 牛俊奇, 邱德凯, 任红, 尚佳, 唐红, 王贵强, 王吉耀, 王建设, 王磊, 王宇明, 魏来, 许建明, 徐铭益, 谢青, 谢渭芬, 徐小元, 杨长青, 杨云生, 尤红, 曾民德, 张文宏, 张跃新, 周新民, 庄辉, 邹晓平. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1980-1988

30 Jiang XH, Zhong RQ, Yu SQ, Hu Y, Li WW, Kong XT. Construction and expression of a humanized M2 autoantigen trimer and its application in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1352-1355 [PMID: 12800255 DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1352]

31 Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74 [PMID: 20186491 DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4]

32 Goudie RB, Macsween RN, Goldberg DM. Serological and histological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1966; 19: 527-538 [PMID: 5333256 DOI: 10.1136/jcp.19.6.527]

33 Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310 [PMID: 16143945 DOI: 10.1055/s-2005-916321]

34 Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, Kikuchi F, Inomata T, Horigome T, Shibata M, Onozuka Y, Ueno Y, Hashimoto E, Hayashi N, Shibuya A, Amaki S, Miyakawa H. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun* 2003; 20: 247-254 [PMID: 12753810 DOI: 10.1016/S0896-8411(03)00033-7]

35 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]

36 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

37 Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 441-444 [PMID: 24424173 DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041]

38 Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 741-758 [PMID: 14594129 DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00101-6]

39 蒋德强, 路遥, 申戈, 吴淑玲, 常敏, 吴云忠, 张璐, 李明慧, 谢尧. 血清AMA-M_2阴性原发性胆汁性肝硬化1例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 149-150

40 Il'ichenko LIu, Golovanova EV, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Gudkova RB. [Current understanding of primary biliary cirrhosis]. *Ter Arkh* 2005; 77: 50-54 [PMID: 15807453]

41 郭亚平, 王春光, 刘欣, 王伟, 王素梅, 魏志敏, 高振庄, 李立维, 郭淑琴. 抗线粒体抗体-M2阳性体检人群与原发性胆汁性肝硬化患者相关临床特征横断面比较. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 356-359

42 Stammberger HR, Kennedy DW. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 7-16 [PMID: 7574267]

43 Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S38-S57 [PMID: 18304683 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.020]

44 Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145: 521-536 [PMID: 23827861 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052]

45 Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387-396 [PMID: 20656832 DOI: 10.1148/radiol.10091953]

46 Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, Petersen BT, Lindor KD. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary

sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004; 40: 39-45 [PMID: 15239084 DOI: 10.1002/hep.20287]
47 段维佳, 贾继东. 2010年美国肝病学会原发性硬化性胆管炎指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 4-7
48 Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 933-948 [PMID: 15813829 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02407.x]
49 Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660-678 [PMID: 20101749 DOI: 10.1002/hep.23294]
50 Yokokawa J, Saito H, Kanno Y, Honma F, Monoe K, Sakamoto N, Abe K, Takahashi A, Yokokawa H, Ohira H. Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: Characteristics, therapy, and long term outcomes. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 376-382 [PMID: 19817953 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06018.x]
51 Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373 [PMID: 18528934 DOI: 10.3748/wjg.14.3368]
52 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
53 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54: 374-385 [PMID: 21067838 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002]
54 Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, Tsuji T. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 52-59 [PMID: 12560922 DOI: 10.1007/s005350300006]
55 Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 530-534 [PMID: 20304098 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.004]

同行评价

本文内容新颖全面, 条理清楚, 讨论充分, 参考资料丰富, 具有一定的学术价值.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4092

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4092-4101
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

乙型肝炎相关性肝硬化的无创性诊断

方正亚, 张国顺, 刘 斌, 孟冬梅

背景资料
肝活检被认为是诊断肝纤维化的“金标准”, 但其存在有创性、易出血、患者依存性差等不足. 因此寻找一种无创的肝纤维化诊断方法将显得尤为重要. 由于肝纤维化是缓慢进展的, 这就要求无创性诊断技术, 不仅能够监测病情转归、更可以评估患者预后.

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

方正亚, 在读硕士, 主要从事肝炎、肝硬化疾病的研究.

作者贡献分布: 文献整理与论文写作由方正亚与张国顺完成; 文章修改与总体思路与论文设计由张国顺完成; 文献收集由刘斌与孟冬梅完成.

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科.
zguoshun@sina.com
电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-08-11
修回日期: 2016-08-21
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-18

Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis

Zheng-Ya Fang, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Dong-Mei Meng

Zheng-Ya Fang, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Dong-Mei Meng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Lubei District, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-08-11
Revised: 2016-08-21
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-18

同行评议者
顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

Abstract
Chronic hepatitis B (CHB)-related cirrhosis is a major threat to public health, and about 23% of patients with CHB progress naturally to liver cirrhosis. Worldwide, about 650000 people die each year from various complications caused by CHB. Liver cirrhosis has become a global concern. Progressive hepatic fibrosis can lead to cirrhosis, and early diagnosis of liver fibrosis is fundamental. Staging fibrosis is critical for the prognosis evaluation and management of patients with liver diseases. Liver biopsy is the reference standard for assessment of liver fibrosis. However, this method is invasive, and is associated with pain and complications that can be fatal, which leads to the progress of non-invasive assessment based on serological and imaging techniques. These non-invasive assessments have been shown to be effective in the diagnosis of liver fibrosis. This article mainly introduces the principle, clinical application, diagnostic efficacy, and limitations of non-invasive assessments for hepatitis B virus-related fibrosis.

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

Key Words: Chronic liver disease; Chronic hepatitis B; Cirrhosis; Non-invasive diagnosis

Fang ZY, Zhang GS, Liu B, Meng DM. Non-invasive diagnosis of hepatitis B virus-related cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4092-4101 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4092.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4092

摘要
慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)相关性肝硬化是威胁公众健康的主要疾病, 20%-30%的CHB可进展到肝硬化. 世界范

围内, 每年大约有650000人死于CHB导致的各种并发症, 肝硬化已成为一个全球关注的问题. 肝硬化是由肝纤维化进展而来的, 肝纤维化的早期诊断是根本. 纤维化的分期对于肝病患者的预后和管理是至关重要的. 肝组织活检被认为是肝纤维化分期及诊断的金标准. 但是肝活检是有创性检查, 存在一定的痛苦和可能致命的并发症. 因此一些基于血清学和影像学的非侵入性的技术应运而生, 并在肝纤维化诊断中得到验证. 本文主要介绍上述这些无创性技术在CHB患者肝纤维化临床诊断中的应用价值、检验效能、优势及局限性.

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

关键词: 慢性肝病; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 无创性诊断

核心提要: 肝纤维化无创性诊断技术(血清直接、间接标志物、腹部超声、瞬时弹性扫描、声辐射力脉冲成像, 实时弹性成像、腹部CT、磁共振弹性成像技术)在过去的十几年中已经进行了广泛的研究. 本文主要论述这些技术在肝纤维化的诊断中相关原理、诊断性能、优缺点, 从而对肝纤维的防治提供指导意见.

方正亚, 张国顺, 刘斌, 孟冬梅. 乙型肝炎相关性肝硬化的无创性诊断. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4092-4101 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4092.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4092

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致, HBV感染可分为急性或慢性感染. CHB感染的疾病谱及自然史多种多样, 一些CHB患者病情可不活动, 并且不出现明显肝脏损伤. 对于另外一些患者, 可能会出现进展性肝纤维化, 并最终导致肝硬化(终末期肝病), 明显增加肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险[1]. CHB患者的纵向研究显示: 5年进展为肝硬化的累积风险为8%-20%, 每年大约20%的患者会出现肝脏失代偿, HCC的年发生率较高(范围<1%-5%). 未治疗失代偿期肝硬化患者预后不佳, 5年生存率为15%-40%[2]. 近年来, 大量的临床研究证实肝纤维化早期经正规的抗病毒治疗后完全有可能发生逆转, 因此肝纤维化的早期诊断至关重要.

肝组织活检被认为是评判肝纤维化及纤维化程度的金标准. 采用快速穿刺方法, 从肝内抽取少量的肝组织, 直接在显微镜下观察其组织形态的改变, 再结合临床资料, 做出肝纤维化的诊断. 目前针对肝纤维化及炎症坏死程度分级、分期, METAVIR系统评分是应用最为广泛的. METAVIR分级将纤维化分5期: F0期无纤维化; F1期轻度纤维化; F2期显著纤维化; F3期严重纤维化; F4期肝硬化. 然而许多因素影响纤维化分期与活检的准确性. (1)诊断准确性与活检标本的长度有关, 活检所需样品长度通常1-2 cm, 体积相当于肝脏1/50000. 然而肝脏组织学损伤是不均匀分布的, 所以一个小样本的肝活检可造成肝病患者纤维化程度被高估或低估[3,4]. 单方向的穿刺活检, 可造成10%-30%的肝硬化被漏诊[5]. 所以美国肝脏疾病研究协会建议肝活检样本长度至少20-30 mm且至少含有11个完整的汇管区同时多方向穿刺活检可以提高准确性[6]; (2)肝组织活检作为一项有创检查, 存在着疼痛、出血、感染、甚至死亡等并发症; (3)纤维化是一动态过程, 重复的活组织切片检查, 以评估疾病的进展或治疗的反应是不切实际的, 会造成患者造成心理上的压力, 经济上的负担, 导致患者依从性差.

基于以上这些不足, 迫切需要可以反复评估肝纤维化程度、监测治疗反应, 并确定预后的非侵入性诊断技术. 在CHB成人患者中已经明确的评判肝纤维化的非侵入性方法包括: (1)血清学诊断方法: 分为直接标志物、间接标志物两大类; (2)影像学的诊断技术: 主要为腹部超声、瞬时弹性扫描、声辐射力脉冲成像, 实时弹性成像、腹部断层扫描、磁共振弹性成像等. 本文就上述这些非侵入性技术在肝纤维化的诊断中相关原理、诊断性能、优缺点等方面的研究进展做一综述.

1 血清学标志物

血清标志物检测是近年来在肝纤维化诊断中发展较快的无创性诊断方法, 其检测方法简单易行、经济、重复性好, 是目前临床上诊断肝纤维化较为常用的一种技术手段. 血清标志物主要分为间接和直接标志物两大类.

1.1 直接标志物 肝纤维化形成的本质是肝脏内细胞外基质合成和降解失衡, 表现为糖蛋白、

研发前沿

现已证实, 肝纤维化的病理过程是可逆的, 早期诊断和及时抗纤维化治疗对于肝硬化的预后具有重要的临床价值. 国内外学者不断探索研究运用各种方法(血清学标志物、血清学诊断模型、成像技术等), 力求建立简便易行、准确性高、特异性强能早期反映肝纤维化的指标.

相关报道
国外Martin等和Naveau等研究发现, 在肝纤维化诊断中现有的非侵入性成像技术优于血清学标志物及诊断模型, 大多数血清标志物诊断模型只在重度纤维化及肝硬化阶段敏感性较高. 磁共振弹性成像技术虽然在肝纤维早期诊断中最为敏感, 但仍然无法取代肝组织活检.

胶原蛋白、蛋白聚糖等沉积. 直接标志物反映血清细胞外基质的变化, 主要包括透明质酸(hyaluronan, HA)、层粘连蛋白、III型前胶原(procollagenIII, PIII)、Ⅳ型胶原等. 在众多标志物中对于肝纤维化诊断敏感性较高的取得学者公认的主要是HA和PIII.

1.1.1 PIII: PIII是肝细胞外基质的主要胶原成分, 直接反映胶原代谢的状况, 其血清的水平增高反映合成活跃, 与肝纤维化的程度有着密切关系. 在检测纤维化的敏感度和特异度分别为76%-78%和71%-81%, 当联合使用其他前胶原片段时, 特异度可以提高[7]. 然而PIII特异性较低, 临床实用价值不高. PIII升高不仅发生在肝纤维化, 在风湿性疾病、肺纤维化及慢性胰腺炎等患者中也可升高.

1.1.2 HA: 是细胞外基质中由间质细胞合成的大分子多糖蛋白, 经血循环到达肝脏, 在肝脏内皮细胞降解, 当肝脏损伤时, 肝脏的清除能力下降, 合成增加; 肝窦内皮细胞受损, 从而使分解减少, 血清中水平增高, 是反映肝纤维化的血清学指标. 对于诊断F≥2期的受试者工作特征曲线下面积(area under receiver operating characteristic, AUROC)为0.82-0.92[8-10]. 但HA的特异性不高, 其他影响细胞外基质代谢的疾病及晚期癌症等均可致血清HA增高.

总的来说血清学标志物检测结果客观、重复性好、检测成本低、几乎无并发症及取样误差, 在肝纤维化评估及病情动态检测具有一定的帮助. 不足之处为: 在纤维化早期不敏感, 单一指标测定对于肝纤维分期及诊断特异性、敏感性均较差, 肝脏特异性不高, 受新陈代谢、清除、排泄及其他合并征的影响.

1.2 间接标志物 主要是指在肝纤维化发展过程与肝功能损害或肝功能下降有关血清学指标如天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、凝血功能、血小板(blood platelet, PLT)计数、血清白蛋白、血清总胆红素、血脂等以及建立在这些血清学指标上的肝纤维化诊断模型(APRI、FIB-4、Fibro Test), 基于现实的需要这里我们主要论述有关的肝纤维化诊断模型.

1.2.1 APRI: APRI即AST和PLT比率指数. AST主要由肝实质细胞生成, 在人体内分布较广泛, 以心肌浓度最高, 其次是肝脏. 肝内AST主要分布于肝细胞线粒体内(约80%), 当肝组织受损严重涉及亚细胞结构时, 线粒体内的AST便可大量释放入血, 使其血清AST浓度显著升高; 血小板由骨髓造血组织中的巨核细胞产生: (1)肝炎病毒对骨髓巨核细胞系统有明显的抑制作用, 骨髓增生不良导致PLT数量减少; (2)肝硬化患者存在获得性血小板贮存; (3)慢性活动性乙型肝炎伴自身免疫功能紊乱, 血小板相关免疫球蛋白水平升高, 使血小板免疫破坏增加, 致血小板减少; (4)肝硬化患者出现脾功能亢进, 由于脾功能亢进使血小板损伤破坏增加, 血小板在脾脏停留时间缩短, 成熟受到抑制, 寿命缩短. 因此, 动态观察血清AST活性、血小板数值可以很好的监测肝病患者病情及判断预后情况

APRI对于肝硬化的评估是一个简单易行的血清标志物模型, 在肝纤维化、肝硬化的评估和诊断中具有相对较高的准确性. 其计算公式为[(AST/ULN)×100/PLT(10^9/L)][11]. 成人中APRI评分>2, 预示患者已经发生肝硬化. 在18项荟萃研究分析, 当APRI>2时, 在肝硬化的诊断过程中, 灵敏度、特异度分别是94%、48%[12]. 在对28例肝硬化病例的分析后发现当APRI>0.5, 对肝硬化诊断的敏感性为81%, 特异性为55%(AUROC = 0.77). 我国学者分析了178例乙型肝炎肝硬化, 发现当APRI>1.0时其敏感性75.9%, 特异性为69.2%(AUROC = 0.83)[13]. 最近的研究表明, APRI在酒精性肝硬化、非酒精性脂肪肝病等疾病诊断中, 也具有较高的敏感性与特异性.

与其他更复杂、更先进的血清标志物模型相比, APRI对肝纤维化诊断及分期的确定敏感性稍低[14]. 在合并有急性肝炎或者某些血液系统疾病时, 其诊断效能大大降低. 但总体来, APRI在肝硬化的诊断和预后判断方面是一种廉价和方便血清标志物模型, 在资源有限的情况下, APRI是一种切实可行、有效、相对准确的无创性检查.

1.2.2 FIB-4: FIB-4是一个包括4个简单血清标志物即AST、ALT、年龄、PLT计数的肝硬化诊断模型. ALT主要由肝实质细胞生成, 以肝脏分布最多, 少量分布于心肌, 肝内ALT主要存在于肝细胞胞质内, 当肝细胞因受损发生变性、坏死或其他原因引起细胞膜通透性增加时, ALT便逸出胞外. 因此, 如上所述ALT和

AST、血小板一样可以用来监测肝病病情变化及预测预后. 其计算公式为: FIB-4＝年龄(年)×AST[U/L]/(PLT[10^9/L]×ALT[U/L])1/2. 这标记组合最初是在艾滋病毒和丙型肝炎病毒共同感染患者的队列研究中开发和得到验证的[15]. 在832例肝硬化患者的研究中, 当FIB-4>3.25时, 确诊肝硬化特异度为97%(AUROC = 0.76). 在592例慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者的研究过程中发现, 当FIB-4>3.25确诊为肝硬化的AUROC为0.91, <1.45时排除患有肝硬化的敏感性约74%. 作者认为肝硬化的诊断中, 使用FBI-4>3.25为肝硬化诊断标准, 可以避免71%的患者通过的活组织切片检查来确诊是否患有肝硬化[16]. 这些结论在其他研究也被验证, 显示FIB-4>3.25对肝硬化的诊断具有较高的特异性(92%)和预测价值(AUROC = 0.87)[17]. 一项针对668例经肝组织活检确诊为CHB患者肝硬化的前沿性研究[18]表明, FIB-4在肝纤维化的预测上具有较高的准确率. 在诊断F2、F3、F4期AUROC分别为0.865、0.91及0.93. FIB-4是一种廉价、重复性好、具有较高准确率的非侵入性技术, 在欠发达地区有助于肝纤维化的诊断及肝纤维化病情的监测. 但是对于区分不同病因导致的肝纤维化及确诊肝纤维化不同阶段, FIB-4敏感性较差, 同时对于患有急性肝炎的患者可产生假阳性结果.

1.2.3 Fibrotest: 该模型由法国研究小组建立于2001年, 该小组以肝活检METAVIR分期为标准, 联合检测α2-巨球蛋白, 结合珠蛋白、总胆红素、载脂蛋白A、GGT这5个生化指标, 再根据年龄和性别进行诊断模型的选择, 测得Fibrotest(FT)数值, 根据FT值判断肝纤维化的程度. FT最初是用来评估CHC患者肝功能情况[19]. Chou等[12]利用FT对CHC患者肝硬化的一项荟萃分析后认为: (截断值>0.75时肝硬化诊断的敏感性56%, 特异性81%; 截断值>0.66时, 敏感性77%, 特异性82%), AUROC为0.89. 194例CHB肝硬化患者的研究结果显示, 诊断肝硬化AUROC为0.87(敏感性80%, 特异性84%, 截断值>0.68)[20]. Poynard等[21]在对6378例不同病因的肝病患者(包括CHC, CHB, 酒精性肝病患者, 与非酒精性脂肪性肝病)的荟萃分析后指出, FT在诊断肝纤维化AUROC为0.84, FT在区分肝纤维化不同阶段也具有一定的作用. 以上研究表明, FT对于显著肝纤维化的诊断具有重要意义. 然而在实际临床检验工作中, 相关生化指标的检测对实验室条件要求较高, 易导致检测结果的不稳定性, 加之检测材料的昂贵及获得不易, 可能会遗漏许多进展期纤维化及肝硬化患者, 因而这就限制了其在临床中的使用.

2 影像学诊断技术

2.1 超声技术 常规超声(conventional ultrasonography, CUS)已成为一种针对肝硬化诊断行之有效的非侵入性技术, 具有廉价、患者依从性好, 准确率高等优点. 慢性肝脏病患者行CUS检查根据肝脏大小、尾状叶肥厚、肝脏表面粗糙、结节状再生等特征性参数变化从而做出肝硬化判断. CUS也可以通过测量门静脉直径、门静脉血流速度、脾脏大小、有无腹水等指标来估算门静脉压力大小, 动态检测肝硬化病情发展. 早期的研究[22]发现肝脏尾状叶肥厚对肝硬化的诊断价值最大. 然而随着进一步深入研究发现, 尾状叶肥厚作为肝硬化判定的指标作用被夸大. 近些年多数学者通过超声观察肝脏回声、门静脉流速、肝脏大小、尾状叶肥厚、门静脉直径和脾脏大小、肝表面结节大小七项参数综合评分后发现与肝纤维化分期及肝硬化诊断具有很大的相关性. 在肝硬化诊断中其灵敏度、特异性、AUROC分别为82.2%、80.1%、80.4%[23].

彩色多普勒血流成像(color doppler flowimaging, CDFI)是目前世界范围内针对肝硬化患者筛查和评估最常用的诊断方式. 在肝纤维化患者中, 肝动脉血流速度较正常人快, 门静脉流速却较正常人慢. 通过测定肝动脉、门静脉流速并计算二者的比值能够很好地反应肝纤维化患者血流动力学变化及有助于肝纤维化分期诊断. Liu等[24]研究发现门静脉流速对F2期和F4期有预测作用, AUROC分别为0.89和0.92. Bernatik等[25]在100例肝硬化患者行超声多普勒检查并对比活组织检查后发现, CDFI在肝硬化诊断敏感性85%、特异性93%.

超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEU)在肝硬化的诊断及纤维化分期中已经得到明确肯定. 根据注入造影剂后的时间, 将肝脏的显像分为动脉相, 门脉相和延迟相. 根据各期相病灶内造影剂进入与退出的模式, 观测成像时间、最大峰值时间、成像后肝动肝静脉显影时间差值、门静脉肝静脉显影时间差

创新盘点

本文通过查阅国外关于肝纤维化无创性诊断技术方面的文献, 结合文献中大量研究数据, 详细论述了各种诊断技术的诊断原理、诊断性能、优点与不足, 不仅内容充实、题材新颖, 现实意义更为突出, 对于肝纤维化诊断提供了切实可行、有意义的参考依据.

应用要点
广大医务工作者通过阅读本文, 可依据本文中所提及的各种诊断技术的相关知识在临床工作中, 针对不同病情患者选择经济、安全、高效、特异性强的诊断技术. 对肝纤维化患者的早期诊断及监测病情发展、判断预后具有一定的指导意义.

值、门静脉内径、平均流速等, 从而做出肝纤维化分级及诊断. 由于CEU技术需要额外的专业知识, 并且成本较CUS及CDFI高, 诊断结论差异较大, 缺乏统一的诊断参数来评价肝纤维化, 因而限制了其在肝硬化常规检测中的应用.

虽然CUS和CDFI在肝硬化的诊断中具有很高的敏感性和特异性. 但是在肝纤维化早期, 形态学改变尚未形成, 声像图不易辨别, 因此CUS对于区分轻、中度肝纤维化价值不大. CDFI虽然可以通过分析门静脉血流、肝动脉血流、根据血流动力学变化在一定程度上对于区分肝纤维化有帮助, 但对明确肝纤维化分级准确性不高, 易受胃肠道气体、病人呼吸、体位、心搏量及操作者的技术影响.

2.2 瞬时弹性成像 基于超声原理的非植入性医疗设备, 是目前研究最为广泛的无创性诊断或评估纤维化程度的超声弹性成像技术. 超声转换器探头固定在电动力转换器上, 利用电动力转换器产生50 Hz的低频波剪切波, 经皮肤、皮下组织向肝脏组织内部传播, 剪切波传播的同时, 超声转换器进行一系列信号回收及计算剪切波的传播速度, 根据传播速度推算出肝脏的硬度数值, 结果用kPa表示. 传播速度与肝组织硬度(liver stiffness measurement, LSM)呈正相关. 如果传播速度越快, LSM越大, 肝脏纤维化程度越重. 测量范围是2.5-75 kPa(通常5 kPa). 绝大多数情况下需要成功测定10次, 成功测定值的中位数(median, M)即为最终测定值, 瞬时弹性成像(transient elastography, FibroScan)检测, 要求操作成功率≥60%且四分位数间距(interquartile range, IQR)/M即IQR/M≤0.3.

FibroScan最早是用于CHC患者肝纤维化诊断并得到了很好的验证. 在一项对CHC肝纤维化患者行FibroScan检查的荟萃分析, FibroScan在诊断F≥2期、F3-F4期、F4期时平均AUROC分别为0.84、0.89及0.94[26]. Castera等[27]对183例CHC患者行FibroScan检测, 并在同期行肝活组织检查经对比研究发现, FibroScan对于F2期、F3期、F4期纤维化诊断的临界值分别为7.1 kPa、9.5 kPa、12.5 kPa, 其敏感度依次为0.67、0.73、0.87, 特异性是0.89、0.91、0.91. AUROC工作曲线下的面积分别为是0.88(95%CI: 0.82-0.92)、0.95(95%CI: 0.90-0.97)和0.95(95%CI: 0.91-0.97). WHO于2014年发布的《CHC的诊治管理规范》推荐, CHC患者F2期的LSM临界值为7-8.5 kPa, 其敏感性及特异性分别为79%(74%-84%)及83%(77%-88%); F4期的LSM临界值为11-14 kPa, 其敏感性及特异性分别为89%(84%-92%)及91%(89%-93%)[1].

最新的研究提示FibroScan技术在CHB与CHC患者肝纤维化的评价效能相当. Marcellin等[28]研究发现, FibroScan在CHB肝硬化患者的诊断中准确率94%, 敏感性57%, 特异性为97%, 阳性预测值为67%. 诊断F≥2期和F4期时LSM最佳截断值分别为7.2 kPa和11 kPa. Sporea等[29]认为LSM截断值在6.6 kPa时是区分F0期、F1期; F2期和F3期的最佳数值. Chon等[30]对2772例亚洲CHB肝硬化患者进行了荟萃分析发现FibroScan在亚洲CHB肝硬化患者检测临界值为11.7 kPa时, 灵敏度和特异性分别为84.6%和81.5%, 平均AUROC为0.929. 2015年WHO发布的《HBV感染预防管理与治指南》推荐, 对于慢性HBV感染者可用FibroScan技术来评价肝纤维化. F≥2期临界值为7.0-8.5 kPa, 其敏感性及特异性分别为76%(71%-80%)及82%(75%-87%), 阳性预测值及阴性预测值分别为74%(69%-78%)及84%(80%-87%); F4期临界值为11-14 kPa, 其敏感性及特异性分别为86%(81%-90%)及87%(83%-90%), 阳性预测值及阴性预测值分别为42%(35%-49%)及98%(97%-99%)[31]. 此外越来越多的研究证明FibroScan不仅适用于病毒性肝炎肝纤维化的监测也可用于其他肝脏疾病患者, 还可以预测肝硬化并发症、评估肝脏移植后肝纤维化再发的机率、抗病毒治疗过程中药物疗效等[32].

然而这种先进的无创性诊断技术也存在着一些缺点, 在轻度纤维化分期, 特别是区分F1期和F2期之间敏感性较差; 腹水、孕妇、心脏起搏器植入等患者不能用FibroScan检测肝纤维化情况; 在肥胖、肋间隙狭窄等患者操作中失败率较高[33]; 易受检查前一天进食食物的量、种类的影响; 合并有活动性肝炎的情况下, 肝脏硬度指数会随着ALT升高而升高, 从而造成对肝纤维化程度评估的不准确. 因此, FibroScan不推荐用于转氨酶过度升高的患者[34,35]. 最后其他疾病如肝血管瘤、胆汁淤积以及肝脂肪变等均可以影响LSM值[36].

2.3 声辐射力脉冲成像 原理是通过探头对检测

部位发射低频力声波脉冲, 组织受到作用力后产生纵向压缩和横向振动, 经探头收集汇总, 计算机处理后得出横向剪切波的速度值, 根据横向剪切波数值大小来估计检测部位LSM. 剪切波数值越大, 代表肝脏纤维化程度越重. 有研究表明, 声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)在诊断F2期和F4期方面与FibroScan相比, 阳性预测值基本相当. 518例肝硬化患者的荟萃分析研究发现, 在诊断F2期、F3期及F4期方面AUROC分别为0.87、0.91及0.93. 与肝组织病理活检对比, ARFI在诊断CHB患者F1期、F2期、F3期、F4期的准确性分别为: 66%、73%、94%、97%[26,37]. 以上研究表明, 在肝硬化诊断过程中, ARFI技术在肝纤维化的诊断与严重程度的评估中具有较高的灵敏度和特异度, 加之其具有成像简单、重复性好、检查时间短等诸多优点. 但应注意在急性炎细胞浸润、门静脉压力增高、胆汁淤积时会造成对肝纤维化评估过高的影响[38-40]. 同时在肥胖病人中ARFI的诊断敏感性和FibroScan一样不高[41].

2.4 实时弹性成像 实时弹性成像(real-time elastorraphy, RTE)是一种新的基于超声组织弹性的评价诊断方法, 可在肝脏的常规B超筛选过程中进行[42]. 这项技术最初是用在乳腺肿块性质判断、前列腺癌和胰腺诊断方面, 近年来已被用于定量评估肝纤维化程度[43,44]. RTE依赖于操作时施加的压力引起的组织变形, 利用计算机辅助装置根据组织变形程度来计算组织相对硬度, 并且以彩色图像的形式把组织相对硬度展示出来. Friedrich-Rust等[42]首先使用对79例肝炎后肝硬化患者行RTE检查, 在与肝脏病理活检组织学评分比较后, 认为在诊断F2期、F3期、F4期方面准确率分别为0.75、0.73、0.69. 我国学者在对71例经病理活检确诊的CHB肝硬化患者行RTE检查后发现, 弹性应变率与组织学纤维化分期之间有很强的负相关[45]. Wang等[46]研究表明, RTE在CHB患者肝纤维化诊断上, AUROC为0.66. 依据METAVIR纤维化分级, 在确诊为F4期时截断值在90.31 kPa较为合适.RTE在诊断F2期、F3期及F4期时AUROC曲线高于其他血清学诊断模型, 如APRI、Fibrotest.

对于肝纤维化的评价与诊断RTE是一个系统地、敏感性的技术. 在诊断伴有腹水或有严重肥胖的肝纤维化患者中同样具有较高的灵敏性和特异性. 但是值得注意的是由于肝脏表面多重反射的存在、无回声区被稠密血管所占据、肋骨和肺对肝脏的覆盖等因素都会影响到超声波穿透力, 如果探头压力过大时, 会导致检测结果的不准确.

2.5 计算机断层扫描 计算机断层扫描(computed tomography, CT)也是肝硬化的诊断中较为常用的一种影像检查技术. 常规CT检查出现肝表面不规则或结节状, 肝实质异常, 门静脉高压(脾肿大, 侧支静脉循环, 门静脉增宽)等特征性改变是诊断肝硬化的重要标志. 同时可借助CT平扫观察肝边缘情况、肝裂、胆囊窝大小、胆囊有无移位、胆囊壁是否增厚等指标可以提高肝硬化诊断的敏感性. 在最近的一份报告中, CT在肝硬化诊断中敏感性77.1%, 特异性为67.6%[47]. 但是由于在肝纤维化不同阶段、肝硬化代偿期与失代偿期, 上述征象在不同患者之间存在很大差异. 且在肝纤维化早期肝脏形态学变化不大, 检查通常没有任何特征性改变, 因此CT无法用于评价早期肝纤维化.

CT灌注成像(CT perfusion imaging)是一种通过在活体上根据组织、器官血流灌注状态来诊断疾病的新型影像学成像技术. 静脉注射对比剂后对选定的层面进行动态扫描, 获取该层面内每一时间密度曲线. 曲线内, 横坐标代表时间, 纵坐标代表增强后CT值, 反映对比剂在不同时间点在肝脏中浓度变化, 从而间接推算肝脏内血流动力学变化. Motosugi等[48]研究发现, 肝硬化患者门静脉灌注量明显低于非肝硬化患者. Kanda等[49]认为平肝动脉灌注量、肝动脉灌注指数在肝硬化患者中显著高于健康对照组. Ronot等[50]为在所有肝纤维化诊断指标中平均通过时间敏感性最好. 平均通过时间在区分F1期、F2-F3期敏感性为71%、特异性65%.

总之CT灌注成像将组织功能与形态相结合, 在微循环水平反映肝纤维时肝脏血流动力学改变, 具有分辨率高、方便、快捷、无创、直观、准确等优点. 但是由于目前对于CT灌注成像缺乏统一的数学模型, 不同灌注模型及计算方法所得出的结果间存在较大差异, 容易造成检测结果可靠性不高. 其次该检查需要静脉注射造影材料且存在一定剂量的电离辐射. 此外呼吸运动也可以影响到灌注参数检测结果.

名词解释

肝硬化: 是由一种或多种病因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病. 早期无特异性症状, 后期出现门静脉高压和肝功能减退等临床症状, 常并发上消化道出血、肝性脑病、继发感染等而死亡.

同行评价
本文系统性的论述了目前几种常见的无创性肝纤维化评价方法在乙型肝炎肝硬化诊断中的诊断性能、优缺点, 论点明确、内容详实, 结合临床实践, 具有较大的现实意义, 对于今后乙型肝炎肝硬化的诊断提出新的参考意见.

因此在评价肝纤维化早期该技术是否有效还值得深入研究.

2.6 磁共振弹性成像 磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)类似于超声弹性成像, 基本原理是使用设备采集组织在内源性机械波或外源性的机械波作用下产生的机械位移, 经过数据运算获得能够反映组织弹性特征的弹性图. MRE检查具有整个肝脏的覆盖优势[51]. 在对113例CHB肝硬化患者的均行MRE检查后发现, MRE在F1期、F2期、F3期、F4期的AUROC分别为0.961、0.986、1.000、0.998, 这一研究表明MRE可以准确诊断肝纤维化[52]. Lee等[53]报道F1期、F2期、F3期及F4期的MRE临界值分别为2.5、2.7、3.0及3.9 kPa, AUROC为0.987-0.988, 结果表明MRE具有极高的敏感性和特异性. 有学者认为比起超声弹性成像MRE在肝纤维化分期上具有更高的准确率[54]. Venkatesh提出截断值在2.84-2.93之间可以区分正常人和肝纤维化患者[55].

MRE作为一种新型、无创的肝纤维化诊断技术, 不仅能够准确诊断肝纤维化, 而且能够对肝纤维化进行分期分级. 对比其他几种肝纤维化无创性诊断方法(如: APRI、FIB-4、Fibro Test、FibroScan、ARFI、RTE等), MRE是目前所有无创性诊断方法中最佳的技术手段. 对伴有肥胖或者大量腹水的慢性肝病患者, MRE在肝纤维化诊断和肝纤维化分期中同样具有很高的准确率. 但是由于MRE检查存在着检查耗时、价格昂贵、设备要求高等诸多不足, 限制了其在肝纤维化诊断中的推广应用; 同时对于患有密闭空间恐惧症或者行心脏起搏器植入的患者MRE是不适合的.

3 结论

过去的十年里, CHB患者肝纤维化无创性诊断和病情监测方面已经取得了重大进步. 总的来说, 从肝纤维化诊断及分期角度考虑非侵入性成像技术优于血清学标志物及标志物诊断模型, 大多数血清标志物诊断模型只在重度纤维化及肝硬化阶段敏感性较高. 值得注意的是, 因在肝纤维化分期上现有的各种无创性诊断技术都缺乏精准性, 故仍无法完全替代肝组织活检. 国内外大部分研究者提倡将血清生物标志物模型和成像技术联合应用, 以便提高在肝纤维化诊断和分期中的准确性和特异性[56]. 实际上, 从肝纤维化患者预后的角度来说, 比起晚期阶段的系统化治疗, 早期发现和预防是最有效和最合理的方法. 由于肝纤维化是缓慢进展的, 这就要求我们需要更多的临床研究数据来不断完善纤维化诊断及治疗. 无创性肝纤维化诊断技术不仅要能确定患者疾病进展风险高低, 也要能很好地评估治疗后效果. 相信不久的将来, 运用新的研究方法可探索敏感度及特异性强且更加能反映肝纤维化不同程度的血清学指标, 并能建立简便易行、准确性高的诊断体系, 从而使CHB肝纤维化的防治迈上一个新台阶.

4 参考文献

1 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization; 2014 Apr. [PMID: 25535634]
2 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidance on Prevention of Viral Hepatitis B and C Among People Who Inject Drugs. Geneva: World Health Organization; 2012 Jul. [PMID: 23805439]
3 Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1: 523-525 [PMID: 2869260 DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90883-4]
4 Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-1906 [PMID: 15940625 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084]
5 Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003; 38: 1356-1358 [PMID: 14647044 DOI: 10.1016/j.hep.2003.10.010]
6 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017-1044 [PMID: 19243014 DOI: 10.1002/hep.22742]
7 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 107-113 [PMID: 17399697 DOI: 10.1016/j.cca.2007.02.038]
8 Guéchot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 558-563 [PMID: 8605673]
9 McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic

hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 945-951 [PMID: 11022838 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02233.x]
10 Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, Beuzen F, Capron F, Thabut D, Munteanu M, Chaput JC, Poynard T. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 167-174 [PMID: 15704051 DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00625-1]
11 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526 [PMID: 12883497 DOI: 10.1053/jhep.2003.50346]
12 Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2013; 159: 372 [PMID: 24026329 DOI: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00021]
13 Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, Cevik F, Ormen B. Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1873-1878 [PMID: 22231498 DOI: 10.1007/s10096-011-1513-6]
14 Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Accuracy of ultrasound and noninvasive markers of fibrosis to identify patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1841-1847 [PMID: 25586089 DOI: 10.1007/s10620-015-3531-1]
15 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317-1325 [PMID: 16729309 DOI: 10.1002/hep.21178]
16 Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007; 46: 32-36 [PMID: 17567829 DOI: 10.1002/hep.21669]
17 McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-1269 [PMID: 20801772 DOI: 10.1136/gut.2010.216077]
18 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075 [PMID: 11297957 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6]
19 Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, MacQuillan G, Speers D, Jeffrey G. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-454 [PMID: 12600957 DOI: 10.1373/49.3.450]
20 Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Cho IR, Joh DH, Park YN, Han KH, Kim DY. Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7: e35825 [PMID: 22536445 DOI: 10.1371/journal.pone.0035825]
21 Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrec D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 40 [PMID: 17937811 DOI: 10.1186/1471-230X-7-40]
22 Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Rifflet H, Maïga MY, Penneau-Fontbonne D, Caron C, Calès P. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 472-478 [PMID: 10190731 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80107-X]
23 Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27: 979-985 [PMID: 9453422 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80140-7]
24 Liu CH, Hsu SJ, Lin JW, Hwang JJ, Liu CJ, Yang PM, Lai MY, Chen PJ, Chen JH, Kao JH, Chen DS. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1199-1206.e1 [PMID: 17916547 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.07.017]
25 Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 383-387 [PMID: 11943950 DOI: 10.1097/00042737-200204000-00008]
26 Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595-604 [PMID: 19703889 DOI: 10.1148/radiol.2523081928]
27 Castera VT, Sanz Valero J, Juan-Quilis V, Wanden-Berghe C, Culebras JM, García de Lorenzo y Mateos A. [Bibliometric study of the journal Nutrición Hospitalaria for the period 2001--2005: Part 2, consumption analysis; the bibliographic references]. *Nutr Hosp* 2008; 23: 541-546 [PMID: 19132261]
28 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]
29 Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Curescu M, Cornianu M, Lazar D. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6513-6517 [PMID: 19030204 DOI: 10.3748/wjg.14.6513]

30 Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e44930 [PMID: 23049764 DOI: 10.1371/journal.pone.0044930]

31 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. [PMID: 26225396]

32 Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 62-71 [PMID: 22973991 DOI: 10.1111/liv.12003]

33 Pang JX, Pradhan F, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, Schneider C, Heitman SJ, Kaplan GG, Swain MG, Myers RP. The feasibility and reliability of transient elastography using Fibroscan®: a practice audit of 2335 examinations. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 143-149 [PMID: 24619636 DOI: 10.1155/2014/952684]

34 Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Wong VW. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 36-44 [PMID: 18673426 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01037.x]

35 Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii19-ii20 [PMID: 18456753 DOI: 10.1093/annonc/mdn113]

36 Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 382-388 [PMID: 17530363 DOI: 10.1007/s00535-007-2016-1]

37 Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5525-5532 [PMID: 19938190 DOI: 10.3748/wjg.15.5525]

38 Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14: 360-369 [PMID: 17439526 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00811.x]

39 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008; 48: 1718-1723 [PMID: 18836992 DOI: 10.1002/hep.22577]

40 Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010; 52: 206-210 [PMID: 20022130 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.018]

41 Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, Bailacq-Auder C, Chermak F, Le Bail B, de Lédinghen V. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography--comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013; 269: 283-292 [PMID: 23630312 DOI: 10.1148/radiol.13122208]

42 Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, Sarrazin C. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 758-764 [PMID: 17312065 DOI: 10.2214/AJR.06.0322]

43 Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, Samaras P, Bojunga J, Bohle RM, Zeuzem S, Sarrazin C. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. *Ultraschall Med* 2009; 30: 478-484 [PMID: 19813157 DOI: 10.1055/s-0028-1109488]

44 Săftoiu A, Gheonea DI, Ciurea T. Hue histogram analysis of real-time elastography images for noninvasive assessment of liver fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W232-W233 [PMID: 17885039 DOI: 10.2214/AJR.07.2571]

45 Xie L, Chen X, Guo Q, Dong Y, Guang Y, Zhang X. Real-time elastography for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1053-1060 [PMID: 22733854]

46 Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol* 2012; 81: e31-e36 [PMID: 21216123 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.12.013]

47 Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, Itani T, Kasugai H, Kanematsu M, Ito K, Usuki N, Shimamatsu K, Kage M, Kojiro M. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirology* 2008; 51 Suppl 1: 17-26 [PMID: 18544944 DOI: 10.1159/000122595]

48 Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Morisaka H, Sano K, Araki T. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2533-2537 [PMID: 22227262 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.11.054]

49 Kanda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Kanata N, Koyama H, Takenaka D, Sugimura K. CT hepatic perfusion measurement: comparison of three analytic methods. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2075-2079 [PMID: 21802233 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.07.003]

50 Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, Marcellin P, Van Beers BE, Vilgrain V. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology* 2010; 256: 135-142 [PMID: 20574090 DOI: 10.1148/radiol.10091295]

51 Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. *Hepatology* 2008; 47: 332-342 [PMID: 18161879 DOI: 10.1002/hep.21972]
52 Guo Y, Parthasarathy S, Goyal P, McCarthy RJ, Larson AC, Miller FH. Magnetic resonance elastography and acoustic radiation force impulse for staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Abdom Imaging* 2015; 40: 818-834 [PMID: 24711064 DOI: 10.1007/s00261-014-0137-6]
53 Lee JE, Lee JM, Lee KB, Yoon JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B viral infection using magnetic resonance elastography. *Korean J Radiol* 2014; 15: 210-217 [PMID: 24643284 DOI: 10.3348/kjr.2014.15.2.210]
54 Shi Y, Guo Q, Xia F, Dzyubak B, Glaser KJ, Li Q, Li J, Ehman RL. MR elastography for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection: does histologic necroinflammation influence the measurement of hepatic stiffness? *Radiology* 2014; 273: 88-98 [PMID: 24893048 DOI: 10.1148/radiol.14132]
55 Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: clinical applications. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 887-896 [PMID: 24270110 DOI: 10.1097/RCT.0000000000000032]
56 Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, Le Tallec V, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Dib N, Rousselet MC, Konaté A, Amrani N, de Ledinghen V, Calès P. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2009; 29: 1507-1515 [PMID: 19725892 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02101.x]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4102

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4102-4109
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

幽门螺杆菌抗生素耐药相关菌体因素的研究进展

王 丹, 宫月华, 袁 媛

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是最广泛的慢性细菌感染, 与许多疾病的发生发展密切相关. 近年来, 随着根除治疗的不断应用, *H. pylori*抗生素耐药率也不断增高, 导致根除疗效不断下降. 在众多导致耐药根除失败的原因中, *H. pylori*菌体自身的某些因素是最主要的原因.

王丹, 宫月华, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室 辽宁省沈阳市 110001

王丹, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌抗生素耐药性的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王丹完成; 宫月华与袁媛负责审校.

通讯作者: 宫月华, 副教授, 硕士生导师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京街155号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室, 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室. gongyueh75@163.com
电话: 024-83282153

收稿日期: 2016-07-18
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-18

Bacterial factors associated with *Helicobacter pylori* antibiotic resistance

Dan Wang, Yue-Hua Gong, Yuan Yuan

Dan Wang, Yue-Hua Gong, Yuan Yuan, Department of Tumor Etiology and Screening, Institute of Cancer and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University; Key Laboratory of Cancer Control in Liaoning Province, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yue-Hua Gong, Associate Professor, Department of Tumor Etiology and Screening, Institute of Cancer and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University; Key Laboratory of Cancer Control in Liaoning Province, 155 Nanjing Street, Heping district, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. gongyueh75@163.com

Received: 2016-07-18
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-18

同行评议者
刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is the most widespread chronic bacterial infection and is closely associated with many diseases. In recent years, however, *H. pylori* is becoming increasingly difficult to eradicate due to the growing antibiotic resistance. Among the reasons for the failed eradication, some factors of *H. pylori* itself play a main role. *H. pylori* can resist antibiotics by producing inactivating enzymes, changing the drug targets, preventing oxidation-reduction electron transfer, decreasing membrane permeability and activating efflux pump, changing bacterial metabolic state and so on. Elucidating the mechanism of antibiotic resistance will be helpful in developing new targeted drugs to effectively eradicate *H. pylori*. Here, we review the bacteria factors associated with *H. pylori* antibiotic resistance.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Antibiotic; Bacterial resistance; Molecular mechanism

Wang D, Gong YH, Yuan Y. Bacterial factors associated with *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4102-4109 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4102.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4102

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是最广泛的慢性细菌感染, 与许多疾病的

发生发展密切相关. 近年来, 随着根除治疗的不断应用, *H. pylori*抗生素耐药率也不断增高, 导致根除疗效不断下降. 在众多导致耐药根除失败的原因中, *H. pylori*菌体自身的某些因素是最主要的原因. *H. pylori*可以通过产生灭活抗生素的灭活酶、改变药物作用的结合靶位、阻止氧化还原电位的电子传递、影响抗菌药物渗透屏障与主动外排机制、改变细菌自身代谢状态等途径耐药. 明确*H. pylori*产生耐药的机制, 有助于针对性的研发新药, 从而有效地根除*H. pylori*. 本文就目前报道与抗生素耐药有关的*H. pylori*菌体因素及其耐药相关分子机制的研究现状做一综述.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 抗生素; 耐药; 分子机制

核心提要: 本文从病原菌角度综述了目前报道有关幽门螺杆菌抗生素耐药性的主要分子机制, 包括产生灭活抗生素的灭活酶、改变抗菌药物作用的结合靶位、改变氧化还原电位的电子传递、破坏渗透屏障与主动外排机制等.

王丹, 宫月华, 袁媛. 幽门螺杆菌抗生素耐药相关菌体因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4102-4109
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4102.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4102

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)为革兰氏阴性微需氧菌, 在人胃黏膜表面、黏液层下定植. 作为全球感染最普遍的病原微生物之一, 感染全世界约50%-75%的人口[1], 在发展中国家感染率已经达到70%-90%. 虽然感染后绝大部分人没有临床症状[2], 但研究显示它与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴瘤密切相关[3]. 1994年国际癌症研究机构将其定为I类致癌因子[4]. 根除*H. pylori*治疗能降低该菌的传播, 防止感染者发展成慢性胃炎, 能够治疗消化性溃疡并预防复发, 降低胃癌及其他相关性疾病的风险及负担[5].

关于*H. pylori*根除治疗方案的选择, 目前国际公认的参考标准为2012年第四届马斯特里郝特会议推荐的方案, 即在克拉霉素低耐药(<15%-20%)地区一线治疗方案为质子泵抑制剂(PPI)+克拉霉素+甲硝唑或者阿莫西林的标准三联疗法; 对于克拉霉素高耐药(>15%-20%)地区, 则选用含铋剂四联疗法(铋剂+PPI+2种抗生素), 就无法获取铋剂的国家则使用序贯疗法(PPI+阿莫西林前5 d, PPI+克拉霉素+甲硝唑后5 d, 总共10 d)或者伴同疗法(PPI+克拉霉素+阿莫西林+甲硝唑)[6]. 国内2012年第四次全国*H. pylori*感染处理共识[7]指出, 鉴于我国流行病学和耐药率调查结果, 推荐含铋剂的四联疗法作为一线治疗方案.

目前随着各类抗生素的广泛应用, *H. pylori*的耐药率逐年增加, 根除率逐年下降[8]. 导致*H. pylori*耐药根除失败的原因有很多, 包括宿主、环境、病原体三方面. 例如, 宿主*CYP2C19*基因多态影响质子泵抑制剂的代谢, 从而影响了抗生素的根除率[9]. 在众多的影响因素中, *H. pylori*菌体本身的某些改变是导致耐药出现的最主要原因. *H. pylori*可以通过产生灭活抗生素的灭活酶、改变药物作用的结合靶位、阻止氧化还原电位的电子传递、影响抗菌药物渗透屏障与主动外排机制、改变细菌自身代谢状态等途径引起耐药. 本文就目前报道与*H. pylori*抗生素耐药有关的细菌因素及其分子机制研究的现状做一综述.

1 产生灭活抗生素的灭活酶

灭活酶是耐药菌株产生的具有破坏或灭活抗菌药物活性的酶, 它可以通过水解、钝化或修饰作用破坏抗生素的结构使其失去活性. β-内酰胺酶是一种最常见的细菌钝化酶, 该酶能特异性地打开药物分子结构中的β-内酰胺环, 裂解抗生素导致其完全失去活性, 因此也称灭活酶. Horii等[10]首先在体外比较了联合应用β-内酰胺酶类抑制剂克拉维酸+阿莫西林与单独使用阿莫西林的抗*H. pylori*活性, 结果表明体外联合应用能够提高阿莫西林对*H. pylori*的抗菌作用. Ojetti等[11]随后也证实了β-内酰胺酶抑制剂可以提高*H. pylori*的根除率, 因此推测β-内酰胺酶很有可能与*H. pylori*的耐药有关. 2009年Tseng等[12]首度在阿莫西林高水平耐药的*H. pylori*菌株中检测到β-内酰胺酶基因, 表明其可以通过合成β-内酰酶而耐药. *H. pylori*产生的β-内酰胺酶能借助其分子中的丝氨酸活性位

研发前沿
近年研究发现*H. pylori*耐药与菌体某些基因改变有关, 且存在多样性及地域性差异, 一些基因和*H. pylori*耐药的关系尚存在争议, 新的耐药基因陆续被报道. 明确*H. pylori*抗生素耐药的分子机制, 有助于有针对性的研发新药, 从而有效根除*H. pylori*.

相关报道
目前随着各类抗生素的广泛应用, *H. pylori*的耐药率逐年增加, 根除率逐年下降, 导致*H. pylori*耐药根除失败的原因有很多, 国内外相关研究表明宿主、环境、病原体三方面均有影响.

点, 与β-内酰胺环结合并使其打开, 从而抑制了β-内酰胺类抗生素与*H. pylori*细胞壁的结合, 导致药物失活而产生耐药.

此外, *H. pylori*除了产生β-内酰胺酶, 是否也像其他病原菌能够产生酯酶灭活大环内脂类抗生素, 如克拉霉素; 产生氨基糖苷类钝化酶乙酰化酶、腺苷化酶、核苷化酶等使氨基糖苷类抗生素失去抗菌活性等, 目前没有文献报道, 或许这也是*H. pylori*对其他抗生素产生耐药的原因之一, 值得进一步去探讨.

2 改变抗菌药物作用的结合靶位

细菌能够通过某种方式改变与抗生素作用靶位的蛋白结构和数量, 导致抗生素结合的有效部位发生异常, 失去作用靶点或者亲和力降低而使细菌对抗生素耐药. *H. pylori*主要通过以下几个方面改变与药物作用的靶位: (1)青霉素结合蛋白的改变导致β-内酰胺类抗生素耐药; (2)核糖体亚基结构的改变造成大环内酯类、四环素、甲硝唑类抗生素抗菌作用减弱产生耐药; (3)DNA回旋酶的改变导致喹诺酮类抗生素耐药; (4)DNA依赖的RNA聚合酶的改变导致利福平与之结合减弱而耐药.

青霉素结合蛋白的改变青霉素结合蛋白(PBPs)与肽聚糖的合成有关, 而后者是细菌细胞壁的主要成分. 通常情况下, β-内酰胺类抗生素与细胞膜上的PBPs共价结合抑制转肽酶的活性, 导致肽聚糖合成受阻, 造细菌细胞壁形成障碍, 从而消灭细菌. 然而, PBPs编码基因突变导致蛋白亲和力降低, 是*H. pylori*对β-内酰胺类抗生素, 如阿莫西林耐药的另一个主要原因. PBPs编码基因不同位点突变可以产生包括三种高分子量(PBP1-PBP3)和六种低分子量(PBP4-PBP9)的九种蛋白产物. *H. pylori*耐阿莫西林最常见的突变产物是PBP1, Qureshi等[13]指出从临床分离的*H. pylori*耐阿莫西林和PBP1的改变有关. 另有研究报道PBP2、PBP3能够促进PBP1的耐药, 可能是导致阿莫西林耐药水平升高的原因[14].

核糖体的改变核糖体是细胞内蛋白质合成的分子机器, 原核生物的核糖体是70S, 由50S的大亚基和30S的小亚基组成. 通常情况下, 大环内脂类抗生素, 如克拉霉素, 与50S亚基不可逆的结合, 阻断转肽作用及mRNA位移, 或与50S亚基的L22蛋白质结合, 导致核糖体结构破坏, 使肽酰tRNA在肽键延长阶段较早的从核糖体上解离, 抑制细菌蛋白的合成. 四环素与核糖体30S亚基结合, 阻止氨酰基-tRNA进入A位, 同样达到抑制细菌蛋白合成的作用.

大量研究[15,16]认为*H. pylori*耐克拉霉素主要与50S亚基的23SrRNA V区的A2143G、A2142G、A2142C位点的突变有关, 它能引起克拉霉素与核糖体结合能力的下降. 此外, 在该区也有新的突变位点陆续被报道, 如A2144G、T2115G、G2141A、T2190C、C2195T、A2223G、C2694A、G2254T、GA2172T突变也和克拉霉素的耐药有关[17-19]. 23SrRNA V区以外的T2717C、T2289C、G2224A、C2245T的位点突变同样也有报道[20]. 这些新发的突变位点导致耐药是否与核糖体结合能力下降有关, 目前尚不清楚. Binh等[21]利用新一代测序技术发现编码核糖体蛋白L22的hp1314(rpl22)和编码翻译起始因子IF-2的hp1048(infB) 也与*H. pylori*克拉霉素耐药有关. 在正常情况下, IF-2促进起始tRNA与小亚基结合, 拉开蛋白翻译的帷幕; 在耐药情况下*H. pylori*可能通过改变IF-2的结构, 使克拉霉素不能与之结合而失去抑制蛋白翻译的作用, 从而产生耐药.

关于*H. pylori*耐四环素, 目前主要认为是细菌30S亚基16SrRNA序列改变降低了药物和核糖体的亲和力. Suzuki等[22]发现*H. pylori*对四环素的耐药与16SrRNA926-928位点的AGA突变成TTC有关. Dadashzadeh等[18]在耐四环素的*H. pylori*菌株中发现16SrRNA新的突变位点A939C. 除了以上位点外, 是否30S亚基还存在其他类型的改变和四环素耐药有关, 值得进一步探讨.

Binh等[23]采用二代测序首次发现*rpsU*基因的突变可能和甲硝唑的耐药有关, *rpsU*基因编码核糖体30S亚基的蛋白S21. 之前在大肠杆菌中有报道称*rpsU*基因与其耐药有关, 而rpsU与*H. pylori*耐甲硝唑的机制目前尚不清楚, 是否与核糖体结合能力下降有关, 需进一步研究.

DNA回旋酶的改变 DNA回旋酶又称促旋酶, 属于细菌解链酶类的一种, 主要由*gyrA*、*gyrB*基因的编码, 由α、β两个亚基组成, 能够

在水解ATP的同时能使松弛环状DNA转变为负超螺旋DNA. 在通常情况下, 喹诺酮类药物通过抑制细菌DNA回旋酶, 造成DNA不可逆的损伤从而抑制细菌蛋白的合成而抗菌. 在*H. pylori*耐药情况下, gyrA 91、88、87三个编码氨基酸位点基因突变, 其中87和91位点突变频率最高[24]. 除了这些突变, 曾有研究发现在*gyrA*基因中存在其他位点突变和喹诺酮的耐药有关, 如gyrA97[25]. 另外Rimbara等[26]发现*gyrB*基因463位点的突变与*H. pylori*耐诺氟沙星、左氧氟沙星有关.

DNA依赖的RNA聚合酶的改变DNA依赖的RNA聚合酶是由多个蛋白亚基组成的复合酶, 其中*rpoβ*基因编码β亚基, 能把DNA序列转录成RNA序列. 利福平药物一般用于抗结核治疗, 在通常情况下, 利福平、利福霉素等能结合在β亚基上而对此酶发生强烈的抑制转录作用而抗菌. 在耐药情况下, 突变的*rpoβ*基因使DNA依赖的RNA聚合酶作用靶位发生改变, 导致利福平类药物与之结合能力的降低. Heep等[27]报道*H. pylori rpoβ*基因524-525、585位碱基发生突变与利福霉素耐药有关. Nishizawa等[28]的研究报道*H. pylori*利福布汀耐药机制也是以*rpoβ*基因突变为主.

3 阻止氧化还原电位的电子传递

氧化还原系统在微生物的生长发育过程中占有重要作用, 通过电子的传递完成维持生物生长存活的一系列反应. 而某些药物能够利用生物体内的氧化还原系统, 通过获得电子被还原成具有抗菌活性的物质从而达到消灭细菌的作用.

硝基咪唑类为代表的甲硝唑, 是一种无抑菌活性的药物前体, 通常在胃黏膜高酸的环境下形成硝基团扩散到*H. pylori*胞质中, 通过硝基还原酶系统电子传递获得电子, 被还原成硝基阴离子和其他复合物, 使细菌DNA降解从而达到抗菌目的. 在耐药情况下, 细菌编码硝基还原酶的*rdxA*基因突变, 致电子传递受阻, 不能氧化还原成有抗菌活性的物质. Binh等[23]发现rdxA的G3A突变和*H. pylori*耐甲硝唑有关, 且编码NADPH黄素氧化还原酶的*fdxA*基因在rdxA突变的耐药菌株中能够提高*H. pylori*耐药能力. Tu等[29]发现*H. pylori lon*基因编码的Lon蛋白酶在体外通过改变rdxA编码的硝基还原酶的活性, 也能够间接增强细菌对甲硝唑的耐药性.

呋喃唑酮是硝基呋喃类药物, 生物活性和甲硝唑类似, 研究发现*frxA*、*rdxA*等基因的编码的产物不能还原呋喃唑酮, 因此对于*frxA*、*rdxA*基因的突变引起*H. pylori*对甲硝唑耐药, 呋喃唑酮可以作为替代药物. 但在根除*H. pylori*的应用中, 同样也有耐药现象的发生, 其机制仍然是氧化还原受阻. Su等[30]发现编码铁氧化还原蛋白和黄素氧化还原蛋白的porD和oorD突变导致呋喃唑酮不能得到电子被还原而耐药, 其中*porD*基因突变位点是G353A、A356G、C357T, *oorD*基因突变位点是A041G、A122G、C349A.

4 破坏渗透屏障与主动外排机制

抗生素发挥抗菌作用, 首先需要穿越细胞壁、细胞膜进入胞内与靶位结合.在耐药情况下, 细菌通过降低细菌壁、细胞膜的通透性, 或者产生生物膜而形成一道有效的屏障, 阻碍抗生素进入胞内产生耐药作用. 此外, 对于进入胞内的抗生素, 细菌外排泵系统发挥作用使其流出增加, 也是导致有效抗菌浓度下降而耐药的另一重要原因. *H. pylori*利用渗透屏障和主动外排机制并不局限针对某种特定抗生素, 推测其可能是导致多重耐药的一个重要原因.

与*H. pylori*渗透屏障相关的蛋白为外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs), OMPs分为五个家族, 分别是粘附素、孔蛋白、铁转运蛋白、外排蛋白、未知功能蛋白. Smiley等[31]学者揭示OMPs的改变能够导致*H. pylori*克拉霉素耐药. Co等[32]发现PBP1位点突变导致亲和力降低及*hopB*、*hopB*基因的突变造成膜通透性的降低都可能与阿莫西林耐药机制有关.

Yonezawa等[33]最新发表的综述, 指出生物膜是由细菌和他所分泌的胞外多聚物如胞外多糖等所组成的外观呈膜状的多菌集合体, 通过改变渗透性及营养限制与耐药有关. Carron等[34]首次发现*H. pylori*黏附在人的胃黏膜表面形成了生物膜. 最新研究显示其体外也可以产生生物膜[35]. Attaran等[36]将感染*H. pylori*的鼠成功地在胃内建立了生物膜模型. 2013年

创新盘点

本文从病原菌角度综述了目前报道有关*H. pylori*抗生素耐药性的主要分子机制, 并将各种耐药分子机制以及由此导致的何种抗生素耐药予以详细综述, 将为有效根除*H. pylori*提供新的研究策略和理论参考.

应用要点
掌握*H. pylori*耐药的分子机制, 将为有效根除*H. pylori*提供研发新药的策略和治疗新途径, 也有助于探索新的耐药检测方法, 有助于提高临床根除效果.

Yonezawa等[37]研究结果表明生物膜降低了*H. pylori*对克拉霉素的敏感性, 同时形成生物膜的*H. pylori*细胞比与之相对的浮游细胞更容易产生对克拉霉素耐药的点突变. 尽管生物膜在*H. pylori*耐药中起到一定的作用, 但与其他耐药机制之间的关系尚需要进一步研究.

细菌外排泵是一种膜蛋白, 也是造成细菌耐药的一种原因, 有五个家族, 在革兰阴性菌中与耐药有关的主要是RND家族的AcrAB-TolC外排泵, 也是多重耐药最主要的外排系统. 研究发现编码AcrAB-TolC的有三个操纵子, 分别是hefABC、hefDEF、hefGHI, 其中hefA、hefD、hefG编码外膜通道蛋白TolC, hefB、hefE、hefH编码膜融合蛋白AcrA, hefC、hefF、hefI编码外排泵蛋白AcrB[38]. Mehrabadi等[39]对耐甲硝唑*H. pylori*菌株TolC的四种同源基因*hp0971*、*hp1327*、*hp1489*、*hp0605*在不同浓度甲硝唑作用下的转录表达水平进行研究, 发现随着甲硝唑浓度的增加, 四种同源基因的转录水平增高, 揭示TolC和*H. pylori*耐甲硝唑有关. Hirata等[40]为了探讨外排泵在*H. pylori*耐克拉霉素中的作用, 在临床分离得到的15株耐克拉霉素*H. pylori*中检测到外排泵的表达, 并发现在使用外排泵抑制剂后最低抑菌浓度值降低, 表明外排泵在*H. pylori*耐克拉霉素中发挥作用. 另外, 在2000年就有报道[41]称外排泵在*H. pylori*耐阿莫西林中也起到一定的作用. 此外Li等[42]报道*hp1165*基因编码类似于TetA(P)的外排蛋白, 其基因突变使得*H. pylori*对四环素更敏感. 由此可见, *H. pylori*对抗生素产生耐药, 外排泵可能也是其中一个因素.

5 其他

除上述耐药机制外, 最近研究发现存在其他与*H. pylori*耐药相关的分子机制. 例如, Tsugawa等[43]发现氧自由基清除能力增强也可能与*H. pylori*耐药相关. 在甲硝唑耐药菌株中发现作为超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)转录抑制因子的铁吸收调节蛋白(ferric uptake regulator, Fur)的氨基酸发生突变(C78Y, P114S), 导致SOD表达增加, 氧自由基清除能力增加, 一方面可以减少宿主对*H. pylori*强烈氧化应激反应的损伤, 另一方面产生解毒作用, 使甲硝唑类产生的硝基阴离子自由基等被清除导致耐药. Choi等[44]同样也发现Fur的突变可以改变*H. pylori*对甲硝唑的敏感性. 此外, Hirata等[40]发现DNA损伤或者复制能力的改变也能够影响*H. pylori*的耐药性. 例如, 编码DNA修复酶的*recA*基因的突变可引起DNA损伤的甲硝唑对脆弱拟杆菌耐药[45].

6 结论与展望

本文从病原菌角度综述了目前报道有关*H. pylori*抗生素耐药性的主要分子机制, 包括产生灭活抗生素的灭活酶、改变抗菌药物作用的结合靶位、改变氧化还原电位的电子传递、破坏渗透屏障与主动外排机制等(表1). 本文将为有效根除*H. pylori*提供新的研究策略和理论参考.

目前, 根据细菌耐药机制, 寻找和研制具有抗菌活性, 尤其对耐药菌株有活性的新型抗菌药物成为可能. 例如从增加膜通透性角度出发, 最近Narayana等[46]在体内评价了一种具有抗菌活性的多肽——抗菌肽Epinecidin-1的疗效, 它含高阳离子, 具有广谱杀菌活性, 能够吸附、破坏带负电的细菌细胞膜造成内容物的泄露, 杀死细菌; 同时也可以促进其他药物进入细胞内产生协同作用, 是一种安全、有效, 具有前景的药物. 从抑制代谢合成中所需酶的角度出发, 有学者提出可以通过抑制腺苷同型半胱氨酸核苷酶, 阻碍甲基奈醌类物质产生作为抗击*H. pylori*的新策略[47]. 国外学者Gonzalez-Bello[48]提出莽草酸途径中莽草酸激酶、脱氢奎尼酸II两个关键酶的抑制剂对于治疗*H. pylori*也可能成为一种新的方法. 此外, 从耐药菌产生的灭活酶、生物膜角度出发, 寻找有效的酶抑制剂、生物膜溶解剂. Jung等[49]构建了脂质体亚麻酸, 通过作用胞膜使其通透性增加, 膜完整性破坏而快速杀死*H. pylori*. 在其他方面, 有报道[50]称来自酒、苹果皮、橄榄油内的多酚类物质也有抗*H. pylori*的作用, 其机制推测和抑制尿素酶、黏附分子SabA、VacA和降解外膜有关.

然而, 尽管*H. pylori*耐药机制的报道很多, 至今仍存在很多问题尚不明确. 例如, 针对同一种抗生素可能存在多种耐药机制, 它们之间是如何联系的? 针对同一个患者在治疗的不同阶段可能存在单一耐药或多重耐药, 高耐药或低耐药, 它们之间又是如何转换的? 此外, *H. pylori*无论是耐药现象还是耐药机制都存在地

表 1 幽门螺杆菌常用抗生素耐药有关的菌体因素及其相关基因

分类	原理			抗生素	相关基因和蛋白	参考文献
产生抗生素灭活酶	β-内酰胺酶			阿莫西林		[10-12]
改变抗菌药物作用靶位	青霉素结合蛋白(PBPs)			阿莫西林	*PBP1*	[13]
					PBP2、*PBP3*	[14]
	核糖体	50S亚基	23SrRNA V区	克拉霉素	A2143G、A2142G、A2142C	[15,16]
					A2144G	[17]
					T2115G、G2141A、T2190C、C2195T、A2223G、C2694A	[18]
					G2254T、G2172T	[19]
			23SrRNA V区之外		T2717C、T2289C、G2224A、C2245T	[20]
		30S亚基	L22		*hp1314*(*rpl22*)	[21]
			16SrRNA	四环素	AGA(926-928)变成TTC	[22]
			S21	甲硝唑	*rpsU*	[23]
	DNA回旋酶	gyrA		喹诺酮	91、88、87	[24]
					97	[25]
		gyrB			463	[26]
	DNA依赖的RNA聚合酶	β亚基		利福平	*rpoβ* 524-525、585	[27]
				利福布汀		[28]
氧化还原电位	硝基还原酶			甲硝唑	*rdxA* G3A、*frxA*	[23]
					lon	[29]
	铁氧化还原蛋白			呋喃唑酮	*porD*: G353A、A356G、C357T	[30]
	黄素氧化还原蛋白				*oorD*: A041G、A122G、C349A	
渗透屏障和主动外排	细胞膜通透性改变			克拉霉素、阿莫西林	OMPs、*hopB*、*hopC*	[31,32]
	生物膜形成			克拉霉素、阿莫西林		[37]
	主动外排机制			甲硝唑、阿莫西林克拉霉素、四环素	TolC、*hp1165*	[39-42]
其他	氧自由基清除系统			甲硝唑	Fur: C78Y、P114S	[43,44]
	DNA修复酶			甲硝唑、吉米沙星	*recA*	[45]

名词解释

灭活酶: 是耐药菌株产生的具有破坏或灭活抗菌药物活性的酶, 它可以通过水解、钝化或修饰作用破坏抗生素的结构使其失去活性. 有两种: (1)水解酶, 如β-内酰胺酶或头孢菌素; (2)钝化酶, 可催化某些基团结合到抗生素的OH基或NH_2基上, 使抗生素失活, 如乙酰转移酶.

域性、多样性的差别, 今后仍然有必要从地域性角度出发揭示其耐药性及相关分子机制.

7 参考文献

1 Calvet X, Ramírez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]

2 Ghotaslou R, Milani M, Akhi MT, Nahaei MR, Hasani A, Hejazi MS, Meshkini M. Diversity of Helicobacter Pylori cagA and vacA Genes and Its Relationship with Clinical Outcomes in Azerbaijan, Iran. *Adv Pharm Bull* 2013; 3: 57-62 [PMID: 24312813 DOI: 10.5681/apb.2013.010]

3 Hajimahmoodi M, Shams-Ardakani M, Saniee P, Siavoshi F, Mehrabani M, Hosseinzadeh H, Foroumadi P, Safavi M, Khanavi M, Akbarzadeh T, Shafiee A, Foroumadi A. In vitro antibacterial activity of some Iranian medicinal plant extracts against Helicobacter pylori. *Nat Prod Res* 2011; 25: 1059-1066 [PMID: 21726128 DOI: 10.1080/14786419.2010.501763]

4 Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]

5 Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of Helicobacter pylori and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: [PMID:

同行评价

查阅文献较多, 内容较丰富, 条理较清楚, 基本把握了目前该领域的最新进展.

27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]

6 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

7 Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis* 2013; 14: 211-221 [PMID: 23302262 DOI: 10.1111/1752-2980.12034]

8 Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533 [PMID: 26694080 DOI: 10.1111/apt.13497]

9 Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16029-16036 [PMID: 25473155 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029]

10 Horii T, Kimura T, Sato-Kawamura K, Nada T, Shibayama K, Ohta M. beta-Lactamase inhibitors have antibacterial activities against Helicobacter pylori. *J Infect Chemother* 1999; 5: 206-207 [PMID: 11810518 DOI: 10.1007/s101569900027]

11 Ojetti V, Migneco A, Zocco MA, Nista EC, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Beta-lactamase inhibitor enhances Helicobacter pylori eradication rate. *J Intern Med* 2004; 255: 125-129 [PMID: 14687248 DOI: 10.1046/j.0954-6820.2003.01239.x]

12 Tseng YS, Wu DC, Chang CY, Kuo CH, Yang YC, Jan CM, Su YC, Kuo FC, Chang LL. Amoxicillin resistance with beta-lactamase production in Helicobacter pylori. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 807-812 [PMID: 19614952 DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02166.x]

13 Qureshi NN, Morikis D, Schiller NL. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical Helicobacter pylori isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 101-109 [PMID: 20956585 DOI: 10.1128/AAC.00545-10]

14 Qureshi NN, Gallaher B, Schiller NL. Evolution of amoxicillin resistance of Helicobacter pylori in vitro: characterization of resistance mechanisms. *Microb Drug Resist* 2014; 20: 509-516 [PMID: 24901497 DOI: 10.1089/mdr.2014.0019]

15 Alfaresi MS, Elkoush AA. Characterization of clarithromycin resistance in isolates of Helicobacter pylori from the UAE. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 116-120 [PMID: 20658326 DOI: 10.1007/s12664-010-0034-z]

16 Khashei R, Dara M, Bazargani A, Bagheri Lankarani K, Taghavi A, Moeini M, Dehghani B, Sohrabi M. High rate of A2142G point mutation associated with clarithromycin resistance among Iranian Helicobacter pylori clinical isolates. *APMIS* 2016; Jun. 30 [*Epub ahead of print*] [PMID: 27357065 DOI: 10.1111/apm.12567]

17 Miyamoto S, Watanabe Y, Oikawa R, Ono S, Mabe K, Kudo T, Yamamoto H, Itoh F, Kato M, Sakamoto N. Analysis of Helicobacter pylori genotypes in clinical gastric wash samples. *Tumour Biol* 2016; Jan. 29 [*Epub ahead of print*] [PMID: 26825980 DOI: 10.1007/s13277-016-4886-4]

18 Dadashzadeh K, Milani M, Rahmati M, Akbarzadeh A. Real-time PCR detection of 16S rRNA novel mutations associated with Helicobacter pylori tetracycline resistance in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8883-8886 [PMID: 25374223 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.20.8883]

19 Zhen-Hua Z, De-Qiang H, Yong X, Lin-Lin L, Nong-Hua L. Characterization of 23S rRNA gene mutation in primary and secondary clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains from East China. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 5-9 [PMID: 23794337 DOI: 10.4318/tjp.2013.0525]

20 Hao Q, Li Y, Zhang ZJ, Liu Y, Gao H. New mutation points in 23S rRNA gene associated with Helicobacter pylori resistance to clarithromycin in northeast China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1075-1077 [PMID: 15052698 DOI: 10.3748/WJG.v.10.i7.1075]

21 Binh TT, Shiota S, Suzuki R, Matsuda M, Trang TT, Kwon DH, Iwatani S, Yamaoka Y. Discovery of novel mutations for clarithromycin resistance in Helicobacter pylori by using next-generation sequencing. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1796-1803 [PMID: 24648504 DOI: 10.1093/jac/dku050]

22 Suzuki RB, Almeida CM, Sperança MA. Absence of Helicobacter pylori high tetracycline resistant 16S rDNA AGA926-928TTC genotype in gastric biopsy specimens from dyspeptic patients of a city in the interior of São Paulo, Brazil. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 49 [PMID: 22594560 DOI: 10.1186/1471-230X-12-49]

23 Binh TT, Suzuki R, Trang TT, Kwon DH, Yamaoka Y. Search for novel candidate mutations for metronidazole resistance in Helicobacter pylori using next-generation sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2343-2348 [PMID: 25645832 DOI: 10.1128/aac.04852-14]

24 Garcia M, Raymond J, Garnier M, Cremniter J, Burucoa C. Distribution of spontaneous gyrA mutations in 97 fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori isolates collected in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 550-551 [PMID: 22064536 DOI: 10.1128/AAC.05243-11]

25 Moore RA, Beckthold B, Wong S, Kureishi A, Bryan LE. Nucleotide sequence of the gyrA gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 107-111 [PMID: 7695290 DOI: 10.1128/AAC.39.1.107]

26 Rimbara E, Noguchi N, Kawai T, Sasatsu M. Fluoroquinolone resistance in Helicobacter pylori: role of mutations at position 87 and 91 of GyrA on the level of resistance and identification of a resistance conferring mutation in GyrB. *Helicobacter* 2012; 17: 36-42 [PMID: 22221614 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00912.x]

27 Heep M, Rieger U, Beck D, Lehn N. Mutations in the beginning of the rpoB gene can induce resistance to rifamycins in both Helicobacter pylori and Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1075-1077 [PMID: 10722516]

28 Nishizawa T, Suzuki H, Matsuzaki J, Muraoka H, Tsugawa H, Hirata K, Hibi T. Helicobacter pylori resistance to rifabutin in the last 7 years.

Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 5374-5375 [PMID: 21896915 DOI: 10.1128/aac.05437-11]
29 Tu IF, Liao JH, Yang FL, Lin NT, Chan HL, Wu SH. Lon protease affects the RdxA nitroreductase activity and metronidazole susceptibility in Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2014; 19: 356-366 [PMID: 24834789 DOI: 10.1111/hel.12140]
30 Su Z, Xu H, Zhang C, Shao S, Li L, Wang H, Wang H, Qiu G. Mutations in Helicobacter pylori porD and oorD genes may contribute to furazolidone resistance. *Croat Med J* 2006; 47: 410-415 [PMID: 16758519]
31 Smiley R, Bailey J, Sethuraman M, Posecion N, Showkat Ali M. Comparative proteomics analysis of sarcosine insoluble outer membrane proteins from clarithromycin resistant and sensitive strains of Helicobacter pylori. *J Microbiol* 2013; 51: 612-618 [PMID: 24173641 DOI: 10.1007/s12275-013-3029-5]
32 Co EM, Schiller NL. Resistance mechanisms in an in vitro-selected amoxicillin-resistant strain of Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4174-4176 [PMID: 17000747 DOI: 10.1128/AAC.00759-06]
33 Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by Helicobacter pylori and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 914791 [PMID: 26078970 DOI: 10.1155/2015/914791]
34 Carron MA, Tran VR, Sugawa C, Coticchia JM. Identification of Helicobacter pylori biofilms in human gastric mucosa. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 712-717 [PMID: 16713544 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.10.019]
35 Yonezawa H, Osaki T, Kurata S, Zaman C, Hanawa T, Kamiya S. Assessment of in vitro biofilm formation by Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S90-S94 [PMID: 20586874 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06213.x]
36 Attaran B, Falsafi T, Moghaddam AN. Study of biofilm formation in C57Bl/6J mice by clinical isolates of Helicobacter pylori. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 161-168 [PMID: 26997224 DOI: 10.4103/1319-3767.178529]
37 Yonezawa H, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Ochiai K, Kamiya S. Impact of Helicobacter pylori biofilm formation on clarithromycin susceptibility and generation of resistance mutations. *PLoS One* 2013; 8: e73301 [PMID: 24039906 DOI: 10.1371/journal.pone.0073301]
38 Du D, Wang Z, James NR, Voss JE, Klimont E, Ohene-Agyei T, Venter H, Chiu W, Luisi BF. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature* 2014; 509: 512-515 [PMID: 24747401 DOI: 10.1038/nature13205]
39 Mehrabadi JF, Sirous M, Daryani NE, Eshraghi S, Akbari B, Shirazi MH. Assessing the role of the RND efflux pump in metronidazole resistance of Helicobacter pylori by RT-PCR assay. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5: 88-93 [PMID: 21389587 DOI: 10.3855/jidc.1187]
40 Hirata K, Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Saito Y, Matsuzaki J, Hibi T. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S75-S79 [PMID: 20586871 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06220.x]
41 Bina JE, Alm RA, Uria-Nickelsen M, Thomas SR, Trust TJ, Hancock RE. Helicobacter pylori uptake and efflux: basis for intrinsic susceptibility to antibiotics in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 248-254 [PMID: 10639345 DOI: 10.1128/AAC.44.2.248-254.2000]
42 Li Y, Dannelly HK. Inactivation of the putative tetracycline resistance gene HP1165 in Helicobacter pylori led to loss of inducible tetracycline resistance. *Arch Microbiol* 2006; 185: 255-262 [PMID: 16482431 DOI: 10.1007/s00203-006-0093-9]
43 Tsugawa H, Suzuki H, Satoh K, Hirata K, Matsuzaki J, Saito Y, Suematsu M, Hibi T. Two amino acids mutation of ferric uptake regulator determines Helicobacter pylori resistance to metronidazole. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 15-23 [PMID: 20518707 DOI: 10.1089/ars.2010.3146]
44 Choi SS, Chivers PT, Berg DE. Point mutations in Helicobacter pylori's fur regulatory gene that alter resistance to metronidazole, a prodrug activated by chemical reduction. *PLoS One* 2011; 6: e18236 [PMID: 21464913 DOI: 10.1371/journal.pone.0018236]
45 Steffens LS, Nicholson S, Paul LV, Nord CE, Patrick S, Abratt VR. Bacteroides fragilis RecA protein overexpression causes resistance to metronidazole. *Res Microbiol* 2010; 161: 346-354 [PMID: 20435137 DOI: 10.1016/j.resmic.2010.04.003]
46 Narayana JL, Huang HN, Wu CJ, Chen JY. Epinecidin-1 antimicrobial activity: In vitro membrane lysis and In vivo efficacy against Helicobacter pylori infection in a mouse model. *Biomaterials* 2015; 61: 41-51 [PMID: 25996410 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.014]
47 Wang S, Cameron SA, Clinch K, Evans GB, Wu Z, Schramm VL, Tyler PC. New Antibiotic Candidates against Helicobacter pylori. *J Am Chem Soc* 2015; 137: 14275-14280 [PMID: 26494017 DOI: 10.1021/jacs.5b06110]
48 Gonzalez-Bello C. Inhibition of Shikimate Kinase and Type II Dehydroquinase for Antibiotic Discovery: Structure-Based Design and Simulation Studies. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 960-977 [PMID: 26303426 DOI: 10.2174/1568026615666150825142527]
49 Jung SW, Thamphiwatana S, Zhang L, Obonyo M. Mechanism of antibacterial activity of liposomal linolenic acid against Helicobacter pylori. *PLoS One* 2015; 10: e0116519 [PMID: 25793403 DOI: 10.1371/journal.pone.0116519]
50 Parreira P, Fátima Duarte M, Reis CA, Martins MC. Helicobacter pylori infection: A brief overview on alternative natural treatments to conventional therapy. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42: 94-105 [PMID: 24606042 DOI: 10.3109/1040841x.2014.892055]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4110

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4110-4114
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

咀嚼口香糖对脾切断流术后患者胃肠道功能恢复的作用

刘星雨, 范正军, 王夏婉

背景资料
脾切断流术患者由于术中损伤胃及食管周围的供血动脉及迷走神经干, 导致相应的胃血供减少及神经支配的运动功能受损, 患者容易发生胃机械性功能障碍, 增加病人痛苦, 延长住院时间.

刘星雨, 范正军, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

王夏婉, 郑州大学第一附属医院放射科 河南省郑州市 450052

刘星雨, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病手术预后的研究.

作者贡献分布: 病例材料的收集、分析及文章起草由刘星雨完成; 文章修改由王夏婉完成; 文章审阅由范正军完成.

通讯作者: 范正军, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市中原区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科.
volcano0515@163.com
电话: 0371-67967117

收稿日期: 2016-07-21
修回日期: 2016-08-21
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-18

Effect of chewing gum on recovery of gastrointestinal function after splenectomy and pericardial devascularization

Xing-Yu Liu, Zheng-Jun Fan, Xia-Wan Wang

Xing-Yu Liu, Zheng-Jun Fan, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xia-Wan Wang, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Zheng-Jun Fan, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. volcano0515@163.com

Received: 2016-07-21
Revised: 2016-08-21
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-18

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院; 禹正杨, 副教授, 南华大学附属第一医院

Abstract

AIM

To investigate the effect of chewing gum on the recovery of gastrointestinal function after splenectomy and pericardial devascularization and its mechanism of action with regard to neural and humoral factors.

METHODS

This study was a randomized controlled trial conducted in 90 patients who underwent splenectomy and pericardial devascularization. The patients were randomly divided into either group A (chewing gum group) or group B (control group). Patients of group A started chewing gum from 4 h after the operation, while the control group received conventional therapy and nursing after operation. Blood samples were taken immediately after the 3rd gum-chewing for detecting the levels of gastrin and norepinephrine. The levels of gastrin and norepinephrine, time to first bowel motion, flatus, and defecation, length of hospital stay, and bowel-related complications were compared between the two groups.

RESULTS

The mean time to bowel motion (33.82 h ± 1.52 h *vs* 42.82 h ± 1.30 h), mean time to flatus (60.63 h ± 2.78 h *vs* 67.43 h ± 2.84 h), mean time to defecation (70.13 h ± 3.12 h *vs* 86.39 h ± 2.43 h), and mean length of hospital stay (12.46 d ± 0.71 d *vs* 15.52 d ± 0.85 d) were all significantly reduced in patients who chewed

gum compared with control patients (P < 0.05). There was a significant difference in nompinephrine level between the two groups (t = -11.26, P = 0.000), although blood level of gastrin showed no significant difference between the two groups (t = 1.801, P = 0.075). Fewer participants assigned to receive chewing gum developed abdominal distention compared with control patients (χ^2 = 5.075, P = 0.024). There were no significant differences in the rates of postoperative nausea, emesis and ileus between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION

Chewing gum decreases the time to recover gastrointestinal function and shorten the duration of hospitalization. It can be used as a component of comprehensive therapy for a gastrointestinal function recovery program after splenectomy and pericardial evascularization. The mechanism may be related to altering the level of blood eatecholamine.

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

Key Words: Chewing gum; Splenectomy and pericardial devascularization; Gastrointestinal function

Liu XY, Fan ZJ, Wang XW. Effect of chewing gum on recovery of gastrointestinal function after splenectomy and pericardial devascularization. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4110-4114 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4110.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4110

摘要

目的

探讨咀嚼口香糖对脾切断流术患者术后胃肠功能恢复的疗效, 并从神经和体液两方面探索其作用机制.

方法

选取90例行脾切断流术的患者, 采用区组随机化的方法随机分成实验组咀嚼无糖口香糖组和对照组. 咀嚼口香糖组从术后4 h开始咀嚼口香糖, 于第3次咀嚼口香糖后1 h抽取血液检测胃泌素和去甲肾上腺素水平. 对照组则采用术后常规治疗及护理. 观察对比2组患者胃泌素、去甲肾上腺素水平, 肠鸣音恢复时间、肛门排气、排便时间和平均住院时间, 以及恶心、呕吐、腹胀、肠梗阻等术后相关并发症的发生情况.

结果

观察组和对照组术后肠鸣音恢复时间(33.82 h±1.52 h *vs* 42.82 h±1.30 h)、首次排气时间(60.63 h±2.78 h *vs* 67.43 h±2.84 h)、首次排便时间(70.13 h±3.12 h *vs* 86.39 h±2.43 h)、住院时间(12.46 d±0.71 d *vs* 15.52 d±0.85 d)比较, 前者较后者缩短, 差异均有统计学意义(P<0.05). 实验组去甲肾上腺素水平显著低于对照组, 差异有统计学意义(t = -11.26, P= 0.000). 而实验组胃泌素水平比较, 差异无统计学意义(t = 1.801, P = 0.075). 咀嚼口香糖组腹胀发生率较对照组减少, 差异有统计学意义(P = 0.024), 而术后恶心、呕吐以及肠梗阻发生率较对照组差异均无统计学意义(P>0.05).

结论

咀嚼口香糖可促进脾切断流术术后患者胃肠功能恢复, 缩短住院时间, 且方法简便安全, 可作为脾切断流术后胃肠功能恢复的综合治疗手段之一, 其具体的作用机制可能与血儿茶酚胺的水平相关.

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

关键词: 咀嚼口香糖; 脾切断流术; 胃肠功能

研发前沿

近年来国外多项研究报道, 咀嚼口香糖可以促进腹部手术患者胃肠道功能恢复, 减少住院时间.

核心提要: 咀嚼口香糖可以有效促进脾切断流术后患者胃肠道功能的恢复, 此方法经济、安全、易接受, 可作为一种术后辅助治疗方法推广.

刘星雨, 范正军, 王夏婉. 咀嚼口香糖对脾切断流术后患者胃肠道功能恢复的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4110-4114 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4110.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4110

0 引言

肝硬化患者常伴有门静脉高压、脾功能亢进等合并征, 脾切除加贲门周围血管离断术(脾切断流术)是治疗此类疾病的主要方法之一[1]. 由于术中不可避免会损伤胃及食管周围的供血动脉及迷走神经干, 导致相应的胃血供减少及神经支配的运动功能受损, 患者容易发生胃机械性功能障碍, 重者可导致胃瘫、肠麻痹等严重并发症, 增加病人痛苦, 延长住院时间[2]. 近年来有研究[3,4]报道, 咀嚼口香糖可以加快腹部手术患者术后胃肠道功能恢复, 促进排气排

相关报道 目前已有文献证实咀嚼口香糖在结直肠癌、肝切除术、结直肠手术、妇产科手术上均起到积极作用. 但其对脾切断流术后患者的胃肠功能恢复作用未见相关报道.

表 1 90例脾切断流术患者一般情况比较 (n = 45)

分组	性别(男/女, n)	年龄(mean ± SD, 岁)	手术时间(mean ± SD, min)	Child分级(A/B, n)
咀嚼口香糖组	29/16	51.16 ± 2.77	190.20 ± 25.00	32/13
对照组	24/21	50.89 ± 2.83	193.07 ± 17.67	29/16
t/χ^2值	1.147	0.132	–0.628	0.458
P值	0.284	0.896	0.532	0.499

便. 本研究观察咀嚼口香糖对开腹脾切断流术后促进胃肠功能恢复的有效性, 并从神经及体液两方面探讨其可能的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-01/2016-03郑州大学第一附属医院肝胆胰外科收治的因乙型肝炎肝硬化、门脉高压行脾切断流术的患者, 纳入标准为: (1)术前均经对症治疗肝功能升为B级或接近B级后手术; (2)手术方式均为全麻下开腹脾脏切除+贲门周围血管离断术且均顺利完成手术; (3)排除术前有腹部手术史者, 长期便秘史者, 以及牙齿松动、不能耐受咀嚼患者; (4)患者知情、理解研究目的和相关程序, 愿意参与研究并签署知情同意书. 将符合标准的90例患者随机分为2组, 咀嚼口香糖组45例和对照组45例. 两组患者在性别构成、年龄、手术时间、肝功能分级等方面比较无显著差异(表1), 具可比性.

1.2 方法

1.2.1 试验方法: 实验组患者术后全麻清醒后4 h开始咀嚼木糖醇无糖口香糖, 3次/d, 2粒/次, 咀嚼30 min, 直至患者恢复正常饮食. 对照组患者术后按照常规进行护理. 所有患者术后基本护理措施均相似.

1.2.2 观察指标和实验室指标监测: 记录术后肠鸣音恢复时间、肛门排气、排便时间、住院时间、恶心、呕吐、腹胀及有无肠梗阻等指标. 所有患者均观察至肛门排气、排便为止. 由一名有经验的医师用听诊器于术后8 h开始听诊肠鸣音, 此后每4-6 h听诊1次, 直至肠鸣音恢复. 由一名专业护理人员询问并记录上述指标及患者病情变化. 所有参与本次研究的患者均被告知, 一旦肛门排气应立即通知医师或护士记录时间并停止继续咀嚼口香糖. 于术后第3次咀嚼口香糖后1 h采集静脉血, 采用放射免疫分析法测定血清胃泌素(gastrin, GAS)含量, 采用酶联免疫吸附测定法测定血去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)含量, 具体操作按试剂盒说明书进行. 出院指标设定为: 术后一般情况良好. 可正常饮食, 无恶心、呕吐、腹痛、腹胀等症状.

统计学处理 应用SPSS17.0软件包进行统计分析, 定量资料以mean±SD表示, 比较采用配对样本t检验, 定性资料比较采用χ^2检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

90例患者全部完成实验, 其中对照组1例患者出现术后出血, 经二次手术止血后恢复良好, 实验组所有患者均可耐受咀嚼口香糖.

2.1 2组患者胃肠功能恢复和实验室指标的比较 实验组患者较对照组患者术后肠鸣音恢复时间、首次排气、排便时间及术后住院时间均缩短, 差异均有统计学意义(P<0.05). 实验组去甲肾上腺素水平低于对照组, 差异有统计学意义(t = -11.26, P = 0.000), 而2组胃泌素水平比较, 差异无统计学意义(t = 1.801, P = 0.075)(表2).

2.2 2组患者术后并发症的比较 实验组患者腹胀发生率较对照组减少(P = 0.024), 恶心、呕吐、肠梗阻发生率较对照组差异无统计学意义(P>0.05)(表3).

3 讨论

腹部手术后患者常伴有短时间的胃肠道功能障碍, 表现为排气、排便延迟, 胃肠道内容物体积聚, 引起恶心、呕吐、腹痛等类似“麻痹性肠梗阻”的症状[5]. 胃肠道运动由自主神经系统、胃肠道激素和炎症介质等自动调节, 而手术术野的长时间暴露、麻醉药物的应用、术后电解质紊乱都会影响这些机制, 导致胃肠功能恢复延迟[6,7]. 其中, 自主神经系统功能的紊乱是引起胃肠道蠕动无力的重要原因. 胃肠

表 2　90例脾切断流术患者胃泌素、去甲肾上腺素、胃肠功能恢复与住院时间比较 (n = 45, mean ± SD)

分组	GAS(pg/mL)	NE(nmoL/mL)	首次肠鸣音时间(h)	首次排气时间(h)	首次排便时间(h)	住院时间(d)
咀嚼口香糖组	74.87 ± 2.66	1.70 ± 0.13	33.82 ± 1.52	60.63 ± 2.78	70.13 ± 3.12	12.46 ± 0.71
对照组	71.69 ± 2.21	2.74 ± 0.21	42.82 ± 1.30	67.43 ± 2.84	86.39 ± 2.43	15.52 ± 0.85
t值	1.801	−11.26	−8.830	−3.356	−8.844	−5.459
P值	0.075	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

GAS: 胃泌素; NE: 去甲肾上腺素.

表 3　90例脾切断流术患者术后并发症比较 [n = 45, n(%)]

分组	腹胀	恶心	呕吐	肠梗阻
咀嚼口香糖组	2(4.4)	5(11.1)	3(6.7)	0(0)
对照组	9(20)	8(17.8)	6(13.3)	1(2.2)
χ^2值	5.075	0.809	1.111	1.011
P值	0.024	0.368	0.292	0.315

创新盘点

本文用统计学方法证实咀嚼口香糖可促进脾切断流术术后患者胃肠功能恢复, 缩短住院时间, 并从神经及体液两方面探讨其作用机制.

道运动受交感神经和副交感神经支配, 交感神经兴奋对胃肠道起抑制性作用, 而副交感神经兴奋则促进肠道蠕动. 手术导致交感神经兴奋, 一方面激活肾上腺素能、非肾上腺素能及非胆碱能神经通路, 引起儿茶酚胺的高水平循环, 进而导致肠系膜血管高度收缩, 肠道血液供应减少, 平滑肌运动紊乱及动力下降; 另一方面, 交感神经兴奋可反射性抑制迷走神经的传出纤维, 使胃肠道运动能力减弱[8,9]. 其次, 体液因素也影响着术后胃肠道功能的恢复. 手术创伤能明显抑制如胃动素、胃泌素、胰多肽等促胃肠动力激素的释放, 而血管活性肠肽、疼痛刺激P物质等抑制胃肠动力的激素则分泌增多[10].

目前, 随着快速康复理念的发展, 采取措施加速患者康复、减少术后并发症、缩短住院时间越来越得到重视. 有研究[11]认为, 早期经口进食能促进能量和蛋白质的摄入, 纠正负氮平衡, 降低应激反应所致的负面影响, 使组织再吸收、合成减少, 小肠功能障碍减轻, 促进胃肠功能恢复. 但Petrelli等[12]发现, 部分患者术后早期进食后出现恶心、呕吐, 或小肠梗阻、伤口裂开、吻合口瘘、腹痛等并发症而再次住院. 近年来国外多项研究报道, 咀嚼口香糖可以促进腹部手术患者胃肠道功能恢复, 减少住院时间. 2006年Schuster等[13]对34例乙状结肠切除术患者的研究中, 咀嚼口香糖组比对照组术后排气时间平均提早14.8 h, 住院时间缩短2.5 d. 2010年Ngowe等[14]对46例行开腹阑尾切除术患者的研究中也发现术后咀嚼香糖可缩短排气、排便时间, 减少平均住院日. 进一步研究[15,16]证实, 咀嚼口香糖在妇科手术、肝切除手术上均起到促进胃肠道功能恢复的作用. 目前认为咀嚼口香糖促进胃肠动力恢复的作用机制有以下几点: (1)咀嚼口香糖为模拟食物摄入, 促进胃肠运动; (2)通过刺激迷走神经使胃肠激素分泌增加, 加速胃肠蠕动; (3)木糖醇本身具有影响胃肠动力和渗透性轻泻剂的作用.

本研究证实, 脾切断流术后患者咀嚼口香糖可明显缩短胃肠道功能恢复时间, 减少平均住院日, 减少患者腹胀的发生率. 为了阐明咀嚼口香糖促进术后肠动力恢复的作用机制, 本试验检测了术后患者血CA(NE)和GAS水平. CA是反应体内交感神经活性最敏感的指标. GAS是一种胃肠道激素, 其短期的主要作用是刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌, 增加胃肠血流量, 增强胃肠蠕动, 长期作用可营养胃肠黏膜. 本研究结果中实验组较对照组患者GAS分泌无明显升高, 我们认为, 这是因为脾切断流术术中损伤了胃周围迷走神经干, 导致迷走神经对GAS的促进作用减弱. 本试验还发现实验组血NE较对照组低, 可能因咀嚼口香糖可改善患者口腔舒适度, 减少术后饥饿感, 进而抑制交感神经兴奋性, 减少神经末梢释放的递质即NE, 血NE水平降低意味着支配肠道的交感神经活性减弱, 而迷走神经活性相对增强, 从而促进肠动力. 本实验样本量较少, 脾切断流

同行评价

本文旨在探讨咀嚼口香糖对脾切断流术患者术后胃肠功能恢复的疗效, 选题具有一定的临床应用价值, 摘要书写规范、清晰, 讨论部分条理清晰, 文献引用恰当和充分.

术术后咀嚼口香糖促进肠动力的机制是否确实与儿茶酚胺的分泌有关, 与胃泌素分泌无关, 还需进一步研究证实.

总之, 咀嚼口香糖可以有效促进脾切断流术后患者胃肠道功能的恢复. 此方法经济、安全、易接受, 可作为一种脾切断流术术后辅助治疗方法推广.

4 参考文献

1 李展翼, 刘莹, 刘宇, 蔡庆贤, 赵志新. 脾切除加贲门周围血管离断术对肝硬化合并脾功能亢进患者肝功能的影响. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 235-237

2 王翔翔, 余华, 熊杰. 脾切除贲门周围血管离断术后胃瘫综合征13例诊治分析. 中国普外基础与临床杂志 2010; 17: 1117

3 Jakkaew B, Charoenkwan K. Effects of gum chewing on recovery of bowel function following cesarean section: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 255-260 [PMID: 23417198 DOI: 10.1007/s00404-013-2727-x]

4 Zaghiyan K, Felder S, Ovsepyan G, Murrell Z, Sokol T, Moore B, Fleshner P. A prospective randomized controlled trial of sugared chewing gum on gastrointestinal recovery after major colorectal surgery in patients managed with early enteral feeding. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 328-335 [PMID: 23392147 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827e4971]

5 Stewart D, Waxman K. Management of postoperative ileus. *Dis Mon* 2010; 56: 204-214 [PMID: 20350653 DOI: 10.1016/j.disamonth.2009.12.008]

6 阿布力米提•居马, 吐尔逊江•买提努尔, 艾力江•吾斯满, 阿布拉江•艾木都拉. 腹部手术后胃肠功能紊乱的研究现状. 中国医药 2016; 11: 618-621

7 罗丹, 马宏伟, 杨月明, 吴若梅. 咀嚼口香糖用于妇产科腹部手术后肠功能恢复的研究进展. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2015; 11: 98-100

8 Bauer AJ, Boeckxstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 2: 54-60 [PMID: 15357852 DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x]

9 饶群, 刘畅, 李建国. 术后胃肠道功能紊乱的研究进展. 中国危重病急救医学 2012; 24: 382-384

10 秦新裕, 刘凤林. 术后胃肠动力紊乱的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 193-195

11 Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis. *World J Surg* 2005; 29: 1023-1027; discussion 1027-1028 [PMID: 15981045 DOI: 10.1007/s00268-005-7491-z]

12 Petrelli NJ, Cheng C, Driscoll D, Rodriguez-Bigas MA. Early postoperative oral feeding after colectomy: an analysis of factors that may predict failure. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 796-800 [PMID: 11776493]

13 Schuster R, Grewal N, Greaney GC, Waxman K. Gum chewing reduces ileus after elective open sigmoid colectomy. *Arch Surg* 2006; 141: 174-176 [PMID: 16490895 DOI: 10.1001/archsurg.141.2.174]

14 Ngowe MN, Eyenga VC, Kengne BH, Bahebeck J, Sosso AM. Chewing gum reduces postoperative ileus after open appendectomy. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 195-199 [PMID: 20514832]

15 Jang SY, Ju EY, Kim DE, Kim JH, Kim YH, Son M, Jang M, Jeong JH, Kim KS. First flatus time and xerostomia associated with gum-chewing after liver resection. *J Clin Nurs* 2012; 21: 2188-2192 [PMID: 22672009 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2012.04132.x]

16 Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, Solmaz U, Dogan A, Yildirim Y. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 118-122 [PMID: 23906657 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.098]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4115

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4115-4119
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

乙型肝炎病毒标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义

孟冬梅, 张国顺, 刘 斌, 方正亚, 尚 华, 徐 晶

孟冬梅, 张国顺, 刘斌, 方正亚, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

尚华, 唐山市传染病医院血液净化科 河北省唐山市 063000

徐晶, 唐山心理医院精神科 河北省唐山市 063000

孟冬梅, 在读硕士, 主要从事肝炎、肝硬化疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由张国顺设计; 研究过程由张国顺、孟冬梅、刘斌、方正亚、尚华及徐晶操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张国顺提供; 数据分析由孟冬梅、张国顺、刘斌、方正亚、尚华及徐晶完成; 本论文写作由张国顺与孟冬梅完成.

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市路北区建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科.
zguoshun@sina.com
电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-08-13
修回日期: 2016-08-26
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-18

Clinical significance of quantitative detection of HBV markers and DNA in patients with hepatitis B liver cirrhosis

Dong-Mei Meng, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Hua Shang, Jing Xu

Dong-Mei Meng, Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Hua Shang, Department of Blood Purification, Tangshan City Hospital of Infectious Diseases, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Jing Xu, Department of Psychiatry, Tangshan Mental Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Lubei District, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-08-13
Revised: 2016-08-26
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-18

Abstract

AIM

To investigate the changes in hepatitis B virus (HBV) markers and HBV DNA in different stages of hepatitis B liver cirrhosis and to analyze the clinical significance of their quantitative detection.

METHODS

A retrospective analysis was performed in 314 patients with hepatitis B liver cirrhosis treated from February 2015 to February 2016 at the Affiliated Hospital of North China University of Technology and Tangshan City Hospital of Infectious Diseases. The patients were grouped based on the presence of complications or not and Child-Pugh classification to analyze the differences in HBV markers and HBV DNA in serum, and the clinical significance of quantitative detection of HBV markers and HBV DNA was then assessed.

RESULTS

In patients at the age of 47-56 years, the contents of hepatitis B surface antigen (HBsAg),

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的高度复制是导致肝硬化病变发展的主要原因, 尤其是HBV DNA高水平阳性的持续表达, 且肝硬化患者发展为原发性肝癌的年发病率高达2%-5%, 了解HBV在不同病情进展阶段的复制情况, 对于预防病情恶化、改善预后有重要意义.

同行评议者
何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科; 卡世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

研发前沿
近年来, 随着HBV毒定量检测技术的发展, 有关HBV定量检测在乙型肝炎的早期诊断及监测治疗方面的研究越来越多, 而对于HBV含量在不同HBV感染患者的病情进展中的变化尚不十分明确, 如何根据HBV含量的变化来预防疾病的进展及恶化, 仍需要进一步的研究.

hepatitis B e antigen (HBeAg) and HBV DNA were significantly lower in patients with complications than in those without ($P < 0.05$), although hepatitis B surface antibody and hepatitis B e surface antibody showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). HBsAg and HBV DNA levels differed significantly between patients with Child-Pugh A, B, and C liver function ($P < 0.05$), with Child-Pugh A patients having the lowest and Child-Pugh C patients having the highest contents. Other indexes showed no significant differences between the three groups of patients ($P > 0.05$).

CONCLUSION
The levels of HBsAg and HBV DNA are lower in patients with complications than in those without in the 47-56 age group. The higher the Child-Pugh classification, the higher the contents of HBsAg and HBV DNA. Therefore, these two groups of patients should be actively treated with antiviral drugs.

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

Key Words: HBV markers; HBsAg; HBV DNA; Hepatitis B liver cirrhosis; Complications; Child-Pugh classification

Meng DM, Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Shang H, Xu J. Clinical significance of quantitative detection of HBV markers and DNA in patients with hepatitis B liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4115-4119 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4115.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4115

摘要

目的
研究乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化病情进展的不同阶段的变化并分析其临床意义.

方法
采用回顾性分析方法, 收集2015-02/2016-02在华北理工大学附属医院和唐山市传染病医院住院的肝硬化患者314例, 根据患者有无并发症及Child-Pugh分级进行分组分析不同病情的肝硬化患者血清中HBV标志物及DNA定量的差异性, 并探讨其临床意义.

结果
根据有无并发症分组中, 在47-56岁年龄段有并发症组乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原、HBV DNA的含量均低于无并发症组($P<0.05$), 两组患者乙型肝炎表面抗体、乙型肝炎e抗体比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 根据Child-Pugh分级分组中, Child A、B、C三组患者间HBsAg和HBV DNA的含量比较差异有统计学意义($P<0.05$), 且在Child A级中含量最低, 在Child C级中最高; 三组间其余指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$).

结论
在47-56岁年龄段有并发症的肝硬化患者HBsAg和HBV DNA的含量低于无并发症的患者. 且Child-Pugh等级越高的患者, HBsAg和HBV DNA的含量也越高. 所以对于这两种患者, 应积极给予抗病毒药物治疗.

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

关键词: **乙型肝炎病毒标志物**; HBsAg; HBV DNA; **乙型肝炎肝硬化**; **并发症**; Child-Pugh**分级**

核心提要: 本文通过对有无并发症的肝硬化患者和不同Child-Pugh分级的肝硬化患者血清中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)标志物及DNA定量的比较, 来探讨HBV标志物定量检测在肝硬化患者病情的不同进展阶段的差异, 从而对预防病情进展及并发症的发生提供指导意义.

孟冬梅, 张国顺, 刘斌, 方正亚, 尚华, 徐晶. 乙型肝炎病毒标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4115-4119 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4115.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4115

0 引言

乙型肝炎肝硬化是我国最常见的肝硬化类型, 由慢性乙型肝炎发展而来. 研究[1,2]显示, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续复制是导致慢性乙型肝炎患者病情进展为肝硬化或肝癌的主要原因且有研究[3]表明, 肝硬化患者发展为原发性肝癌的年发病率高达2%-5%. 肝硬化可分为代偿期和失代偿期, 代偿期一般无明显症状, 随着肝脏代偿能力的失调可出现肝功能受损和门脉高压, 严重者则会发生上消化道出血、感染、肝性脑病、肝细胞

表 1 有并发症和无并发症患者的一般资料的比较

分组	*n*	性别(男/女)	年龄(岁)
有并发症	142	110/32	56.56±9.99
无并发症	172	121/51	52.09±10.82
χ^2/*t*值		2.025	3.765
*P*值		0.155	0.001

癌等并发症或进行性肝功能衰竭而死亡. 本研究通过对不同程度肝硬化患者血清中的HBV标志物及DNA定量的分析比较来探讨其在延缓病情进展、预防并发症及改善预后方面的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-02/2016-02在唐山市传染病医院住院的乙型肝炎肝硬化患者314例, 其中男231例, 女83例; 年龄27-81岁, 平均年龄54.1岁; 无并发症的患者172例, 有并发症的患者142例. 肝硬化诊断均符合2015年中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合修订的慢性乙型肝炎防治指南[4], 并根据Child-Pugh分级标准将肝硬化患者分为A、B、C三级. 其中A级162例, B级90例, C级62例. 所有病例均为乙型肝炎肝硬化患者, 排除甲、丙、丁、戊型病毒的合并感染及合并有其他肝病的患者.

1.2 方法 采用回顾性分析方法, 根据患者有无并发症及Child-Pugh分级进行分组, 观察不同组别之间年龄、性别、HBV标志物[乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)]及HBV DNA有无差异, 并分析这些差异所代表的临床意义. HBV DNA检测值低于1000拷贝/mL时为阴性, 所有HBV DNA低于1000拷贝/mL的病例均记为500; HBsAg检测上限为2500 IU/mL, 所有HBsAg检测值大于等于2500 IU/mL的病例均记为2500.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析. 计量资料满足正态分布以mean±SD表示, 两个样本均数比较采用*t*检验, 多个样本均数比较采用单向方差分析(One-Way ANOVA); 非正态分布以中位数和四分位数间距[M(P25-P75)]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验; 计数资料采用χ^2检验, 用率表示. 所有检验均为双侧检验, *P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1肝硬化出现并发症的患者与未出现并发症的患者HBV标志物及DNA定量比较

2.1.1一般资料的比较: 肝硬化出现并发症的患者142例, 其中男110例, 女32例, 平均年龄为56.56岁±9.99岁; 无并发症患者172例, 其中男121例, 女51例, 平均年龄为52.09岁±10.82岁. 出现并发症的患者年龄显著大于未出现并发症的患者年龄, 差异有统计学意义(*P*<0.01), 两组患者性别构成差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.1.2 HBV标志物及DNA定量的比较: 由于两组患者年龄有显著差异, 为了避免混杂因素年龄对结果的影响, 对年龄按每10岁1个年龄段分层后进行分析, 在不同年龄段中进行有并发症和无并发症组之间HBV标志物及DNA定量的比较, 使资料具有可比性. 结果显示: 在47-56岁年龄段内有并发症的患者HBsAg、HBeAg和HBV DNA的含量显著低于无并发症的患者, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 两组患者HBsAb和HBeAb的含量差异无统计学意义(*P*>0.05); 在其他年龄段无并发症和出现并发症的患者间HBV标志物及DNA定量的比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.2 Child-Pugh分级不同的患者HBV标志物及DNA定量比较 根据Child-Pugh肝功能分级将肝硬化患者分为A、B、C三个等级. Child A级162例, 其中男122例, 女40例, 平均年龄为53.27岁±10.89岁; Child B级90例, 其中男65例, 女25例, 平均年龄为54.89岁±9.59岁; Child C级62例, 其中男44例, 女18例, 平均年龄为57.06岁±11.86岁. 三组患者性别构成和年龄差异均无统计学意义(*P*>0.05). 经分析, 三组患者间HBsAg和HBV DNA的含量差异有统计学意义(*P*<0.05) 且在Child A级中含量最低, 在Child C级中最高; 三组间其余指标比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

肝硬化是由一个或多个原因反复或长期影响

相关报道 许多国内外研究表明, 乙型肝炎肝硬化的发生发展与HBV的持续感染有很大的关系, HBV持续复制导致肝组织损害加重; 姜兆金等研究发现乙型肝炎肝硬化患者经过核苷类似物治疗后, 病毒水平显著降低, Child-Pugh评分也得到明显改善. 不同的研究其结果尚存在争议.

创新盘点
本文研究了有并发症和无并发症肝硬化患者间及不同Child-Pugh分级的肝硬化患者间HBV标志物及DNA定量的差异, 发现在47-56岁年龄段有并发症的肝硬化患者HBsAg和HBV DNA的含量较低, Child-Pugh等级越高的患者HBsAg和HBV DNA的含量也越高.

表 2　47-56岁年龄段有并发症和无并发症患者HBV标志物及DNA定量的比较

分组	有并发症	无并发症	z值	P值
HBsAg(IU/mL)	425.87(63.27-873.13)	995.66(408.47-2144.42)	-3.362	0.001
HBsAb(mIU/mL)	0.1(0-1.03)	0(0-0.2)	-1.467	0.142
HBeAg(COI)	0.1(0-1.6)	0.85(0-20.55)	-2.185	0.029
HBeAb(Inh%)	68.85(49.9-97.38)	70.4(49.75-99.9)	-0.334	0.739
HBV DNA(拷贝/mL)	500(500-6.95×10^4)	5.69×10^4(500-7.20×10^5)	-2.566	0.010

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBsAb: 乙型肝炎表面抗体; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBeAb: 乙型肝炎e抗体; HBV: 乙型肝炎病毒.

表 3　不同Child-Pugh分级的患者HBV标志物及DNA定量比较

分组	Child A级	Child B级	Child C级	χ^2/F值	P值
例数	162	90	62		
性别(男/女)	122/40	65/25	44/18	0.668	0.716
年龄(岁)	53.27±10.89	54.89±9.59	57.06±11.86	2.078	0.127
HBsAg(IU/mL)	637.25(144.37-1204.04)	806.34(206.61-2049.63)	867.36(245.29-2102.68)	3.929	0.040
HBsAb(mIU/mL)	0(0-0.3)	0.055(0-0.3)	0.1(0-0.85)	3.250	0.197
HBeAg(COI)	0.45(0-9.78)	0.1(0-6.08)	0.4(0-248.8)	2.999	0.223
HBeAb(Inh%)	63.5(46.93-99.50)	72.30(43.50-98.93)	74.50(4.03-99.48)	0.120	0.942
HBV DNA (拷贝/mL)	2×10^3 (500-4.34×10^5)	1.58×10^4 (500-1.34×10^6)	4.08×10^4 (500-1.63×10^6)	2.50	0.025

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBsAb: 乙型肝炎表面抗体; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; HBeAb: 乙型肝炎e抗体; HBV: 乙型肝炎病毒.

而引起的肝脏广泛性损伤. 在我国, 大多数为肝炎相关性肝硬化, 尤其是乙型肝炎后肝硬化最常见. 调查显示, 肝硬化的发生发展与HBV的持续感染有很大的关系[5]. HBV感染后在肝细胞内持续复制, 进而导致肝细胞炎性坏死和肝纤维化程度持续加重, 有些HBV感染患者则发展为肝硬化甚至肝癌. HBV的高度复制是导致肝硬化病变发展的重要原因, 尤其是HBV DNA高水平阳性的持续表达[6]. 因此, 通过比较不同病情肝硬化患者血清中HBV定量水平的差异来探讨HBV复制和肝硬化病情进展的关系, 从而及时地给予治疗来延缓肝硬化病情的发展及预防肝硬化并发症的发生.

应用要点
本文对不同病情的肝硬化患者血清中HBV标志物及DNA定量进行分析, 探讨其在肝硬化病情进展中的变化, 对于指导临床用药、预防病情进展、防止并发症的发生及改善预后有重要的临床意义.

肝硬化患者出现并发症大多数是在失代偿期阶段, 肝硬化失代偿期肝功能减退和门静脉高压导致出现脾功能亢进、顽固性腹水, 严重者可发生上消化道出血、感染、肝性脑病、肝细胞癌等并发症或进行性肝功能衰竭而死亡. 故并发症的发生与肝硬化患者的预后和死亡风险关系密切[7,8]. 本研究根据肝硬化患者有无并发症及Child-Pugh分级分别进行分组, 比较各组间HBV标志物及DNA的差异并分析结果. 结果显示, 在47-56岁年龄段的肝硬化患者中有并发症的患者HBsAg、HBeAg和HBV DNA的含量显著低于无并发症的患者, 其余指标无差异. 有研究[9]表明, HBsAg的含量能够反映出肝细胞核内共价闭合环状DNA(cccDNA)的水平和活性, 而cccDNA是病毒复制的模板, 所以HBsAg水平的变化能够间接反映患者体内病毒复制水平的变化. 而且血清HBsAg的定量检测可用来观察疾病进展、抗病毒疗效并预测患者的预后[10-12]. HBV DNA则可以直接反映出体内的病毒水平和感染强度[13]. 根据结果可知, 在47-56岁年龄段中出现并发症的患者HBsAg和HBV DNA的含量较低, 所以在治疗监测过程中, 病毒含量降低不一定意味着病情好转, 有可能是病情恶化而出现并发症, 尤其是对于47-56岁年龄段的肝硬化患者更应密切观察其临床表现及各项指标, 及时调整治疗方案以预防并发症的发生. 在这两组中, HBeAg的含量有统计学差异, 但差异性并不显著, 而且在肝硬化阶段大多数患者血清中的HBeAg出现了血清学转换, 故认为该指标差异无临床意义.

Child-Pugh分级是临床中常见的对肝硬化患者的肝脏储备功能进行评估的一种方法, 分级越高代表肝脏储备功能越差. 本研究结果显示, Child A、B、C三组之间HBsAg和HBV DNA的含量相比较, Child A组含量最低, Child C组含量最高, 其余指标无差异. 说明Child-Pugh等级越高, HBsAg和HBV DNA的含量也越高. 研究[14]显示, HBV持续复制是引起肝脏病变进展的主要因素, 亦是导致肝硬化病变发展的重要原因. HBV感染后在肝细胞内高度复制, 从而激发了人体的免疫系统, 机体细胞免疫和体液免疫应答对HBV感染的肝细胞进行破坏[15], 从而导致肝脏损害程度加重, 储备功能变差. 而Child-Pugh分级越高代表肝脏储备功能越差, 且HBsAg和HBV DNA都可以间接或直接地反映出体内的病毒复制水平, 所以Child-Pugh等级越高, HBsAg和HBV DNA的含量也越高. 故对于乙型肝炎肝硬化患者来说, 最重要的是清除体内的HBV或抑制其复制, 这样才能防止肝硬化的进一步恶化. 且有资料表明, 乙型肝炎肝硬化患者经过核苷类似物治疗后, 病毒水平显著降低, Child-Pugh评分也得到明显改善[16], 所以抗病毒治疗非常重要.

综上所述, 在47-56岁年龄段有并发症的肝硬化患者血清中HBsAg和HBV DNA的含量低于无并发症的患者, 且Child-Pugh等级越高, HBsAg和HBV DNA的含量也越高. 所以对于Child-Pugh评分高的肝硬化患者及47-56岁年龄段的失代偿期患者来说, 不管血清中HBsAg和HBV DNA的水平如何, 都应当给予抗病毒治疗来抑制HBV复制, 从而达到预防病情进展、防止并发症的发生及改善预后的目的.

4 参考文献

1 Yuan HJ, Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Sablon E, Lai CL. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005; 12: 373-379 [PMID: 15985007 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00603.x]

2 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]

3 杨力, 陆伦根. 2012年EASL临床实践指南: 慢性乙型肝炎病毒感染的诊治简介. 临床肝胆病杂志 2012; 28: 405-409

4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905

5 胡恒贵, 秦淑国, 李林茹. 肝纤维化指标与HBV-DNA联合检测在肝纤维化诊断中的价值. 检验医学与临床 2012; 9: 3072 -3075

6 吴钦梅, 尤红. 中国乙型病毒性肝炎肝硬化研究现状. 中国病毒病杂志 2014; 1: 7-10

7 科技部十二五重大专项联合课题组. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 99-108

8 Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1246-156, 1246-156, [PMID: 20558165 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.019]

9 Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468 [PMID: 18054753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.005]

10 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. [PMID:26225396]

11 Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015; 63: 1238-1253 [PMID: 26150256]

12 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HL, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561 [PMID: 26201469 DOI: 10.1007/s12072-012-9365-4]

13 陈瑞烈, 林少锐, 郑晓丹, 康惠忠, 陈造基, 林立民. 重型乙型肝炎血清HBV DNA水平与肝功能及免疫指标的关系研究. 中国基层医药 2006; 9: 1449-1450

14 刘萱, 贾继东. 乙型肝炎病毒感染的自然病程. 中华传染病杂志 2006; 24: 210-211

15 Mohamed R, Desmond P, Suh DJ, Amarapurkar D, Gane E, Guangbi Y, Hou JL, Jafri W, Lai CL, Lee CH, Lee SD, Lim SG, Guan R, Phiet PH, Piratvisuth T, Sollano J, Wu JC. Practical difficulties in the management of hepatitis B in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 958-969 [PMID: 15304110 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03420.x]

16 姜兆金, 雷明君. 拉米夫定治疗乙型肝炎后活动性肝硬化的临床应用. 传染病信息 2007; 20: 54-55

名词解释

Child-Pugh分级标准是一种临床上常用的对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准, 将患者的一般状况、腹水、血清胆红素、白蛋白浓度及凝血酶原时间的不同状态分为三个层次, 分别记以1分, 2分和3分, 并将5个指标计分相加, 根据该总和的多少将肝脏储备功能分为A、B、C三级, 预示着三种不同严重程度的肝脏损害.

同行评价

该论文对HBV标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义进行了详述, 论点明确, 结合临床实践, 具有科研前瞻性的研究, 提出了对乙型肝炎肝硬化检测的新观点.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4120

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4120-4124
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

结直肠息肉与血脂水平的相关性

郭鹏辉, 吴建华

背景资料
结直肠癌的发病率越来越高, 大部分的结直肠癌由结直肠腺瘤演变而来, 血脂异常作为代谢综合征的组分之一, 与结直肠息肉的发生相关, 探讨血脂水平与结直肠息肉的相关性对结直肠癌的预防有重要作用.

郭鹏辉, 吴建华, 惠州市中大惠亚医院内科 广东省惠州市 516081

郭鹏辉, 住院医师, 研究方向为胃肠疾病.

作者贡献分布: 郭鹏辉与吴建华对此论文所做的贡献均等; 此论文由郭鹏辉与吴建华共同设计; 数据的收集及分析由郭鹏辉完成; 论文写作由吴建华完成.

通讯作者: 吴建华, 516081, 广东省惠州市大亚湾区中兴北路, 惠州市中大惠亚医院内科. wujianhuasara@126.com
电话: 0752-6516990

收稿日期: 2016-07-18
修回日期: 2016-08-14
接受日期: 2016-08-26
在线出版日期: 2016-10-18

Correlation between serum lipid levels and colorectal polyps

Peng-Hui Guo, Jian-Hua Wu

Peng-Hui Guo, Jian-Hua Wu, Huiya Hospital of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Huizhou 516081, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Wu, Huiya Hospital of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhongxing North Road, Dayawan District, Huizhou 516081, Guangdong Province, China. wujianhuasara@126.com

Received: 2016-07-18
Revised: 2016-08-14
Accepted: 2016-08-26
Published online: 2016-10-18

Abstract

AIM

To explore the characteristics of serum lipids in patients with colorectal polyps.

METHODS

The levels of serum lipids were compared between patients with colorectal polyps and controls. Then, the levels of serum lipids were analyzed according to the different clinical characteristics of colorectal polyps.

RESULTS

The levels of triacylglycerol (TG) (1.62 ± 1.12), total cholesterol (5.16 ± 1.19), and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) (3.36 ± 0.95) in the colorectal polyp group were significantly higher than those of the control group (t = 2.358, 4.437, and 5.137, P = 0.019, 0.000, and 0.000, respectively). The level of TG was significantly higher (t = 2.129, P = 0.035), and the level of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) was significantly lower (t = -2.711, P = 0.008) in colorectal polyp patients with fatty liver than in those without. The level of LDL-C was significantly higher in colorectal polyp patients with gastric polyps than in those without (t = 2.201, P = 0.038). There were no significant differences in the 1evels of serum lipids between the adenoma group and non-adenoma group, between the villous adenoma group and non-villous adenoma group, between the left colon and rectum polyp group and right colon polyp group, or between the male and female groups. The incidence of fatty liver in patients with colorectal polyps was related to the incidence of hyperlipidemia.

CONCLUSION

There is a significant correlation between hypertriglyceride, hypercholesteremia, high LDL-C levels, and colorectal polyps. Hypertriglyceride and low HDL-C level may

同行评议者
石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房; 张宏, 教授, 中国医科大学附属盛京医院外科

be related to colorectal polyps with fatty liver. High LDL-C level may be related to colorectal polyps with gastric polyps. The incidence of fatty liver in patients with colorectal polyps is related to the incidence of hyperlipidemia.

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

Key Words: Colorectal polyps; Adenoma; Serum lipid

Guo PH, Wu JH. Correlation between serum lipid levels and colorectal polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4120-4124 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4120.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4120

摘要

目的

探讨结直肠息肉患者的血脂特点.

方法

比较结直肠息肉组与对照组的血脂水平, 根据不同临床特点对结直肠息肉病例进行分组, 对各组间的血脂情况进行分析.

结果

结直肠息肉组的血清甘油三酯(triacylglycerol, TG)(1.62±1.12)、总胆固醇(total cholesterol, TC)(5.16±1.19)、低密度胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)(3.36±0.95)均明显高于对照组的血清TG(1.33±0.83)、TC(4.60±0.82)、LDL-C(2.82±0.71), 差异统计学有统计学意义(t = 2.358、4.437、5.137, P = 0.019、0.000、0.000). 合并脂肪肝的结直肠息肉组的血清TG明显高于无合并脂肪肝组(t = 2.129、P = 0.035), 而高密度胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)显著低于无合并脂肪肝组(t = -2.711、P = 0.008). 合并胃息肉的结直肠息肉组的LDL-C明显高于无合并胃息肉组(t = 2.201、P = 0.038). 腺瘤组与非腺瘤组、绒毛腺瘤组与非绒毛腺瘤组、左半结肠+直肠息肉组与右半结肠息肉组、男性息肉组与女性息肉组的血脂水平差异均无统计学意义. 结直肠息肉有无合并脂肪肝与高脂血症的发生率有关(χ^2 = 4.278、P = 0.039).

结论

血清TG、TC、LDL-C升高与结直肠息肉的发生可能相关. 血清TG的升高和血清HDL-C的降低与结直肠息肉合并脂肪肝可能有关, 血清LDL-C升高与结直肠息肉合并胃息肉可能有关, 结直肠息肉合并脂肪肝的情况与高脂血症发生率可能相关.

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

关键词: 结直肠息肉; 腺瘤; 血脂

核心提要: 本研究比较结直肠息肉组与对照组血脂的水平, 根据性别、年龄、有无合并胃息肉、脂肪肝、高尿酸血症、高空腹血糖等因素进行分组, 对各组间的血脂情况进行分析, 结果提示高脂血症与结直肠息肉的发生存在相关性.

郭鹏辉, 吴建华. 结直肠息肉与血脂水平的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4120-4124 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4120.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4120

研发前沿

结直肠癌的发病率和死亡率较高, 早期诊断的手段少, 发现时可能已错过最佳的治疗机会, 预防结直肠癌的发生和早期诊断是一个亟需解决的问题.

0 引言

近年来, 由于我国结肠镜检查的普及, 结直肠息肉的检出率有了大幅度的提升. 代谢综合征被认为与结直肠息肉的发生相关[1,2]. 代谢综合征不仅与结直肠腺瘤发生密切相关[3,4], 而且是结直肠腺瘤易复发的因素[5], 而约有85%结直肠癌均由结直肠腺瘤癌变而来[6], 而且血脂异常是代谢综合征重要的一部分, 本研究回顾性分析132例结直肠息肉患者及127例结肠镜下无明显异常患者的血脂水平, 探讨血脂水平与结直肠息肉的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 收集自2013-03/2016-01在惠州市中大惠亚医院行结肠镜检查且经病理学检查证实诊断结直肠息肉的患者132例, 纳入结直肠息肉组, 其中男性94例, 女性38例, 平均年龄为54.2岁±13.4岁, 其中同时行胃镜检查的病例共72例; 将同期结肠镜下无明显病变的患者127例, 纳入对照组, 其中男性78例, 女性49例, 平均年龄为44.5岁±11.5岁. 符合以下1项或1项以上条件的为高脂血症: 三酰甘油(triacylglycerol, TG)>1.7, 总胆固醇(total cholesterol , TC)>5.7, 低密度胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)>3.61.

1.2 方法 所有病例均排除结直肠癌病史、原

相关报道 Yang等对5958名结直肠腺瘤患者资料进行分析, 研究发现高三酰甘油(triacylglycerol, TG)血症与非进展性腺瘤和进展性腺瘤均相关, 高ApoA-1以及低HDL-C水平与非进展性腺瘤相关. Kim等对1771结直肠腺瘤患者的研究结果也显示高TG水平与进展性腺瘤及多发性腺瘤的发生相关.

表 1 结直肠息肉组与对照组血脂水平的比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	*n*	TG	TC	LDL-C	HDL-C
结直肠息肉组	132	1.62 ± 1.12[a]	5.16 ± 1.19[a]	3.36 ± 0.95[a]	1.12 ± 0.33
对照组	127	1.33 ± 0.83	4.60 ± 0.82	2.82 ± 0.71	1.19 ± 0.32

[a]$P < 0.05$, *vs* 对照组. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇总胆固醇; LDL-C: 低密度胆固醇; HDL-C: 高密度胆固醇.

发性血脂代谢异常及近期服用影响血脂代谢水平的药物, 收集所有病例的血脂水平情况[包括TG、TC、LDL-C和高密度胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)], 比较结直肠息肉组与对照组血脂的水平, 根据性别、年龄、有无合并胃息肉、脂肪肝、高尿酸血症、高空腹血糖等因素进行分组, 对各组间的血脂情况进行分析. 所有血脂指标均采用酶法测定.

统计学处理 应用SPSS17.0统计学软件进行统计学处理. 实验数据以mean±SD表示, 各组间的血脂水平对比使用*t*检验. 各不同临床特点息肉组与高脂血症发生率使用χ^2检验.

2 结果

结直肠息肉组患者的血清TG、TC、LDL-C均明显高于对照组, 差异有统计学意义(t = 2.358、4.437、5.137, P = 0.019、0.000、0.000). 而血清HDL-C水平的差异无统计学意义(t = -1.643、P = 0.102)(表1).

腺瘤性息肉组与非腺瘤性息肉组、绒毛腺瘤组与非绒毛腺瘤组、左半结肠+直肠息肉组与右半结肠息肉组的血清TG、TC、LDL-C、HDL-C水平的差异均无统计学意义(P>0.05)(表2).

在结直肠息肉组中, 合并脂肪肝的血清TG(t = 2.129、P = 0.035)明显高于无合并脂肪肝, 而HDL-C(t = -2.711、P = 0.008)显著低于合并脂肪肝的患者, 差异有统计学意义. 血清TC、LDL-C的差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

在结直肠息肉组中, 合并胃息肉的LDL-C(t = 2.201、P = 0.038)明显高于无合并胃息肉, 差异有统计学意义. 血清TG、TC、HDL-C的差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

在结直肠息肉组中, 根据不同临床特点(性别、年龄、合并脂肪肝、合并高尿酸血症、合并高空腹血糖、合并胃息肉)分组, 对各组的高脂血症发生率进行分析. 结果显示, 有无合并脂肪肝与高脂血症发生率有关(χ^2 = 4.278, P = 0.039), 而其他因素与高脂血症发生率无明显关系(表3).

3 讨论

目前我国结直肠癌的发病率越来越高[7], 严重地危害人民的健康水平, 所以预防结直肠癌的发生非常重要. 结直肠息肉可分为非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉. 结直肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变, 根据病理所示绒毛所占比例越多, 恶性程度越高. 在结肠镜逐渐普及的情况下, 结直肠息肉检出率明显提高, 研究结直肠息肉发生的危险因素对预防结直肠癌有着十分重要的意义.

Yang等[8]对5958名结直肠腺瘤患者资料进行分析, 其中包括5504例非进展性腺瘤及454例进展性腺瘤, 研究发现高TG血症与非进展性腺瘤和进展性腺瘤均相关, 高ApoA-1以及低HDL-C水平与非进展性腺瘤相关. Kim[9]等对1771结直肠腺瘤患者的研究结果也显示高TG水平与进展性腺瘤及多发性腺瘤的发生相关. 但Fridovich等[10]的研究认为代谢综合征与结直肠腺瘤间没有关系. 本研究结果显示结直肠息肉患者血清的TG水平较对照组明显升高, 提示高水平的TG与结直肠息肉的发生相关, 这与其他多数学者的研究结果一致.

目前TG水平对结直肠腺瘤的影响机制尚不明确, 可能是通过多种机制. TG可以通过调节胰岛素样生长因子-1从而刺激结直肠腺瘤进展成结直肠癌[11]; 高TG还可以上调炎症细胞因子及下调抗炎症细胞因子而引起炎症反应, 炎症反应则影响肿瘤及基质细胞的生长、凋亡和增殖[12]. TG还通过改变胆汁酸的排泄、循环从而导致结直肠癌.

还有多个研究[1,8]发现高水平的TC、LDL-C以及低水平的HDL-C与结直肠腺瘤的

表 2　各不同参数结直肠息肉组间血脂的比较 (mean ± SD, mmol/L)

分组	*n*	TG	TC	LDL-C	HDL-C
病理					
腺瘤性息肉	69	1.64 ± 1.19	5.22 ± 1.33	3.41 ± 1.05	1.13 ± 0.32
非绒毛腺瘤	52	1.53 ± 0.92	5.17 ± 1.27	3.38 ± 0.93	1.15 ± 0.35
绒毛腺瘤	17	1.99 ± 1.79	5.38 ± 1.54	3.48 ± 1.40	1.05 ± 0.23
非腺瘤性息肉	63	1.59 ± 1.05	5.09 ± 1.02	3.30 ± 0.82	1.11 ± 0.35
部位					
左半结肠+直肠	86	1.62 ± 1.04	5.15 ± 1.28	3.31 ± 0.99	1.13 ± 0.36
右半结肠	25	1.74 ± 1.49	5.16 ± 1.02	3.37 ± 0.88	1.10 ± 0.35
性别					
男	94	1.74 ± 1.25	5.28 ± 1.21	3.43 ± 1.03	1.10 ± 0.33
女	38	1.30 ± 0.63	4.87 ± 1.09	3.18 ± 0.68	1.17 ± 0.34
有无脂肪肝					
无脂肪肝	90	1.48 ± 1.20	5.12 ± 1.29	3.31 ± 1.00	1.17 ± 0.35
有脂肪肝	42	1.92 ± 0.89[a]	5.26 ± 0.96	3.45 ± 0.83	1.02 ± 0.27[a]
有无胃息肉					
无胃息肉	53	1.40 ± 0.73	4.88 ± 0.87	3.11 ± 0.73	1.12 ± 0.27
有胃息肉	19	1.79 ± 1.58	5.47 ± 1.55	3.71 ± 1.13[c]	1.06 ± 0.22

[a]$P < 0.05$ *vs* 无合并脂肪肝结肠息肉组对比; [c]$P < 0.05$ *vs* 无合并胃息肉结肠息肉组对比; 结直肠息肉患者同时行胃镜检查的病例共72例; 排除全大肠息肉病例共21例. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇总胆固醇; LDL-C: 低密度胆固醇; HDL-C: 高密度胆固醇.

表 3　各因素分组间与高脂血症发生率关系

因素	*n*	高脂血症		*P*值
		有	无	
性别				0.068
男	94	56	38	
女	38	16	22	
年龄				0.151
<40岁	18	7	11	
≥40岁	114	65	49	
高尿酸血症				0.558
有	52	30	22	
无	80	42	38	
高血糖(空腹)				0.528
有	33	21	12	
无	99	51	48	
脂肪肝				0.039
有	42	29	13	
无	90	43	47	
胃息肉				0.657
有	19	10	9	
无	53	20	33	

发生相关.

在本研究中也显示TC、LDL-C的升高与结直肠息肉发生相关. Tao等[13]研究发现HDL-C低水平与结直肠腺瘤的风险相关, 虽然本研究显示HDL-C水平与结直肠息肉的发生无明显相关性, 与其他学者的研究结果有差别, 但平均水平低于对照组, 这可能与本次研究的病例数较少有关, 需要在以后扩大样本做进一步的研究分析. 本研究通过对比腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉、绒毛性腺瘤与非绒毛性腺瘤的血脂水平, 均显示无明显差异, 但腺瘤性息肉以及绒毛性腺瘤的TG、TC、LDL-C水平较非腺瘤性息肉和非绒毛性腺瘤要高, 这表明可能血脂越高, 发生结直肠恶性肿瘤的风险就越高, 这也需要我们以后再做进一步的研究分析. 本研究结果与顾超等[14]研究相一致, 不同病理类型息肉和不同性别组间的TC、LDL-C、TG水平均无明显差异.

本研究还提示, 在结直肠息肉患者中, 合并脂肪肝组的血清TG明显高于无合并脂肪肝组, 而HDL-C显著低于合并脂肪肝的患者, 合并脂肪肝的结直肠息肉患者发生高脂血症的概率更高. 徐林发等[15]研究发现, 高TG水平是脂肪肝的危险因素之一, 而脂肪肝可以加重代谢异常, 互相影响, 更加大了发生结直肠息肉的风险. 还有其他研究[14]也提示了结直肠息肉

创新盘点

本文根据不同临床特点(性别、年龄、合并脂肪肝、合并高尿酸血症、合并高空腹血糖、合并胃息肉), 对结直肠息肉病例进行分组, 对各组的高脂血症发生率进行分析, 尤其是结直肠息肉合并胃息肉组的血脂水平的研究, 国内外相关的参考文献甚少.

应用要点

本文阐述了血脂水平在结直肠息肉组及不同临床特点组别的特点, 对日常临床工作有实际参考价值.

名词解释
结直肠腺瘤: 结直肠内赘生物统称息肉, 而腺瘤是息肉组织、形态、结构逐渐演变成的严重病变, 属上皮内瘤变范畴.

合并非酒精性脂肪肝的概率比对照组显著升高. 我们的分析还提示, 合并胃息肉的结直肠息肉患者的LDL-C水平明显高于无合并胃息肉患者, 但目前关于胃息肉与血脂水平关系的研究资料比较少. 有研究[16]显示, 胃息肉中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率可达比较高的比率12.7%, 而*H. pylori*感染可导致脂质和脂蛋白的异常[17], 所以胃、结肠息肉与血脂可互相影响, 因此伴高水平LDL-C的结直肠息肉患者应完善胃镜及*H. pylori*检查, 以免造成胃息肉的漏诊.

本研究通过对性别、年龄、有无合并高尿酸血症、高空腹血糖、脂肪肝、胃息肉进行分组, 分析各组与高脂血症发生率的相关性. 研究表明, 合并脂肪肝的结直肠息肉的高脂血症的发生概率更高, 而其他因素与高脂血症发生率无关.

总之, 本研究提示高脂血症与结直肠息肉的发生存在相关性, 但日后仍需扩大样本量做进一步的研究分析. 在日常生活中倡导低脂饮食、控制血脂, 将对减少和预防结直肠息肉的发生有一定的作用.

同行评价
本文课题设计及研究方法合理, 文字流畅, 论据充分, 论点明确, 结果显示高脂血症与结直肠息肉高存在相关性, 期望将来有更多大样本的研究.

4 参考文献

1 Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 51 [PMID: 20507579 DOI: 10.1186/1471-230X-10-51]

2 Kang HW, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, Kim JS, Cho SH, Sung MW, Jung HC, Lee HS, Song IS. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 178-187 [PMID: 19755965 DOI: 10.1038/ajg.2009.541]

3 Shen Z, Wang S, Ye Y, Yin M, Yang X, Jiang K, Liu Y. Clinical study on the correlation between metabolic syndrome and colorectal carcinoma. *ANZ J Surg* 2010; 80: 331-336 [PMID: 20557506 DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05084.x]

4 Win AK, Macinnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk prediction models for colorectal cancer: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 398-410 [PMID: 22169185 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0771]

5 杨静, 朱元民, 胡莹, 曹珊, 田珂, 张黎明, 刘玉兰. 代谢综合征组分与结直肠腺瘤性息肉复发关系的研究. 胃肠病学 2011; 16: 712-715

6 房静远. 关注结直肠腺瘤的诊治研究. 中华消化杂志 2010; 30: 433-435

7 雷涛, 陈万青, 张思维, 雷通海, 应倩, 何兆毅, 汪祥辉. 1988-2002年中国10个市县大肠癌的流行特征. 中华肿瘤杂志 2009; 31: 428-433

8 Yang MH, Rampal S, Sung J, Choi YH, Son HJ, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Chun HK, Guallar E, Cho J. The association of serum lipids with colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 833-841 [PMID: 23545715 DOI: 10.1038/ajg.2013.64]

9 Kim BC, Shin A, Hong CW, Sohn DK, Han KS, Ryu KH, Park BJ, Nam JH, Park JW, Chang HJ, Choi HS, Kim J, Oh JH. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 727-735 [PMID: 22450737 DOI: 10.1007/s10552-012-9942-9]

10 Fridovich I. Biological effects of the superoxide radical. *Arch Biochem Biophys* 1986; 247: 1-11 [PMID: 3010872 DOI: 10.1007/s10552-009-9428-6]

11 Siddiqui AA. Metabolic syndrome and its association with colorectal cancer: a review. *Am J Med Sci* 2011; 341: 227-231 [PMID: 20460980 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181df9055]

12 Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006; 169: 1505-1522 [PMID: 17071576 DOI: 10.2353/ajpath.2006.051090]

13 Tao DD, Zhou ZY, Xu XM, Luo HS. Lipid disorders and lipid peroxidation associated with the malignant transformation of colorectal adenoma. *Zhongde Linchuang Zhongliuxue Zazhi* 2011; 10: 270-273 [DOI: 10.1007/s10330-011-0781-z]

14 顾超, 顾立梅, 奚肇宏, 魏兰福, 夏军权. 结直肠息肉与血脂水平及NAFLD相关性的临床分析. 中华中西医结合消化杂志 2015; 7: 490-492

15 徐林发, 祝华君, 叶林军, 陆素萍. 成年人脂肪肝与代谢综合征关系. 中国公共卫生 2010; 26: 765

16 林泳, 聂玉强, 王红, 黎庆宁, 李瑜元. 近15年2643例胃息肉临床病理学特征和变化趋势分析. 中华消化杂志 2014; 34: 433-435

17 Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010; 103: 190-196 [PMID: 20134372 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4125

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4125-4128
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

CSEA在老年骨折合并消化溃疡患者中的应用研究

李九会, 吴明瑶

李九会, 青海省西宁市第一人民医院麻醉科 青海省西宁市 810000

吴明瑶, 青海省西宁市第一人民医院消化内科 青海省西宁市 810000

李九会, 副主任医师, 研究方向为麻醉方面.

作者贡献分布: 本文主要由李九会完成; 研究过程由李九会与吴明瑶完成; 本论文写作由李九会完成.

通讯作者: 李九会, 副主任医师, 810000, 青海省西宁市城中区互助巷3号, 青海省西宁市第一人民医院麻醉科.
jiuhui1969@126.com
电话: 0971-8233904

收稿日期: 2016-08-02
修回日期: 2016-08-17
接受日期: 2016-08-30
在线出版日期: 2016-10-18

背景资料
老年骨折影响因素较多, 包括: 摔伤、跌落、交通事故等, 临床上以完全骨折、不稳定骨折多见, 影响患者健康. 老年人由于抵抗力下降, 手术中对麻醉药物的耐受也在也相对较差, 再加上部分患者入院时合并消化溃疡等消化系统疾病, 对麻醉提出了更高的要求. 因此, 如何更好地选择适合的麻醉方法对提高手术成功率具有重要的意义.

Application of combined spinal-epidural anesthesia during orthopedic surgery for fracture in elderly patients with digestive ulcer

Jiu-Hui Li, Ming-Yao Wu

Jiu-Hui Li, Department of anesthesia, First People's Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Ming-Yao Wu, Department of Gastroenterology, First People's Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China

Correspondence to: Jiu-Hui Li, Associate chief physician, Department of anesthesia, First People's Hospital, 3 Huzhu Street, Chengzhong District, Xi'ning 810000, Qinghai Province, China. jiuhui1969@126.com

Received: 2016-08-02
Revised: 2016-08-17
Accepted: 2016-08-30
Published online: 2016-10-18

Abstract

AIM
To observe the clinical effects of combined spinal-epidural anesthesia (CSEA) during orthopedic surgery for fracture in elderly patients with peptic ulcer.

METHODS
From April 2014 to July 2016, 60 elderly patients with peptic ulcer who underwent orthopedic surgery for fracture at our hospital were divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30) according to the anesthesia program. The control group underwent continuous epidural anesthesia, and the observation group underwent CSEA. Surgical stress parameters epinephrine, norepinephrine, renin and angiotensin Ⅱ were compared between the two groups.

RESULTS
The onset time of anesthesia, time of sensory block and motor block duration were significantly shorter in the observation group than in the control group (P < 0.05). Analgesia duration was significantly longer in the observation group than in the control group (P < 0.05). The rate of anesthesia-associated adverse reactions was 10.0%, significantly lower than that (20.0%) in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION
Compared with continuous epidural anesthesia, the clinical effects of CSEA during orthopedic surgery for fracture in elderly patients with peptic ulcer are better.

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

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院九院周浦分院, 周浦医院消化科

研发前沿
老年骨科手术合并消化溃疡的麻醉一直以来是临床中关注的重点, 尤其对老年骨科手术合并消化溃疡患者的麻醉方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

Key Words: Combined spinal-epidural anesthesia; Continuous epidural anesthesia; Orthopedic surgery; Peptic ulcer; Application

Li JH, Wu MY. Application of combined spinal-epidural anesthesia during orthopedic surgery for fracture in elderly patients with digestive ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4125-4128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4125.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4125

摘要

目的

观察腰硬联合麻醉(combined spinal anesthesia, CSEA)在老年骨科手术合并消化溃疡患者中的应用效果.

方法

选取2014-04/2016-07医院诊治的老年骨科手术合并消化溃疡患者60例, 根据麻醉方案不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用连续硬膜外麻醉, 观察组采用CSEA, 比较2组麻醉效果. 观察2组术中应激指标肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素及血管紧张素Ⅱ水平.

结果

观察组麻醉起效时间、感觉阻滞时间及运动神经阻滞持续时间, 显著短于对照组(P<0.05); 观察组麻醉镇痛持续时间, 显著高于对照组(P<0.05); 观察组麻醉不良反应发生率为10.0%, 显著低于对照组的20.0%(P<0.05).

结论

与连续硬膜外麻醉相比, 老年骨科手术合并消化溃疡患者采用CSEA效果理想, 值得推广应用.

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

关键词: 腰硬联合麻醉; 连续硬膜外麻醉; 骨科手术; 消化溃疡; 应用效果

核心提要: 临床中对于老年骨科手术合并消化溃疡患者手术时采用腰硬联合麻醉(combined spinal anesthesia, CSEA)可以提高其临床治疗有效率. 同时, CSEA的不良反应方面具有显著的优越性, 临床应用价值高.

李九会, 吴明瑶. CSEA在老年骨折合并消化溃疡患者中的应用研究. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4125-4128 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4125.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4125

0 引言

随着我国人口老龄化的日益加剧, 导致老年骨科手术呈现上升趋势[1,2]. 由于老年人年龄较大, 机体内的骨量下降, 导致骨维系结构发生明显的变化, 再加上骨脆性的增加, 导致骨折发生率上升[3]. 老年骨折影响因素较多, 包括: 摔伤、跌落、交通事故等, 临床上以完全骨折、不稳定骨折多见, 影响患者健康[4]. 老年人由于抵抗力下降, 手术中对麻醉药物的耐受也在也相对较差, 再加上部分患者入院时合并消化溃疡等消化系统疾病, 对麻醉提出了更高的要求. 近年来, 腰硬联合麻醉(combined spinal anesthesia, CSEA)在部分老年骨科手术合并消化溃疡患者中得到应用, 且效果理想[5-8]. 此文探讨CSEA在老年骨科手术合并消化溃疡患者中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-04/2016-07医院诊治的老年骨科手术合并消化溃疡患者60例, 根据麻醉方案不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 男17例, 女13例, 年龄为60-82岁, 平均为70.4岁±2.4岁, 体质量为50-77 kg, 平均为60.3 kg±2.5 kg, 身高为155-175 cm, 平均为160.3 cm±2.5 cm. 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄为61-83岁, 平均为71.3岁±2.5岁, 体质量为53-80 kg, 平均为61.0 kg±2.7 kg, 身高为156-179 cm, 平均为161.0 cm±2.8 cm. 患者中, 23例DHS内固定, 18例髋关节置换术, 15例胫腓骨骨折内固定, 3例股骨颈骨折内固定, 1例踝关节骨折内固定. 本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1麻醉: 2组患者术前6 h禁食, 术前30 min肌肉注射0.1 g鲁米那(江苏红豆杉药业有限公司, 国药准字H20093541), 常规留置导尿管. 进入手术室后开放静脉通道, 给予患者吸氧等, 采用监护仪动态监测患者生命体征. 对照组采用连续硬膜外麻醉方法: 手术过程中患者保持侧卧位姿势, 其中, 患侧向上, 在L2-L3椎间隙作为穿刺点, 采用要穿刺刺入硬膜外腔, 置入头

表 1　2组麻醉起效时间、感觉阻滞时间、镇痛持续时间及运动神经阻滞持续时间 (mean ± SD, min)

分组	*n*	麻醉起效时间	感觉阻滞时间	镇痛持续时间	运动神经阻滞持续时间
观察组	30	5.35 ± 2.01	32.42 ± 3.01	180.43 ± 11.94	94.36 ± 11.26
对照组	30	7.48 ± 2.01	43.53 ± 4.32	132.50 ± 12.49	159.37 ± 11.95
t	/	19.241	20.485	24.517	18.946
*P*值	/	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组术中应激反应指标比较 (mean ± SD)

分组	*n*	E(ng/mL)	NE(ng/mL)	R(pg/mL)	ATⅡ(pg/mL)
观察组	30	78.31 ± 8.46	90.31 ± 9.29	2.14 ± 0.51	32.41 ± 4.53
对照组	30	125.32 ± 10.24	178.35 ± 18.25	4.12 ± 0.66	60.31 ± 6.36
t	/	19.946	20.441	18.395	21.495
*P*值	/	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

E: 肾上腺素; NE: 去甲肾上腺素; R: 肾素; ATⅡ: 血管紧张素Ⅱ.

表 3　2组麻醉不良反应发生率比较*n*(%)

分组	*n*	恶心呕吐	高热症	头昏嗜睡	发生率
观察组	30	1(3.3)	0(0.0)	2(6.7)	3(10.0)
对照组	30	2(6.7)	1(3.3)	3(10.0)	6(20.0)
χ^2	/				5.305
*P*值	/				<0.05

端导管, 留置3-4 cm导管后让患者保持平卧位姿势, 给予3 mL浓度为2%利多卡因(河北天成药业股份有限公司, 国药准字H13022313), 待出现阶段性平面后再次注射5-10 mL浓度为2%利多卡因连续麻醉, 术中根据患者反应追加利多卡因, 控制麻醉平面在T10以下. 观察组采用CSEA方法: 患者保持侧卧位姿势, 选取L2-3或L3-4椎间隙作为穿刺点, 待穿刺成功后采用25 g腰穿针经过18 g硬膜外穿刺刺入患者蛛网膜下腔, 待穿刺成功后30 s内推注2.0-2.2 mL浓度为1%罗哌卡因(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20060137), 留置导管3-4 cm, 经导管推注3-4 mL浓度为2%利多卡因控制麻醉平面在T10以下.

1.2.2 观察指标: (1)观察2组麻醉起效所用时间、感觉阻滞起效时间、镇痛持续时间及运动神经阻滞持续时间; (2)观察2组术中应激反应指标, 包括: 肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾素(Renin, R)及血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, ATⅡ); (3)观察2组麻醉不良反应发生率比较, 如: 恶心呕吐、高热症及头昏嗜睡.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用*n*(%)表示, 计量资料行*t*检验, 采用mean±SD表示, $P<0.05$差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组麻醉起效时间、感觉阻滞时间、镇痛持续时间及运动神经阻滞持续时间 观察组麻醉起效时间、感觉阻滞时间及运动神经阻滞持续时间, 显著短于对照组($P<0.05$); 观察组麻醉镇痛持续时间, 显著高于对照组($P<0.05$)(表1).

2.2 2组术中应激反应指标比较 观察组术中应激指标E、NE、R及ATⅡ水平, 显著低于对照组($P<0.05$)(表2).

2.3 2组麻醉不良反应发生率比较 观察组麻醉不良反应发生率为10.0%, 显著低于对照组的20.0%($P<0.05$)(表3).

3 讨论

老年人年龄相对较大, 身体组织结构进一步老

相关报道
老年骨科手术合并消化溃疡患者的麻醉方法已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用腰硬联合麻醉(combined spinal anesthesia, CSEA)进行麻醉, 更好的提高临床麻醉效果.

创新盘点
本研究对老年骨科手术合并消化溃疡患者的麻醉方法进行分析, 并且认为CSEA在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对老年骨科手术合并消化溃疡患者选择合适麻醉方法具有显著的指导作用, 且临床中应用CSEA用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

化, 各器官功能逐步出现障碍, 再加上患者抵抗力逐步衰弱, 骨骼等方面容易出现各种问题, 增加了骨质疏松发生率. 同时, 部分患者骨折后伴有不同程度的消化系统疾病, 如: 消化溃疡等, 对手术麻醉影响较大. 因此, 老年骨科手术合并消化溃疡患者治疗过程中选择合适的麻醉方式对提高手术成功率具有重要的意义[9-11].

近年来, CSEA在老年骨科手术合并消化溃疡患者中得到应用, 且效果理想[12-15]. 本研究中, 观察组麻醉起效时间、感觉阻滞时间及运动神经阻滞持续时间, 显著短于对照组(P<0.05); 观察组麻醉镇痛持续时间, 显著高于对照组(P<0.05). CSEA与连续硬膜外麻醉相比优势较多, 该麻醉方法是一种安全、有效的麻醉方法, 具有麻醉诱导时间段、镇痛效果好, 能有效减轻患者围术期疼痛, 并肌肉松弛较好, 麻醉时所需要的药物剂量较少, 对于患者呼吸循环功能、消化系统功能影响较小, 更加有助于患者术后恢复, 患者围术期产生的应激相对较小. 本研究中, 观察组术中应激指标E、NE、R及ATⅡ水平, 显著低于对照组(P<0.05). 同时, CSEA的使用能最大程度地阻断交感神经及部分副交感神经对血压的影响, 通过扩张血管作用能降低心脏功能, 从而可以改善机体供氧和心肌耗氧情况, 能取得预期的麻醉效果, 并且该麻醉下药物不良反应发生率较低, 能提高患者治疗依从性. 本研究中, 观察组麻醉不良反应发生率为10.0%, 显著低于对照组的20.0%(P<0.05).

综上所述, 与连续硬膜外麻醉相比, 老年骨科手术合并消化溃疡患者采用CSEA效果理想, 值得推广应用.

同行评价
作者比较两种不同麻醉方法对合并溃疡的老年骨折患者手术的有效性和安全性, 有一定意义.

4 参考文献

1 张永刚, 姜建刺, 李宝安. 两种麻醉方法对高龄患者术后认知功能的影响. 航空航天医药 2013; 21: 1829-1830
2 何燕娜, 张县强. 腰硬联合麻醉在老年患者下肢手术中的临床观察. 中国医药指南 2013; 11: 548-549
3 吴礼平, 程文高, 曹启旺, 黄蕾. 腰硬联合麻醉复合全身麻醉在老年患者髋关节置换术中的麻醉效果. 湖北民族学院学报(医学版) 2012; 29: 46-48
4 项明琼, 樊玉花, 陈赛金, 钟嘉明. 不同指导方法对椎管内麻醉体位摆放的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 605-608
5 蔡云亮, 王新, 潘春杰, 朱红, 陈文. 七氟醚吸入全麻和椎管内麻醉对老年泌尿外科手术患者认知功能的影响. 中国现代医生 2014; 52: 79-81
6 何国华, 包卿兵, 张长庚, 杨程. 经尿道前列腺电切术治疗前列腺增生症早期疗效的影响因素. 广东医学 2014; 35: 3521-3523
7 王铭. 低比重罗哌卡因复合舒芬太尼腰–硬联合麻醉在高龄单侧髋关节手术的麻醉效果探析. 中国现代药物应用 2014; 8: 78-79
8 唐彦明, 杨晓春, 吴嘉宾, 陈菲. 低比重罗哌卡因复合舒芬太尼腰–硬联合麻醉在高龄髋关节手术中的应用. 重庆医学 2013; 42: 3666-3668
9 刘刚. 老年髋关节手术中舒芬太尼联合盐酸罗哌卡因腰硬麻醉的应用效果. 湖南师范大学学报(医学版) 2015; 12: 116-117
10 刘剑飞. 腰硬联合麻醉和全身麻醉在老年股骨颈骨折手术中应用的临床效果对比观察. 临床合理用药 2014; 7: 104-105
11 蔡国斌, 杨晓铭, 彭嵘, 彭俊. 腰硬联合麻醉和全身麻醉在老年患者股骨颈骨折手术的麻醉观察. 中国地方病防治杂志 2014; 29: 192-193
12 蔡国斌, 杨晓铭, 彭嵘, 彭俊. 腰硬联合麻醉和全身麻醉在老年患者股骨颈骨折手术中的应用分析. 中国医药指南 2013; 11: 519-520
13 朱红, 李文兵, 蔡云亮, 朱东阳, 黄静, 毕莹. 不同麻醉方式对老年人下肢骨科手术后认知功能的影响. 吉林医学 2015; 36: 2048-2049
14 Shirakata Y, Takeuchi N, Yoshimoto T, Taniyama K, Noguchi K. Effects of enamel matrix derivative and basic fibroblast growth factor with μ-tricalcium phosphate on periodontal regeneration in one-wall intrabony defects: an experimental study in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013; 33: 641-649 [PMID: 23998160 DOI: 10.11607/prd.0989]
15 曾少林. 罗哌卡因局部麻醉用于腹腔镜胆囊切除术后的镇痛效果观察. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 1470-1472

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i29.4129

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): 4129-4132
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例

王绘娟, 张连峰

王绘娟, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王绘娟, 主要从事消化系统疑难杂症及肝胆、胰腺疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 王绘娟整理并书写病例; 张连峰审校.

通讯作者: 张连峰, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
yfylfzhang@163.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2016-08-17
修回日期: 2016-08-27
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-18

Abdominal distention and poor appetite as presenting symptoms of systemic amyloidosis

Hui-Juan Wang, Lian-Feng Zhang

Hui-Juan Wang, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Lian-Feng Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yfylfzhang@163.com

Received: 2016-08-17
Revised: 2016-08-27
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-18

Abstract

Amyloidosis is a rare diasease in China. Because of complicated manifestations and elusive early clinical symptoms, the early diagnosis of amyloidosis is difficult and its misdiagnosis rate is high. Clinicians should raise their awareness of amyloidosis and have a good knowledge of the clinical features of amyloidosis to improve its diagnosis. Biopsy of the lesion and Congo red staining are reliable for the diagnosis of amyloidosis.

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

Key Words: Abdominal distention; Poor appetite; Congo red staining; Amyloidosis

Wang HJ, Zhang LF. Abdominal distention and poor appetite as presenting symptoms of systemic amyloidosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(29): 4129-4132 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4129

摘要

淀粉样变性病(amyloidosis)是一种少见的临床疾病. 由于其病情复杂多样, 早期症状隐匿, 误诊率较高. 作为临床医生, 我们应当重视并加强对该病的认识, 以提高淀粉样变性病的诊断率. 病变部位的活检及刚果红染色对该病的诊断提供很好的帮助.

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

关键词: 腹胀; 纳差; 刚果红染色; 淀粉样变性

核心提要: 腹胀、纳差、腹水为消化科常见病症, 但其病因多种多样, 常见于肝硬化、肿瘤、

背景资料
淀粉样变性病是一种以淀粉样变物质沉积在皮肤、心脏、肾脏、肝脏、呼吸道等脏器的细胞间所引起的疾病. 临床表现主要取决于淀粉样物质沉积的部位、种类和速度. 淀粉样物质可同时浸润全身多个脏器, 每一脏器浸润的程度不同, 临床表现多种多样. 淀粉样变性病为罕见病, 病情复杂多样, 病死率高, 预后较差, 早期症状隐匿, 误诊率高. 提高疾病诊断率是每个医生应尽的责任, 早期诊断、早期治疗才能改善患者预后.

同行评议者
阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

研发前沿
腹胀、纳差伴多浆膜腔积液常见于肝硬化、肿瘤转移、结核等, 其他罕见病引起的腹胀、纳差消化科医生需重视.

结核等, 本文报告了以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例, 该病例诊断需多学科结合, 实属罕见疑难, 易误诊, 值得消化科医生重视.

王绘娟, 张连峰. 以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4129-4132 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4129.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4129

0 引言

淀粉样变性病(amyloidosis)是一种以淀粉样变物质沉积在皮肤、心脏、肾脏、肝脏、呼吸道等脏器的细胞间所引起的疾病. 临床表现主要取决于淀粉样物质沉积的部位、种类和速度. 该病常有多个系统损害, 多累及皮肤、心脏、肾、肝、神经、胃肠道等. 淀粉样物质可同时浸润全身多个脏器, 也可局限地浸润某一脏器, 每一脏器浸润的程度不同, 临床表现亦多种多样, 故误诊率较高[1]. 淀粉样变性病早期症状不明显, 且病变无特异性, 以腹胀、纳差为首发症状者更易误诊或漏诊, 故分享郑州大学第一附属医院消化内科收治的以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例, 以引起各位同行重视, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 51岁, 以“腹胀、纳差4 mo余”为主诉收入郑州大学第一附属医院消化内科. 患者4 mo余前无明显诱因出现全腹胀满不适, 于进食后明显, 排气排便后缓解, 伴纳差、乏力、嗳气, 腹泻, 大便3-4次/d, 不成形, 伴双下肢轻度对称性水肿, 无恶心、呕吐、腹痛、黑便、发热、咳嗽等其他不适, 体质量下降约10 kg. 外院CT平扫: (1)胸腹壁水肿; (2)右中肺、双下肺炎症; (3)心包及双侧胸腔积液; (4)双肾周脂肪间隙及筋膜多发钙化; (5)腹水. 给予营养支持及利尿等对症治疗, 患者症状无明显改善. 既往史、个人史、家族史等无特殊情况. 入院查体: 双上眼睑及眶周可见红色点片状出血斑(图1), 舌体偏大, 右侧舌体见紫色血疱及齿痕(图2). 腹膨隆, 无腹壁静脉曲张, 无胃肠型, 腹部触诊有柔韧感, 无压痛、反跳痛, 未触及明显包块, 肝脾肋缘下未触及, 移动性浊音阳性, 肠鸣音正常. 实验室检查: WBC: 5.0×10^9/L, RBC: 3.71×10^{12}/L, HGB: 100 g/L, PLT: 243×10^9/L. 尿常规示蛋白(+); 大便常规示隐血阳性; 肝功能: 转氨酶、胆红素正常, 白蛋白28.5 g/L. 肿瘤标志物: CA125: 371.10 μ/mL, CA19-9、CEA、AFP、CYFRA21-1均阴性. C反应蛋白40.42 mg/L, 血沉12 mm/h. PPD试验、T-SPOT、类风湿因子、ENA多肽谱、ANCA均为阴性. 电解质、肾功能、血脂、血糖、血凝试验、传染病4项、乙型肝炎5项等无异常. 心电图: QRS波肢体导联低电压, T波改变. 心脏彩超: 左房增大、左室壁增厚, 二尖瓣、三尖瓣轻度关闭不全, 肺动脉高压(轻度), 左室舒张功能下降, 心包积液. 腹部彩超: 左肾囊肿, 腹腔积液(少量), 腹腔内异常回声. 平卧位腹腔探查: 下腹腔肠间隙可见不规则液性暗区, 较宽处约17 mm, 量少不宜定位, 腹腔内肠管周围可及高回声包绕, 高回声内可及血管穿行, 肠蠕动尚可. 胃镜: 反流性食管炎、慢性浅表性胃炎、胃潴留(胃底及胃体腔内大量食物残留, 部分黏膜无法直视, 十二指肠球部、降段黏膜正常). 肠镜: 降结肠见一约0.5 cm×0.5 cm息肉, 内镜下切除; 病理: (距肛门50 cm)黏膜慢性炎伴息肉样增生. 胸全腹部平扫加增强CT: (1)腹盆腔大量积液, 胸腹壁皮下水肿; (2)双侧肾周脂肪间隙病变, 请结合临床; (3)双肾多发微囊肿; (4)双肺炎症; (5)心包积液, 双侧胸膜腔少量积液. 行彩超引导下腹腔置管引流, 但穿刺时显示患者腹水黏稠, 呈胶冻样, 难以抽出, 遂行彩超引导下肠间隙内异常回声病变网膜穿刺活检, 病理示: (肠间隙内病变网膜?)纤维脂肪组织慢性炎伴间皮增生, 间皮源性肿瘤不除外, 请结合临床. 后行腹腔镜探查, 手术记录显示: 腹腔内可见少量淡黄色腹水, 视野所见大网膜、肠管水肿明显, 探查胃、肝脏、胆囊、小肠均未见明显占位性病变, 腹壁可见白色结节, 质硬, 分别自大网膜、腹壁结节处取部分组织送检. 病理示: (大网膜)镜下见脂肪、纤维组织伴淀粉样变. 图3为病变组织经HE染色后所见特殊染色: 刚果红(+). 最终诊断: 系统性淀粉样变性病.

2 讨论

淀粉样变性病为罕见病, 发病率约0.8/10万, 60-70岁为发病年龄高峰期[2]. 临床表现复杂多样, 无特异性临床症状及体征, 起病隐匿, 其症

相关报道
淀粉样变性病为罕见病, 发病率约0.8/10万. 以皮肤紫癜及肾损害、心脏损害为首发症状的淀粉样变性病常有报道, 但累及腹膜、以腹胀、纳差为显著症状者则较少.



图 1　双眼眶周点片状出血斑.



图 2　巨舌, 可见舌体血疱及齿痕.

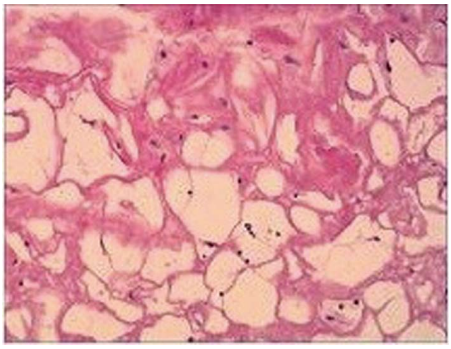


图 3　病变组织经HE染色后所见(大网膜HE染色 × 40). 箭头为镜下所见淀粉样变.

状主要取决于淀粉样物质沉积的部位、种类和速度. 系统性淀粉样变性患者, 全身症状往往有乏力、消瘦等, 累及消化系统时, 可致腹胀、腹泻、舌大、肝大、胃肠排空延迟等; 累及皮肤, 可致病变皮肤出现紫癜、色素沉着、结节等; 累及心脏, 可致心脏扩大、心室壁增厚、心脏舒张功能障碍等, 心电图可见肢体导联低电压、心律失常、ST-T改变等; 累及肾脏, 可有蛋白尿、下肢水肿、低蛋白血症等; 累及肺脏, 可表现为呼吸困难、胸膜腔积液和肺动脉高压.

本例患者给人初步印象: 腹胀、纳差、多浆膜腔积液原因待查, 临床常见于以下几个方面: (1)肝硬化失代偿期; (2)肾脏相关病变; (3)心功能不全、心衰; (4)结核性胸腹膜炎; (4)自身免疫病; (5)腹膜转移癌; (6)其他罕见病等. 本例患者一般状况可活动自如, 无胸闷、心悸、喘息、端坐呼吸等表现, 心电图及心脏超声轻度异常, 单纯心源性因素可能性不大; 传染病阴性, 转氨酶、胆红素不高, 血常规未见白细胞及血小板数量减少, 彩超未提示肝脏形态改变及脾大, 胃镜未见食管胃底静脉曲张, 可基本排除肝源性因素; 尿蛋白虽为阳性, 但肾功能正常, 且肾脏病变所致腹腔积液颜色及性质一般比较清亮, 该患者腹水黏稠, 难以抽出, 不支持肾源性因素; 结核相关检查未见异常, 且患者无发热、盗汗、咳嗽等症状, 腹水性质亦不支持结核诊断; 自身免疫相关指标全阴性, 患者无关节疼痛、眼干、口干、光过敏等症状, 排除自身免疫因素; 胃肠镜及CT未见占位性病变, 排除消化道肿瘤所致腹腔转移. 进一步缩小诊断范围: 网膜活检提示间皮细胞增生-弥漫性腹膜间皮瘤? 腹水黏稠、胶冻样腹水-假性黏液瘤? 心脏、肾脏、胃肠道、皮肤等多系统损害-淀粉样变性病? 腹腔镜下取病变组织送病检, 刚果红染色阳性, 再结合患者腹胀、纳差、腹泻、眶周紫癜、巨舌、心电图及心脏彩超异常、尿蛋白阳性、双下肢水肿、多浆膜腔积液, 证实系统性淀粉样变性病.

淀粉样变性病可累及多个器官, 病死率高, 预后较差. 该病预后主要取决于受累器官及受累程度, 以肾脏病变为主的患者预后相对较好, 以肝脏病变为主的患者预后较差, 对于胆红素水平高于2倍正常值高限者预后更差[3], 因此早期诊断意义重大. 以皮肤紫癜及肾损害、心脏损害为首发症状的淀粉样变性病常有报道, 但累及腹膜、以腹胀、纳差为显著症状者则较少[4]. 对消化科医生而言, 腹胀、纳差患者, 同时有腹水表现, 如果思路较局限且无一定临床经验, 很难想到淀粉样变性病, 最初我们也是把主要精力集中在腹水原因的诊治上, 而忽略了患者眶周紫癜及巨舌的表现, 联想到此病时才得以合理解释多系统的病变. 通过此例, 我们汲取以下经验教训: (1)对于疑难病例, 任何

创新盘点

腹胀、纳差、多浆膜腔积液常见病因有肝硬化失代偿期、肾脏相关病变、心功能不全、心衰、结核性胸腹膜炎、自身免疫病、腹膜转移癌等, 以淀粉样变性为病因的实属罕见.

应用要点

腹胀、纳差、腹水伴多脏器功能受损患者, 病情复杂且诊断不明确时, 需开阔思路, 重新认识, 注意考虑罕见病并逐步证实.

同行评价

淀粉样变性病为罕见病, 病情复杂多样, 早期症状隐匿, 误诊率较高. 本文报道以腹胀、纳差为首发症状的淀粉样变性病1例, 对于提高临床医生对该病的认识具有一定的意义.

小的细节均不可放过, 需仔细追问病史及查体; (2)当出现多个系统病变时, 需开阔思路、认真分析各项检查结果, 逐一排除, 尽量从“一元论”角度寻求病因; (3)诊断过程如有疑问, 合理应用腹腔镜, 取病变组织行病理检查, 及时诊断.

3 参考文献

1 李航, 李学旺. 33例原发性淀粉样变性病临床分析. 中华内科杂志 2003; 42: 54-55

2 Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, Dungu J, Banypersad SM, Wechalekar AD, Whelan CJ, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525-532 [PMID: 23480608 DOI: 10.1111/bjh.12286]

3 Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Pratt G. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 186-206 [PMID: 25303672 DOI: 10.1111/bjh.13155]

4 Karoui S, Haddad W, Serghini M, Ghorbel IB, Chebbi F, Azzouz H, Haouet S, Houmen H, Safta ZB, Boubaker J, Filali A. Peritoneal amyloidosis: unusual localization of gastrointestinal amyloidosis. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4: 198-201 [PMID: 26189519 DOI: 10.1007/s12328-011-0222-0]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月18日; 24(29): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白雪 副主任医师
解放军北京军区总医院普通外科, 全军普通外科中心

陈其奎 教授
中山大学附属第二医院

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科、全军肛肠专病中心

丁向春 主任医师
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

范学工 教授
中南大学湘雅医院感染病科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

菅向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

伦永志 副教授
大连大学医学院

麻勇 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第一医院

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外二科)

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

孙同文 教授
郑州大学第一附属医院综合ICU

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭周进 教授
湖南中医药大学

田艳涛 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院胰胃外科

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

王学美 研究员
北京大学第一医院

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

邢卉春 教授
首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张琳琳 副教授
哈尔滨医科大学大庆分校

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

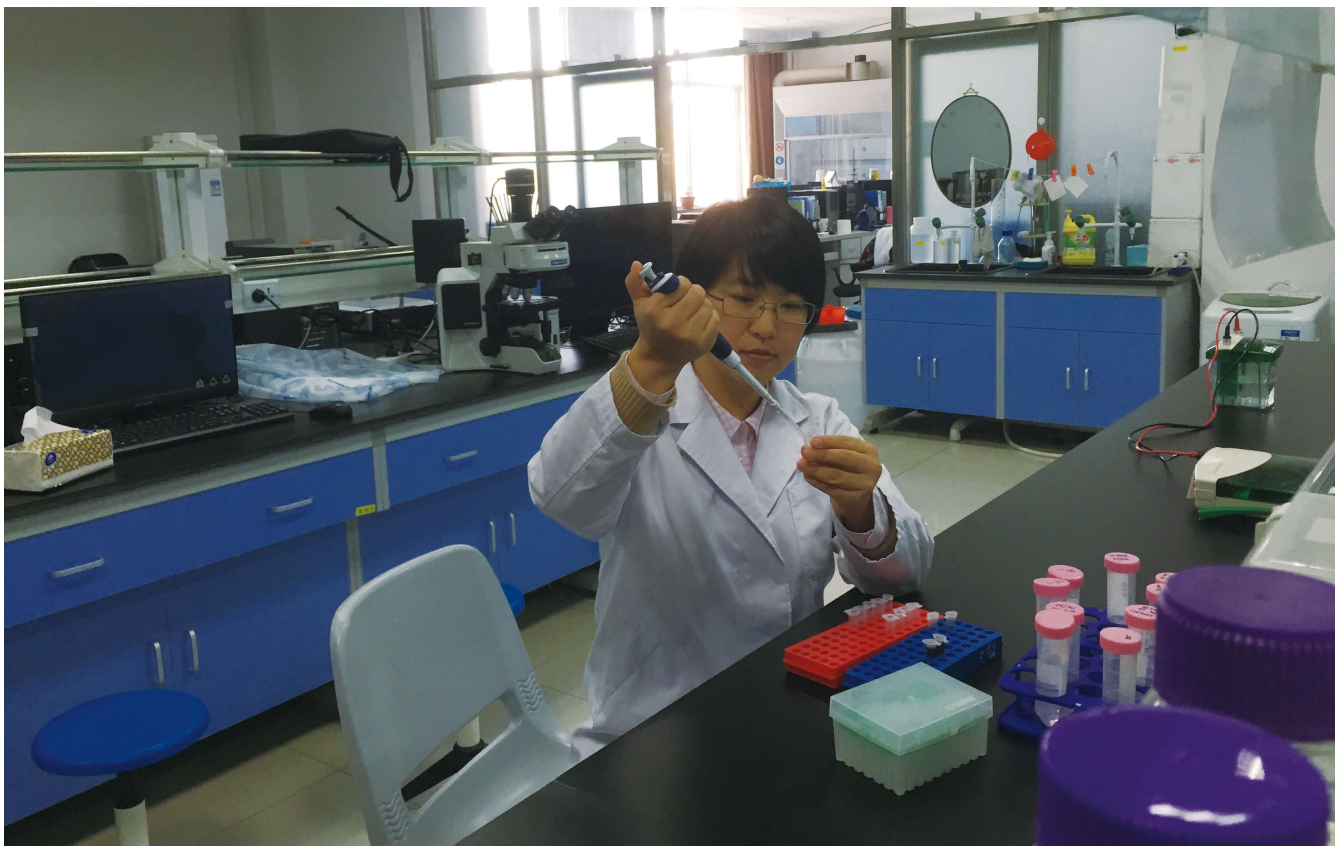
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 10 月 28 日　第 24 卷　第 30 期　(Volume 24 Number 30)



30/2016

ISSN 1009-3079
30>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一六年十月二十八日
第二十四卷
第三十期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年10月28日 第24卷 第30期 (总第542期)

述评

4133 腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用

王昊, 石磊, 陈平

4144 中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展

吴艳玲, 廉丽花, 南极星

4151 Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义

孔剑, 向晓星

4156 IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋敏

4162 慢性便秘和慢病管理

卜佳, 许翠萍

基础研究

4169 绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳

4177 PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞

4185 重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为

钱燕, 陈丹蕾, 任海凤, 王仕清, 于丹丹, 汪思应

文献综述

4193 肝再生研究的相关进展和现状

马铎, 喻智勇

研究快报

4200 枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长

王喜莹, 陈香宇

临床经验

4205 急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点

牛蕾, 葛春林

4211 先天性十二指肠闭锁的影响因素

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁

4216 腹水-血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华

4223 联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响

徐灵通, 霍鑫龙

病例报告

4227 十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道)

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰

附　　录　　I-V　《世界华人消化杂志》投稿须知

I　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　I-II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4143 《世界华人消化杂志》修回稿须知
4150 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4168 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4184 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4199 《世界华人消化杂志》正文要求
4204 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4215 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4222 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委，吴艳玲，副教授，博士生导师，133002，吉林省延吉市公园路977号，延边大学药学院．主要从事药学专业教育与研究，致力于中药、朝药抗肝纤维化分子机制及创新药物的研究与开发，近年在对长白山道地药材的研究已发表SCI论文22篇．2011年获第十五届中国药理学会优秀青年药理学工作者奖．2012年荣获吉林省科学技术奖二等奖、吉林省自然科学学术成果奖一等奖．2013年获第三批吉林省高校新世纪科学技术优秀人才称号、吉林省自然科学学术成果奖二等奖，并被聘为国家执业药师工作专家．2013年获吉林省自然科学学术成果奖三等奖(排名第一)．现主持国家自然科学基金项目2项，省部级项目5项，其中重点项目1项．

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-10-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 30 October 28, 2016

EDITORIAL

4133 Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors

Wang H, Shi L, Chen P

4144 Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved

Wu YL, Lian LH, Nan JX

4151 Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma

Kong J, Xiang XX

4156 Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis

Li ZF, Fan HJ, Sun LJ, Song M

4162 Chronic constipation and chronic disease management

Bu J, Xu CP

BASIC RESEARCH

4169 Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats

Lei FF, Li YJ, Li RG, Li G, Li JK, Li F, Tan HB

4177 Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells

Zhang ZY, Zhu HH, Jia P, Chen CY, Yu F

4185 Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition

Qian Y, Chen DL, Ren HF, Wang SQ, Yu DD, Wang SY

REVIEW

4193 Current status of research on liver regeneration

Ma D, Yu ZY

RAPID COMMUNICATION

4200 Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Wang XY, Chen XY

CLINICAL PRACTICE

4205 Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features

Niu L, Ge CL

4211 Risk factors for congenital duodenal atresia

Ni ZF, Wang XL, Qu ZF

4216 Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites

Yu T, Shu X, Chen YX, Li GH, Zhu Y, Zhou XJ, Lv NH

4223 Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life

Xu LT, Huo XL

CASE REPORT

4227 Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review

Wang MJ, Chen LN, Yang XF

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yan-Ling Wu, Associate Professor, College of Pharmacy, Yanbian University, 977 Gongyuan Road, Yanji 133002, Jilin Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4133

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4133-4143
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用

王 昊, 石 磊, 陈 平

王昊, 石磊, 陈平, 苏北人民医院胃肠外科 江苏省扬州市 225001

陈平, 教授, 主任医师, 主要从事消化系肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 本文由陈平构思立题; 王昊撰写; 石磊进行文献资料收集.

通讯作者: 陈平, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院胃肠外科. chen86ky@126.com
电话: 0514-87373281

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-28

Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors

Hao Wang, Lei Shi, Ping Chen

Hao Wang, Lei Shi, Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. chen86ky@126.com

Received: 2016-04-01
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-28

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) constitute the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, among which 60%-70% are located in the stomach. All GISTs have malignant potential, varying from small lesions to aggressive sarcomas. Surgical resection with negative margins remains the best treatment for GISTs. Lymphadenectomy is not necessary because GISTs rarely metastasize to lymph nodes. Because of these biological behavior characteristics, the advantages of minimally invasive surgeries such as laparoscopic surgery and endoscopic surgery can be fully reflected in the surgical management of GISTs. The advent of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery has broadened the scope and enhanced the safety of minimally invasive surgical treatment of GISTs. In this paper we will discuss the application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in the treatment of GISTs.

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

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Laparoscopy; Endoscopy

Wang H, Shi L, Chen P. Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4133-4143 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4133.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4133

摘要

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)还以5-10 cm甚至是>10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和超声内镜的推广, 小GIST、微小GIST检出率的大幅提高. 另一方面, GIST大多来源于胃(60%-70%), 且极少发生淋巴结转移, 无需常规行淋巴结清扫, 这些生物学特点为微创外科在GIST的手术治疗提供了广阔的探索空间.

背景资料
大约在5年前, 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)还以5-10 cm甚至是>10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和超声内镜的推广, 小GIST、微小GIST检出率的大幅提高. 另一方面, GIST大多来源于胃(60%-70%), 且极少发生淋巴结转移, 无需常规行淋巴结清扫, 这些生物学特点为微创外科在GIST的手术治疗提供了广阔的探索空间.

同行评议者
邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

研发前沿
对于小GIST的生物学行为, 目前存在两种观点: (1)所有GIST均具有潜在恶性潜能, 一经发现应尽早手术治疗; (2)小GIST存在良、恶性之分, 对于无恶性表现者可定期随访.

GIST)是消化系最常见的间叶性肿瘤, 其中60%-70%来源于胃. 所有的GIST都具有恶性生物学行为潜能, 可表现为微小病灶到进展性肉瘤. GIST极少发生淋巴结转移, 术中无需常规行淋巴结清扫. 正因为这些生物学特性, 使得腹腔镜、内镜等微创手术的优势在GIST的手术治疗上得以充分体现. 腹腔镜内镜联合技术的出现拓宽了微创手术治疗GIST的适用范围、提高了手术安全性. 本文将介绍目前腹腔镜、内镜以及双镜联合技术在GIST治疗中的应用.

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

关键词: 胃肠间质瘤; 腹腔镜; 内镜

核心提要: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化系最常见的间叶性肿瘤, 其中60%-70%来源于胃. 近年来, 小GIST(直径<2 cm)和微小GIST(直径≤1 cm)的检出率显著提高. 内镜、腹腔镜技术提供了消化管腔内、外不同视野与手术入路, 合理地选择手术方式, 灵活地联合运用双镜技术; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险、减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

王昊, 石磊, 陈平. 腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4133-4143 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4133.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4133

0 引言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶性肿瘤, 生物学行为多样, 可表现为微小病灶, 也可表现为进展性肉瘤[1]. 手术完整切除是目前可能根治GIST的唯一办法. 酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼的出现改变了GIST单一的治疗模式, 开启了GIST分子靶向治疗时代. 然而日益凸显的耐药问题给GIST治疗带来了新的挑战. 大约在5年前, 我们遇到的GIST还以5-10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的推广, 小和微小GIST的检出率大幅提高. GIST大多来源于胃, 且极少发生淋巴结转移, 无需常规行淋巴结清扫, 这些生物学特点为微创外科在GIST的手术治疗提供了广阔的探索空间.

1 腹腔镜手术

已有回顾性研究[2-6]证实了腹腔镜切除GIST的安全性、可行性及良好的中短期效果. 但这些研究主要集中在胃GIST的腹腔镜手术治疗, 其他部位的GIST较少述及. 最近, 一项纳入19项研究结果、共计1060例胃GIST患者的Meta分析[7]比较了开放手术与腹腔镜手术的安全性及疗效, 其结果显示, 在手术时间相似的情况下[加权均数差(weighted mean difference, WMD): 7.20 min, 95%CI: 25.65-11.25, P = 0.44], 腹腔镜手术具有术中出血少(WMD: 54.21 mL, 95%CI: 82.65-25.77, P<0.01)、术后排气早(WMD: 1.34 d, 95%CI: 1.62-1.06, P<0.01)、经口进食早(WMD: 1.80 d, 95%CI: 2.18-1.42, P<0.01)、住院时间短(WMD: 3.68 d, 95%CI: 4.52-2.85, P<0.01)、总体并发症少(相对危险度: 0.51, 95%CI: 0.32-0.80, P<0.01)的优点, 且长期随访结果表明, 两组患者预后无差异.

GIST瘤体质脆、易破裂, 生长迅速者常伴有肿瘤内部出血、坏死、囊性变, 更易破溃. GIST一旦破裂即属高危风险, 术后需行格列卫辅助治疗. 由于腹腔镜操作缺乏精细触觉反馈, 容易引起医源性肿瘤破裂、播散, 国内外指南均未做常规推荐. 2004年, 欧洲肿瘤协会(European Society of Medical Oncology, ESMO)指南建议腹腔镜手术仅用于肿瘤直径<2 cm的GIST[8]. 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出直径<2 cm的GIST可考虑行腹腔镜手术[9], 之后该手术指征被放宽至5 cm[10]. 2014年NCCN指南指出对于特定部位(胃大弯、前壁、空肠以及回肠)的GIST可考虑行腹腔镜手术, 对肿瘤大小未做强调. 中国GIST诊断治疗专家共识(2011年版)指出, 肿瘤直径≤5 cm者, 可考虑行腹腔镜切除[11]. 中国GIST诊断治疗共识(2013年版)则强调腹腔镜手术一般用于胃GIST治疗, 不主张应用于其他部位GIST的治疗, 在有经验的医疗中心, 可以根据肿瘤部位和大小考虑进行腹腔镜切除[12].

我们认为, GIST腹腔镜手术的适用应在

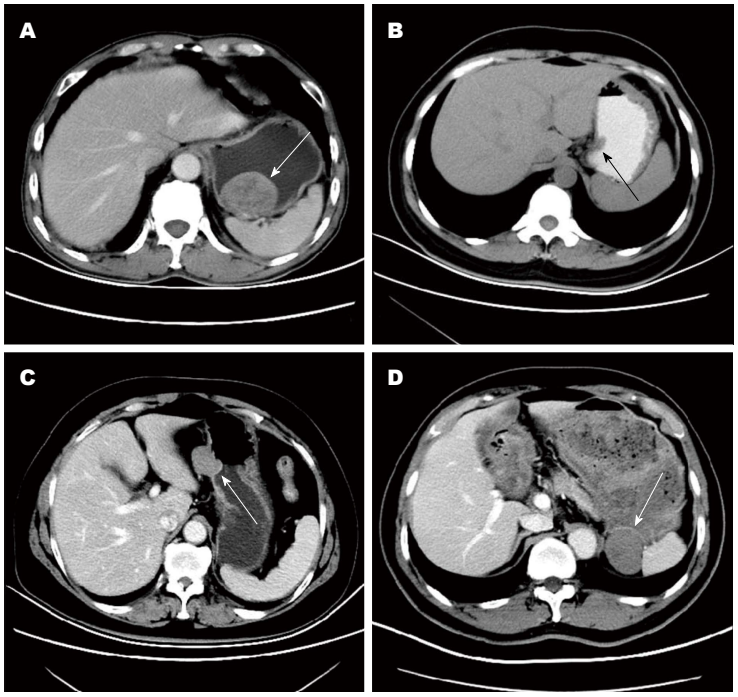


图 1　CT显示胃间质瘤不同生长方式. A: 胃体后壁腔内生长型GIST; B: 胃底腔内生长型GIST; C: 胃体小弯侧混合生长型GIST; D: 胃体后壁腔外生长型GIST. GIST: 胃肠间质瘤.

创新盘点

本文系统阐述了腹腔镜、内镜以及双镜联合技术在GIST, 特别是小和微小GIST中的应用.

术前综合评估GIST肿瘤大小、发生部位、生长方式及破裂风险: (1)肿瘤大小: 尽管国内外指南已不再强调将肿瘤大小作为腹腔镜手术适应证的限定条件, 但>10 cm的GIST患者腹部操作空间小, 且常伴有肿瘤内部出血、坏死、囊性变, 术中易出血破裂, 增加医源性播散风险, 因此腹腔镜手术应谨慎用于肿瘤直径<10 cm的胃GIST患者[6]; (2)发生部位: 目前关于应用腹腔镜治疗GIST的报道多数为胃GIST, 小肠GIST的报道较少[5,13]. 首先, 同等大小的小肠GIST危险度明显高于胃GIST[14], 更易破溃; 其次, 虽然在腹腔镜下可完成肠管切除吻合, 但仍需一定切口取出肿瘤, 而开放下直接将肿瘤拖出行切除吻合更为便捷安全; 再次, 与胃GIST不同的是, 小肠GIST不易早期发现, 待出现占位效应或出血症状时, 肿瘤往往较大, 医源性肿瘤破裂风险明显高于胃GIST; 因此胃体前后壁、大弯侧的GIST最适合行腹腔镜切除; (3)生长方式: 按生长方式的不同, GIST可分为: 腔内生长型(内生型)、腔外生长型(外生型)和混合生长型(混合型)(图1). 对于内生型GIST, 腹腔镜难以定位, 不宜行腹腔镜手术, 或需内镜辅助方能完成手术; (4)破裂风险: 肿瘤富血供、瘤体内出血、坏死、囊性变等是GIST破裂的高危因素, 术前应结合影像学(CT、MRI、EUS)资料充分评估肿瘤破裂风险.

目前, 腹腔镜胃GIST切除手术方式有: 腹腔镜胃楔形切除术(laparoscopic wedge resection, LWR)、腹腔镜胃腔内手术(laparoscopic intragastric surgery, LIGS)和腹腔镜经胃壁胃腔内手术(laparoscopic trans-gastric surgery, LTGS)[15].

LWR是在腹腔镜直视下探查并定位肿瘤, 游离出肿瘤周围足够的胃壁, 提起肿瘤基底部以腹腔镜直线切割闭合器在距肿瘤边缘1-2 cm处楔形切除肿瘤. 该方法主要适用于胃前壁、胃大弯侧的外生型GIST. 对于胃后壁的GIST, 打开胃脾韧带、胃膈韧带、胃结肠韧带, 沿胃长轴掀起胃壁, 也能行相应切除, 对于难以行闭合器闭合者, 可以倒刺线缝合(图2). 对于混合型GIST, 可在预闭合线两端胃壁各悬吊1针, 使胃壁形成山脊样隆起, 超声刀打开一侧胃壁全层, 将瘤体外翻至胃腔外, 再以切割闭合器闭合胃壁缺损; 也可在距肿瘤基底部1-2 cm处环形切开胃壁浆肌层(不切开黏膜层), 提起肿瘤使混合型GIST转变为“外生型GIST”, 再以切割闭合器切割黏膜层, 以缝线缝合胃壁浆肌层. 对于内生型GIST, 单纯应用腹腔镜难

应用要点
充分了解GIST的生物学特性, 合理地选择手术方式; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险, 减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

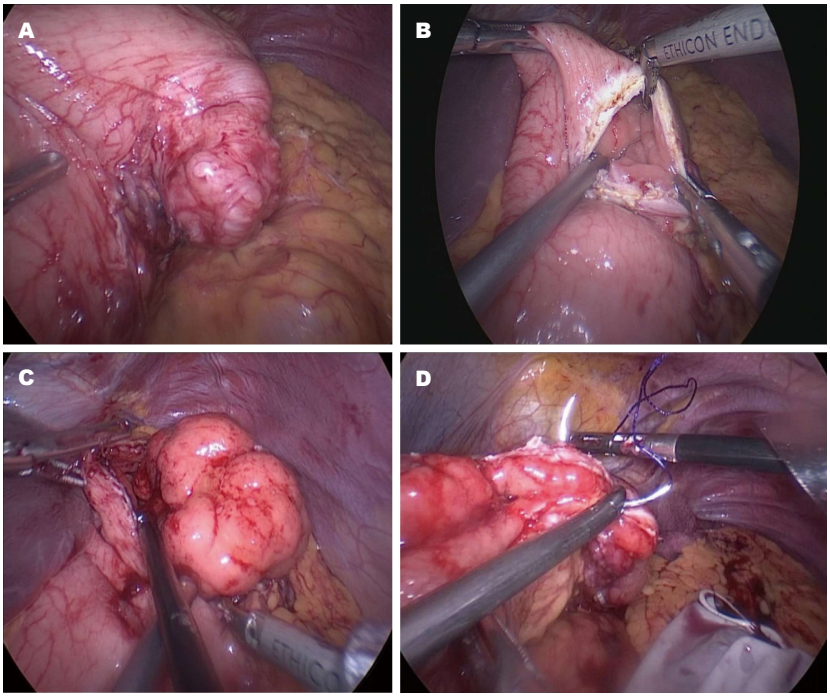


图 2　腹腔镜下胃GIST切除术. A: 打开胃脾韧带, 掀起胃后壁见GIST; B: 超声刀全层切开胃壁; C: 局部切除GIST; D: 腹腔镜下以倒刺线缝合胃壁缺损. GIST: 胃肠间质瘤.

以定位. 对于胃小弯侧、近贲门或幽门处的GIST, 楔形切除有导致术后狭窄可能.

LIGS则是将腹腔镜光源和器械置入胃腔, 在胃腔内建立气腔, 在腹腔镜直视下切除肿瘤[16], 可用于胃后壁、近贲门或幽门的内生型GIST的切除.

LTGS的手术入路介于LWR和LIGS之间, 在建立气腹并置入腹腔镜器械后, 打开胃前壁进入胃腔, 适用于胃底近贲门处的内生型GIST的切除. LIGS和LTGS因技术原因的限制, 目前应用较少.

腹腔镜GIST切除手术过程中应注意: (1)动作轻柔, 避免直接夹持肿瘤; (2)使用取物袋, 避免肿瘤播散、种植; (3)确保完整切除, 取出标本后应检查手术切缘.

2 内镜手术

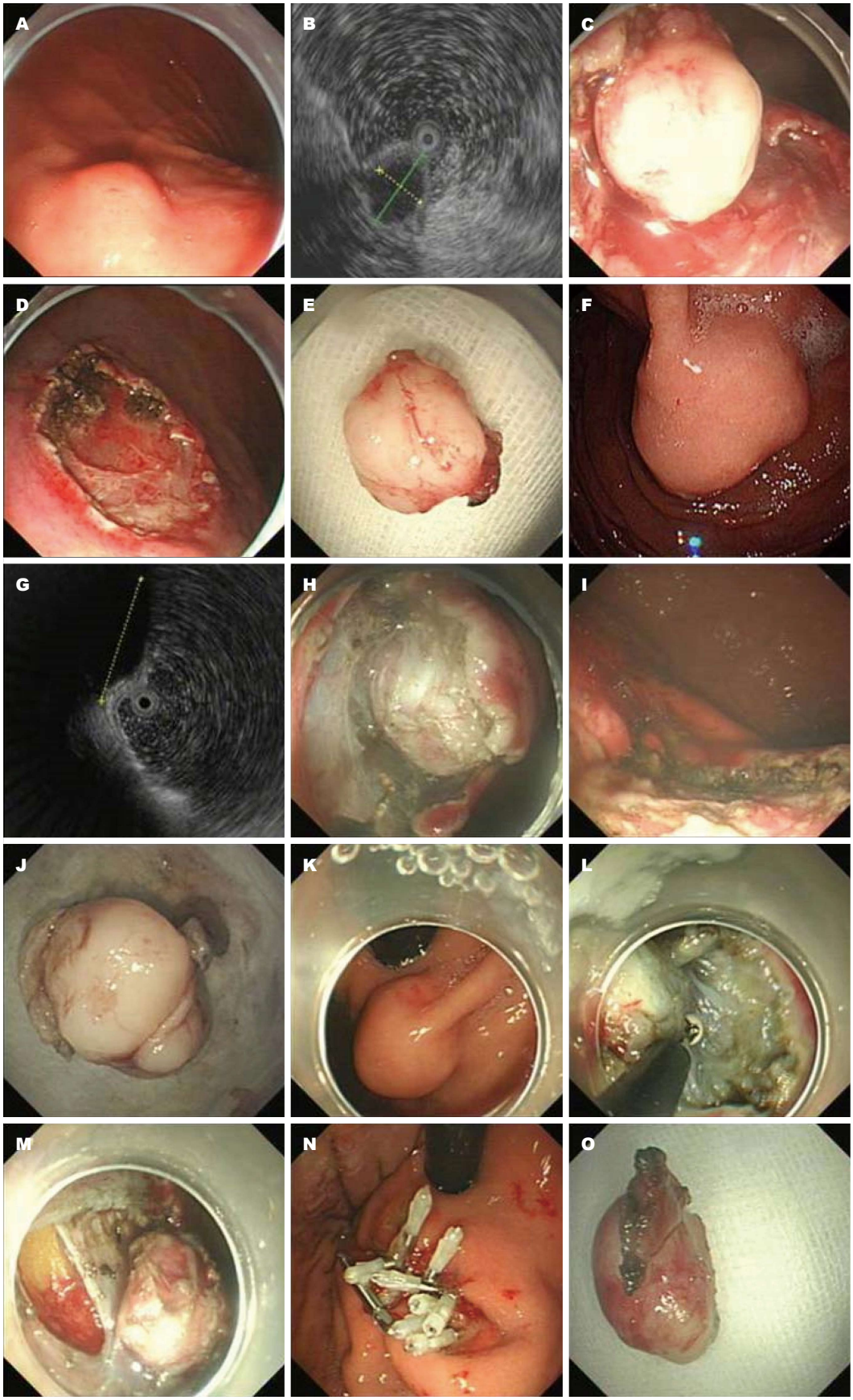
GIST起源于固有肌层, 瘤体与周围肌层组织界限不清, 内镜下治疗难以达到根治性切除之目的. ESMO和NCCN指南缺乏内镜治疗的相关表述. 我国2011、2013版共识虽有所述及, 但不作常规推荐. 近年来, 内镜治疗技术不断发展, 出现了内镜黏膜下剥除术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)和内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)等技术, 包括我中心在内的国内多家单位进行了内镜治疗GIST的有益尝试与探索, 取得了良好的中、短期疗效.

ESD首先对肿瘤表面黏膜进行标记, 黏膜下注射抬高病变, 再以钩刀、针形刀、海博刀等切开病灶基底周围黏膜, 于肿瘤下方对黏膜层进行剥除、完整切除病灶(图3). ESD不能满足完整切除GIST的要求.

ESE采用ESD技术预切开病变周围黏膜, 在瘤体基底部逐步剥离黏膜下层及部分固有肌层, 完整切除病灶[17](图3).

EFR采用ESD技术沿肿瘤周围分离至浆膜层, 直视下应用电切刀或圈套器完整切除瘤体及部分浆膜, 应用金属夹封闭胃壁缺损[18](图3).

STER是在距肿瘤头侧5 cm处食管黏膜切开, 黏膜下注射, 纵行切开黏膜1.5-2.0 cm, 分离切口处黏膜下组织, 借助头端透明帽沿切口进入黏膜下, 在黏膜层和肌层之间形成纵形隧道, 逐步分离直至跨过肿瘤尾侧1-2 cm, 完整切除肿瘤, 创面止血, 退出隧道, 金属夹关闭黏膜切口[19](图3). STER的优点在于保持了黏膜的完整性, 降低了术后消化道瘘、创面感染等可能



同行评价

本文内容有一定的实用性和重要意义, 文稿的科学性和可读性较好, 反映了我国的胃肠病学临床的先进水平.

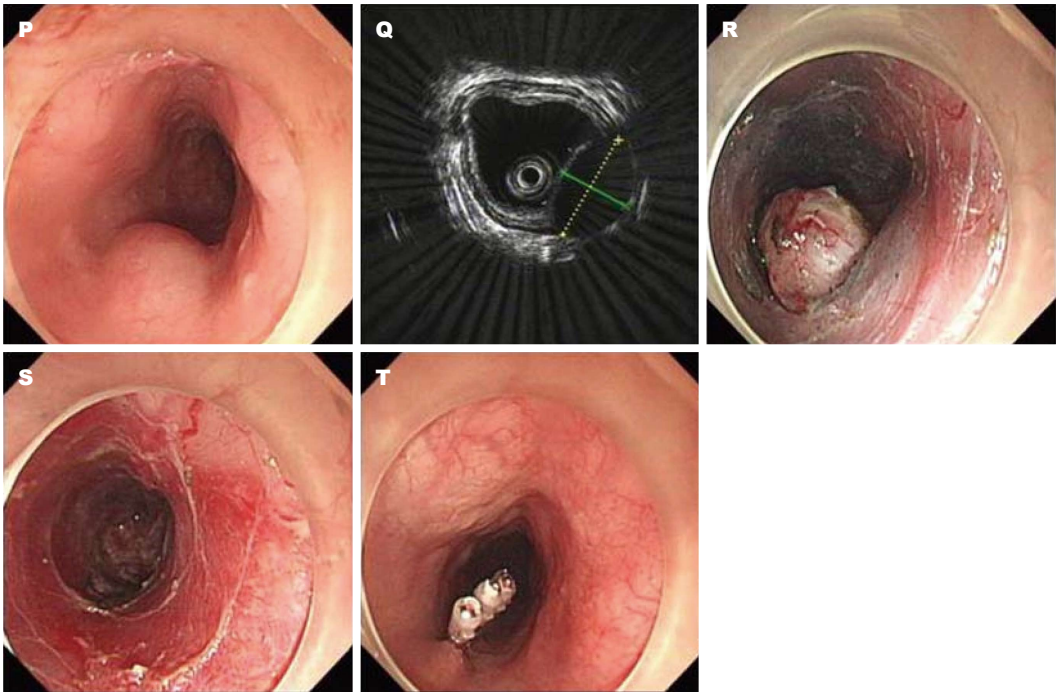


图 3　GIST的内镜手术治疗. A−E: ESD; F−J: ESE; K−O: EFR; P−T: STER. A:胃镜显示胃体黏膜下隆起性病变; B: 超声内镜显示病变起源于固有肌层; C: 剥离瘤体; D: 剥离后创面; E: 剥离后标本; F: 胃镜显示胃体嵴交界黏膜下隆起性病变; G: 超声内镜显示肿瘤起源于固有肌层; H: 挖除瘤体; I: 挖除后创面; J: 离体标本; K: 胃镜显示贲门入口下方黏膜下隆起性病变; L: 沿瘤体边缘全层切开胃壁; M: 全层切开后可见胃壁外网膜组织; N: 肽夹封闭胃壁缺损; O: 离体标本; P: 内镜显示食管下段黏膜下隆起性病变; Q: 超声内镜显示固有肌层低回声团块; R: 切开食管黏膜, 借助透明帽沿切口进入黏膜下, 在黏膜层和肌层之间形成纵形隧道; S: 完整切除肿瘤, 创面止血, 退出隧道; T: 金属夹关闭黏膜切口. ESD: 内镜黏膜下层剥离术; ESE: 内镜黏膜下挖除术; EFR: 内镜全层切除术; STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; GIST: 胃肠间质瘤.

性, 其主要并发症是气胸、纵隔气肿、皮下气肿、肺部少量炎症反应等[20].

以往, 穿孔被视为内镜手术的严重并发症, 但EFR技术打破了这一观念. 通过主动制造穿孔, EFR技术在内镜下全层切除胃壁, 满足了GIST根治性切除的要求. EFR的难点在于消化道壁缺损的修补和医源性腹膜炎的预防. 这对术者的内镜操作技术、患者的术前准备和术后治疗提出了更高的要求. 出血也是内镜手术的主要并发症之一. 术中即使极少量的出血都可能影响操作, 盲目的止血易导致穿孔, 止血失败则需要外科干预, 因此术中出血的预防与处理十分重要[21].

内镜治疗GIST方案的选择应从以下几个方面综合考虑: (1)发生部位: 对于齿状线以上的食管GIST可考虑内镜手术治疗, 通常选择STER; 胃食管连接部的GIST行腹腔镜手术易导致狭窄, 可考虑行内镜手术治疗; 齿状线以下的胃GIST, 可选择ESE、EFR; (2)生长方式: 通常内生型和2/3瘤体位于胃腔内的混合型GIST可选择内镜手术; 超过1/2瘤体以上位于胃腔外的混合型和外生型GIST, 内镜难以定位, 且切除后标本易落入腹腔, 可选择腹腔镜或双镜联合手术; (3)恶性潜能: 凡怀疑有恶性倾向者均应避免行内镜手术. 但事实上, 绝大多数胃黏膜下肿块在术前难以明确诊断, 准确评估恶性潜能更加困难; (4)肿瘤大小: 肿瘤大小与GIST危险度密切相关, 同时与内镜手术的可行性有关; (5)内镜医师的技术水平: 相比于ESD和ESE, EFR手术难度大, 对手术医生技术要求高, 尤其是对切开浆膜层后的止血和胃壁缺损的关闭有着更高的要求.

3　腹腔镜内镜联合手术

腹腔镜内镜联合手术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS)诞生的早期是指腹腔镜辅助内镜技术(laparoscope assisted endoscopic technique, LAET)和内镜辅助腹腔镜技术(endoscopy assisted laparoscopic technique, EALT)[22,23]. LAET是以内镜技术切除肿瘤, 腹腔镜辅助定位、协助显露、及时处理术中出血、穿孔等并发症[24,25]. EALT是利

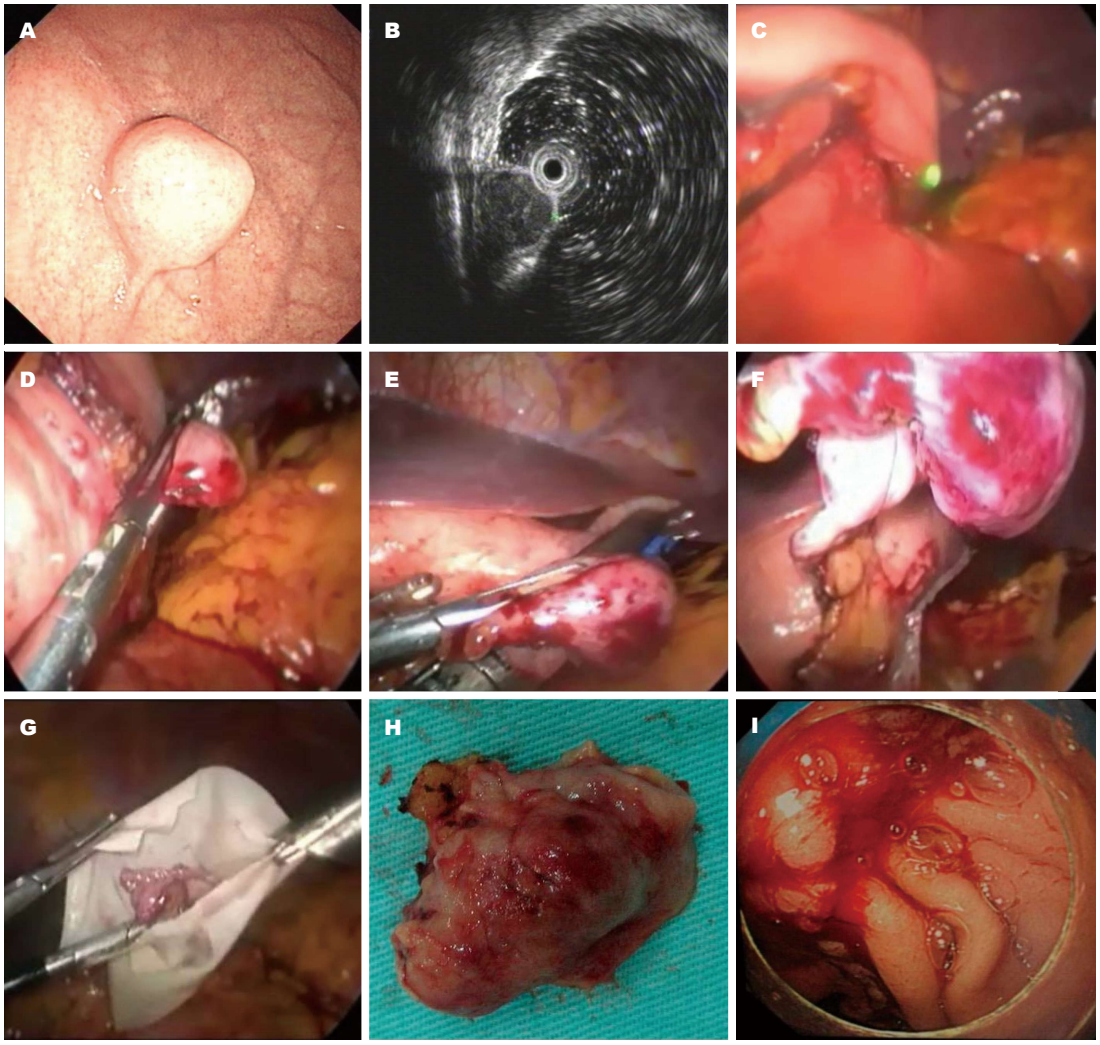


图 4　GIST的双镜联合手术. A, B: 内镜、超声内镜显示胃体大弯侧腔内生长型GIST; C: 以内镜光源(图中绿点)辅助定位肿瘤; D-F: 提起肿瘤基地部, 以Endo-GIA楔形切除GIST; G, H: 用取物袋取出标本; I: 内镜检查胃腔内创口是否出血. GIST: 胃肠间质瘤.

用腹腔镜技术切除肿瘤, 内镜辅助定位、协助暴露、监视腔内出血的手术方法(图4). EALT又包括: 内镜辅助下楔形切除术(endoscope-assisted wedge resection, EAWR)、内镜辅助下腹腔镜经胃壁胃腔内手术(endoscope-assisted LTGS, EALTGS)、内镜辅助下腹腔镜胃腔内手术(endoscope-assisted LIGS, EALIGS)、单孔LIGS等等. 还有学者报道了内镜辅助下的机器人GIST切除术[26,27]. EAWR是目前最常用的双镜技术, 被应用于胃SMT和胃GIST的切除[3,28-31]. 对于近贲门处或幽门环处的GIST, 可将胃镜末端置于胃或十二指肠内, 以起到支撑作用, 从而避免闭合后狭窄[32]. EALTGS和EALIGS主要用于胃后壁GIST的切除[33-35].

第3类LECS技术则是同步运用内镜技术和腹腔镜技术. 有学者将其称为“真正意义上的LECS”[36]或“经典LECS”[37]. 该手术2008年由Hiki等[37]首先提出, 具体手术方式是以内镜技术进行黏膜及黏膜下层切开, 以腹腔镜技术进行浆肌层切开, 将肿瘤翻转至浆膜外, 最后以闭合器或腹腔镜缝线闭合胃壁, 经腹腔取出标本. 经典LECS的优点在于以最小损伤切除肿瘤的同时, 保证了足够的切缘[38]. 该技术已得到了日本学界的广泛认可, 2014-02被正式写入该国指南, 应用于胃SMT(包括胃GIST)的切除[39]. 其不足是打开胃壁后有造成医源性腹膜炎及肿瘤播散的可能.

近年来, 在经典LECS的基础上又衍生出了一些改良术式: (1)反向LECS(Inverted LECS)[40]以内镜技术切开黏膜层后, 在腹腔镜下以缝线似皇冠样悬吊肿瘤周边胃壁, 在悬吊线内侧行浆肌层切开, 将肿瘤置入胃腔后

闭合胃壁缺损, 经口取出标本; (2)腹腔镜辅助下内镜全层切除术(laparoscopic-assisted EFR, LAEFR)[41]采用内镜技术全层切开胃壁, 腹腔镜下手工缝合胃壁缺损; (3)清洁非暴露技术[42]是一种不打开胃壁的全层切除术, 内镜定位肿瘤后, 在腹腔镜下切开浆肌层而不切开黏膜层, 利用胃黏膜的延展性, 将肿瘤拖至浆膜外, 以闭合器闭合胃壁, 标本经腹腔取出; (4)非暴露内镜下胃壁翻转术(non-exposed endoscopic wall-inversion surgery, NEWS)[43,44]是一种新颖的胃局部切除术, 他是在腹腔镜下以超声刀梭形切开肿瘤外缘浆肌层后, 做浆肌层的内翻缝合(肿瘤连同其周围部分胃壁组织似荷包缝合样整体内翻至胃腔内)而浆膜层又同时得以封闭, 再以内镜技术完整切除肿瘤, 钛夹夹闭腔内创面, 经口取出标本[45]. 这些改良LECS技术既保证了内镜下胃壁全层的R_0切除, 又不同程度地避免肿瘤播散及医源性腹膜炎.

在理论上, LECS的优势显而易见, 一系列小样本量临床研究显示[23,38,46]经典LECS平均手术时间为156-172 min, 平均失血量: 3.5-7.0 mL, 术后平均住院时间为7.4-11.6 d, 且无并发症报道. 当然, LECS的安全性仍需要大样本量、长期随访资料支持的随机对照研究的循证医学证据支持.

在技术上, LECS可用于直径<5 cm、无黏膜缺损的胃GIST的手术治疗, 并且不受肿瘤部位的限制[39]. 未来, 对于有黏膜缺损的胃GIST的双镜联合治疗, LECS相关技术仍有待进一步改进.

4 小GIST和微小GIST

2010年NCCN指南提出了小GIST的概念: 直径<2 cm的GIST. 我国2013版GIST专家共识将直径≤1 cm的GIST定义为微小GIST. 大约在5年前, 我们遇到的GIST还以5-10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和EUS的推广, 小GIST和微小GIST的检出率大幅提高. 从技术角度而言, 小GIST和微小GIST特别适合行内镜和腹腔镜治疗, 但缺乏询证医学证据的佐证.

另一方面, 对于此类GIST的生物学行为, 目前存在两种观点: (1)所有GIST均具有潜在恶性潜能[47], 一经发现应尽早手术治疗; (2)小GIST存在良、恶性之分[48]. 应当认识到, 肿瘤存在异质性: 肿瘤间异质性和肿瘤内异质性, 我们曾遇到过小胃GIST在术后短短数月即发生肝、脑多发转移的极端个案, 这提示虽然小GIST多表现为良性过程, 但不能完全排除恶性的可能. 因此, 准确地评估小GIST的预后风险, 进而制定个体化治疗策略就显得尤为重要.

目前常用的评估方法主要是EUS. EUS下GIST可能的高危表现包含边界不规则、回声不均匀、囊性变、溃疡形成、强回声灶等[49]. NCCN指南建议对于EUS高危表现者行手术完整切除, 无高危表现者可考虑内镜下密切监测[50].

5 结论

随着内镜检查的普及以及对GIST认识的提高, 小GIST(直径<2 cm)、微小GIST(直径≤1 cm)检出率逐年上升, 巨大GIST将越来越少见. 内镜和腹腔镜提供了消化管腔内、外不同视野与手术入路, 充分了解GIST的生物学特性, 合理地选择手术方式; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险, 减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

传统消化内科与消化外科的专科分野已日益模糊, 越来越多的外科医生学习掌握了内镜技术, 而手术也不再为外科医生所垄断. 未来, 建立以疾病为中心的多学科诊疗模式将成为消化科的发展方向. GIST手术治疗的发展体现并实践着这一特点和趋势, 为此: (1)需要建立以GIST为中心的外科治疗团队: 一种模式是内镜医师参与到GIST外科手术团队中来; 另一种模式是外科医生同时掌握腹腔镜技术和内镜技术; (2)需要建设可同时开展腹腔镜手术、内镜手术和介入手术的复合手术室; (3)需要加强专科麻醉师、护士的培训, 提高手、麻、护三方协作默契度.

此外, 目前腹腔镜、内镜、双镜联合手术的研究还集中在胃GIST, 未来还需探索内镜与胸腔镜联合治疗食管GIST、肠镜与腹腔镜结合治疗结直肠GIST的新方法, 以扩大内镜、腹腔镜和双镜手术的适用范围. 对于不同部位GIST的最佳手术方式, 仍需要更多的临床研究加以确定.

6 参考文献

1 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T,

Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274 [PMID: 22153892 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6]

2 Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-745; discussion 745-747 [PMID: 16772777 DOI: 10.1097/01.sla.0000219739.11758.27]

3 Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, Wakabayashi G. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surgery* 2010; 147: 516-520 [PMID: 20004449 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.035]

4 Pucci MJ, Berger AC, Lim PW, Chojnacki KA, Rosato EL, Palazzo F. Laparoscopic approaches to gastric gastrointestinal stromal tumors: an institutional review of 57 cases. *Surg Endosc* 2012; 26: 3509-3514 [PMID: 22684977 DOI: 10.1007/s00464-012-2374-5]

5 张信华, 宋武, 韩方海, 陈创奇, 宋新明, 陈剑辉, 蔡世荣, 何裕隆, 詹文华. 腹腔镜手术治疗胃和小肠胃肠间质瘤疗效分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 340-343

6 严鹏, 刘佳佳, 胡新, 刘军言, 吴益西, 赵永亮, 余佩武, 钱锋. 腹腔镜与开腹手术治疗胃胃肠间质瘤的临床疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 808-811

7 Chen K, Zhou YC, Mou YP, Xu XW, Jin WW, Ajoodhea H. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2015; 29: 355-367 [PMID: 25005014 DOI: 10.1007/s00464-014-3676-6]

8 Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii35-ii38 [PMID: 18456761 DOI: 10.1093/annonc/mdn080]

9 Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, Eisenberg BL, Fletcher CD, Maki RG, Rubin BP, Van den Abbeele AD, von Mehren M. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2 Suppl 1: S-1-26; quiz 27-30 [PMID: 23573667]

10 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-S41; quiz S42-S44 [PMID: 20457867]

11 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011年版). 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 836-844

12 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版). 中华胃肠外科杂志 2014; 18: 1025-1032

13 严晓伟, 马君俊, 胡伟国, 郑民华. 腹腔镜小肠胃肠道间质瘤切除术临床分析(附65例报告). 外科理论与实践 2013; 18: 556-560

14 Belfiori G, Sartelli M, Cardinali L, Tranà C, Bracci R, Gesuita R, Marmorale C. Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogramm, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen. *Ann Ital Chir* 2015; 86: 219-227 [PMID: 26098671]

15 李文迪, 姚宏伟, 贾易木, 袁炯, 王德臣, 张同琳, 付卫, 修典荣. 腹腔镜经胃壁胃腔内手术治疗胃底近贲门处胃肠间质瘤. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 399-400

16 Sahm M, Pross M, Lippert H. Intraluminal resection of gastric tumors using intragastric trocar technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: e169-e172 [PMID: 21857452 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318221749c]

17 周平红, 姚礼庆, 徐美东, 陈巍峰, 钟芸诗, 马黎丽, 张轶群, 秦新裕. 消化道黏膜下肿瘤的内镜黏膜下挖除术治疗. 中国医疗器械信息 2008; 14: 3-5

18 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]

19 赵海敏, 盛红, 黄立江, 蒋灵芝, 谢韵琴, 周平红. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层来源黏膜下肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 487-482

20 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]

21 张其德, 韩树堂, 肖君, 史伟, 张小琴, 周玉宏. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道黏膜下肿瘤18例. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 711-712

22 Hiki N. [Feasible technique for laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor-laparoscopy endoscopy cooperative surgery (LECS)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 728-732 [PMID: 21566431]

23 Hoteya S, Haruta S, Shinohara H, Yamada A, Furuhata T, Yamashita S, Kikuchi D, Mitani T, Ogawa O, Matsui A, Iizuka T, Udagawa H, Kaise M. Feasibility and safety of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors, including esophagogastric junction tumors. *Dig Endosc* 2014; 26: 538-544 [PMID: 24355070 DOI: 10.1111/den.12215]

24 Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H. Minimally invasive treatment of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for patients with gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Dig Dis* 2013; 14: 469-473 [PMID: 23701957 DOI: 10.1111/1751-2980.12076]

25 Acker S, Dishop M, Kobak G, Vue P, Somme S.

Laparoscopic-Assisted Endoscopic Resection of a Gastric Leiomyoma. *European J Pediatr Surg Rep* 2014; 2: 003-006 [PMID: 25642406 DOI: 10.1055/s-0034-1370773]
26 Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Hagen ME, Morel P. Robot-assisted oncologic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor: a preliminary case series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20: 411-415 [PMID: 20459328 DOI: 10.1089/lap.2009.0385]
27 Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G. Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e155-e156 [PMID: 22678340 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182491ff6]
28 Huguet KL, Rush RM, Tessier DJ, Schlinkert RT, Hinder RA, Grinberg GG, Kendrick ML, Harold KL. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg* 2008; 143: 587-590; discussion 591 [PMID: 18559753 DOI: 10.1001/archsurg.143.6.587]
29 Marano L, Torelli F, Schettino M, Porfidia R, Reda G, Grassia M, Braccio B, Petrillo M, Di Martino N. Combined laparoscopic-endoscopic "Rendez-vous" procedure for minimally invasive resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am Surg* 2011; 77: 1100-1102 [PMID: 21944535]
30 Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Yamamura Y, Sawaki A, Yamao K, Kato T. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. *Surg Today* 2006; 36: 341-347 [PMID: 16554991 DOI: 10.1007/s00595-005-3164-7]
31 Shimizu S, Noshiro H, Nagai E, Uchiyama A, Mizumoto K, Tanaka M. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Dig Surg* 2002; 19: 169-173 [PMID: 12119518 DOI: 10.1159/000064209]
32 Privette A, McCahill L, Borrazzo E, Single RM, Zubarik R. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. *Surg Endosc* 2008; 22: 487-494 [PMID: 17712592 DOI: 10.1007/s00464-007-9493-4]
33 Hepworth CC, Menzies D, Motson RW. Minimally invasive surgery for posterior gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2000; 14: 349-353 [PMID: 10790553 DOI: 10.1007/s004640020062]
34 Dong HY, Wang YL, Li J, Pang QP, Li GD, Jia XY. New-style laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2550-2554 [PMID: 23674858 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2550]
35 董海燕, 王玉龙, 李国栋, 李杰, 庞秋萍, 贾欣永. 改良腹腔镜胃镜双镜联合手术治疗固有肌层来源胃间质瘤. 中华消化外科杂志 2015; 14: 417-421
36 姚礼庆, 钟芸诗, 何梦江. 内镜治疗胃胃肠间质瘤的可行性. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 217-220
37 Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; 22: 1729-1735 [PMID: 18074180 DOI: 10.1007/s00464-007-9696-8]
38 Kawahira H, Hayashi H, Natsume T, Akai T, Uesato M, Horibe D, Mori M, Hanari N, Aoyama H, Nabeya Y, Shuto K, Matsubara H. Surgical advantages of gastric SMTs by laparoscopy and endoscopy cooperative surgery. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 415-417 [PMID: 21940370 DOI: 10.5754/hge11456]
39 Hiki N, Nunobe S, Matsuda T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Yamaguchi T. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery. *Dig Endosc* 2015; 27: 197-204 [PMID: 25394216 DOI: 10.1111/den.12404]
40 Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, Murao T, Haruma K, Matsumoto H, Hirai T, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 338-342 [PMID: 22350555 DOI: 10.1007/s10120-012-0146-5]
41 Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23: 1908-1913 [PMID: 19184206 DOI: 10.1007/s00464-008-0317-y]
42 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Yoshida A, Onimaru M, Suzuki M, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET). *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 129-140 [PMID: 22098836 DOI: 10.1016/j.soc.2011.09.012]
43 Goto O, Mitsui T, Fujishiro M, Wada I, Shimizu N, Seto Y, Koike K. New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. *Gastric Cancer* 2011; 14: 183-187 [PMID: 21394421 DOI: 10.1007/s10120-011-0014-8]
44 Mitsui T, Niimi K, Yamashita H, Goto O, Aikou S, Hatao F, Wada I, Shimizu N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. *Gastric Cancer* 2014; 17: 594-599 [PMID: 23974429 DOI: 10.1007/s10120-013-0291-5]
45 Kim DW, Kim JS, Kim BW, Jung JY, Kim GJ, Kim JJ. Non-Exposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach: First Case Report in Korea. *Clin Endosc* 2016; 49: 475-478 [PMID: 26975860 DOI: 10.5946/ce.2016.002]
46 Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg* 2012; 36: 327-330 [PMID: 22187132 DOI: 10.1007/s00268-011-1387-x]
47 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]
48 Muenst S, Thies S, Went P, Tornillo L, Bihl MP, Dirnhofer S. Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study. *Hum Pathol* 2011;

42: 1849-1854 [PMID: 21658742 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.01.024]
49 Yegin EG, Duman DG. Small EUS-suspected gastrointestinal stromal tumors of the stomach: An overview for the current state of management. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 69-77 [PMID: 27080604 DOI: 10.4103/2303-9027.180469]
50 Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363-371 [PMID: 19365407 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.43]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4144

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4144-4150
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展

吴艳玲, 廉丽花, 南极星

背景资料
肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关.

吴艳玲, 廉丽花, 南极星, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室 延边大学药学院 吉林省延吉市 133002

南极星, 教授, 主要从事中药肝保护与抗肝纤维化研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260497, 81360658, 81460564; 吉林省科技厅基金资助项目, No. 20140311042YY; 吉林省教育厅“十二五”科学技术研究基金资助项目, No. 2015-26; 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室国家级优秀中青年培育基金项目, No. NRFM-YF201605.

作者贡献分布: 课题设计由南极星教授完成; 论文写作由南极星教授与吴艳玲执笔; 研究过程由南极星教授、吴艳玲及廉丽花共同完成.

通讯作者: 南极星, 教授, 133002, 吉林省延吉市公园路977号, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室, 延边大学药学院. jxnan@ybu.edu.cn
电话: 0433-2435061
传真: 0433-2435072

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-10-28

Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education; College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260497, 81360658, and 81460564; Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Jilin Province, No. 20140311042YY; Scientific Research Fund of Education Department of Jilin Province, No. 2015-26; Outstanding Young Talent Cultivation Fund of Key Laboratory at Yanbian University, No. NRFM-YF201605.

Correspondence to: Ji-Xing Nan, Professor, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education, College of Pharmacy, Yanbian University, 977 Gongyuan Road, Yanji 133002, Jilin Province, China. jxnan@ybu.edu.cn

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-10-28

Abstract

Liver injury and liver fibrosis are clinically common, and there is currently a lack of ideal drugs for these conditions. Recent studies have indicated that the effective components of traditional Chinese medicine show certain efficacy in prevention and treatment of liver injury and liver fibrosis, and the mechanisms are related to the protection of liver cells, anti-oxidation and anti-inflammation. This paper discusses the protective effects of the effective components of traditional Chinese medicine against liver injury and liver fibrosis and the mechanisms involved, with an aim to promote the development of therapeutic drugs for liver injury and liver fibrosis.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine; Liver injury; Liver fibrosis; Mechanism

Wu YL, Lian LH, Nan JX. Protective effects of Chinese

同行评议者
张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 阳学凤, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4144-4150 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4144

摘要

肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关. 本文对中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制进行总结, 期望对预防和治疗肝损伤和肝纤维化以及治疗药物的研发起到一定的推动作用.

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

关键词: 中药; 肝损伤; 肝纤维化; 作用机制

核心提要: 总结刺五加、红景天、龙胆等中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 推动肝损伤及肝纤维化防治研发新药.

吴艳玲, 廉丽花, 南极星. 中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4144-4150 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4144

0 引言

肝损伤及肝纤维化的防治一直是临床研究热点. 目前, 现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 基于中医药的长期肝病临床治疗经验, 研发中药有效成分/组分, 是探寻治疗肝损伤和肝纤维化的捷径. 天然中药成分复杂, 阐明确切作用机制较为困难, 但多途径、多层次、多靶点的综合药理作用是中药的优势. 因此, 深入研究中药组分/有效成分, 可为阐明中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化的物质基础提供更多科学依据.

1 中药有效成分及组分抗肝损伤研究

1.1 肝损伤 肝损伤是一种递进性破坏性肝病, 可在急性/慢性肝病、其他系统器官衰竭等的过程中发生[1]. 肝损伤原因可包括药物性肝脏损伤、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、休克或低灌注, 另外有近20%的肝损伤无病因可寻[2-4]. 欧美国家, 对乙酰氨基酚过量服用和其他药物毒性是导致肝损伤最常见的原因[5,6]. 我国则以病毒性肝炎为主, 约占75%左右[7]. 诱发的原因虽然各异, 但临床表现颇为相似. 寻找有效的治疗药物及药物作用靶点已成为研究者们的重要课题[8,9].

1.2 肝损伤的治疗 临床上肝损伤的治疗以针对不同基础病因进行药物治疗, 但可供选择的药物非常少. 目前较公认N-乙酰半胱氨酸作为自由基消除剂, 可消除对乙酰氨基酚中毒症状. 临床多以维生素类、核苷类似物、护肝降酶药物、干扰素-α(interferon-α, IFN-α)为主. 若为药物性肝损伤, 治疗以停药及对症支持治疗为主. 病毒性肝炎引起肝损伤可给予核苷类似物(如拉米夫啶/恩替卡韦)抗病毒治疗, 但尚缺乏大样本研究资料. 研发安全有效抗肝损伤药物, 明确其作用机制和作用靶点, 是临床合理用药的迫切需要.

1.2.1 *刺五加酸*: 刺五加酸是由朝鲜刺五加的根皮部提取的一种海松二烯二萜类物质. 常用于滋补剂和镇静剂, 还可以用于治疗风湿病和糖尿病. 目前已发现刺五加酸可以抑制致炎细胞因子, 如白介素-1(interleukin-1, IL-1), 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、IL-8等, 包括许多炎症介质和合成与释放[10-16]. 刺五加酸对CCl_4、对乙酰氨基酚以及D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤均具有较好的肝保护作用. 给药后动物血清生化指标和病理组织变化均获得大幅改善. 在急性肝衰竭模型中, 刺五加酸显著降低血清转氨酶、TNF-α、一氧化氮(nitric oxide, NO)以及过氧化物指标. 研究发现刺五加酸通过抗氧化作用、调控细胞凋亡途径以及小分子NO、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)等干预机制发挥肝保护作用[17,18]. HIF-1α是介导细胞对缺氧微环境进行适应性反应的关键性转录调控因子, 与肝损伤的发生、发展密切相关, 可见通过抑制HIF-1α活性可能是刺五加酸肝保护作用的核心[19]. D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤模型中, 刺五加酸减轻TLR4依赖性的细胞因子的释放[20]. 民间刺五加与人参具有相似的疗效和作用, 刺五加酸作为刺五加中有效成分, 不仅

研发前沿

中药有效成分或组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果的观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 亟待从分子水平上阐明其调控信号转导的途径.

相关报道
刺五加酸、红景天苷、龙胆苦苷、百里香醌、白桦脂醇和白桦脂酸等中药有效成分具有较好的肝保护和抗肝纤维化作用, 并对其作用机制也进行了深入的研究.

本身几乎没有毒性, 而且表现出较好的肝保护作用, 对于刺五加酸以及刺五加传统中药材的临床应用具有重要的意义.

1.2.2 红景天苷: 高山红景天具有抗疲劳、抗缺氧、抗衰老、抗辐射、防肿瘤及消炎、解毒、提高自身免疫力作用, 在国内主要用于高山缺氧症的治疗. 红景天苷是高山红景天主要成分之一. 现代药理研究[21]表明红景天苷改善对心肌缺血、抑制心肌细胞凋亡、维持细胞膜稳定性和抗氧化能力、抑制大鼠缺血再灌注引起的IL及TNF表达、提高运动疲劳大鼠的耐力、抑制Ⅰ型胶原、透明质酸和层黏连蛋白分泌以及抑制人脐静脉内皮细胞等药理作用. 研究证实红景天苷对急性肝衰竭具有较好的保护作用, 有效降低谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST), 抑制细胞凋亡, 且这种抑制作用具有明显的量效关系. 同时分别在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤动物模型组织切片中发现HIF-1α的表达[22]. 红景天苷对肝损伤中HIF-1α表达的抑制作用也是其抗缺氧作用的表现. 另外, 研究[23]发现红景天苷对刀豆蛋白A诱导肝损伤具有保护作用, 保护机制可能与红景天苷抑制趋化因子CXCL-10表达、降低$CD4^+$ T及$CD8^+$ T淋巴细胞在肝脏组织浸润, 以及抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p65和IκBa表达, 调控TNF-α、IFN-γ、IL-6及IL-10等炎症因子分泌有关. 红景天苷对呋喃诱导肝损伤发挥预防保护作用, 其机制可能与其抗氧化性质相关[24].

1.2.3 龙胆苦苷: 龙胆苦苷是东北龙胆主要有效成分, 具有保护肝脏、抗氧化、抗炎以及抗肿瘤等作用. 研究发现龙胆苦苷对D-氨基半乳糖/内毒素诱导的肝损伤具有明显保护作用, 而且该作用与抗凋亡有关. 龙胆苦苷显著降低血清转氨酶浓度和脂质过氧化产物水平, 降低小鼠血清TNF-α水平, 通过抑制Caspase 3和PARP裂解, 抑制Caspase 8和9的裂解, 降低细胞质内细胞色素C, 增高Bax和Bcl-2比值, 阻断JNK和ERK被磷酸化, 从而减轻D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡[25]. 体外研究发现龙胆苦苷对人肝细胞中CYP1A2、CYP3A4和CYP2B6无明显诱导作用, 对CYP2A6和CYP2E1抑制呈剂量依赖关系, 结果表明龙胆苦苷对肝脏的保护作用与其对P450酶的影响无关, 对CYP2A6影响值得进一步研究[26]. 龙胆苦苷对CCl_4诱导肝损伤具有明显的保护作用, 降低血清转氨酶, 增加肝组织过氧化物酶活力, 提高胆红素含量[27-30]. 东北龙胆提取物也可以改善对乙酰氨基酚诱导肝损伤, 通过维持肝脏内抗氧化物平衡和抗凋亡活性、抑制JNK/Erk MAPK通路, 从而达到肝保护效果[31].

1.2.4 垂盆草: 垂盆草是景天科植物, 具有利湿退黄, 清热解毒之功效, 临床上单品用于治疗传染性肝炎, 包括黄疸型肝炎、迁延性肝炎, 慢性肝炎活动期, 对降低血清转氨脢有一定作用. 研究发现垂盆草提取物对D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤具有较好的肝保护作用, 降低小鼠死亡率并降低了TNF-α水平和血清转氨酶, 减少肝细胞凋亡和阻断了DNA片段化和Caspase 3裂解. 另外, 垂盆草提取物抑制了TLR4表达, 降低MAPK信号通路的磷酸化, 并抑制NF-κB转录因子活性. 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的RAW264.7细胞中, 垂盆草提取物可以抑制TLR4表达, 降低TNF-α分泌[32]. 垂盆草提取物对乙醇诱导小鼠肝损伤具有保护作用, 可降低血清转氨酶, 调控氧化应激[33]. CCl_4诱导小鼠肝损伤模型纵, 垂盆草也表现出较好的保护作用, 显著降低血浆转氨酶和乳酸脱氢酶, 提高小鼠肝损伤模型生存率[34]. 垂盆草由于降低血浆转氨酶效果突出[35], 临床上常用于保肝降酶药物使用.

1.2.5 黄芩素: 黄芩素是黄芩中主要有效成分, 是一种天然类黄酮物质, 具有抗炎、解热作用. 预处理黄芩素可有效预防D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤, 黄芩素能够降低血清AST和ALT水平, 降低TNF-α和NO的水平以及iNOS的表达. 黄芩素通过保护线粒体功能, 升高Bcl-2和Bax比例, 降低细胞质内细胞色素C表达以及阻断IκBα、ERK和JNK磷酸化而抑制了D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡. 此外, 黄芩素能够激活c-FLIPL、XIAP and cIAP2的表达, 从而阻断NF-κB信号分子. 结果表明黄芩素能够抑制细胞凋亡从而起到治疗急性肝损伤的作用[36]. 黄芩素通过调控TNF-α和IL-6通路加速肝脏再生, 改善CCl_4诱导小鼠肝损伤[37]. 黄芩素选择性诱导活化的淋巴细胞凋亡和抑制刀豆蛋白A诱导肝损伤, 抑制血清TNF-α和IFN-γ水平, 降低单核细胞肝脏浸润, 促进肝脏浸润单核细胞和脾细胞的凋亡率; 体

外同样促进小鼠脾细胞、刀豆蛋白A刺激脾细胞、LPS刺激小鼠脾细胞的凋亡[38]. 黄芩素可以防止脓毒症引起的肝损伤, 改善脓毒症小鼠的存活, 其保护作用机制与其减少炎症反应, 抑制肝细胞凋亡, 并抑制MAPK和NF-κB的激活有关[39]. 黄芩素可降低心肌缺血再灌注诱导的肝损伤, 降低血清转氨酶和TNF-α、IL-1水平, 增加肝脏Bcl-2降低Bax表达, 促进Akt和Erk磷酸化, 结果提示在急性心肌梗死和心脏手术中黄芩素可用于预防肝损伤[40].

2 中药有效成分及组分抗肝纤维化作用机制研究

2.1 肝纤维化及动物模型 肝纤维化是肝脏对各种刺激因素(肝炎病毒、肝脏感染、毒性损伤等)所致慢性损伤的修复过程, 是一种损伤愈合反应, 表征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积[41]. 肝纤维化为一可逆过程, 不及时治疗可进展为失代偿期肝硬化, 以及各种终末期肝病并发症, 严重者只能依靠肝移植等方法维持生命. 因此, 阻断/逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个非常重要的目标. ECM主要来源于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs). 正常情况下HSCs呈静止状态, 在肝脏中生理功能主要参与维生素A的代谢, 储存脂肪的功能, HSCs的胞浆中含有视黄酯、甘油三酯和胆固醇酯的脂滴. 肝脏损伤时, HSCs被激活并转化为肌成纤维样细胞, 失去其脂滴内容物、增殖、进入纤维形成过程[42].

2.2 肝纤维化的治疗 随着对肝纤维化发生机制认识的不断深入, 特别是对ECM的合成与降解的调控有了更多的了解, 人们提出了在各环节上进行治疗的方法, 但目前多数仍处于实验研究阶段, 经过临床研究者较少, 证明临床有效者更少. 肝纤维化的形成机制非常复杂, 许多体外及动物实验证实有效的治疗手段, 用于临床后并未达到预期效果. 理想的抗肝纤维化药物及手段应仅作用于肝脏, 通过某种调控作用特异性抑制胶原等, 而对机体无其他不良反应[43]. 因此, 开发作用靶点明确、安全有效、无不良反应的中药有效成分为主的抗肝纤维化药物是临床亟待解决的问题.

2.2.1 刺五加酸: 刺五加酸可能通过激活LXRα和LXRβ抑制NF-κB的核转录进而改善CCl_4诱导的肝纤维化, 体外通过激活LXRβ抑制HSCs的激活. 刺五加酸抑制CCl_4导致的肝纤维化小鼠血清中ALT、AST、TNF-α活力的升高, 降低α-SMA、Collagen-1的表达, 调整MMP-13/TIMP-1, 上调LXRα和LXRβ表达, 同时抑制NF-κB核转录; 刺五加酸体外显著抑制TGF-β刺激的α-SMA表达, 同时显著增加LXRβ表达, 与LXR激动剂GW3965相似, 可显著活化LXR表达, 促进NF-κB p65从细胞浆转录到细胞核. 结果表明刺五加酸是一种天然LXRs激动剂, 通过增加LXR活性, 抑制α-SMA、Collagen-1表达, 也可能通过调控NF-κB的核转录抑制HSCs的激活, 进一步表明刺五加酸在抗肝纤维化中具有潜在的治疗价值[44].

2.2.2 百里香醌: 百里香醌(thymoquinone, TQ)是黑种草中一种主要活性成分, 东北霍香中也含量较高. 很多体内外结果表明TQ具有抑制多肿瘤细胞生长的作用. 近年发现TQ对肝纤维化具有较好的调控作用. TQ有效改善硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导小鼠肝纤维化, 显著逆转肝组织损伤, 减少TAA造成炎症浸润和细胞外机制蛋白的沉积, 降低α-SMA、Collagen-1的表达, 下调TIMP-1; 对TQ降低TAA诱导肝纤维化机制研究中发现其能够降低TLR4的升高以及P13K的磷酸化, 同时增加LKB1-AMPK的磷酸化, 体内表明TQ通过调控LKB1-AMPK信号通路改善肝纤维化[45]. 体外实验结果表明, TQ能够有效降低HSCs细胞活性. TQ能够抑铺CD14、TLR4的蛋白水平. 同时, TQ明显抑有PI3K/Akt的磷酸化, 以及Collagen-1、α-SMA蛋白的表达[46]. 可见TQ可能是肝纤维化治疗的一个潜在候选药物. 另外研究也发现TQ对CCl_4诱导肝纤维化模型也具有较好的改善作用, TQ显著降低COL1A1和α-SMA mRNA表达水平; 体外TQ显著降低活化HSC和LX2细胞α-SMA mRNA水平, 降低IL-6、MCP-1 mRNA表达从而抑制LPS诱导LX-2细胞炎症反应, 其抗炎作用可能与降低NF-κB活性有关[47].

2.2.3 白桦脂醇和白桦脂酸: 白桦脂醇和白桦脂酸由白桦树皮中提取获得, 白桦脂酸可由白桦脂醇合成, 具有消炎、抗病毒、抑制头发纤维中蛋白质溶解等活性, 目前广泛应用于食品、化妆品及医药等行业. 白桦脂酸对TAA诱导大鼠肝纤维化表现较好的预防和治疗作用, 白桦脂酸通过衰减TAA介导的肝组

创新盘点
针对中药有效成分肝保护和抗肝纤维化作用进行总结提炼, 可以为临床成药提供参考依据.

应用要点

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 必将为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础. 相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床.

织中羟脯氨酸和α-SMA的增加改善肝纤维化; 在体外实验中, 白桦脂酸能够有效地降低TNF-α诱导的大鼠HSCs的活性, 同时又在人正常的细胞中表现出较低的毒性. 此外, 白桦脂酸能显著减弱TIMP-1和α-SMA的表达同时又能增加MMP-13的表达. 白桦脂酸也能抑制TLR4、MyD88的表达, 抑制NF-κB的活化, 具有明显的时间依赖性. 研究[48]表明, 白桦脂酸通过调节TLR4/MyD88/NF-κB信号通路进而达到抗肝纤维化的作用. 另有研究[49]表明白桦脂醇和白桦脂酸可以降低大鼠HSCsα-SMA和Collagen-1表达, 抑制活性氧、TNF-α、TGF-β, 调控MMP-2和TIMP1、TIMP-2. 体外研究发现保护大鼠HSCs不受乙醛诱导毒性影响的是白桦脂醇而不是白桦脂酸, 但白桦脂醇和白桦脂酸均能抑制乙醛诱导大鼠HSCs释放ROS, 抑制细胞迁移, 下调一圈又到产生的TIMP-1和TIMP-2, 结果可见白桦脂醇和白桦脂酸均可抑制乙醛诱导的HSCs活化. 白桦脂醇和白桦脂酸可抑制乙醇诱导HSC活化, 发挥抗氧化剂作用, 抑制细胞因子产生, 抑制TGF-β和NF-κB的信号转导途径. 白桦脂醇抑制JNK和p38 MAPK信号转导, 而白桦脂酸仅抑制JNK[50]. 以白桦脂醇、白桦脂酸为代表的三萜类物质, 可能通过一定组方后会成果更有希望的抗纤维化治疗药物.

3 结论

中药有效成分/组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果的观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 从分子水平上阐明其调控信号转导途径的研究还不够. 肝脏疾病发展较为复杂, 病程进展是动态过程, 真正实现肝脏损伤的修复和肝纤维化的逆转, 任重道远.

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 如扶正化瘀片, 美国Ⅱ期临床验证了较好的药物安全性和患者耐受性, 也为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础. 相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床.

4 参考文献

1 Zhang J, Gao S, Duan Z, Hu KQ. Overview on acute-on-chronic liver failure. *Front Med* 2016; 10: 1-17 [PMID: 26976617 DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.345]

2 Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 345-358 [PMID: 12421677 DOI: 10.1016/S0167-4889(02)00326-9]

3 Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 203-215 [PMID: 14523674 DOI: 10.1055/s-2003-42639]

4 Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015; 17: [PMID: 26712744 DOI: 10.3390/ijms17010014]

5 Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-1151 [PMID: 17451560 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x]

6 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372 [PMID: 16317692 DOI: 10.1002/hep.20948]

7 Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1127-1134 [PMID: 17406349 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603649]

8 Chen M, Suzuki A, Thakkar S, Yu K, Hu C, Tong W. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016; 21: 648-653 [PMID: 26948801 DOI: 10.1016/j.drudis.2016.02.015]

9 Tan HY, San-Marina S, Wang N, Hong M, Li S, Li L, Cheung F, Wen XY, Feng Y. Preclinical Models for Investigation of Herbal Medicines in Liver Diseases: Update and Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 1-26 [PMID: 26941826 DOI: 10.1155/2016/4750163]

10 Suh YG, Lee KO, Moon SH, Seo SY, Lee YS, Kim SH, Paek SM, Kim YH, Lee YS, Jeong JM, Lee SJ, Kim SG. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 3487-3490 [PMID: 15177458 DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.04.054]

11 Li Y, Zhang XS, Yu JL. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response by activating LXRα in human umbilical vein endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 111-115 [PMID: 26803523 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.12.042]

12 Qiushi W, Guanghua L, Guangquan X. Acanthoic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 2015; 750: 32-38 [PMID: 25620130 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.023]

13 Wei C, Tan CK, Xiaoping H, Junqiang J. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in human gingival fibroblasts. *Inflammation* 2015; 38: 896-901 [PMID: 25373915 DOI: 10.1007/s10753-014-0051-7]

14 Kok BP, Saez E. Activating PI3-kinase to dampen

inflammation. *Chem Biol* 2014; 21: 917-918 [PMID: 25126986 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.07.012]
15 Través PG, Pimentel-Santillana M, Rico D, Rodriguez N, Miethke T, Castrillo A, Theodorakis EA, Martín-Sanz P, Palladino MA, Boscá L. Anti-inflammatory actions of acanthoic acid-related diterpenes involve activation of the PI3K p110γ/δ subunits and inhibition of NF-κB. *Chem Biol* 2014; 21: 955-966 [PMID: 25065531 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.06.005]
16 Kim KN, Ham YM, Moon JY, Kim MJ, Jung YH, Jeon YJ, Lee NH, Kang N, Yang HM, Kim D, Hyun CG. Acanthoic acid induces cell apoptosis through activation of the p38 MAPK pathway in HL-60 human promyelocytic leukaemia. *Food Chem* 2012; 135: 2112-2117 [PMID: 22953963 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.05.067]
17 Nan JX, Jin XJ, Lian LH, Cai XF, Jiang YZ, Jin HR, Lee JJ. A diterpenoid acanthoic acid from Acanthopanax koreanum protects against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 738-742 [PMID: 18379074]
18 Wu YL, Jiang YZ, Jin XJ, Lian LH, Piao JY, Wan Y, Jin HR, Joon Lee J, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in Acanthopanax koreanum, protects acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Phytomedicine* 2010; 17: 475-479 [PMID: 19836221 DOI: 10.1016/j.phymed.2009.07.011]
19 Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med* (Berl) 2016; 94: 613-627 [PMID: 27094811 DOI: 10.1007/s00109-016-1408-1]
20 Jung MG, Do GM, Shin JH, Ham YM, Park SY, Kwon O. Acanthopanax koreanum Nakai modulates the immune response by inhibiting TLR 4-dependent cytokine production in rat model of endotoxic shock. *Nutr Res Pract* 2013; 7: 460-465 [PMID: 24353831 DOI: 10.4162/nrp.2013.7.6.460]
21 Mehrhof FB, Müller FU, Bergmann MW, Li P, Wang Y, Schmitz W, Dietz R, von Harsdorf R. In cardiomyocyte hypoxia, insulin-like growth factor-I-induced antiapoptotic signaling requires phosphatidylinositol-3-OH-kinase-dependent and mitogen-activated protein kinase-dependent activation of the transcription factor cAMP response element-binding protein. *Circulation* 2001; 104: 2088-2094 [PMID: 11673351 DOI: 10.1161/hc4201.097133]
22 Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1523-1529 [PMID: 18670083]
23 Hu B, Zou Y, Liu S, Wang J, Zhu J, Li J, Bo L, Deng X. Salidroside attenuates concanavalin A-induced hepatitis via modulating cytokines secretion and lymphocyte migration in mice. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 314081 [PMID: 24808635 DOI: 10.1155/2014/314081]
24 Yuan Y, Wu SJ, Liu X, Zhang LL. Antioxidant effect of salidroside and its protective effect against furan-induced hepatocyte damage in mice. *Food Funct* 2013; 4: 763-769 [PMID: 23507802 DOI: 10.1039/c3fo00013c]
25 Lian LH, Wu YL, Wan Y, Li X, Xie WX, Nan JX. Anti-apoptotic activity of gentiopicroside in D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 127-133 [PMID: 20558151 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.06.004]
26 Deng Y, Wang L, Yang Y, Sun W, Xie R, Liu X, Wang Q. In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome P450 enzymes by gentiopicroside: potent effect on CYP2A6. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 339-344 [PMID: 23419353 DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-090]
27 刘占文, 陈长勋, 金若, 史国庆, 宋纯清, 胡之璧. 龙胆苦苷的保肝作用研究. 中草药 2002; 31: 47-50
28 刘涛, 才谦, 付玉芹, 杨松松. 中药龙胆的研究进展. 辽宁中医杂志 2004; 31: 85-86
29 李艳秋, 赵德化. 龙胆苦甙抗鼠肝损伤的作用. 第四军医大学学报 2001; 22: 1645-1649
30 Kondo Y, Takano F, Hojo H. Suppression of chemically and immunologically induced hepatic injuries by gentiopicroside in mice. *Planta Med* 1994; 60: 414-416 [PMID: 7997467 DOI: 10.1055/s-2006-959521]
31 Wang AY, Lian LH, Jiang YZ, Wu YL, Nan JX. Gentiana manshurica Kitagawa prevents acetaminophen-induced acute hepatic injury in mice via inhibiting JNK/ERK MAPK pathway. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 384-391 [PMID: 20082487 DOI: 10.3748/WJG.v16.i3.384]
32 Lian LH, Jin X, Wu YL, Cai XF, Lee JJ, Nan JX. Hepatoprotective effects of Sedum sarmentosum on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 147-157 [PMID: 20838028 DOI: 10.1254/jphs.10045FP]
33 李清, 刘姣, 曹秀莲, 张雪静, 任艳青. 垂盆草提取物对乙醇致小鼠肝损伤的保护作用研究. 时珍国医国药 2011; 22: 25-26
34 刘三海, 李蕊, 乔艳雪, 陈芯, 张楠楠, 张剑平. 垂盆草水煎液对不同小鼠急性肝损伤模型的疗效作用. 中国肝脏病杂志 2015; 7: 37-42
35 潘金火, 何满堂, 罗兰, 严娟. 垂盆草不同提取部位保肝降酶试验. 时珍国医国药 2001; 12: 888-890
36 Wu YL, Lian LH, Wan Y, Nan JX. Baicalein inhibits nuclear factor-κB and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 526-534 [PMID: 20850421 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008]
37 Huang HL, Wang YJ, Zhang QY, Liu B, Wang FY, Li JJ, Zhu RZ. Hepatoprotective effects of baicalein against CCl_4-induced acute liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6605-6613 [PMID: 23236235 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6605]
38 Zhang Y, Shan L, Hua Y, Wang D, Zeng H, Liu R, Zhang W, Hu Z. Baicalein selectively induces apoptosis in activated lymphocytes and ameliorates concanavalin a-induced hepatitis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e69592 [PMID: 23894507 DOI: 10.1371/journal.pone.0069592]
39 Liu A, Wang W, Fang H, Yang Y, Jiang X, Liu S, Hu J, Hu Q, Dahmen U, Dirsch O. Baicalein protects against polymicrobial sepsis-induced liver injury via inhibition of inflammation and apoptosis in mice. *Eur J Pharmacol* 2015; 748: 45-53 [PMID: 25533331 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.014]

同行评价

肝损伤及肝纤维化防治一直是研究的热点问题. 近年来发现不少中药有效成分具有抗肝损伤和肝纤维化作用. 本文就此进行了总结, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 对于肝损伤及肝纤维化防治及其研发新的治疗药物可能会起到一定的推动作用.

40 Lai CC, Huang PH, Yang AH, Chiang SC, Tang CY, Tseng KW, Huang CH. Baicalein Reduces Liver Injury Induced by Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Am J Chin Med* 2016; 44: 531-550 [PMID: 27109160 DOI: 10.1142/S0192415X16500294]
41 Shouval D, Friedman SL. Focusing on the past, present, and future of hepatology. *J Hepatol* 2014; 61: 1196-1198 [PMID: 25195549 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.039]
42 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]
43 Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging Therapies. *Dig Dis* 2015; 33: 504-507 [PMID: 26159266 DOI: 10.1186/s13613-016-0114-z]
44 Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in Acanthopanax koreanum, ameliorates the development of liver fibrosis via LXRs signals. *Chem Biol Interact* 2014; 218: 63-70 [PMID: 24802811 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.04.016]
45 Bai T, Yang Y, Wu YL, Jiang S, Lee JJ, Lian LH, Nan JX. Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 351-357 [PMID: 24560906 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.006]
46 Bai T, Lian LH, Wu YL, Wan Y, Nan JX. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 275-281 [PMID: 23318601 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.12.020]
47 Ghazwani M, Zhang Y, Gao X, Fan J, Li J, Li S. Anti-fibrotic effect of thymoquinone on hepatic stellate cells. *Phytomedicine* 2014; 21: 254-260 [PMID: 24182989 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.09.014]
48 Wan Y, Wu YL, Lian LH, Xie WX, Li X, Ouyang BQ, Bai T, Li Q, Yang N, Nan JX. The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF-κB nuclear protein translocation. *Chem Biol Interact* 2012; 195: 215-223 [PMID: 22285267 DOI: 10.1016/j.cbi.2012.01.002]
49 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Kandefer-Szerszeń M. Betulin, betulinic acid and butein are inhibitors of acetaldehyde-induced activation of liver stellate cells. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1109-1123 [PMID: 22180353 DOI: 10.1016/S1734-1140(11)70630-2]
50 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Daniluk J, Kandefer-Szerszeń M. Betulin and betulinic acid attenuate ethanol-induced liver stellate cell activation by inhibiting reactive oxygen species (ROS), cytokine (TNF-α, TGF-β) production and by influencing intracellular signaling. *Toxicology* 2011; 280: 152-163 [PMID: 21172400 DOI: 10.1016/j.tox.2010.12.006]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4151

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4151-4155
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义

孔 剑, 向晓星

孔剑, 向晓星, 扬州大学附属苏北医院消化内科 江苏省扬州市 225001

向晓星, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的应用基础及临床研究.

作者贡献分布: 本文选题与审校由向晓星完成; 文献检索及写作由孔剑完成.

通讯作者: 向晓星, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学附属苏北医院消化内科. yzxiangxx@sina.com
电话: 0514-87373385

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-10-28

Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma

Jian Kong, Xiao-Xing Xiang

Jian Kong, Xiao-Xing Xiang, Department of Gastroenterology, Affiliated Northern Jiangsu Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Xing Xiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Northern Jiangsu Hospital of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. yzxiangxx@sina.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China, and it is characterized by high malignancy, rapid progression, and easy metastasis. Current treatment options include liver transplantation, surgical resection and local ablative therapy. However, for all except transplantation, tumor recurrence rates are up to 70% after 5 years. In recent years, due to unsatisfying therapeutic effects of conventional therapies, the immune therapy of HCC has gradually become a hot research area. However, there exists a severe tumor immune microenvironment in HCC, which affects the immune therapeutic effects. Regulatory T (Treg) cells and T helper 17 (Th17) cells are two newly discovered subsets of $CD4^+$ T cells. They play crucial roles in the maintenance of immune homeostasis and antitumor immunity, and they are important in forming microenvironmental immune suppression in HCC. Immunotherapy targeting Th17 or Treg cells in HCC appears to have potential feasibility. More evidence show that clarification of Th17/Treg balance and imbalance mechanisms may provide a new strategy for the immunotherapy of HCC.

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

Key Words: T helper 17 cells; Regulatory T cells; Hepatocellular carcinoma; Therapy

Kong J, Xiang XX. Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4151-4155 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4151.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4151

背景资料
肝癌早期诊断率低, 常规治疗如肝移植、手术切除、射频消融等效果不佳; 肝癌的免疫治疗逐渐成为研究热点, 肿瘤微环境的免疫抑制状态成为免疫治疗研究的瓶颈, Th17细胞及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是肿瘤微环境中的重要组成部分, 在肝癌的发病过程中发挥关键作用, 故研究Th17、Treg及两者的平衡对于突破肝癌免疫治疗瓶颈有重大意义.

同行评议者
刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部微免病理教研室; 杜国盛, 主任医师, 解放军第309医院肝胆外科; 邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

研发前沿
免疫治疗近来成为肝癌治疗的研究热点, 如何突破肝癌的免疫耐受成为目前研究的挑战.

摘要

肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、发展快、易转移等特点. 当前治疗方法主要有肝移植、手术切除和局部消融治疗. 然而, 对于除移植外的所有治疗中, 5年后肿瘤复发率高达70%. 近几年来, 由于常规治疗效果不满意, 肝癌的免疫治疗逐渐成为热点. 但是肝癌存在严重的肿瘤免疫微环境抑制, 影响了肝癌免疫治疗效果. Th17细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近年来新发现的$CD4^+$ T细胞亚群, 在一定条件下, 两者存在相互转化的关系, 在维持人体自身免疫稳定和抗肿瘤免疫过程中起着重要作用, 他们是形成肝癌微环境免疫抑制的重要成员. 以Th17或Treg为靶点的肝癌免疫治疗具有潜在可行性, 更多证据表明, Th17/Treg的平衡、失衡机制将为肝癌的免疫治疗提供新的策略.

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

关键词: Th17细胞; 调节性T细胞; 肝细胞肝癌; 治疗

核心提要: Th17细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近年来新发现的$CD4^+$ T细胞亚群, 目前动物实验及临床研究表明, Th17、Treg及其平衡在人体自身免疫稳定和抗肿瘤免疫过程中起着重要作用, 深入研究有助于进一步揭示机体对肝癌免疫耐受的原因, 并寻找免疫治疗的靶点.

孔剑, 向晓星. Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4151-4155 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4151.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4151

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断困难, 手术切除率低, 在我国HCC的发病率和病死率均高于西方发达国家和其他发展中国家[1], 死亡率仅次于胃癌、肺癌[2]. 近来随着肿瘤免疫的研究进展, 发现Th17细胞及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是肿瘤微环境中的重要组成部分[3,4], 在肝癌的发病过程中发挥关键作用. 关于Th17细胞、Treg细胞及两者失衡关系在肝癌发病和治疗中意义是目前研究的热点, 现将相关研究综述如下, 以期为肝癌的临床治疗提供新思路.

相关报道
Treg在肝癌患者外周血和肝癌组织均呈高表达, 高表达的Treg很可能通过抑制某些免疫细胞、因子的肿瘤杀伤效能而营造了免疫抑制微环境, 介导了肝癌的免疫逃逸.

1 Th17细胞与Treg细胞

Th17细胞一种高分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)的$CD4^+$ T细胞亚群, 表达IL-17A、IL-17F、IL-6和肿瘤坏死因子-α等细胞因子, 具有促炎作用[5,6], 已证实在多种恶性肿瘤患者外周血中Th17细胞分泌的相关因子明显升高[7,8]. Treg细胞, 前身为抑制性T细胞, 具有免疫负调节作用, 在自身免疫性疾病、炎症、肿瘤等疾病中发挥免疫调节功能[9].

Th17细胞与Treg细胞都是由$CD4^+$ T细胞分化而来, 在生理状态下, 两者的分化发育相互制约, 处于动态平衡. 初始T细胞在TGF-β独立诱导下向Treg细胞分化, 而在TGF-β与IL-6联合作用下, $CD4^+$ T细胞分化为Th17 细胞[10,11], 说明Th17细胞与Treg细胞相互联系, 且IL-6是$CD4^+$ T细胞向两者分化方向的关键细胞因子. 有学者[12]发现IL-2也可以调节Th17/Treg平衡, 以刺激Treg细胞分化的方式减少Th17细胞的分化. 两者不仅在分化方向上有联系, 而且能互相转化, 研究[13]表明Th17在IL-12、IL-4的作用下能向Treg转化; 同时, Treg细胞在促炎条件齐备情况下可以分化成Th17细胞[14]. Th17/Treg在生理条件下处于动态平衡, 维持稳态, 两者的失衡促进了炎症、肿瘤等疾病进展[15,16].

2 Th17/Treg与肝癌的临床联系

HCC恶性程度高、治疗棘手、预后相对较差, 肿瘤微环境的改变是肝癌转归的关键所在[17-19]. 研究[20,21]发现Th17细胞通过其标志性细胞因子IL-17对肿瘤产生影响. Treg细胞被认为通过抑制抗肿瘤免疫应答介导免疫逃逸, 从而促进肿瘤进展[22].

Foxp3是叉状头转录因子家族中的一个成员, 被认为是Treg的特异性标志性分子[23,24], $Foxp3^+$ Treg作为Treg细胞的主要亚型之一, 近几年来研究较多. 通过小鼠建立肝癌模型行对照实验后发现, 肝癌模型肿瘤组织$Foxp3^+$ mRNA表达水平高于对照组[25], 进一步临床研究[26]中, $Foxp3^+$ mRNA在肝癌患者外周血表达显著上升, 肝癌射频消融术患者外周血中$CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg在术后降低, 并与术后生存时间相关, 对于判断肝癌的预后有一定价值[27]. 肝移植患者中, 术后$Foxp3^+$ Treg越高, 复发风险越大[28]. 这些研究提示Foxp3作为Treg活性的一个指标, 是HCC的肿瘤进展和复发的独立因子, 但是目前Foxp3的检测方法及试剂

可能对结果的稳定性产生较大影响[29].

有学者[30]发现肝癌患者较健康者外周血中Treg显著升高, Th17明显减少, 这意味着Th17细胞与Treg细胞参与了肝癌的发生和发展. 进一步研究发现, Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 且Th17和Treg百分比与肝癌的TNM分期呈直线关系, 说明Th17/Treg与肝癌的发展密切相关, 比例越高, 肝癌分期越晚. Bouchliou等[31]通过实验证明了实体瘤的分型与Th17/Treg比值呈正相关. 在肝癌预后方面, 有研究人员[32]对术后病理确诊为HCC患者进行长期随诊, 通过监测术后患者Th17、Treg水平发现, Treg和Th17均表达者死亡率高, 随着肝癌进展, Treg与Th17细胞相关因子比例升高, 可作为判断肝癌预后的一个可靠指标.

3 与肝癌治疗的研究

临床研究[33]证实, 在肝癌患者治疗过程中, Th17细胞呈上升趋势. Th17细胞分泌的多种细胞因子在肿瘤免疫治疗中有重要研究价值[34]. 研究[35]发现, IL-17可以通过募集特定的免疫细胞诱导肿瘤细胞的凋亡. IL-21的抗肿瘤作用已应用在黑色素瘤[36,37]和非霍奇金淋巴瘤[38]的早期临床试验.

Treg细胞具有抑制抗肿瘤免疫的能力, 治疗研究主要在两方面: 耗竭肿瘤微环境中Treg细胞和抑制其功能[39]. 环磷酰胺, 是许多化疗方案的标准化疗剂, 研究[40]表明低剂量环磷酰胺可以降低小鼠血液中的Treg细胞水平, 肝癌患者的临床试验[41]也已得到证实. 抗CD25单克隆抗体可以抑制$CD4^+CD25^+$ Treg的表达[42], 显著抑制某些恶性肿瘤细胞的生长[43,44], 但是需要更进一步的研究, 以明确他是否对肝癌治疗有效. 索拉非尼是一种新型多靶向性的治疗肿瘤的口服药物, 是目前唯一被临床证实可以显著延长晚期肝癌患者生存时间[45], 研究[46,47]发现, 索拉非尼可以通过减弱Treg细胞相关细胞因子表达以抑制Treg细胞的功能, 从而抗血管生成抑制肿瘤生长. TGF-β通过破坏T细胞的再生达到肿瘤抑制效果, 然而, TGF-β的具体作用仍有争议[48].

在肝癌的免疫治疗中, 调节Th17/Treg的平衡成为新途径. miRNA(miR)-21作为免疫调节因子参与多种疾病的演变, 有研究者[49]使用二乙基亚硝胺构建大鼠肝癌模型, 通过检测和分析外周血miR-21含量与Treg/Th17比值的相关性, 数据显示miR-21在肝癌大鼠外周血中明显增加, 且与Treg/Th17的比值正相关, 提示miR-21有望成为肝癌治疗的新靶点. 研究[50]发现, 在细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)的细胞培养基中Th17/$CD4^+$ T细胞百分比增加, 加入IL-6, Treg/$CD4^+$ T细胞的百分比显著下降, 推测IL-6可以改变Th17/Treg平衡发挥CIK的抗肿瘤效应. 动物肝癌实验中, IL-18也能通过调节Th17/Treg平衡抑制肿瘤生长. 临床治疗[51]发现, 重组人血管内皮抑素在介入栓塞治疗后肝癌患者Th17/Treg比例大于常规栓塞治疗患者, 并达到更佳的肝癌治疗效果. 目前较多的动物实验和临床研究提供了肝癌免疫治疗可能的切入点, 下一步应深入针对靶点及改变Th17/Treg失衡状态的药物研究.

4 结论

我国的肝癌发病率在全世界位居第一, 大多数原发性肝癌患者早期无明显症状, 早期诊断困难, 常规治疗效果不佳, 提高肝癌的治疗效果迫在眉睫. 近年来研究发现, Th17、Treg及其平衡对肝癌的发病、治疗及转归有重大价值, 有可能打破肝癌免疫治疗的瓶颈, 但是仍有问题亟待解决, 如Th17、Treg在肿瘤发展中的精确机制; Treg细胞需要被抑制还是清除; Th17/Treg的失衡能否逆转等. 深入研究有助于进一步揭示机体对肝癌免疫耐受的原因, 并寻找免疫治疗的靶点. 随着研究的进展, 相信会给肝癌患者带来福音.

5 参考文献

1 付艳, 邢卉春. 原发性肝癌的流行状况及危险因素分析. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 87-90
2 贾士杰, 范慧敏, 刘伟, 谢敏, 林路平, 艾香英, 罗纯, 高倩. 2002～2011年中国恶性肿瘤死亡率水平及变化趋势. 中国肿瘤 2014; 23: 999-1004
3 Guéry L, Hugues S. Th17 Cell Plasticity and Functions in Cancer Immunity. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-11 [PMID: 26583099 DOI: 10.1155/2015/314620]
4 Klabusay M. [The Role of Regulatory T-cells in Antitumor Immune Response]. *Klin Onkol* 2015; 28 Suppl 4: 23-27 [PMID: 26647885]
5 Nalbant A, Eskier D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function. *Front Biosci* (Elite Ed) 2016; 8: 427-435 [PMID: 27100349]
6 Song X, Gao H, Qian Y. Th17 differentiation and their pro-inflammation function. *Adv Exp Med Biol* 2014; 841: 99-151 [PMID: 25261206 DOI: 10.10

创新盘点
本文对Th17、Treg及两者的平衡在肝癌患者的发病机制、临床实验以及药物治疗的靶点进行了综述.

应用要点
本文对突破肝癌的免疫微环境抑制状态及肝癌的靶向治疗有一定指导意义.

名词解释

肿瘤微环境: 肿瘤的发生和转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系. 他不仅包括肿瘤所在组织的结构、功能和代谢, 而且亦与肿瘤细胞自身的(核和胞质)内在环境有关.

07/978-94-017-9487-9_5]

7 Benevides L, da Fonseca DM, Donate PB, Tiezzi DG, De Carvalho DD, de Andrade JM, Martins GA, Silva JS. IL17 Promotes Mammary Tumor Progression by Changing the Behavior of Tumor Cells and Eliciting Tumorigenic Neutrophils Recruitment. *Cancer Res* 2015; 75: 3788-3799 [PMID: 26208902 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0054]

8 Souza JM, Matias BF, Rodrigues CM, Murta EF, Michelin MA. IL-17 and IL-22 serum cytokine levels in patients with squamous intraepithelial lesion and invasive cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 466-468 [PMID: 24475585]

9 Dasgupta A, Saxena R. Regulatory T cells: a review. *Natl Med J India* 2012; 25: 341-351 [PMID: 23998865]

10 Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev* 2014; 261: 141-156 [PMID: 25123282 DOI: 10.1111/imr.12199]

11 Martin F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Controversies on the role of Th17 in cancer: a TGF-β-dependent immunosuppressive activity? *Trends Mol Med* 2012; 18: 742-749 [PMID: 23083809 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.09.007]

12 Kryczek I, Wei S, Zou L, Altuwaijri S, Szeliga W, Kolls J, Chang A, Zou W. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; 178: 6730-6733 [PMID: 17513719]

13 Chen Y, Fang J, Chen X, Pan C, Liu X, Liu J. Effects of the Treg/Th17 cell balance and their associated cytokines in patients with hepatitis B infection. *Exp Ther Med* 2015; 9: 573-578 [PMID: 25574237 DOI: 10.3892/etm.2014.2014]

14 Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1853-1860 [PMID: 21654831]

15 Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 668-677 [PMID: 24418308 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004]

16 Duan MC, Zhong XN, Liu GN, Wei JR. The Treg/Th17 paradigm in lung cancer. *J Immunol Res* 2014; 2014: 730380 [PMID: 24872958]

17 Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, Fisson S, Fridman WH, Cremer I, Dieu-Nosjean MC. Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 13-25 [PMID: 21271351 DOI: 10.1007/s10555-011-9279]

18 Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J Exp Med* 2009; 206: 1457-1464 [PMID: 19564351 DOI: 10.1084/jem.20090207]

19 Yang P, Markowitz GJ, Wang XF. The hepatitis B virus-associated tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Natl Sci Rev* 2014; 1: 396-412 [PMID: 25741453]

20 Su Z, Sun Y, Zhu H, Liu Y, Lin X, Shen H, Chen J, Xu W, Xu H. Th17 cell expansion in gastric cancer may contribute to cancer development and metastasis. *Immunol Res* 2014; 58: 118-124 [PMID: 24402773 DOI: 10.1007/s12026-013-8483-y]

21 Karczewski J, Mazur M, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z. [Role of Th17 lymphocytes in pathogenesis of colorectal cancer]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2014; 68: 42-47 [PMID: 24491894 DOI: 10.5604/17322693.1086074]

22 Mercadante ER, Lorenz UM. Breaking Free of Control: How Conventional T Cells Overcome Regulatory T Cell Suppression. *Front Immunol* 2016; 7: 193 [PMID: 27242798 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00193]

23 Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, Dynowski J, Młynarski W, Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10, and TGF-β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J Clin Immunol* 2011; 31: 205-215 [PMID: 21107665 DOI: 10.1007/s10875-010-9487-1]

24 Jang TJ. Prevalence of Foxp3 positive T regulatory cells is increased during progression of cutaneous squamous tumors. *Yonsei Med J* 2008; 49: 942-948 [PMID: 19108017 DOI: 10.3349/ymj.2008.49.6.942]

25 林秀清, 黄智铭, 王剑虹, 蔡勇, 张豪, 吴金明, 吴建胜. CD4+ CD25+ FoxP3+调节性T细胞在小鼠H22原位肝癌模型中的表达和意义. 医学研究杂志 2013; 42: 43-47

26 Lin ZW, Wu LX, Xie Y, Ou X, Tian PK, Liu XP, Min J, Wang J, Chen RF, Chen YJ, Liu C, Ye H, Ou QJ. The expression levels of transcription factors T-bet, GATA-3, RORγt and FOXP3 in peripheral blood lymphocyte (PBL) of patients with liver cancer and their significance. *Int J Med Sci* 2015; 12: 7-16 [PMID: 25552913 DOI: 10.7150/ijms.8352]

27 崇杨, 江涛, 王轩. 原发性肝癌患者射频消融后外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞对预后的影响. 北华大学学报(自然科学版) 2013; 14: 309-311

28 杜国盛, 周林, 朱志东, 宋继勇, 封立魁, 郑永根, 索龙龙, 杨绍臻. Foxp3+调节性T细胞与肝癌肝移植患者术后肿瘤复发关系的研究. 器官移植 2015: 6: 311-315

29 Bignone PA, Banham AH. FOXP3+ regulatory T cells as biomarkers in human malignancies. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1897-1920 [PMID: 18990077 DOI: 10.1517/14712590802494022]

30 张增光, 秦鸣放. 肝癌患者外周血Treg、Th17百分比及IL-17水平观察. 山东医药 2015; 55: 37-38

31 Bouchliou I, Miltiades P, Nakou E, Spanoudakis E, Goutzouvelidis A, Vakalopoulou S, Garypidou V, Kotoula V, Bourikas G, Tsatalas C, Kotsianidis I. Th17 and Foxp3(+) T regulatory cell dynamics and distribution in myelodysplastic syndromes. *Clin Immunol* 2011; 139: 350-359 [PMID: 21444247 DOI: 10.1016/j.clim.2011.03.001]

32 曾文, 郑晨. Treg、Th17相关细胞因子与原发性肝癌预后的关系. 陕西医学杂志 2014; 43: 1290-1291

33 Liao Y, Wang B, Huang ZL, Shi M, Yu XJ, Zheng L, Li S, Li L. Increased circulating Th17 cells after transarterial chemoembolization correlate with improved survival in stage III hepatocellular carcinoma: a prospective study. *PLoS One* 2013; 8: e60444 [PMID: 23565248 DOI: 10.1371/journal.pone.0060444]

34 Alizadeh D, Katsanis E, Larmonier N. The multifaceted role of Th17 lymphocytes and their associated cytokines in cancer. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 957878 [PMID: 24454480 DOI:

10.1155/2013/957878]
35 Garcia-Hernandez Mde L, Hamada H, Reome JB, Misra SK, Tighe MP, Dutton RW. Adoptive transfer of tumor-specific Tc17 effector T cells controls the growth of B16 melanoma in mice. *J Immunol* 2010; 184: 4215-4227 [PMID: 20237297 DOI: 10.4049/jimmunol.0902995]
36 Petrella TM, Tozer R, Belanger K, Savage KJ, Wong R, Smylie M, Kamel-Reid S, Tron V, Chen BE, Hunder NN, Hagerman L, Walsh W, Eisenhauer EA. Interleukin-21 has activity in patients with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3396-3401 [PMID: 22915661 DOI: 10.1200/JCO.2011.40.0655]
37 Rasmussen MA, Colding-Jørgensen M, Hansen LT, Bro R. Multivariate evaluation of pharmacological responses in early clinical trials - a study of rIL-21 in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 379-390 [PMID: 20406222 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03600.x]
38 Hashmi MH, Van Veldhuizen PJ. Interleukin-21: updated review of Phase I and II clinical trials in metastatic renal cell carcinoma, metastatic melanoma and relapsed/refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 807-817 [PMID: 20384523 DOI: 10.1517/14712598.2010.480971]
39 Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol* 2016; 28: 401-409 [PMID: 27160722]
40 Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004; 34: 336-344 [PMID: 14768038]
41 Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A, Höchst B, Henschen S, Hörning M, Manns MP, Korangy F. Low-dose cyclophosphamide treatment impairs regulatory T cells and unmasks AFP-specific CD4+ T-cell responses in patients with advanced HCC. *J Immunother* 2010; 33: 211-218 [PMID: 20139774 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181bb499f]
42 Shanmugasundaram R, Selvaraj RK. In ovo injection of anti-chicken CD25 monoclonal antibodies depletes CD4+CD25+ T cells in chickens. *Poult Sci* 2013; 92: 138-142 [PMID: 23243240 DOI: 10.3382/ps.2012-02593]
43 Ye L, Li X, Sun S, Guan S, Wang M, Guan X, Lee KH, Wei J, Liu B. A study of circulating anti-CD25 antibodies in non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 633-637 [PMID: 23263913 DOI: 10.1007/s-12094-012-0980-2]
44 Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1174: 99-106 [PMID: 19769742 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04939.x]
45 莢卫东. 根治性肝切除联合索拉非尼治疗肝细胞癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2019-2023
46 Chen ML, Yan BS, Lu WC, Chen MH, Yu SL, Yang PC, Cheng AL. Sorafenib relieves cell-intrinsic and cell-extrinsic inhibitions of effector T cells in tumor microenvironment to augment antitumor immunity. *Int J Cancer* 2014; 134: 319-331 [PMID: 23818246 DOI: 10.1002/ijc.28362]
47 Ranieri G, Gadaleta-Caldarola G, Goffredo V, Patruno R, Mangia A, Rizzo A, Sciorsci RL, Gadaleta CD. Sorafenib (BAY 43-9006) in hepatocellular carcinoma patients: from discovery to clinical development. *Curr Med Chem* 2012; 19: 938-944 [PMID: 22214462]
48 Tu E, Chia PZ, Chen W. TGFβ in T cell biology and tumor immunity: Angel or devil? *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25: 423-435 [PMID: 25156420 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.014]
49 Yao SX, Zhang GS, Cao HX, Song G, Li ZT, Zhang WT. Correlation between microRNA-21 and expression of Th17 and Treg cells in microenvironment of rats with hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 762-765 [PMID: 26433664 DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.021]
50 Lin G, Wang J, Lao X, Wang J, Li L, Li S, Zhang J, Dong Y, Chang AE, Li Q, Li S. Interleukin-6 inhibits regulatory T cells and improves the proliferation and cytotoxic activity of cytokine-induced killer cells. *J Immunother* 2012; 35: 337-343 [PMID: 22495391 DOI: 10.1097/CJI.0b013e318255ada3]
51 徐匹夫, 余后火. 重组人血管内皮抑素介入栓塞治疗对肝癌恶性生物学的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 791-793

同行评价

Th17、Treg特别是Foxp3$^+$ Treg与肝癌的发生、发展、预后具有密切的关系, Foxp3$^+$ Treg是近年研究的热点, 与肝癌的预后有明确的相关性, 作者重点阐述了Th17/Treg的平衡关系在肝癌发生及治疗中的作用, 比较清楚, 具有临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4156

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4156-4161
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋 敏

背景资料
免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholanitis, IgG4-SC)临床上极易误诊, 难以与原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、继发性硬化性胆管炎和胆管癌等疾病相鉴别, 需要加强这方面的研究.

李哲夫, 平度市人民医院肝胆外科 山东省平度市 266700

范海静, 孙良金, 青岛市中心医院(青岛大学医学院第二附属医院)肝胆外科 山东省青岛市 266042

宋敏, 青岛市市立医院内镜室 山东省青岛市 266011

李哲夫, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆胰脾疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 李哲夫负责撰写; 范海静与孙良金负责资料检索和采集; 宋敏审校.

通讯作者: 宋敏, 主管护师, 266011, 山东省青岛市市北区胶州路1号, 青岛市市立医院内镜室. 13808950917@163.com
电话: 0532-82789261

收稿日期: 2016-05-02
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-10-28

Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis

Zhe-Fu Li, Hai-Jing Fan, Liang-Jin Sun, Min Song

Zhe-Fu Li, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Pingdu City, Pingdu 266700, Shandong Province, China

Hai-Jing Fan, Liang-Jin Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Central Hospital (the Second Affiliated Hospital of Qingdao University), Qingdao 266042, Shandong Province, China

Min Song, Department of Endoscopy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Min Song, Nurse-in-Charge, Department of Endoscopy, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Shibei District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. 13808950917@163.com

Received: 2016-05-02
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-10-28

Abstract

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sclerosing cholangitis is a special form of cholangitis. As an autoimmune disease, IgG4-related sclerosing cholangitis has no specific clinical manifestations, and its pathogenesis remains unclear. In patients with this disease, serum concentration of IgG4 is elevated, intrahepatic or extrahepatic bile duct stenosis associated with biliary wall thickening is often revealed by biliary imaging, autoimmune diseases such as autoimmune pancreatitis may be present, and massive IgG4 positive plasma cell infiltration and widespread bile duct wall fibrosis are often showed by histopathological examination. It is often difficult to differentiate IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis, secondary sclerosing cholangitis and bile duct cancer. However, the disease is sensitive to hormone therapy. This article will review the current advances in research of IgG4-related sclerosing cholangitis.

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

Key Words: Immunoglobulin G4; Sclerosing cholangitis; Bile duct cancer; Autoimmune diseases

Li ZF, Fan HJ, Sun LJ, Song M. Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4156-4161
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4156.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4156

同行评议者
张倜, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院; 崔立红, 教授, 主任医师, 博士生导师, 海军总医院消化内科

摘要

免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性硬化性胆管炎是一种特殊类型的胆管炎, 是一种慢性自身免疫性疾病. 该类型的胆管炎其发病机制目前尚不清楚, 无特异性的临床表现, 生化特点是血清IgG4浓度升高, 影像学上胆道成像表现为弥漫性或部分肝内/或肝外胆道壁增厚相关的狭窄, 伴有自身免疫性胰腺炎等自身免疫性疾病, 组织病理学检查显示有大量的IgG4阳性浆细胞的浸润和广泛的胆管壁的纤维化. 该类型胆管炎临床上难以与原发性硬化性胆管炎、继发性硬化性胆管炎和胆管癌等疾病相鉴别, 但他对糖皮质激素治疗有效的一类硬化性胆管炎, 本文将这一特殊疾病的现状和研究进展概括如下.

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

关键词: 免疫球蛋白G4; 硬化性胆管炎; 胆管癌; 自身免疫性疾病

核心提要: 免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎发病率低, 临床病例少见, 定性诊断困难, 极易误诊, 对激素治疗敏感, 预后不明确, 因此仍需要进行深入的研究, 以期提高对该病的诊断及治疗水平.

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋敏. IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4156-4161 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4156.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4156

0 引言

免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholanitis, IgG4-SC)是一种发病机制不明, 具有临床生化学特点[血清免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)升高]以及胆管影像学特殊表现(弥漫性或部分肝内/肝外胆道的与胆道壁增厚相关的狭窄)[1-7], 管壁有大量的IgG4阳性浆细胞的浸润和广泛的胆管壁的纤维化[8-11], 对糖皮质激素治疗有效的一类特殊的胆管炎, 伴有其他慢性自身免疫性疾病如自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)等.

IgG4相关性疾病是近年逐渐被认识的一种慢性自身免疫性疾病, 1995年最早报道累及胰腺[12], 后来陆续发现该病可累及胆管、胆囊、肝脏、后腹膜、纵膈、肾脏、肺脏、胃肠等多种器官[13,14]. 由于AIP常存在胰腺外表现, 最多见的是肝内外胆管狭窄并合并梗阻性黄疸, 同时组织标本上存在大量IgG4阳性的浆细胞浸润胆管壁, 故将该病称为AIP相关性硬化性胆管炎.

Björnsson等[15,16]于2007年首次将该病命名为免疫球蛋白G4相关性胆管炎, 2009年被改称为IgG4-SC, 现已在国际上被认为是不同于原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和继发性硬化性胆管炎(secondary sclerosing cholangitis, SSC)的一类特殊的病因不明的免疫相关性胆管炎.

研发前沿

IgG4-SC临床上极易误诊, 临床确诊困难, 需要研发相关的特异标志物和检查手段, 以期早期诊断该疾病.

1 IgG4-SC的病因及发病机制

目前对于IgG4-SC的发病原因尚不明确, 而对于发病机制的研究仍少. 目前有初步研究认为, IgG4-SC的发病机制与Th1占主导免疫反应的PSC或原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)有很大区别. IgG4-SC患者中可见其Th2和可调节性T细胞免疫反应明显增加[17,18]. 虽然IgG4-SC中IgG4明显升高, 但对于IgG4在此病中所发挥的确切作用仍不明朗.

2 IgG4-SC的临床特点

该病多发于60余岁男性[19,20], 临床表现为轻度黄疸, 偶伴随有腹胀、纳差等不适. 实验室检查方面均存在总胆红素、结合胆红素、碱性磷酸酶及γ-谷氨酰基转移酶的轻度升高, 约90%患者血清IgG4明显高于135 mg/dL, 最高可达2560 mg/dL[21-24]. 肿瘤标志物检测中绝大多数在正常范围. 自身抗体检测(检测指标包括抗线粒体抗体、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗平滑肌抗体均为阴性. 在影像学检查方面, 核磁共振胆道成像检查, 病变范围可累及肝内外胆管的各个部位, 尤其是肝门部与胆总管下段胆管, 其受累胆管管壁明显增厚, 纤维化及管腔狭窄, 影像学表现与PSC极为类似, 但部分ISC患者可发现胆管外器官, 特别是胰腺炎性病变. 在组织学上可见胆管壁的IgG4阳性浆细胞大量浸润和严重纤维化, 其常见的特征是闭塞性静脉炎和胆管炎伴有胆管周围轮幅状纤维化, 而相应动脉不受累, 同时一般无胆管上皮损伤. 术后组织学检查发现大量浆细胞浸润胆管壁, 以及可见大量IgG4阳性浆细胞.

3 IgG4-SC的临床分型

有作者按照胆管狭窄部位将IgG4-SC分为4型:

相关报道
目前有研究表明超过80%的PSC病例合并有炎症性肠病, 多数为溃疡性结肠炎, 且多数病例中自身抗体呈阳性表现, PSC这些特点有助于IgG4-SC的鉴别.

Ⅰ型为狭窄仅位于远端胆管; Ⅱ型为肝内外胆管狭窄弥漫性分布, 其中Ⅱa型为存在肝内胆管扩张, Ⅱb型为肝内胆管不扩张; Ⅲ型为狭窄部位同时位于肝门部和远端胆管; Ⅳ型为狭窄部位仅位于肝门部胆管. 通过该分型对IgG4-SC累及胆管部位有一致的认识, 同时为有助于与PSC、SSC、PBC和胆管癌的鉴别[25-27].

4 IgG4-SC的临床诊断标准

欧洲肝病学会建议IgG4-SC的诊断标准包括: 胆管造影有典型的硬化性胆管炎的表现, 同时具有: (1)组织学上有AIP或IgG4-RD的表现; (2)或影像学上典型的AIP表现及IgG4升高; (3)或满足下列标准中的两条(血清IgG4升高; 提示性的胰腺影像学表现; 其他脏器的表现包括: 硬化性唾液腺炎、腹膜后纤维变性、胃肠道受累、腹腔淋巴结有IgG4阳性浆细胞浸润; 胆管活检IgG4阳性浆细胞>10个/高倍视野), 同时对糖皮质激素治疗有应答, 治疗4 wk后可以取出胆管支架而无梗阻性胆汁淤积、肝功能转氨酶<2倍正常值上限[28-32].

美国肝病学会建议对所有疑似PSC的患者, 检测血清IgG4水平以除外IgG4-SC. IgG4升高(>135 mg/dL)具有诊断特异性.

日本2012年IgG4-SC诊断标准[33,34]: 诊断项目(1)胆道成像表现为弥漫性或部分肝内/或肝外胆道的与胆道壁增厚相关的狭窄; (2)血清学检查提示了血清IgG4浓度的增高(≥135 mg/dL); (3)与AIP、IgG4相关泪腺炎/涎腺炎或IgG4-SC相关的腹膜后纤维化共存; (4)组织病理学检测显示: a: 显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化; b: IgG4阳性浆细胞的浸润(10个IgG4阳性浆细胞/高倍视野); c: 席纹状纤维化; d: 闭塞性静脉炎. <选择>类固醇激素治疗的有效性: 一个专门的医院, 能够进行详细的检查如内镜下胆道活检、超声内镜引导下细针穿刺活检, 一旦排除了胰腺或胆管癌, 诊断中也可包括类固醇激素治疗的有效性. 诊断: 明确诊断: (1)+(3); (1)+(2)+(4)a, b; (4)a, b, c; (4)a, b, d. 可能诊断: (1)+(2)+<选择>. 疑似诊断: (1)+(2)(注: 有必要排除PSC、恶性疾病如胰腺或胆道癌以及有明显发病机制引起的继发性胆管炎. 当与恶性疾病鉴别困难时, 不能采取类固醇激素治疗, 必须建议患者去专业性医院).

5 IgG4-SC的鉴别诊断

所有胆管狭窄的病例均应考虑到IgG4-SC的可能性, 而对于所有怀疑IgG4-SC的病例则应警惕恶性肿瘤、PSC和SSC的可能. 因此应常规行胆道相关的影像学检查及肝功能、血清IgG4、血清相关自身抗体等检测, 结合影像学表现与实验室检查结果做出正确的诊断. 对于IgG4正常的Ⅰ型ISC病例, 如果怀疑恶性肿瘤的可能, 可考虑通过超声内镜, 胆管内超声, 甚至内镜下胆管活检进行鉴别, 对于难以在术前取到确切的病理结果, 必要时仍需通过手术治疗或手术活检进行组织学检测以明确诊断. 对于Ⅳ型IgG4-SC病例, 因与肝门胆管癌的影像学表现上很相似, 极易误诊. Ⅳ型IgG4-SC所致的黄疸多为轻度黄疸, 且病程中无明显升高趋势, 而肝门部胆管癌病例呈现重度黄疸, 且进行增高明显, 影像学上虽两者均合并有肝内胆管扩张, 但IgG4-SC病例扩张程度较轻, 甚至不扩张, 而肝门胆管癌病例则扩张非常明显. 结合血清学检测, 多可诊断IgG4-SC.

有研究[35]表明, 127例PSC患者血清IgG4升高(>140 mg/dL)的比例为9%. 另有报道[36-39]显示, PSC患者肝组织IgG4免疫染色阳性率为23%. 但是PSC病例的IgG4值仅轻度升高, 多不超过正常值的2倍, 而联合IgG4/IgG1比值检测可能对于鉴别有更高的敏感性[40-43]. 目前有研究[44]表明超过80%的PSC病例合并有炎症性肠病, 多数为溃疡性结肠炎, 且多数病例中自身抗体呈阳性表现, PSC这些特点有助于和IgG4-SC的鉴别. 有研究[45]认为, IgG4-SC与PSC、胰腺癌和胆管癌的鉴别诊断仅凭胆管影像学特征是困难的, 往往需要全面考虑, 必要时手术探查或手术切除, 最后需要病理检查才能确诊. 另外, 还应与胆道手术后胆管狭窄、先天性胆管变异、胆管缺血性狭窄、获得性免疫缺乏综合征相关性胆管炎以及胆管损伤所致的SSC相鉴别.

6 IgG4-SC的治疗

IgG4-SC的急性期胆道梗阻引起黄疸明显时, 可通过胆道支架缓解胆道梗阻, 也可行诊断性检查进行活检以及对病变胆管的成像. IgG4-SC的有效治疗是糖皮质激素[46-49]. 当胆管梗阻有胆管炎时, 需预防性应用抗生素. 推荐的治疗方案是泼尼松0.6 mg/kg, 2-4 wk后开始减量, 每

1-2 wk减量5 mg, 直至症状缓解, 血清IgG4水平恢复正常水平. 随访期间血清IgG4水平再提升常常预示着复发. IgG4-SC糖皮质激素治疗的有效性应谨慎评估, 因为一些恶性病变服用激素后改善[50]. 已有研究, 利妥昔单抗对那些糖皮质激素抵抗、依赖或复发的患者的疗效[51,52], 目前正在开展该药的临床多中心的研究.

7 结论

IgG4-SC发病率低, 临床病例少见, 近年来随着诊断技术的进步, 该病的临床检出率越来越多, 是医学界近年来关注的疾病. IgG4病的病因及发病机制不清, 定性诊断困难, 极易误诊, 对激素治疗敏感, 预后不明确, 因此仍需要进行深入的研究, 从而提高对该病的诊断及治疗水平.

8 参考文献

1 Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7661-7670 [PMID: 24282356 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7661]

2 Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1147-1155 [PMID: 19636664 DOI: 10.1007/s00535-009-0108-9]

3 Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1247-1251 [PMID: 23621484 DOI: 10.1111/jgh.12248]

4 Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Nojiri S, Takahashi S, Joh T. A case of IgG4-related sclerosing cholangitis overlapped with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2012; 51: 1695-1699 [PMID: 22790128]

5 Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K. Usefulness of Intraductal Ultrasonography in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc* 2012; 45: 331-336 [PMID: 22977830 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.331]

6 Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Ohara H, Joh T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 127-136 [PMID: 20814701 DOI: 10.1007/s00534-010-0320-2]

7 Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1334-1343 [PMID: 25632210 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1334]

8 Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51: 295-312 [PMID: 26817943 DOI: 10.1007/s00535-016-1163-7]

9 Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e680 [PMID: 25881845 DOI: 10.1097/MD.0000000000000680]

10 Stone JH, Chan JK, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 532612 [PMID: 23401693 DOI: 10.1155/2013/532612]

11 Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-1471 [PMID: 25481618 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0]

12 Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 14-18 [PMID: 24651618 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907]

13 Patel H, Khalili K, Kyoung KT, Yazdi L, Lee E, May G, Kortan P, Coltescu C, Hirschfield GM. IgG4 related disease - a retrospective descriptive study highlighting Canadian experiences in diagnosis and management. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 168 [PMID: 24321047 DOI: 10.1186/1471-230X-13-168]

14 Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, Johnson GJ, Pereira SP, Chapman RW, Webster GJ, Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1675-1683 [PMID: 25155229 DOI: 10.1038/ajg.2014.223]

15 Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007; 45: 1547-1554 [PMID: 17538931]

16 Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 389-394 [PMID: 18408470 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282f6a7c5]

17 Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546 [PMID: 17518371]

18 Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29: 205-211 [PMID: 23068299 DOI: 10.1053/j.semdp.2012.07.005]

19 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715 [PMID: 18222442 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009]

20 Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale

应用要点

本文对临床医生认识该疾病, 避免误诊有着重要的指导意义.

同行评价

IgG4-SC是近年逐渐被认识的一种慢性自身免疫性疾病, 本综述基本上反映了该领域的发展概况, 对临床有一定的指导价值. 文章书写层次分明, 结构合理, 逻辑清晰.

A, Kaiya J, Moser CD, Aderca I, Mettler TA, Therneau TM, Zhang L, Takahashi N, Chari ST, Roberts LR. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940-948 [PMID: 21674559 DOI: 10.1002/hep.24487]

21 Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobin G4-hepatopathy: association of immunoglobin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007; 46: 463-471 [PMID: 17634963]

22 Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Nishi Y, Yoshida M, Umemura S, Hori Y, Kato A, Okumura F, Sano H, Ohara H, Joh T. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1104-1109 [PMID: 25594435 DOI: 10.1111/jgh.12894]

23 Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 80-87 [PMID: 21124090 DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f60]

24 Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, Inamori M, Kobayashi N, Saito S, Kakuta Y, Ohshiro H, Nakajima A. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1204-1208 [PMID: 19028233 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.013]

25 Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 536-542 [PMID: 22717980 DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y]

26 Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc* 2014; 26: 627-635 [PMID: 24712522 DOI: 10.1111/den.12289]

27 Kim JH, Byun JH, Kim SY, Lee SS, Kim HJ, Kim MH, Lee MG. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta Radiol* 2013; 54: 601-607 [PMID: 23528564 DOI: 10.1177/0284185113481018]

28 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

29 Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, Maillette de Buy Wenniger LJ, Klarenbeek PL, Chapman RW, Baas F, van de Graaf SF, Verheij J, van Gulik TM, Barnes E, Beuers U, de Vries N. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology* 2016; 64: 501-507 [PMID: 27015613 DOI: 10.1002/hep.28568]

30 Beuers U, Hubers LM, Doorenspleet M, Maillette de Buy Wenniger L, Klarenbeek PL, Boonstra K, Ponsioen C, Rauws E, de Vries N. IgG4-Associated Cholangitis--A Mimic of PSC. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 176-180 [PMID: 26641633 DOI: 10.1159/000440830]

31 Hubers LM, Beuers U. How to Diagnose Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: The Jack-of-All-Trades in the Biliary Tract. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 185-188 [PMID: 26468313 DOI: 10.1159/000431028]

32 Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Verheij J, de Vries N, Beuers U. [IgG4-related disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013; 157: A6476 [PMID: 24220177]

33 Beuers U, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet M, Hubers L, Verheij J, van Gulik T, van de Graaf SF, de Vries N. IgG4-associated cholangitis. *Dig Dis* 2014; 32: 605-608 [PMID: 25034294 DOI: 10.1159/000360513]

34 Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol* 2014; 61: 690-695 [PMID: 24768756 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.016]

35 Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-2075 [PMID: 16879434]

36 Joshi D, Webster GJ. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015; 61: 1432-1434 [PMID: 25179687 DOI: 10.1002/hep.27411]

37 Lin J, Cummings OW, Greenson JK, House MG, Liu X, Nalbantoglu I, Pai R, Davidson DD, Reuss SA. IgG4-related sclerosing cholangitis in the absence of autoimmune pancreatitis mimicking extrahepatic cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 447-453 [PMID: 25635498 DOI: 10.3109/00365521.2014.962603]

38 Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51: 398-402 [PMID: 19505739 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.010]

39 Díte P, Novotný I, Lata J, Růzicka M, Geryk E, Kianicka B. [Autoimmune pancreatitis and IgG-positive sclerosing cholangitis]. *Vnitr Lek* 2011; 57: 254-257 [PMID: 21495406]

40 Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, Shiratori K. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550-559 [PMID: 17653651]

41 Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, Tak PP, de Vries N, Beuers U. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis.

Hepatology 2013; 57: 2390-2398 [PMID: 23300096 DOI: 10.1002/hep.26232]
42 Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Rubbia-Brandt L, Lauwers GY. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 2009; 22: 1287-1295 [PMID: 19633647 DOI: 10.1038/modpathol.2009.94]
43 Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Spanier BW, Witteman BJ, Tuynman HA, van Geloven N, van Buuren H, Chapman RW, Barnes E, Beuers U, Ponsioen CY. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954-1963 [PMID: 24375491 DOI: 10.1002/hep.26977]
44 Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-1369 [PMID: 14598252]
45 Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol* 2014; 45: 1722-1729 [PMID: 24890945 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.04.006]
46 Ferry JA, Klepeis V, Sohani AR, Harris NL, Preffer FI, Stone JH, Grove A, Deshpande V. IgG4-related Orbital Disease and Its Mimics in a Western Population. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1688-1700 [PMID: 26379149 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000497]
47 Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2466-2475 [PMID: 25988916 DOI: 10.1002/art.39205]
48 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtey S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
49 Grados A, Ebbo M, Jean E, Bernit E, Harlé JR, Schleinitz N. [IgG4-related disease treatment in 2014: Update and literature review]. *Rev Med Interne* 2015; 36: 395-404 [PMID: 25595874 DOI: 10.1016/j.revmed.2014.11.007]
50 Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 696-704 [PMID: 21188426 DOI: 10.1007/s00535-010-0361-y]
51 Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-1177 [PMID: 25667206 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605]
52 Murakami J, Matsui S, Ishizawa S, Arita K, Wada A, Miyazono T, Hounoki H, Shinoda K, Taki H, Sugiyama T. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 1226-1230 [PMID: 22956241 DOI: 10.1007/s10165-012-0738-2]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4162

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4162-4168
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

慢性便秘和慢病管理

卜佳, 许翠萍

背景资料
现代生活方式的转变和人口老龄化的趋势, 使慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率逐年增加, 众多患者就医意识虽逐步增强, 但对CC的病因、防治认识仍不足, 泻药滥用与疗效不佳等问题凸显, 严重影响大众健康, 医疗保障压力加大.

卜佳, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事功能性胃肠病、消化系肿瘤、肝细胞再生与癌变及炎症性肠病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由卜佳完成; 许翠萍指导审校.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科.
cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-28

Chronic constipation and chronic disease management

Jia Bu, Cui-Ping Xu

Jia Bu, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-28

Abstract
Urbanization, population aging and lifestyle changes have resulted in great changes in global disease pattern and medical model. Chronic non-communicable diseases have become the main cause of premature death around the world in the 21st century, and their prevention and control have also changed from "treatment" to "management". As a result, chronic disease management (CDM) model arises. Chronic constipation (CC) has a hidden onset, complex etiology, prolonged course, and high prevalence, and it can induce a variety of diseases and affect the quality of life seriously. Mainstream therapy for CC is empirical treatment for facilitating feces excretion, but it may lead to more serious symptoms. Application of the CDM model to CC management may solve this problem. In the current review, we will discuss the progress in research of CC and the current status of CDM.

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

Key Words: Chronic constipation; Chronic disease management; Non-communicable chronic diseases

Bu J, Xu CP. Chronic constipation and chronic disease management. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4162-4168 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4162.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4162

摘要
城镇化、人口老龄化以及生活方式的改变带来全球疾病谱和医疗模式的巨大变革, 慢性非传染性疾病成为21世纪危害人类健康的重要公共问题, 其防控由"治疗为主"向"管理为主"转变, 慢病管理(chronic disease management, CDM)模式应运而生. 慢性便秘(chronic constipation, CC)起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 诱发多种疾病, 导致一系列健康问题, 严重影响生活质

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科

量. 目前医学界缓解CC的主流疗法是以“通便”为主的经验治疗, 但便秘症状却越来越严重, 症结何在? 如何解决? 期待将CDM模式应用于CC奏效. 本文将就近年来CC国内外研究进展和CDM的实施现状简要述评.

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

关键词: 慢性便秘; 慢病管理; 慢性非传染性疾病

核心提要: 慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率高、病因繁杂、病程迁延、症状各异、危害诸多, 长期严重影响患者的身心健康, 如何有效防治CC一直是临床困境. 慢病管理(chronic disease management, CDM)在慢性病的预防与治疗中起重要作用, 期待CDM模式应用于CC奏效.

卜佳, 许翠萍. 慢性便秘和慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4162-4168 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4162.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4162

0 引言

随着现代生活方式的转变和人口老龄化的发展, 心脑血管疾病、糖尿病、COPD、癌症等慢性非传染性疾病(non-communicable chronic diseases, NCD), 简称“慢病”, 已成为当今社会致残率和致死率不断升高的主要原因, 严重影响患者生活质量和加重社会诸多负担. “慢病”是对一组发病时间长, 缺乏明确的病因证据, 一旦发病即病情迁延不愈的非传染性疾病的概括性总称. 慢性便秘[1](chronic constipation, CC)是指排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 病程至少为6 mo. 起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 诱发或同时与诸多上述NCD共存, 临床治疗综合与远期效果均差. CC虽不直接危及生命, 但其严重程度、心理状态及社会支持程度均可降低患者的生活质量和增加死亡率[2,3], 其特征当可归属于慢病的范畴, 亟待系统化规范化的管理. 慢病管理(chronic disease management, CDM)是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式[4].

现代医疗由“疾病为中心”向“健康为中心”转变, 强调“治未病”才是王道. 国内外已开展大量基于慢病防治管理的循证医学研究, 从2013年开始, 中国开始着手对糖尿病、高血压病、高血脂病等疾病的调查、干预和管理, 探讨出多种成功的CDM模式. 本文就近年来国内外CC的发病与诊治及管理实施现状进行简要述评, 以探讨适合中国国情的CC的CDM模式.

研发前沿

本文系统阐述了CC的流行病学现状和诊疗进展, 对国内外慢病管理(chronic disease management, CDM)模式及现状进行了简要分析, 并在此基础上对CC的CDM模式进行了初步构想, 旨在构建长期有效防治CC的管理模式.

1 CC的流行病学研究现状

1.1 致病因素 CC病因复杂多样, 遗传因素、饮食习惯及生活方式、经济状况、文化程度、精神心理因素、既往病史均是CC的致病因素. CC存在家族聚集性[5], 有报道[6,7]称CC患者80%有相关家族史, 且家族中CC病例越多, 患病危险性就越高. 不良饮食习惯及生活方式与CC的关系意见不一[8]. 收入少、社会地位低、受教育程度不高者患CC几率也较高[9,10]. 精神心理因素导致的CC作用机制尚不十分明确, 但两者互相影响, 长期严重便秘的患者易引发焦虑、抑郁状态, 而焦虑、抑郁状态也会加重患者的便秘症状[11]. 另外, 许多疾病和药物也可以诱发CC. 内分泌疾病是引起或加重CC的常见原因, 约25%的糖尿病患者出现胃肠动力减慢; 甲状腺功能减退时肠道运动功能低下, 也易引发便秘症状. 特别需要引起重视的致病因素是“癌性便秘”. 另外长期服用鸦片类药、利尿药、抗抑郁药、抗组胺药、解痉药、钙拮抗剂等也是导致CC的因素(医源性便秘)[12].

1.2 地区差异 全球各地区CC患病率均有差异, 约在0.7%-79.0%之间, 中位患病率16%[13], 但总趋势是欠发达地区高于发达地区. 文献报道: 北美地区CC患病率为1.9%-27.2%[11], 南美洲为26.8%-28.0%, 欧洲为0.7%-19.0%, 大洋洲为4.4%-33.7%, 南非为29.2%[14], 亚洲为1.4%-32.9%. 中国CC患病率为3%-17%[15], 北方地区高于南方地区, 农村高于城市. 各地区患病率差异的原因可能与不同国家不同地区的饮食习惯、居住环境、经济状况以及各地对CC的诊断标准不一致有关.

1.3 种族差异和性别差异 CC患病率也存在种族差异. 有调查表明: 黑种人高于白种人[16], 中国少数民族CC患病率高于汉族.

CC患病率存在性别差异. Sanchez等[10]

相关报道
Wald教授对目前关于便秘诊断和治疗的最新进展进行了较为全面的综述, 包括对特发性便秘的新型通便药和阿片类诱导的便秘的新疗法, 以及如何对标准泻药治疗无反应的便秘患者鉴别其是否为功能性排便障碍.

对美国的CC流行病学系统回顾显示男：女为1：1.01-3.07. Pare等[17]对加拿大当地居民调查显示, 女性CC发病率高于男性2倍. 中国对北京、天津等市CC患者调查显示男：女为1：1.22-4.59, 平均为1：2.15[18]. 女性CC患病率高于男性, 其原因可能与男女运动量的差异、性激素水平、生理解剖结构、妊娠过程、家庭角色及精神心理因素相关. 另有研究[19]表明, 女性肠道内环形肌层中的速激肽P物质少于男性.

1.4 年龄差异 CC患病率随年龄增长而升高, 且不同年龄段CC各有特点[20]. Chiarelli等[21]与Higgins等[14]对澳大利亚及北美的CC调查均可得出年龄越大, CC患病率越高的结论. 熊理守等[22]、刘国旗等[23]对不同年龄段CC人群也有相似的调查结果, 于普林等[24]对北京、上海、广州、西安、成都、沈阳6个城市的60岁以上老年人进行多级整群抽样所得结果也显示随着年龄的增大, 其CC患病率随之增高, 且老年女性发病率显著高于男性. 老年人CC患病率高, 究其原因可能有以下几个方面: (1)随着年龄的增加, 老年人胃肠道动力减弱, 消化能力减弱, 进食量减少; (2)老年人机体活动能力下降, 运动量降低; (3)老年人基础疾病较多, 疾病本身和所服用药物也可加重便秘; (4)老年人多面临社会角色转变、丧偶、独居等情况, 精神心理压力较大. 另有研究[25,26]表明: 青少年CC患病率也高于一般人群, 可能与青少年长期处于坐位, 饮食、生活及排便习惯不良(如排便时长时间低头玩手机等)有关.

2 CC的诊疗研究进展

CC诊断主要基于症状, 可参考“罗马III: 功能性便秘”[27]诊断标准中的症状和病程进行诊断[1]. 根据结肠动力学特点, 分为慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、排便障碍型便秘(defecatory disorder constipation, DDC)及混合型便秘3种类型.

CC不是小问题! CC可引起头晕、疲劳、食欲不振、恶心反胃、下腹部胀痛等不适, 还可引起粪石性肠梗阻、结肠压迫性溃疡、结肠穿孔等. CC可诱发大肠息肉、大肠癌, 且与心脑血管疾病、乳腺疾病和早老性痴呆等发病密切相关. 临床实践中发现, CC也是许多器质性疾病表现出的一种常见症状, 因此确定CC诊断的同时, 应注意及时排除器质性疾病的存在.

CC的治疗目标是缓解症状, 恢复正常的肠道动力和排便生理功能, 治疗前应充分评估患者的便秘类型和严重程度, 从而制定个体化和综合性的治疗策略[28]. 常用的治疗方法包括: 一般治疗、药物治疗、生物反馈治疗、中医中药治疗及精神心理辅助治疗等.

2.1 一般治疗 包括增加水和膳食纤维的摄入及良好生活、排便习惯的培养及增加运动量. 推荐的每日摄入水及膳食纤维量(尤其是可溶性纤维)为: 水>1.5 L[29], 膳食纤维25-35 g[30]. 但也有研究[31]表明: 膳食纤维可能会加重CC患者的腹胀症状, 临床医生制定治疗方案时应注意综合量化. Martinez Gagliardo等[32]进行的动物实验提示适当增加运动量可能会对老年人CC有所改善. 另外, 培养良好的排便习惯有助于患者建立排便反射[33]. 不同年龄性别的运动方式与运动量应量身定制.

2.2 药物治疗 以经验为主的药物治疗是目前治疗CC的主流疗法, 主要包括泻药、促胃肠动力药、微生态调节类药、促分泌类药物、中医药、直肠局部治疗药等: (1)泻药类主要有容积性泻剂、渗透性泻剂、润滑性泻剂、刺激性泻剂4类. 容积性泻剂容易引起胃肠胀气, 胃肠动力不佳者需慎用[28]. 渗透性泻剂如聚乙二醇可以保留肠道内的水分和电解质, 软化大便, 同时可以缓解腹痛腹胀, 缓解食欲不振[34], 是目前广泛应用的安全性较高的缓泻剂; 润滑性泻剂的长期使用会引起脂溶性维生素及钙磷含量失衡以及肛周油脂渗漏等不良反应[35]; 刺激性泻剂的作用较强, 但可引起腹痛、电解质紊乱等不良反应, 长期服用易出现结肠黑变病, 减弱肠道动力, 加重便秘; (2)促胃肠动力药物促进肠道平滑肌收缩, 增加肠动力, 缩短肠道运输时间, 对STC患者有较好的疗效[36]; (3)微生态调节类药是近年来国内外研究的热门话题. Khalif等[37]发现, 便秘患者肠道内的双歧杆菌、乳酸菌属等细菌含量显著降低, 国内也有类似研究. 菌群改变导致CC的机制可能与粪球菌、柔嫩梭菌的代谢产物: 丁酸有关[38,39], 也有推测显示产甲烷菌丰度增加可协助诱导并加重STC[39]. 微生态调节类药不良反应少, 可作为CC治疗的长期辅助用药; (4)促分泌类药物可以促进肠道上皮的分泌功能, 鲁比前列酮

可以选择性的激活肠道上皮细胞顶膜的2型氯离子通道, 增加自发性排便次数, 缓解便秘[40]; (5)中医药治疗则选用中国传统的中草药及针灸按摩方法改善CC, 但少有大样本详尽文献报道疗效.

2.3 其他 肥皂水或生理盐水灌肠多用于需迫切缓解CC症状时. 生物反馈治疗主要用于治疗辅助排便肌肉矛盾收缩引起的DDC[41]. 精神心理治疗包括心理社会评估、心理行为疗法等, 多数研究证实心理行为疗法可以明显改善CC症状[33].

CC虽不危及生命, 却严重影响患者的生活质量. 当今针对CC的治疗药物和方法有许多选择, 但大多数疗效尤其是远期疗效不满意, 这种“不满意”的疗效是心理因素还是生物因素或两者皆有并未可知[42]. 但目前公认的现状是: CC患者的自我管理意识以及临床医师的对CC健康宣教意识薄弱; 针对CC预防及治疗方法不规范, 亟待需要科学的管理模式来帮助CC患者加强我自管理、长期有效缓解便秘症状.

3 CDM模式及其现状

美国有超过100万人被确诊为慢病患者, 中国的慢病患者有2.6亿, 慢病导致的死亡人数占总死亡人数的85%[4]. 世界范围内用于治疗慢病的医疗费用占疾病治疗总费用的比例平均为43.2%, 中国高达60%[43,44]. 慢病已成为21世纪危害全球人类健康的重要公共卫生问题, 严重影响人类的身心健康和生活质量, 阻碍社会的发展. 世界医学研究发现: 慢病病因中个人生活方式占60%, 虽然药物治疗可以在一定程度上减轻疾病症状、延缓疾病发展, 但更重要的是改变自身不健康的生活习惯, 对饮食、运动、作息进行合理规划和控制. 慢病患者的主动参与程度、自我管理能力及依从性极大地影响疾病发展, 因此, 患者需要长期和密切的监护和管理来帮助他们加强自我管理, 完成治疗方案. 20世纪以来, 一些发达国家便率先开始探索并总结出多种行之有效的CDM模式, 中国的CDM则起步较晚[45].

国外应用相对较多的CDM模式有慢病管理金字塔、慢病照护模式(chronic care model, CCM)、慢性病创新照护框架(innovation care framework for chronic diseases, ICCCF)等模式, 并于2002年提出了以促进人群健康为目的的改进模式[46,47], 现已在美国、瑞士[48]、澳大利亚[49]、荷兰[50]等多个国家开展并初步应用. CCM模式是建立在以社区全人群为基础、针对患者的健康结果改善为目的的新型CDM模式, 包括不断重塑和整合的“六大元素”和有效交互的“两大核心”. 六大元素指卫生系统、服务提供设计、服务决策支持、卫生信息系统、自我健康管理支持以及社区资源支持. 两大核心指“对自身健康状况知情且积极参与管理”的患者和“有准备的”医疗团队. 该模式的核心思想在于促进CDM服务供方与需方在健康评估、自我健康管理、优化个性化治疗方案及随访中的有效互动, 确保服务的连续性, 但是其劣势在于对政府政策支持、卫生信息化、CDM服务人员、居民自我素质以及基本医疗保险水平要求较高[51]. 2005年, WHO慢病卫生保健所公布了ICCCF模式, 是由CDM专家基于CCM设计的更为完整的新型CDM, 但是目前并未对整个框架进行全面测试, 应用较少.

中国的慢病干预工作仍处于起步和探索阶段, 借鉴国际先进的理念和模式, 目前我国逐渐开展CDM的实践. 社区卫生服务为中心[52]的CDM模式是近年来中国新兴的管理模式, 其主要方法是对社区内的慢病患者进行定期的健康普查、疾病筛查, 同时增加行为认知干预和心理动力干预, 如定期开展的高血压病、糖尿病知识讲堂、健康宣教课等. 体检中心[53]也是管理模式的一种, 其主要分布于华北、华东及华南一带经济发达地区, 常依托于医疗机构, 并以盈利为主要目的, 相关技术人员水平良莠不齐. 另外, 以三级医院为核心, 辐射到二级医院、一级医院的CDM体系也将随着医学的发展而产生[54]. 慢病最大的开支是管理不善导致的并发症的治疗费用, 医疗保险为减轻患者负担、降低因病致贫风险的有效工具, 在慢病治疗中扮演重要角色, 目前许多慢病已纳入医保范围, 医保制度也遍及城乡, 为广大患者节省了医疗开支, 却为国家医保机构增添了医疗成本和经济负担. 如果有一种成本相对较低的管理方式能够帮助患者改善慢病预后, 减少并发症, 就能够为医保降低成本, 减轻国家医疗行业的经济负担. 虽然进行了许多实践, 也有成功的经验, 但是中国的CDM模式仍存在很多问

创新盘点

本文在系统总结CC的流行病研究及诊疗进展的基础上, 结合国内外CDM的既有管理模式以及CC防治现状, 初步设想面向CC患者的金字塔健康管理模式, 并借助互联网及移动智能手机的“移动医疗”方式完善面向CC的CDM.

应用要点
本文综述国内外目前CC的流行病学特点及预防诊疗方法, 构思CC的CDM模式, 为CC防治提供新思路.

题, 如对CDM认识不足、社区服务人员不足且水平较低、缺少相关政策体制及技术资源支持等. 中国的CDM模式探索将通过理论和实践的不断探索由单一的生物医学干预向综合性干预转变.

4 对CC的CDM构思

如果针对CC采用CDM模式中金字塔方案进行健康管理, 可试用以下方案: (1)评估风险因素: 在实施CC健康管理时, 知道要教育的对象是谁, 为什么是他们, 他们最大的风险因素有哪些; (2)确定和细分CC目标人群: CC患者患病时间长短不同, 要进一步对CC患者进行细分, 可以列出有3年、5年、10年等CC病史的人群, 针对性就更强, 在进行CC慢病教育时重点也会有所不同, 慢病教育对他们的影响就越大; (3)确定CC可转变的行为及态度: 哪些行为与饮食习惯对CC是有益的, 哪些是有害的, 通过教育来帮助患者纠正不良习惯, 建立健康的CC患者生活模式; (4)制定初步计划: CC人群改变行为并不是那么容易, 要考虑到有哪些是患者能改变的, 采取什么方法来去改变CC的行为, 他们能转变, 是出于什么考虑? 这些都是在制定初步计划时考虑的; (5)制订有效的核心信息: 将需要CC改变的行为浓缩为简单易记的核心信息, 对于我们传播CC慢病健康理念会有帮助; (6)选择有效的传播渠道: 在社区进行慢病讲座, 通过一些保健操来宣传, 或者是发一页健康单页来告知, 渠道的选择会产生不一样的传播效果. 在移动医疗时代, 开发CC健康管理APP更是佳径; (7)进行预试验: 假设以增加运动量为目标来进行CC慢病教育, 那么要达到这种目的, 可以在小范围内先尝试, 但CC慢病教育的目的并不仅限于此, 更多在于对CC管理理念的指导并实施; (8)行为干预: 通过与CC患者的进一步沟通, 提供家庭服务以及建立档案, 主动干预CC患者的生活方式, 帮助其建立正确的疾病认知与行为模式, 实施个体健康监测, 实现提高CC患者生活质量的目的.

5 结论

纵观国内外CDM模式的实践和探索, 其管理对象大部分为高血压病、糖尿病、肿瘤等常见病、多发病. CC的CDM探索鲜有. 目前CC的治疗方法并不规范, 丁曙晴等[55]曾探索建立CC的诊治平台, 通过临床路径对CC诊治进行质量控制和标准化管理, 但并没有在全国大范围的实施. 因此, 我们有必要探索CC的统一规范化的新型CDM模式, 如建立CC患者的网络健康档案, 根据其症状、分型及严重程度分级诊治, 多学科团队评估, 建立随访制度等. 鉴于CC管理的长期性, 实现医患的面对面交流或电话追踪费时费力, 效果甚微, 基于互联网及移动智能手机的“移动医疗”方式为CDM带来了新的可能. 通过移动互联网技术、可穿戴设备、医疗大数据平台等新载体可随时记录、分析患者的健康数据, 帮助预防慢性疾病的发生; 通过实时互联及移动高清视频, CC患者可获得远程的医生健康指导, 使医疗服务更加便捷, 防治CC任重而道远.

6 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297
2 Mearin F. [Impact of chronic constipation on quality of life: Much more important than it seems]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 467-472 [PMID: 23769426 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.009.]
3 Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 514-550 [PMID: 21356503 DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0]
4 谢菡, 葛卫红. 浅谈慢病管理. 2014年全国医院药学(药物安全性与评价)学术会议论文汇编 2014-7-18
5 Hutson JM, McNamara J, Gibb S, Shin YM. Slow transit constipation in children. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 426-430 [PMID: 11885703 DOI: 10.1046/j.1440-1754.2001.00692.x]
6 Chan AO, Hui WM, Lam KF, Leung G, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. Familial aggregation in constipated subjects in a tertiary referral center. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 149-152 [PMID: 17037990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00886.x]
7 Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. Childhood constipation; an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 73-88 [PMID: 21382580 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.005]
8 赵劢, 谭至柔. 成年人慢性便秘流行病学的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 939-944
9 Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 5 [PMID: 18269746 DOI: 10.1186/1471-230X-8-5]
10 Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B: 11B-15B [PMID: 22114752]

11 蔡云清, 王惠娟, 宋为民, 张旭, 王业皇, 张金浩. 影响老年人便秘的多因素分析. 南京医科大学学报(自然科学版) 2005; 25: 430-432
12 Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1107-1111 [PMID: 12809835 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x]
13 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
14 Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759 [PMID: 15089911 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x]
15 叶飞, 王巧民. 慢性便秘的流行病学研究进展. 中国临床保健杂志 2010; 13: 665-667
16 Roberts MC, Millikan RC, Galanko JA, Martin C, Sandler RS. Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 857-864 [PMID: 12738468 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07386.x]
17 Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-3137 [PMID: 11721760 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x]
18 王瑾, 佘君, 张彦亭, 高麦仓, 贾淼, 张军. 慢性便秘患者临床特征的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2013; 22: 818-822
19 Yik YI, Farmer PJ, King SK, Chow CW, Hutson JM, Southwell BR. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 699-704 [PMID: 21287181 DOI: 10.1007/s00383-011-2852-1]
20 孙园园、许翠萍、张娜、申宇宏. 不同年龄段慢性便秘患者病因特点分析. 胃肠病学 2014; 19: P360-P362
21 Chiarelli P, Brown W, McElduff P. Constipation in Australian women: prevalence and associated factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 71-78 [PMID: 10805262]
22 熊理守, 陈曼湖, 陈惠新, 许岸高, 王伟岸, 胡品津. 广东省社区人群慢性便秘的流行病学研究. 中华消化杂志 2004; 24: 488-491
23 刘国旗, 陈长香, 王增强. 唐山市区老年人便秘现状及其影响因素调查. 现代预防医学 2007; 34: 1749-1750
24 于普林, 李增金, 郑宏. 老年人便秘流行病学特点的初步分析. 中华老年医学杂志 2001; 20: 132-134
25 鉏莉, 周鸿, 吕宾. 浙江省高校大学生功能性肠病流行病学和心理因素调查. 中华内科杂志 2012; 51: 429-432
26 王勇, 李士雪. 2009年山东大学医学院学生便秘情况及其影响因素分析. 预防医学论坛 2010; 16: 817-820
27 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
28 徐国萍, 朱毅. 慢性便秘治疗的研究进展. 胃肠病学 2015; 20: 380-382
29 Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 211-217 [PMID: 23261064 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.029]
30 Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, Guarner F, Katelaris P, Smout A, Umar M, Whorwell P, Johanson J, Saenz R, Besançon L, Ndjeuda E, Horn J, Hungin P, Jones R, Krabshuis J, LeMair A. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 567-578 [PMID: 25000344 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914]
31 Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 718-727 [PMID: 23545709 DOI: 10.1038/ajg.2013.63]
32 Martinez Gagliardo K, Clebis NK, Stabille SR, De Britto Mari R, De Sousa JM, De Souza RR. Exercise reduces inhibitory neuroactivity and protects myenteric neurons from age-related neurodegeneration. *Auton Neurosci* 2008; 141: 31-37 [PMID: 18554992 DOI: 10.1016/j.autneu.2008.04.009]
33 叶必星, 李苗苗, 李学良, 林琳. 慢性便秘的非药物治疗. 中华消化杂志 2012; 32: 294-297
34 Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 876-886 [PMID: 23480216 DOI: 10.1111/apt.12278]
35 刘诗. 慢性便秘药物治疗的合理选择. 中华内科杂志 2015; 54: 589-590
36 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
37 Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 838-849 [PMID: 16169298 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008]
38 Squires PE, Rumsey RD, Edwards CA, Read NW. Effect of short-chain fatty acids on contractile activity and fluid flow in rat colon in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: G813-G817 [PMID: 1590391]
39 刘海宁, 陈玉琢, 吴昊, 刘韬韬. 肠道菌群与功能性便秘的研究进展. 复旦学报 2015; 42: 564-568
40 Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1090-1097 [PMID: 20012484 DOI: 10.1007/s10620-009-1068-x]
41 杨继闽, 邱胜民. 生物反馈治疗功能性便秘的临床疗效观察. 中国现代医生 2011; 49: 138-141
42 Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-191 [PMID: 26757467 DOI: 10.1001/jama.2015.16994]
43 Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment*

名词解释

慢病管理(CDM): 是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式.

同行评价
本文全面详细地阐述了CC的研究进展和CDM的实施现状, 选题新颖并结合临床实际需求, 对CC的CDM具有较好的指导意义.

Pharmacol Ther 2007; 26: 227-236 [PMID: 17593068]
44 中华人民共和国卫生部. 2010中国卫生统计年鉴. Available from: http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html, 2011/2011-04-19
45 Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4 [PMID: 10345255]
46 Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, Salivaras S. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the Chronic Care Model. *Hosp Q* 2003; 7: 73-82 [PMID: 14674182 DOI: 10.12927/hcq.2003.16763]
47 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA* 2002; 288: 1909-1914 [PMID: 12377092 DOI: 10.1001/jama.288.15.1909]
48 Steurer-Stey C, Frei A, Schmid-Mohler G, Malcolm-Kohler S, Zoller M, Rosemann T. Assessment of Chronic Illness Care with the German version of the ACIC in different primary care settings in Switzerland. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 122 [PMID: 20979632 DOI: 10.1186/1477-7525-8-122]
49 Taggart J, Chan B, Jayasinghe UW, Christl B, Proudfoot J, Crookes P, Beilby J, Black D, Harris MF. Patients Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) in two Australian studies: structure and utility. *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 215-221 [PMID: 20846281 DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01423.x]
50 Cramm JM, Nieboer AP. The chronic care model: congruency and predictors among patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 242 [PMID: 22871023 DOI: 10.1186/1472-6963-12-242]
51 月星, 宗文红, 王伟, 严非. 基于慢病管理模式的新型慢病管理模式应用的SWOT分析. 中国全科医学 2013; 16: 4078-4080
52 高圆圆, 谢波, 孙子林, 荚敏, 叶秀利, 胡越兰, 涂壹长, 张福侠, 胥新平, 杨旎, 沈肖. 医院-社区-患者-志愿者一体化慢病管理新模式的构建研究. 中国全科医学 2013; 16: 2624-2626
53 黄建始. 中国健康管理相关机构现状调查, 2013: 3
54 杨海涛, 吕志国, 张影, 王萍萍. 国内慢病管理的研究现状. 中国社区医师 2014; 30: 147-148
55 丁曙晴, 丁义江, 舒琳, 金洵, 蒋亚文, 霍维宇, 丁康, 谭妍妍. 慢性便秘诊治平台的建立及管理. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 36-37

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *Vd*, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4169

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4169-4176
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李 刚, 李金科, 李 芳, 谭华炳

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所 湖北省十堰市 442000

雷飞飞, 主治医师, 从事肝病(感染)临床教学的科研工作.

基金项目: 湖北省卫生厅科研项目计划, No. JX4B58.

作者贡献分布: 课题设计、科研实施组织、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 雷飞飞、李云静、李儒贵、李刚、李金科及李芳在谭华炳的指导下, 开展动物实验、进行标本检测、分析实验数据、查阅参考文献、开展论文撰写.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科; 肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2016-07-11
修回日期: 2016-08-12
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-28

Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats

Fei-Fei Lei, Yun-Jing Li, Ru-Gui Li, Gang Li, Jin-Ke Li, Fang Li, Hua-Bing Tan

Fei-Fei Lei, Yun-Jing Li, Ru-Gui Li, Gang Li, Jin-Ke Li, Fang Li, Hua-Bing Tan, Department of Infections disease, Lab. of Liver disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medical, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: Scientific Research Plan of Health Department of Hubei Province, No. JX4B58.

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infections disease, Lab. of Liver disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medical, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2016-07-11
Revised: 2016-08-12
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To explore the mechanism underlying protective effect of gypenosides (GPS) against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease (T2DM-NAFLD) in rats.

METHODS

Sixty rats were randomly divided into five groups: blank control group, T2DM-NAFLD model group, low dose GPS group, medium dose GPS group, and high dose GPS group. The efficacy was confirmed by histopathology, and the expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and nuclear factor-κB (NF-κB) in the liver was analyzed by immunohistochemistry. In addition, the expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ) and cytochrome P4501A1 (CYP4501A1) mRNAs was detected by RT-PCR.

RESULTS

Immunohistochemical study showed that the expression of TNF-α and NF-κB was significantly reduced by GPS, in a dose-dependent manner. The expression of PPARγ and CYP4501A1 mRNAs measured by RT-PCR was also significantly down-regulated by GPS. Moreover, GPS decreased the infiltration of liver fats and reversed the histopathological changes in a dose-dependent manner.

背景资料
由于高营养、高脂饮食、运动量下降, 2型糖尿病并非酒精性脂肪肝(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)发病率上升, 其导致的终末期肝病、心脑血管病已经成为影响人类健康的重要原因之一. 但到目前为止, 没有治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的专用药物, 寻找和发现用于治疗NAFLD的药物显得十分迫切.

同行评议者
刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 刘金钢, 教授, 中国医科大学附属第四医院党政办公室

研发前沿
本文显示绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)作为NAFLD治疗药物机制明确, 可作为治疗NAFLD的候选药物. 及时开展毒理和药理研究、临床试验, 确定该药能否可应用于临床, 造福于NAFLD患者是亟待解决的问题.

CONCLUSION
GPS protects against T2DM-NAFLD by down-regulating the expression of TNF-α, NF-κB, PPARγ and CYP4501A1.

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

Key Words: Gypenosides; T2DM-NAFLD; NF-κB; TNF-α; PPARγ; Cytochrome P4501A1

Lei FF, Li YJ, Li RG, Li G, Li JK, Li F, Tan HB. Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4169-4176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4169.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4169

摘要

目的
研究绞股蓝皂苷对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)大鼠的作用机制.

方法
将60只SD大鼠随机分成5个实验组: 空白对照组(Ⅰ组), T2DM-NAFLD模型组(Ⅱ组), T2DM-NAFLD模型绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)小剂量治疗组(Ⅲ组), T2DM-NAFLD模型GPS中剂量治疗组(Ⅳ组), T2DM-NAFLD模型GPS大剂量治疗组(Ⅴ组). 肝组织病理学检查了解GPS治疗的效果, 免疫组织化学分析肝组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)表达情况, PCR对过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)和细胞色素P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP4501A1)的mRNA表达进行定量分析.

结果
GPS治疗组能显著降低血糖, 具有剂量依赖性. 免疫组织化学分析发现, GPS治疗显著降低大鼠肝组织中细胞因子TNF-α和NF-κB的表达, 并有剂量依赖关系. 肝组织PCR检测发现, GPS治疗能下调肝组织PPARγ和CYP4501A1的mRNA表达. GPS治疗能减轻治疗组大鼠肝脏脂肪浸润程度, 通过剂量依赖关系方式逆转脂肪肝程度.

结论
GPS通过下调细胞因子TNF-α、NF-κB以及PPARγ和CYP4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝组织产生保护作用.

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

关键词: 绞股蓝皂苷; 2型糖尿病并非酒精性脂肪肝; 核因子-κB; 肿瘤坏死因子-α; 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; 细胞色素P4501A1

核心提要: 本文通过动物实验的方法, 探索绞股蓝皂苷治疗2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)的机制, 研究发现绞股蓝皂苷通过下调肝组织细胞因子肿瘤坏死因子-α, 核因子-κB表达情况, PCR对过氧化物酶体增殖物激活受体γ和细胞色素P4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝细胞产生保护作用.

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4169-4176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4169.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4169

0 引言

长期高营养、高脂饮食诱发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). 目前, 人群中NAFLD患者比例约为20%-40%, 其中约30%的NAFLD患者病情进展成为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者[1]. NAFLD是最常见的慢性肝脏疾病, 与血脂异常、高血压、IR、肥胖等代谢性综合征关系密切[2-4]. 一般来说, IR及其后续的严重后果与NAFLD的发生与发展关系密切, 被认为是导致NAFLD的独立风险因子[5-7]. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)是一组代谢性疾病综合征, 相关的临床症状还包括IR、高血压和内脏肥胖[8]. T2DM和NAFLD是导致全球肥胖人群最主要的健康问题[9]. IR在T2DM-

NAFLD的发病机制上扮演着主要角色, 被认为是导致NASH开始出现和病情进展的关键原因[10]. 目前有一些改善糖尿病患者IR的药物, 但没有批准用于NAFLD或NASH患者的专用药物[11]. 研究和发现用于治疗NAFLD或NASH的药物显得十分必要, 国内外肝病学界均将寻找治疗NAFLD或NASH的期望寄托在中药及其提取物上, 其中绞股蓝及提取物绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)是被寄予较大希望的中药. 绞股蓝是葫芦科多年生攀援草本植物, 其主要活性成分是GPS. 既往研究[12]表明GPS可以增加免疫力, 改善高脂血症和保护心血管系统. 近年来的药理学研究也证实GPS的药理学效应包括调节血脂代谢[13,14], 抗高脂血症[13,15], 抗肿瘤[16-18], 抗炎[19], 抗氧化[20,21], 抗糖尿病[22], 护肝[23]等作用. 为临床推广应用, 需对GPS的作用机制深入研究. 本研究通过检测肝组织肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、细胞色素P4501A1(cytochrome 4501A1, CYP4501A1) mRNA、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARγ)的表达, 探讨GPS治疗T2DM-NAFLD的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)实验动物: 60只SPF级♂SD大鼠, 体质量180-200 g, 湖北医药学院动物实验中心提供[合格证号: No.scxk(湘)2009-0004]. 实验场地湖北省十堰市实验动物中心(设施合格证号: 0015644). 大鼠每6只/笼, 12 h光暗循环, 实验前1 wk适应性饲养. 动物处于环境受控状态, 维持24 ℃, 湿度45%, 提供充足的食物和水供, 动物实验方法和目的符合人类的道德伦理标准和国际惯例, 湖北医药学院实验动物伦理委员会审查合规. 取动物实验样本前12 h禁食; (2)主要实验试剂: 血糖(blood sugar, BS)检测试剂为设备原厂试剂; GPS(含量>98%)购自西安天丰生物科技有限公司; 链脲霉素(streptozotocin, STZ)购自美国Sigma公司; 蛋白分析试剂盒购自北京中山生物技术研究院; 鼠抗TNF-α、鼠抗NF-κB、HRP标记的羊抗鼠IgG购自美国Proteintech公司; RNAiso Plus(Total RNA extraction reagent)RNA提取试剂盒购自日本Takara公司; StarScript Ⅱ First-strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒和StarScript Ⅱ SYBR Two-Step qRT-PCR Synthesis Kit实时荧光定量核酸扩增试剂盒购自美国Invitrogen公司; 高脂高糖饮食(high fat and sugar diet, HFSD)由湖北医药学院动物实验中心制备(83.25%基础饲料+10%猪油+5%糖+1.5%胆固醇+0.2%去氢胆酸钠+0.05%丙基硫氧嘧啶); (3)主要实验仪器: ZOlympus AU 2700全自动生化分析仪为日本Olympus公司产品; C1000 Touch™ 96孔快速PCR仪和CFX 385™ Real Time PCR扩增仪为美国Bio-Rad公司产品; Accu-Chek快速血糖仪为瑞士Roche公司产品; DL-45R-L冷冻低温离心机为上海中科生物医学高科技开发有限公司产品; 光学显微镜Olympus BX-50 Microscope为日本Olympus公司产品; 显微镜照相系统Leica Microsystems为德国Leica公司产品.

1.2 方法

1.2.1 实验设计: 适应性饲养1 wk后, 将60只SPF SD大鼠随机分为2组: 正常组(Ⅰ组, n = 8), 正常饲料喂养; 模型组(n = 52), HFSD喂养. HFSD喂养4 wk后, SD大鼠隔夜空腹腹腔注射STZ 40 mg/kg, 48 h后尾静脉取血, 血糖>11.1 mmol/L, 纳入实验组, 造模成功率为100%, 继续HFSD喂养4 wk. 第9周第1天开始, 将T2DM-NAFLD模型大鼠分为模型组(Ⅱ组)和3个GPS治疗组(Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组). Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组分别给予200、400、800 mg/(kg•d)灌胃干预, 同时继续HFSD喂养, 实验周期14 wk. 实验结束后, 通过眼窝静脉取血. 右肝叶取出后立即用甲醛固定进行组织病理学检查和免疫组织化学分析. 余下的肝脏组织和血液样本储存于-80 ℃冰箱用于后续的生物化学分析.

1.2.2 血清生化检测: 按设备操作常规检测BS.

1.2.3 肝脏病理学检测: 肝组织常规固定、石蜡包埋、切片. HE染色, Olympus BX-50光学显微镜检测, 分析脂肪肝变性程度评分并用Leica Microsystems显微镜照相系统选取典型图片保存.

1.2.4 免疫组织化学检测: 将1.2.3制备的切片脱蜡后用3%H_2O_2浸泡10 min猝灭细胞内的过氧物酶活性. 处理后的切片分别用鼠抗TNF-α和鼠抗NF-κB单克隆抗体4 ℃孵育过夜, 然后用羊血清封闭20 min, 接着用二抗(HRP标记的羊抗鼠抗体)37 ℃孵育30 min, 最后与DAB-H_2O_2

相关报道

既往药理研究发现GPS具有调节血脂代谢、抗高脂血症、抗炎、抗氧化、抗糖尿病、护肝等与NAFLD治疗相关作用. 本研究从分子水平进一步明确了GPS治疗NAFLD的机制, 为进一步开展临床毒理和药理研究打下了基础.

创新盘点

本文应用国际上成熟的T2DM-NAFLD模型, 发现GPS通过下调肝组织细胞因子TNF-α、核因子-κB, 以及过氧化物酶体增殖物激活受体γ和细胞色素P4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝细胞产生保护作用, 为开展临床研究打下了基础.

室温孵育放置10 min, Olympus BX-50光学显微镜放大400倍观察并用Leica Microsystems显微镜照相系统留存图片.

1.2.5 PCR检测: Ⅰ组-Ⅴ组肝脏样本总RNA的提取按照RNAiso Plus reagent试剂盒说明书进行操作, 使用StarScriptⅡFirst-strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒进行反转录操作, RNA通过C1000 PCR仪反转录得到cDNA. 在CFX 385™ Real Time PCR扩增仪上使用StarScriptⅡSYBR Two-Step qRT-PCR Synthesis Kit定量核酸扩增试剂盒检测mRNA的表达水平. PPARγ引物: 上游引物: 5'-GGAGCCTAAGTTTGAGTTTGCTGTG-3'; 下游引物: 5'-TGCAGCAGGTTGTCTTGGATG-3'(GenBank: NM_0131-24.3). 细胞色素P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP4501A1)引物: 上游引物: 5'-CTGGTTCTGGATACCCAGCTG-3'; 下游引物: 5'-CCTAGGGTTGGTTACCAGG-3'(GenBank: HO_0047-97.1). *GAPDH*基因作为内参, 分别扩增并分析样本中各基因的表达情况. Ⅰ组和Ⅱ组、Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组之间的倍数变化用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法[24]计算.

统计学处理 所有数据采用SPSS23.0统计学软件处理, 数据以mean±SD的方式表示, 用one-way ANOVA法进行数据分析, 治疗前后组内及组间比较用Dunnett's *t*-test检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 GPS治疗对BS影响 GPS治疗组BS水平显著低于Ⅱ组, 呈剂量依赖性. 数据将在其他论文发表, 本文不再赘述.

2.2 组织病理学检查 肉眼观Ⅰ组肝脏呈深红色, 表面光滑湿润, 富有弹性(图1AⅠ). Ⅱ组肝脏体积增大, 表面可见黄色坏死病灶(图1AⅡ). 干预组肝脏损伤明显减轻, 并呈剂量依赖性(图1AⅢ-Ⅴ). 显微镜观, Ⅰ组见正常、清晰和规则的肝小叶组织结构, 及围绕中央静脉的肝细胞单层结构, 细胞质中含有丰富的嗜碱颗粒(图1BⅠ), Ⅱ组肝细胞中严重且广泛存在的脂质空泡, 肝小叶内灶状坏死并出现淋巴细胞浸润(图1BⅡ). 干预组肝脏损伤明显减轻, 呈剂量依赖性(图1BⅢ-Ⅴ).

2.3 免疫组织化学分析

2.3.1 肝组织TNF-α表达检测: 免疫组织化学分析正常组显示最低的TNF-α表达水平(图2AⅠ), 其他各个实验组都显示显著增高的TNF-α表达水平(图2AⅡ-Ⅴ), Ⅱ组TNF-α表达水平最高(图2AⅡ). 尽管GPS治疗组(200、400和800 mg/kg)TNF-α表达水平明显低于Ⅱ组, 但仍然高于Ⅰ组(图2AⅢ-Ⅴ). 对SD大鼠肝脏中的TNF-α表达细胞进行定量分析, 结果以mean±SD表示, Ⅱ组与Ⅰ组比较, 有显著差异; 治疗组与Ⅱ组比较, 有显著差异, 且呈剂量依赖性(图3).

2.3.2 肝组织NF-κB检测: Ⅰ组肝组织显示最低的NF-κB表达水平(图2BⅠ), Ⅱ组NF-κB表达水平最高($P<0.01$, 图2BⅡ). GPS治疗组(200、400和800 mg/kg)NF-κB表达水平明显低于Ⅱ组(图2BⅢ-Ⅴ). 对SD大鼠肝脏中的NF-κB表达细胞进行定量分析, 结果以mean±SD表示, Ⅱ组与Ⅰ组比较, 有显著差异; 治疗组与Ⅱ组比较, 有显著差异, 且呈剂量依赖性(图4).

2.4 肝组织PPARγ mRNA和CYP4501A1 mRNA表达变化 为研究GPS治疗对T2DM-NAFLD模型大鼠的作用机制, 对大鼠GPS治疗前后肝组织PPARγ mRNA和CYP4501A1 mRNA表达变化进行检测. 与Ⅱ组比较, GPS治疗组PPARγ mRNA的表达明显减少, 尤其是Ⅴ组($P<0.01$, 图5). 与Ⅰ组比较, Ⅱ组CYP4501A1 mRNA的表达明显上调($P<0.01$, 图6). 与Ⅱ组比较, GPS治疗组CYP4501A1 mRNA的表达明显下调, 尤其是Ⅴ组($P<0.05$, 图6).

3 讨论

通过HFSD联合胰岛素注射的方法建立SD大鼠T2DM-NAFLD模型是国内外常规的方法, 本研究应用这种得到国内外学术界认同的方法建立T2DM-NAFLD模型. 在此基础上观察不同剂量GPS对T2DM-NAFLD大鼠脂肪肝程度的影响, 并通过检测肝组织有关因子探讨其干预T2DM-NAFLD的机制.

合理膳食, 适量锻炼和必要的药物干预(二甲双胍, 他汀类和贝特类)是治疗NAFLD的主要方法. 但是, 这些方法并没有达到治疗NAFLD的理想效果, 其均有不良反应或有禁忌证, 且无公认的最有效药物疗法[25]. 因此, 寻找治疗NAFLD或NASH有效方法且不良反应轻微的新药物疗法显得尤为迫切. 皂苷被认为是一些民间医药或天然植物药的主要成分, 是

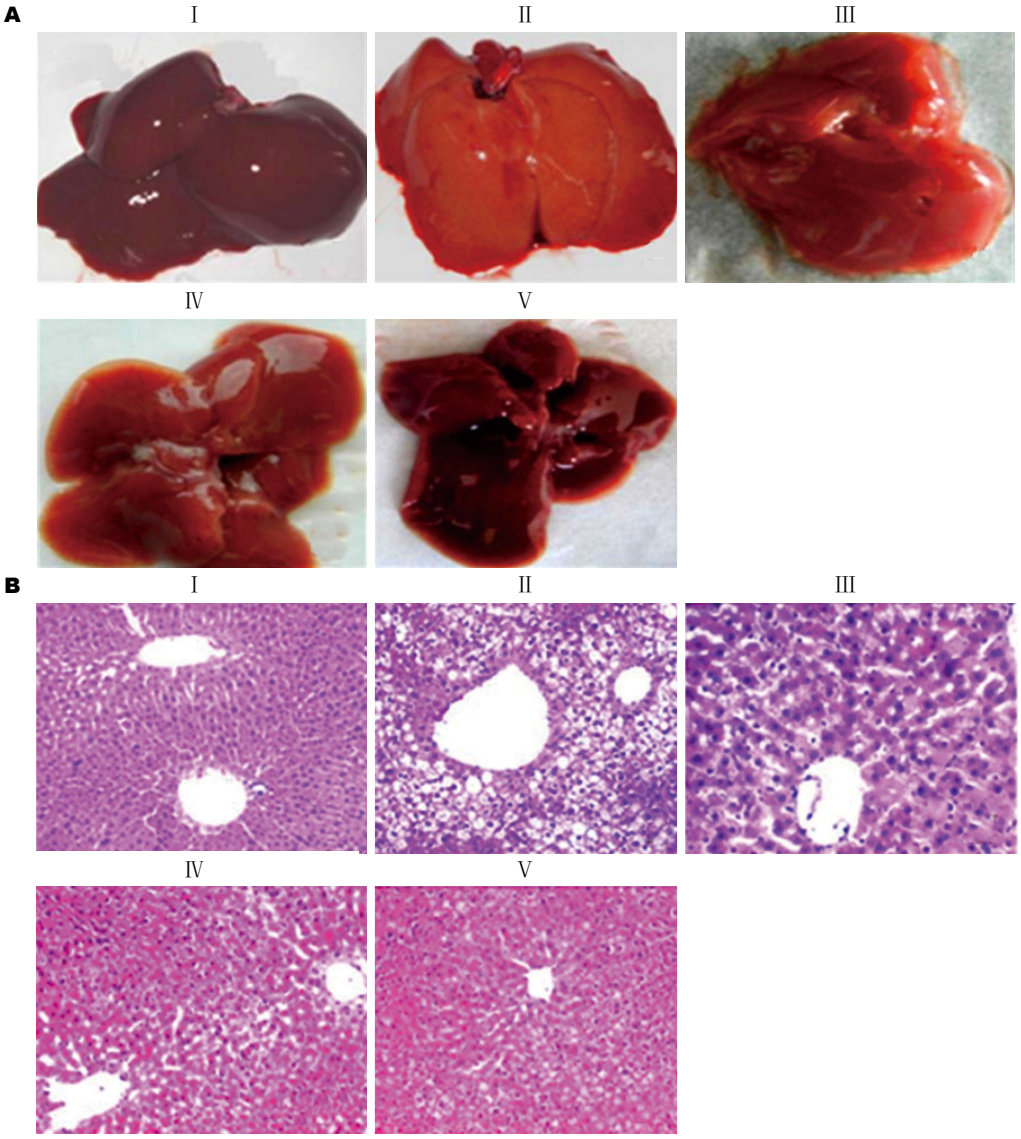


图 1　组织病理学观察. A: 肝脏肉眼观(Ⅰ组肝脏呈深红色, 光滑湿润, 富有弹性; Ⅱ组体积增大, 表面可见黄色坏死病灶; Ⅲ组-Ⅴ组肝脏损伤减轻, 呈现剂量依赖性); B: 肝脏显微镜观(HE染色×200, Ⅰ组肝组织结构正常, 细胞质中含有丰富的嗜碱颗粒; Ⅱ组肝细胞严重且广泛存在的脂质空泡, 肝小叶内灶状坏死并出现淋巴细胞浸润; Ⅲ组-Ⅴ组干预组肝细胞脂质空泡减轻, 呈现剂量依赖性).

应用要点

GPS是临床常用药物, 本研究在分子水平探索了GPS治疗NAFLD的机制, 为临床应用该药治疗NAFLD打下了基础, 具有广泛的临床应用前景. 研究发现TNF-α与脂肪肝程度相关, 对临床观察NAFLD治疗效果具有重要意义.

天然存在的三萜烯糖苷或类固醇, 具有多种药理学作用或生物学效应. 尤其要指出的是皂苷具有调节动物免疫系统的作用, 具有成为有效疫苗佐剂的潜能[26]. 既往研究证明GPS具有降低T2DM-NAFLD大鼠模型血糖、血脂作用, 并有抑制脂肪肝程度的作用[27-29], 本研究在既往研究的基础上探讨GPS干预T2DM-NAFLD的机制.

TNF-α是一种促炎细胞因子, 在HFSD法诱导T2DM-NAFLD大鼠模型的建立中起主要作用. 肝脏中单核巨噬细胞系统的主要成员枯否细胞是产生TNF-α的主要细胞, 激活枯否细胞能增加TNF-α的表达, 与NAFLD的产生发展密切相关. 既往研究[30]发现T2DM-NAFLD大鼠模型中抑制TNF-α能降低肝中的脂肪存储. 本研究中用TNF-α的免疫组织化学分析评估肝脏的损伤程度, 与对照组相比, 模型组TNF-α表达水平上升, 而GPS治疗组能下调TNF-α的表达. 说明GPS通过抑制TNF-α的表达达到降低T2DM-NAFLD大鼠脂肪肝程度的目的.

NF-κB是一种可被致炎因子和反应性氧介导物激活的转录因子, 调控多种基因产物参与肝脏炎症、肝纤维化及干细胞的再生和凋亡等进程[31], 同时氧自由基又反过来诱导NF-κB的活化, NAFLD大鼠模型NF-κB表达增加,

名词解释

2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(T2DM-NAFLD): 一组代谢性疾病综合征, 相关的临床症状还包括胰岛素抵抗、高血压和内脏肥胖, 是在T2DM基础上发生的NAFLD.

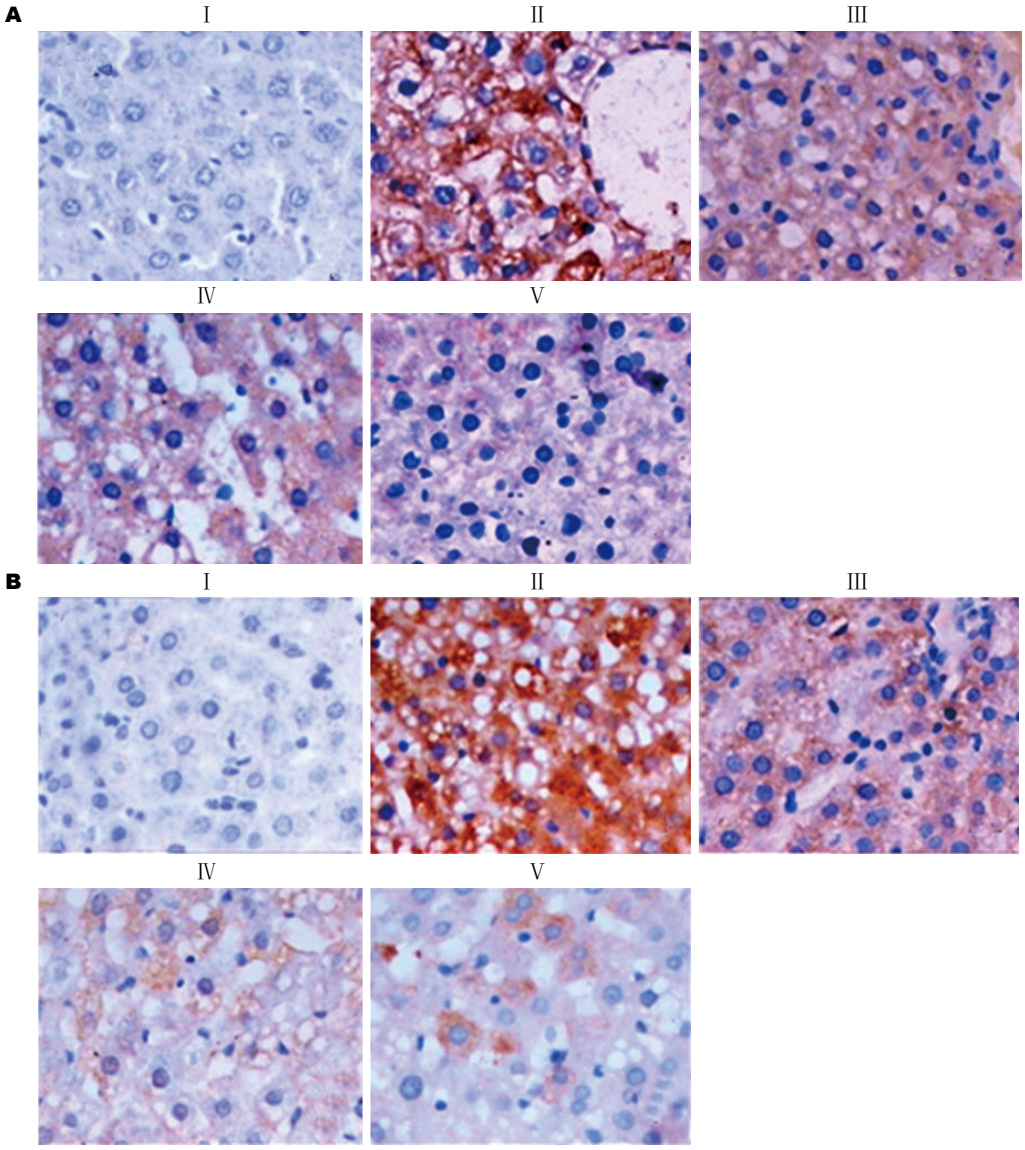


图 2 免疫组织化学检测(×40). A: 肝组织TNF-α免疫组织化学表达检测(Ⅰ组最低, Ⅱ组最高, Ⅲ组-Ⅴ组低于Ⅱ组, 但高于Ⅰ组); B: 肝组织NF-κB免疫组织化学表达检测(Ⅰ组最低, Ⅱ组最高, Ⅲ组-Ⅴ组低于Ⅱ组, 但高于Ⅰ组). TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; NF-κB: 核因子-κB.

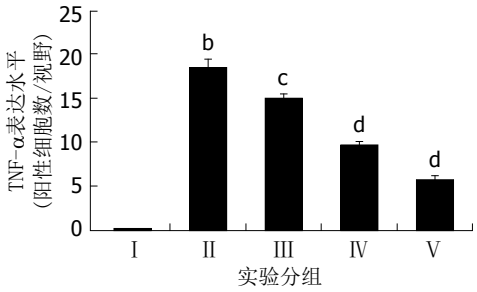


图 3 TNF-α阳性细胞定量分析结果(mean ± SD, n = 12). ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01 *vs* Ⅱ组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

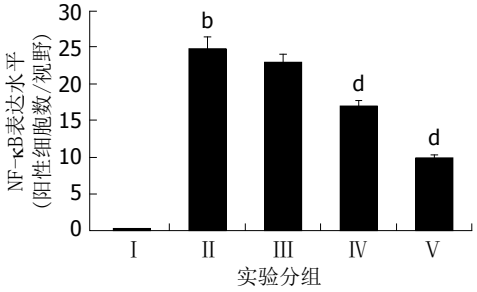


图 4 NF-κB阳性细胞定量分析结果(mean ± SD, n = 12). ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{d}P<0.01 *vs* Ⅱ组. NF-κB: 核因子-κB.

通过药物干预可以使TNF-α、NF-κB表达水平下降[32]. 本研究与上述结果相似, 且其下降程度呈剂量依赖性.

PPARγ是核激素受体超家族成员, 位于染色体的3p25, 编码核转录因子影响上百种基因的标志物. 之前的研究[33]发现, NASH患者肝脏

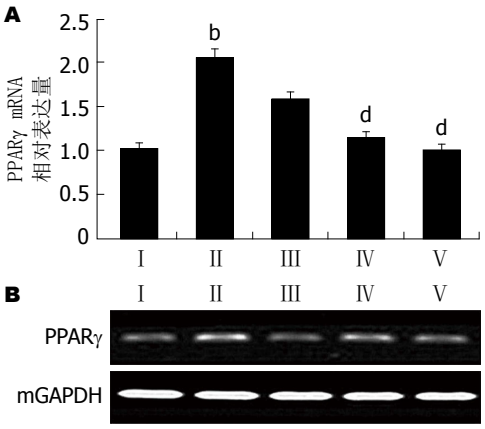


图 5 PCR检测PPARγ mRNA的变化(mean ± SD, n = 12). A: PPARγ mRNA相对表达量; B: PPARγ mRNA的表达条带图. ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{d}P<0.01 *vs* Ⅱ组. PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ.

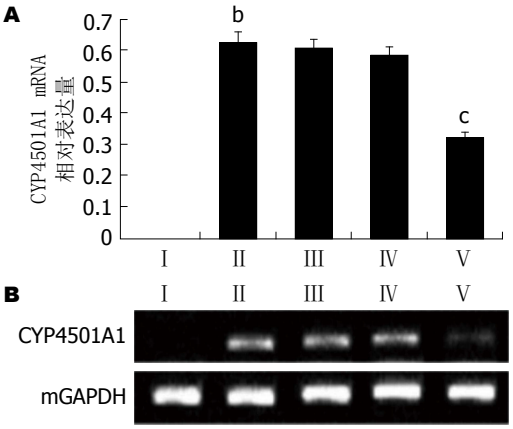


图 6 GPS治疗HFSD诱导的T2DM-NAFLD模型大鼠后CYP4501A1 mRNA的变化(mean ± SD, n = 12). A: CYP4501A1 mRNA相对表达量; B: CYP4501A1 mRNA的表达条带图. ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{c}P<0.05 *vs* Ⅱ组. GPS: 绞股蓝皂苷; HFSD: 高脂高糖饮食; T2DM-NAFLD: 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病.

同行评价

本文通过动物实验的方法, 探讨了GPS治疗T2DM-NAFLD的机制, 对指导临床应用GPS应用具有指导意义, 对应用TNF-α观察药物疗效也有一定的指导意义.

中PPARγ的水平都出现了升高. PPARγ能增加脂蛋白脂肪酶的表达, 后者分配脂肪到达肝脂肪细胞, 限制脂肪酸流动到肝脏. 在本研究中, 与模型组对比, GPS治疗组PPARγ的表达下调, 证实GPS的护肝机制可能与改善PPARγ的表达密切相关.

CYP4501A1是一种导致活性氧产生的最有效微粒体细胞色素同工酶, 肝脏中的CYP4501A1表达是判断氧化应激程度的主要指标[34]. 本研究发现, 模型组CYP4501A1的表达水平相比于对照组明显升高; 与模型组相比, 小剂量、中剂量的GPS干预虽然可以降低CYP4501A1的表达, 但差异无统计学意义; 大剂量GPS治疗组中CYP4501A1的表达量明显下降, 差异具有统计学意义. 说明抑制CYP4501A1的表达存在剂量依赖性, 抑制机体过氧化需要大剂量的GPS才能实现.

总之, TNF-α、NF-κB、PPARγ、CYP4501A1的表达水平与T2DM-NAFLD的发生发展关系密切, 且TNF-α、NF-κB、PPARγ、CYP4501A1之间相互影响. GPS通过影响这些因子在肝脏的表达, 从而达到干预T2DM-NAFLD脂肪肝程度的作用, 其有望成为治疗该病的专用药物, 值得进一步开展临床试验, 观察临床疗效及不良反应.

4 参考文献

1 Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatol Res* 2011; 41: 670-674 [PMID: 21711426 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x]
2 Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-379 [PMID: 18956293 DOI: 10.1055/s-0028-1091981]
3 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775]
4 Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006; 130: 1848-1852 [PMID: 16697746 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.041]
5 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455 [PMID: 10569299 DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00271-5]
6 Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427 [PMID: 15990591 DOI: 10.1097/01.mol.0000174153.53683.f2]
7 Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 694-698 [PMID: 15151626 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03362.x]
8 Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118 [PMID: 19799688 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06080.x]
9 Feneberg A, Malfertheiner P. Epidemic trends of obesity with impact on metabolism and digestive diseases. *Dig Dis* 2012; 30: 143-147 [PMID: 22722428 DOI: 10.1159/000336660]
10 Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 672-690 [PMID: 20492324 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06253.x]
11 Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in

non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 692-702 [PMID: 21449949 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01403.x]
12 Bai MS, Gao JM, Fan C, et al. Bioactive dammarane-type triterpenoids derived from the acid hydrolysate of Gynostemma pentaphyllum saponins. *Food Chem* 2010; 119: 306-310 [DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.06.033]
13 Megalli S, Aktan F, Davies NM, Roufogalis BD. Phytopreventative anti-hyperlipidemic effects of gynostemma pentaphyllum in rats. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8: 507-515 [PMID: 16401396]
14 Shen N, Xu WP, Li M, Ouyang X, Ma J, Luo HZ, Li WD. Effect of five leaf gynostemma herb saponin on lipid metabolism in hyperlipidemia rats. *Zhongxiyi Jiehe Xinnaoxueguanbing Zazhi* 2011; 9: 1081-1083
15 la Cour B, Mølgaard P, Yi Z. Traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidaemia. *J Ethnopharmacol* 1995; 46: 125-129 [PMID: 7650951 DOI: 10.1016/0378-8741(95)01234-5]
16 Wang QF, Chen JC, Hsieh SJ, Cheng CC, Hsu SL. Regulation of Bcl-2 family molecules and activation of caspase cascade involved in gypenosides-induced apoptosis in human hepatoma cells. *Cancer Lett* 2002; 183: 169-178 [PMID: 12065092 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00828-X]
17 Chen JC, Lu KW, Tsai ML, Hsu SC, Kuo CL, Yang JS, Hsia TC, Yu CS, Chou ST, Kao MC, Chung JG, Wood WG. Gypenosides induced G0/G1 arrest via CHk2 and apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathways in human tongue cancer SCC-4 cells. *Oral Oncol* 2009; 45: 273-283 [PMID: 18674953 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.012]
18 Lin JJ, Hsu HY, Yang JS, Lu KW, Wu RS, Wu KC, Lai TY, Chen PY, Ma CY, Wood WG, Chung JG. Molecular evidence of anti-leukemia activity of gypenosides on human myeloid leukemia HL-60 cells in vitro and in vivo using a HL-60 cells murine xenograft model. *Phytomedicine* 2011; 18: 1075-1085 [PMID: 21596541 DOI: 10.1016/j.phymed.2011.03.009]
19 Quan Y, Qian MZ. [Effect and mechanism of gypenoside on the inflammatory molecular expression in high-fat induced atherosclerosis rats]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2010; 30: 403-406 [PMID: 20669679]
20 Li L, Jiao L, Lau BH. Protective effect of gypenosides against oxidative stress in phagocytes, vascular endothelial cells and liver microsomes. *Cancer Biother* 1993; 8: 263-272 [PMID: 7804367 DOI: 10.1089/cbr.1993.8.263]
21 Aktan F, Henness S, Roufogalis BD, Ammit AJ. Gypenosides derived from Gynostemma pentaphyllum suppress NO synthesis in murine macrophages by inhibiting iNOS enzymatic activity and attenuating NF-kappaB-mediated iNOS protein expression. *Nitric Oxide* 2003; 8: 235-242 [PMID: 12895433 DOI: 10.1016/S1089-8603(03)00032-6]
22 Yeo J, Kang YJ, Jeon SM, Jung UJ, Lee MK, Song H, Choi MS. Potential hypoglycemic effect of an ethanol extract of Gynostemma pentaphyllum in C57BL/KsJ-db/db mice. *J Med Food* 2008; 11: 709-716 [PMID: 19053864 DOI: 10.1089/jmf.2007.0148]
23 Chen JC, Tsai CC, Chen LD, Chen HH, Wang WC. Therapeutic effect of gypenoside on chronic liver injury and fibrosis induced by CCl4 in rats. *Am J Chin Med* 2000; 28: 175-185 [PMID: 10999436 DOI: 10.1142/S0192415X00000222]
24 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]
25 Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P. [Non-alcoholic fatty liver disease--new view]. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24: 568-571 [PMID: 18702346]
26 Kukhetpitakwong R, Hahnvajanawong C, Homchampa P, Leelavatcharamas V, Satra J, Khunkitti W. Immunological adjuvant activities of saponin extracts from the pods of Acacia concinna. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1729-1735 [PMID: 16979128 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.004]
27 贺琴, 雷飞飞, 李儒贵, 谭华炳. 绞股蓝皂苷降低2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠血糖、血脂的机理研究. 湖北医药学院学报 2013; 32: 39-43, 封3
28 闵怀臻, 贺琴, 李金科, 任永生, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并NAFLD大鼠肝组织TNF-αmRNA表达和血硫化氢的影响. 湖北医药学院学报 2013; 32: 317-324
29 贺琴, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质过氧化的影响. 医药导报 2014; 33: 1549-1553
30 Gao HY, Huang J, Wang HY, Du XW, Cheng SM, Han Y, Wang LF, Li GY, Wang JH. Protective effect of Zhuyeqing liquor, a Chinese traditional health liquor, on acute alcohol-induced liver injury in mice. *J Inflamm* (Lond) 2013; 10: 30 [PMID: 24090365 DOI: 10.1186/1476-9255-10-30]
31 Malaguarnera M, Di Rosa M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Molecular mechanisms involved in NAFLD progression. *J Mol Med* (Berl) 2009; 87: 679-695 [PMID: 19352614 DOI: 10.1007/s00109-009-0464-1]
32 彭继升, 杨晋翔, 安静, 魏玥, 邱岳. 降浊化瘀合剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠NF-κB通路的作用. 上海中医药杂志 2013; 47: 74-77
33 Wang J, Guo X, Wu P, Song J, Ye C, Yu S, Zhang J, Dong W. Association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene and the non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gene* 2013; 528: 328-334 [PMID: 23891820 DOI: 10.1016/j.gene.2013.07.14]
34 Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128-133 [PMID: 9425928 DOI: 10.1002/hep.510270121]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4177

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4177-4184
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移

张志杨, 朱海杭, 贾 平, 陈春燕, 郁 飞

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

朱海杭, 苏北人民医院胃肠中心 江苏省扬州市 225001

张志杨, 在读硕士, 主要从事消化内科方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由张志杨与朱海杭设计; 研究过程由张志杨与贾平共同完成; 数据分析由张志杨完成; 文献查阅由陈春燕与郁飞共同完成; 本文写作由张志杨与朱海杭共同完成.

通讯作者: 朱海杭, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院胃肠中心.
zhuhaihang@medmail.com.cn
电话: 0514-87373295

收稿日期: 2016-08-01
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells

Zhi-Yang Zhang, Hai-Hang Zhu, Ping Jia, Chun-Yan Chen, Fei Yu

Zhi-Yang Zhang, Hai-Hang Zhu, Ping Jia, Chun-Yan Chen, Fei Yu, Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hai-Hang Zhu, Gastrointestinal Center, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hai-Hang Zhu, Professor, Chief Physician, Gastrointestinal Center, Subei People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. zhuhaihang@medmail.com.cn

Received: 2016-08-01
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the effects of pholidotaphenanthrene A (PPTA) on the proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells and the underlying mechanism.

METHODS

Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, flow cytometry and wound healing assay were used to evaluate the effects of PPTA on the viability, cell cycle progression and migration of HCCLM3 cells, respectively. Immunofluorescence staining and Western blot assays were performed to explore the effects of PPTA on F-actin distribution, the formation of lamellipodia and filopodia, and the expression of related signaling molecules.

RESULTS

PPTA decreased the viability of HCCLM3 cells, with IC_{50} < 50 μmol/L. PPTA at a dose of 40 μmol/L obviously delayed the cell cycle progression of HCCLM3 cells. Results of wound healing assay showed that PPTA can inhibit the relative healing rate of HCCLM3 cells in a dose-dependent manner. Immunofluorescence staining showed that HCCLM3 cells after incubation with different concentrations of PPTA displayed more close arrangement, decreased lamellipodia formation and increased filopodia formation, especially in cells treated with PPTA at a dose of 40 μmol/L. Western blot analysis showed that PPTA at 20 and

背景资料
近年来肝癌发病率逐年增高, 在中国, 肝癌已经成为发病率最高的癌症之一, 严重威胁着人类的健康. 寻找安全高效的抗肝癌转移药物迫在眉睫. 对新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制的研究具有重要的科研意义与研究价值.

同行评议者
刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

研发前沿
细胞增殖、周期和迁移等过程均受一系列信号分子表达及其活性调控的影响, 如蛋白激酶B(protein kinase B, AKT). 活化的AKT可通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白Caspase 9、Bad、GSK-3、核因子-κB、FKHR、p21Cip1和p27 Kip1等, 从而参与调节细胞增殖、分化、凋亡以及迁移等过程.

40 μmol/L can up-regulate protein kinase B(AKT) and down-regulate pAKT expression.

CONCLUSION
PPTA can inhibit the proliferation, cycle progression, and migration HCCLM3 cells possibly *via* mechanisms related to altering the levels of pAKT and pERK.

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

Key Words: Pholidotaphenanthrene A; Hepatocellular carcinoma cells; HCCLM3 cells; Proliferation; Cell cycle; Migration

Zhang ZY, Zhu HH, Jia P, Chen CY, Yu F. Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4177-4184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4177

摘要
目的
初步研究PPTA对肝癌细胞HCCLM3增殖、周期和迁移的作用及机制.

方法
分别采用四甲基偶氮唑蓝法(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)、流式细胞术、细胞划痕实验, 观察PPTA对肝癌细胞HCCLM3增殖、周期和迁移的影响; 采用细胞免疫荧光实验法观察PPTA对HCCLM3细胞肌动蛋白纤维的分布、丝状和片状伪足形成等的影响; 采用Western blot法检测肝癌细胞HCCLM3中蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达.

结果
PPTA对HCCLM3细胞有抑制作用, 抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}在50 μmol/L以下. 当PPTA浓度为40 μmol/L时, 对HCCLM3细胞周期有抑制作用. PPTA对HCCLM3细胞划痕的相对愈合速度有抑制作用, 随着浓度的升高抑制作用显著增强. 细胞免疫荧光显示, HCCLM3细胞中丝状伪足增多, 片状伪足减少, 细胞排列更为紧密, 当PPTA浓度为40 μmol/L, 作用显著; Western blot显示, 当PPTA浓度为20、40 μmol/L时, 上调HCCLM3细胞的AKT表达, 下调pAKT表达.

结论
PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期、迁移, 其作用机制可能是调控AKT和ERK相关的信号通路.

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

关键词: PPTA; **肝癌**; HCCLM3**细胞**; **增殖**; **周期**; **迁移**

核心提要: 本实验通过四甲基偶氮唑蓝法、流式细胞术、细胞划痕实验、细胞免疫荧光法以及Western blot法等研究发现PPTA明显抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移, 并探讨了其抑制机制可能是调控蛋白激酶B和细胞外信号调节激酶相关的信号通路.

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞. PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4177-4184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4177

0 引言
PPTA, 化学名1,5-二羟基-2,7-二甲氧基-9,10-二氢菲, 是刘量等[1]通过硅胶柱色谱、ODS柱色谱等方法从中药细叶石仙桃中分离纯化得到的一种具有新颖结构的菲类化合物. 国内外文献报道[2-6]菲类化合物具有良好的抗癌活性及肿瘤毒性作用. PPTA作为一种新型菲类化合物, 其抗肿瘤活性有待进一步研究. 本实验以人肝癌细胞株HCCLM3为研究对象, 研究不同浓度的新型菲类化合物PPTA对人肝癌细胞株HCCLM3增殖、周期及细胞迁移的影响, 初步探讨其可能的作用机制, 以期为该新型菲类化合物抗肿瘤活性开发提供实验依据和理论基础.

1 材料和方法
1.1 材料 人肝癌细胞株HCCLM3购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 胎牛血清(上海洛神生物工程有限公司); DMEM培养基(美国Gibco公司); 四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)(Sigma公司); DAPI(美国Sigma公司); 胰蛋白酶(上海碧云天生物公司); SDS-PAGE凝胶配置试剂盒、免疫荧光固定液(上海碧云天生物公司); 超敏ECL化学发光试

剂盒、BCA蛋白定量试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司); 小鼠抗GAPDH单克隆抗体、兔抗人pERK单克隆抗体、兔抗人细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)单克隆抗体、兔抗人pAKT单克隆抗体、兔抗人蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)单克隆抗体、辣根过氧化物酶(horse radish peroxidase, HRP)标记的兔抗鼠IgG、HRP标记的羊抗兔IgG(美国CST公司); PPTA由本实验室从中药细叶石仙桃中分离纯化得到.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HCCLM3培养于含10%胎牛血清、1%双抗的高糖DMEM培养基中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中培养.

1.2.2 MTT法测定细胞增殖率: 取处于对数生长期的HCCLM3细胞, 调整细胞悬液浓度, 按每孔6000个细胞接种于96孔板, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养12 h; 向96孔板中加入不同浓度的PPTA, 按照其终浓度为0、10、20、30、40、50 μmol/L分为6组, 同时设空白组(仅有培养液), 每组6复孔, 在37 ℃培养箱中培养48 h后; 取出96孔板, 每孔中加入10 μL的MTT(5 mg/mL), 置于37 ℃培养箱中继续培养4 h后终止培养, 倒掉上清, 向每孔中加入150 μL二甲基亚砜, 孵育10 min后在酶标仪上490 nm波长处检测各孔的OD值. 以相对OD值(相对OD值 = 实验组平均OD值/阴性对照组平均OD值)为纵坐标, 以药物浓度为横坐标, 绘制细胞活力图[7].

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期实验: 细胞接种于6孔板中, 待细胞汇合至70%, 无血清饥饿2 h, 加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基2 mL, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱培养48 h; 胰蛋白酶消化细胞, 制备单细胞悬液, 1500 r/min离心7 min收集细胞, 弃上清, 用预冷PBS洗涤细胞两次, 快速加入预冷70%乙醇1 mL与细胞充分混匀, 于-20 ℃固定过夜; 细胞染色前, 1500 r/min离心7 min收集细胞, 以1 mL的PBS洗涤细胞一次, 用200目滤网过滤后加入500 μL含50 μg/mL溴化乙锭、100 μg/mL RNase A和0.2% Triton X-100的PBS染色液, 4 ℃避光孵育30 min; 上流式细胞仪检测细胞周期并分析实验结果[8].

1.2.4 细胞划痕实验: 取处于对数生长期的HCCLM3细胞, 接种于6孔板, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养, 待细胞生长至70%-90%时, 在每孔的中央处按纵轴方向划出“伤痕”线, 用PBS洗涤细胞2-3次, 仔细清除刮起的、漂浮的细胞, 用记号笔在培养板每孔的底部划线做记号, 把“伤痕”线分成几个相等部分, 用于进一步在光学显微镜下计数、观察; 分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基, 培养0、24、48 h后倒置相差显微镜下(×200)拍照[9,10].

1.2.5 免疫荧光实验: 在超净台中将无菌盖玻片置于6孔板中并接种一定数量的细胞, 分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养; 待细胞生长至70%左右, 取出盖玻片, PBS漂洗2次, 用固定液(40 g/L多聚甲醛)固定30 min, PBST(即PBS溶液加上Tween-20)充分漂洗3次, 5 min/次; 加入Triton X-100(0.2%)透化10 min, 再用PBST充分漂洗3次, 每次5 min; 用3%牛血清白蛋白在室温下封闭1 h后, PBST漂洗3次, 5 min/次; 用稀释的罗丹明标记的鬼笔环肽室温避光处理1 h, PBST充分漂洗3次, 5 min/次; 再用5 μg/mL DAPI避光处理10 min, PBST充分漂洗3次后加抗荧光淬灭剂封片; 于荧光显微镜下观察, 随机拍照[11].

1.2.6 Western blot实验: 蛋白样品的提取. 将处于对数生长期的细胞接种于6孔板中, 待细胞贴壁后分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基2 mL, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中培养48 h; 取出6孔板倒掉培养液, 用PBS漂洗2次后置于冰上, 每孔中加500 μL的PBS, 用干净的细胞刮子迅速将孔中的细胞刮至一侧, 并用移液器将含细胞碎片的PBS移至1.5 mL离心管中并作标记; 1500 r/min离心7 min收集细胞, 每管加入80 μL预先配好的RIPA裂解液(RIPA∶PMSF = 100∶1), 在冰上裂解30 min(为使细胞充分裂解, 每隔2 min漩涡混匀1次); 4 ℃、13000 r/min离心15 min, 吸取上清液, 每个样品取8 μL用来进行蛋白定量, 其余样品收集到离心管里按4∶1比例加入5×SDS上样缓冲液, 混匀后在沸水中煮5-10 min, 样品冷却后可保存在-20 ℃冰箱中[12,13].

BCA法蛋白定量. 按A液∶B液为50∶1的比例配制适量BCA工作液, 充分混匀备用; 将蛋白标准溶液(1 mg/mL)分别按0、1、2、4、

相关报道

已有文献报道菲类化合物具有较好的抗肿瘤、抗菌、解痉、抗炎、抗血小板聚集、抗过敏活性等活性, 但对于新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制尚未有报道, 故对其展开研究具有一定的科研意义.

创新盘点

PPTA是从中药细叶石仙桃中分离得到的一种新型菲类化合物, 对于其抗癌作用的研究尚未报道, 故本实验初步探讨了其对肝癌细胞的增殖、周期和迁移作用的影响, 具有一定的创新性和研究价值.

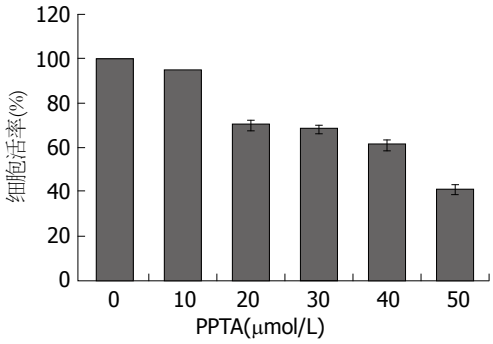


图 1　MTT实验检测PPTA对HCCLM3细胞增殖的影响. MTT: 四甲基偶氮唑蓝法.

8、12、16、20 μL加到96孔板中相对应孔中, 加PBS补足使对应的孔中溶液总体积为20 μL; 分别加入2 μL蛋白样品到相应孔中, 每孔中加入18 μL PBS, 每组样品设3个复孔; 分别向对应的孔中加入200 μL BCA工作液, 在37 ℃摇床上以100 r/min孵育30 min; 在酶标仪上563 nm波长处检测各孔的OD值; 以OD值为纵坐标, 标准溶液浓度为横坐标绘制标准曲线图, 计算蛋白样品的浓度.

SDS-PAGE电泳. 取洁净玻璃板, 用超纯水洗净后放在架子中晾干备用. 将干净玻璃板对齐后放在专用夹子中卡紧(不对齐会发生漏胶, 可加水检漏5 min); 检漏期间可按配方配制电泳缓冲液与转膜缓冲液; 电泳缓冲液: 分别用电子天平称取3.02 g Tris Base, 14.4 g Glysine, l g SDS, 加入700 mL超纯水搅匀, 并用超纯水定容至1000 mL; 转膜缓冲液: 分别用电子天平称取分别取3.02 g Tris Base, 14.4 g Glysine, 加入超纯水500 mL搅匀, 再用量筒取甲醇150 mL, 并用超纯水定容到1000 mL, 置于室温保存; 按试剂盒说明书配制10%的分离胶, 加入10%APS和TEMED后用移液器快速混匀, 灌胶时用移液器沿玻璃板边缘均匀快速加入, 待胶面升至夹子的绿带中间线高度, 在分离胶上加入无水乙醇以去除泡沫并压平液面; 待分离胶完全凝固后, 按配方配置浓缩胶, 将玻璃板剩余空间灌满浓缩胶后将点样梳子插好, 待浓缩胶凝固后将梳子轻轻向上拔出; 将制作好的凝胶板放入电泳槽中, 小玻璃板朝内, 大玻璃板朝外, 在电泳槽中加入配置好的电泳缓冲液; 根据蛋白定量结果分别在每个加样孔加入相应体积蛋白样品; 连接电泳装置, 初始电泳条件设置为50 V, 随后更改为35 mA. 溴酚蓝跑到分离胶底部即可停止电泳.

转膜-用塑料板轻轻撬开玻璃板后切除浓缩胶, 将裁剪好的分离胶在转膜缓冲液中平衡约15 min备用; 根据分离胶的大小来裁剪PVDF膜, 将其放入甲醇中活化1 min; 将转膜夹中的阴极面(黑色面)向下在加有转膜缓冲液的搪瓷盘中制作“三明治”装置(依次放入海绵垫、滤纸、凝胶、PVDF膜、滤纸、海绵垫), 去除气泡后将夹子合上卡紧, 注意整个转膜过程均需在液面下进行; 夹子放入转膜槽中, 夹子的黑色面对应的是槽的黑色面, 整个转膜装置需在冰浴中以310 mA转移90 min.

免疫印迹. 转膜结束后迅速将膜放入5%脱脂奶粉(2.5 g脱脂奶粉, 50 mL TBST)中室温封闭1 h; 然后将膜放入稀释好的一抗(可用封闭液稀释)中4 ℃孵育过夜; 用TBST在摇床上以100-200 r/min洗涤3次, 每次10 min; 分别用一定浓度HRP标记的二抗室温孵育1.5 h; 用TBST洗涤3次, 每次10 min.

显影拍照. 将ECL发光液中的A液和B液按1∶1的比例配制, 避光保存; 在化学发光凝胶成像系统中进行发光反应; 实验结果以GAPDH作为内参, 利用软件Image J对蛋白条带进行灰度分析.

统计学处理 所得数据运用SPASS16.0软件进行分析, 实验数据均用mean±SD表示, 组间、组内比较用方差分析并采用t检验, P<0.05为有统计学意义.

2 结果

2.1 PPTA对HCCLM3细胞增殖的影响 MTT法分别检测PPTA对HCCLM3细胞的增殖率, 由图1可知, PPTA对肝癌HCCLM3细胞作用48 h后, 与空白组(0 μmol/L)相比较, 10 μmol/L PPTA组对HCCLM3细胞活力无显著影响; 而随着PPTA浓度的逐渐增加, 细胞存活率则逐渐降低; 20、30、40 μmol/L的细胞存活率均在60%以上; PPTA抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}大约在50 μmol/L左右.

2.2 PPTA对HCCLM3细胞周期的影响 通过流式细胞术对不同浓度PPTA(0、10、20和40 μmol/L组)作用后的HCCLM3由图2可知, 与对照组比较, 10、20和40 μmol/L浓度的细胞周期中的S期细胞数均有所降低, 尤其以40 μmol/L浓度组S期的阻滞作用最明显. 结果提示PPTA可能通过阻滞细胞周期中的S期进程而抑制HCCLM3细胞的增殖或活力.

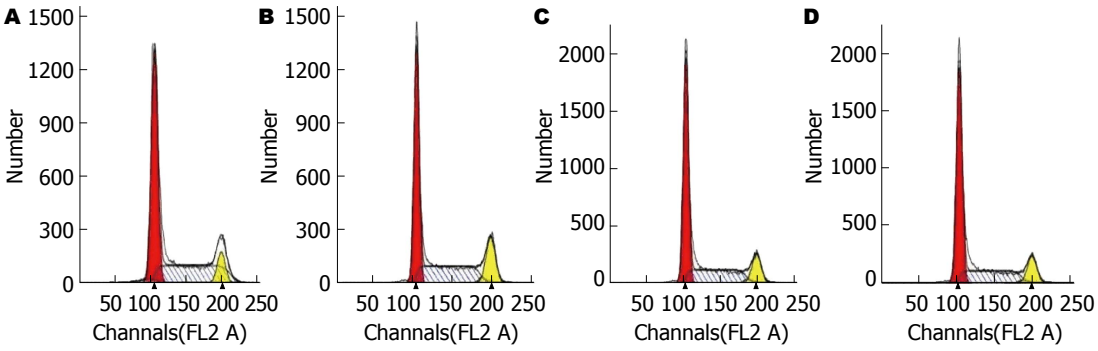


图 2　流式细胞术检测PPTA对HCCLM3细胞周期的影响. A: 0 μmol/L PPTA; B: 10 μmol/L PPTA; C: 20 μmol/L PPTA; D: 40 μmol/L PPTA.

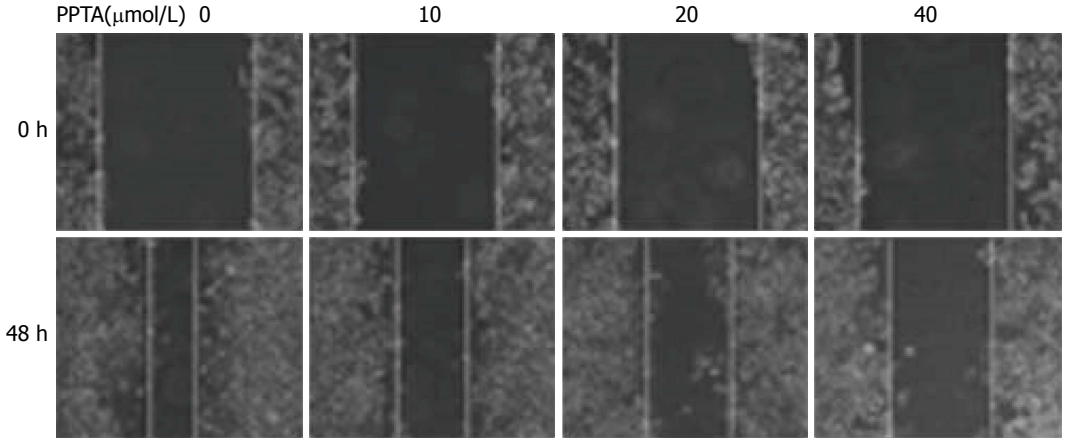


图 3　划痕实验检测PPTA对HCCLM3细胞划痕愈合的影响.

2.3 PPTA对HCCLM3细胞迁移的影响　由图3可以看出, 以细胞在划痕不同时间的宽度变化来比较浓度对于细胞伤痕愈合的影响, 与空白对照组(0 μmol/L)细胞相比, PPTA可以抑制肝癌HCCLM3细胞划痕的相对愈合速度, 且随浓度升高抑制效果明显增强, 40 μmol/L组的抑制作用最显著.

2.4 PPTA对HCCLM3细胞肌动蛋白细胞骨架重排的影响　如图4所示, 与空白对照组(0 μmol/L)相比较, 随着PPTA浓度的增加, 肝癌HCCLM3细胞排列更为紧密, 细胞中张力纤维数目和细胞中片状伪足均减少, 而丝状伪足相对增多, 而这种现象在40 μmol/L组最为明显. PPTA对HCCLM3细胞迁移影响可能是通过调控细胞中肌动蛋白细胞骨架纤维的重排来实现的.

2.5 Western blot对HCCLM3细胞AKT、ERK蛋白表达的影响　如图5和6显示, 与空白对照组(0 μmol/L)相比较, 随着药物浓度的上升, AKT的表达上调, 对应的pAKT的表达显著下调; 随着药物浓度的增加, pAKT/AKT比值显著下降, 尤其在PPTA浓度为20和40 μmol/L时下调最明显. 同样在PPTA在浓度为20和40 μmol/L时, pERK的表达也显著下调, pERK/ERK的值也显著下降; 结果提示, PPTA可以可能通过抑制AKT和ERK的磷酸化来抑制细胞周期的进程和细胞迁移的能力.

3 讨论

近年来肝癌发病率逐年增高, 在中国, 肝癌已经成为发病率最高的癌症之一, 严重威胁着人类的健康[14-16]. 中外文献多次报道菲类化合物具有很好的抗肿瘤作用, 对新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制展开研究具有一定的科研意义. 肝癌细胞的无限增殖和扩散转移是导致肝癌患者高发死亡率的重要原因[17,18]. 肿瘤细胞的增殖和迁移过程均受到一系列信号分子表达及其活性调控的影响, 如AKT可通过影响细胞周期的进程来参与细胞生存途径[19], 而MAPKs信号通路中ERK的表达可通过调控肌动蛋白细胞骨架重排、张力

■应用要点

PPTA是从植物中分离纯化的到的一种天然菲类化合物, 本实验初步研究了其对人肝癌细胞株HCCLM3的增殖、周期和迁移的影响, 并初步探讨了可能作用机制, 为其在抗肿瘤活性的开发和应用提供了实验依据和理论基础.

名词解释

细胞迁移: 也称为细胞爬行、细胞移动或细胞运动, 是指细胞在接收到迁移信号或感受到某些物质的梯度后而产生的移动. 细胞迁移为细胞头部伪足的延伸、新的黏附建立、细胞体尾部收缩在时空上的交替过程.

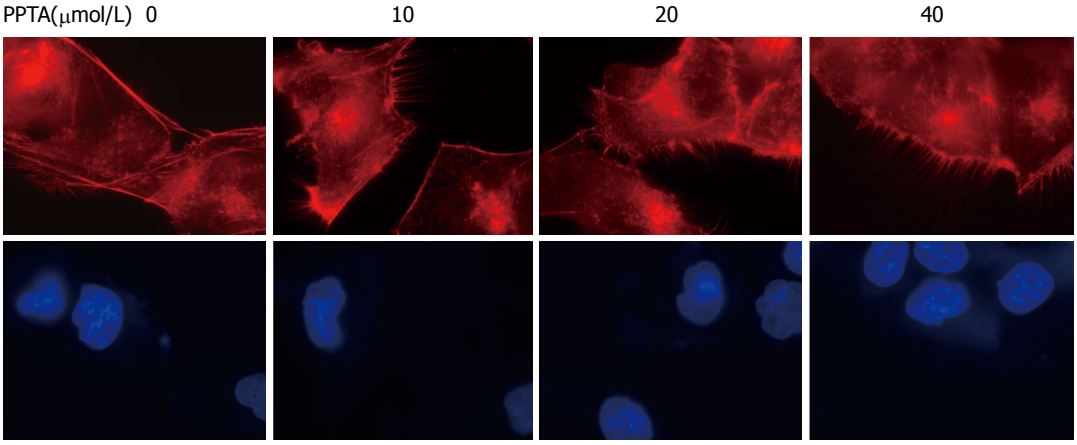


图 4　免疫荧光染色实验检测PPTA对HCCLM3细胞骨架的影响.

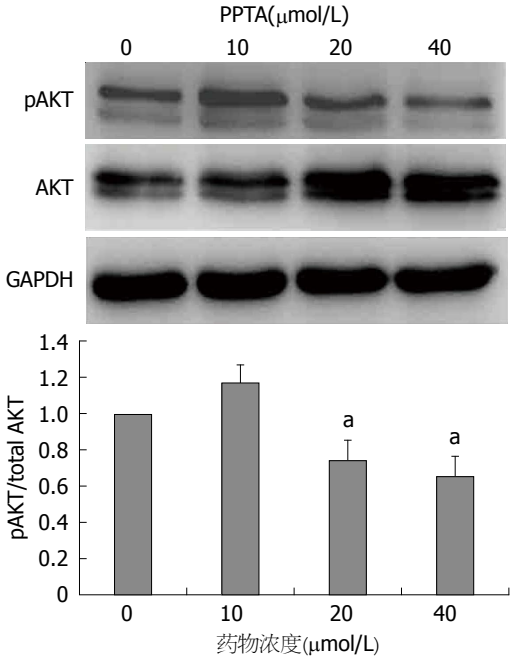


图 5　Western blot检测各组细胞中AKT、pAKT蛋白的表达. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组; AKT: 蛋白激酶B.

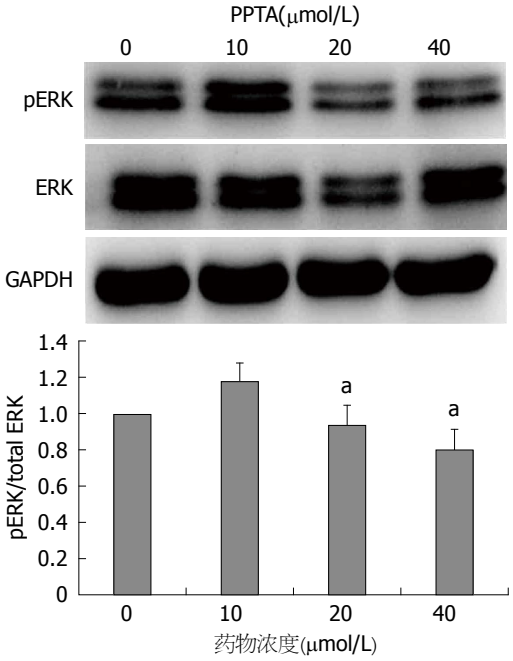


图 6　Western blot检测各组细胞中ERK、pERK蛋白的表达. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组; ERK: 细胞外信号调节激酶.

纤维及伪足形成来影响细胞的迁移过程等[20]. AKT作为细胞中的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 他所组成的信号通路与人类肿瘤细胞的增殖密切相关[21-24]. 活化的AKT可通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白Caspase 9、Bad、GSK-3、核因子-κB、FKHR、p21Cip1和p27 Kip1等, 进而参与调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等过程[25,26]. 此外, ERK1/2, 又称p44/p42丝裂原活化蛋白激酶, 在恶性肿瘤细胞中, 由于各种机制可导致ERK的过度活化, 进而促进细胞增殖、抑制凋亡、促进细胞侵袭, 影响细胞分化[27-30].

本实验对高转移潜能的人肝癌细胞株HCCLM3进行体外研究, 与空白对照组(0 μmol/L)相比, 随着PPTA浓度的增加, 细胞活力则逐渐下降, 呈现显著的剂量依赖性, PPTA抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}大约在50 μmol/L左右, 因此后续实验中, 我们调整PPTA的最大药物浓度至40 μmol/L, 更具有统计学意义. 当PPTA浓度为40 μmol/L时, 明显使细胞阻滞在G_1/S期, S期细胞数量显著减少, PPTA可能通过阻滞细胞周期中的S期进程而抑制细胞增殖. PPPTA还能显著抑制肝癌细胞HCCLM3“伤口愈合”的速度, 达到抑制HCCLM3细胞迁移的作用. 从免疫荧光实验看出, 随着PPTA浓度的增加, 肝癌HCCLM3细胞与细胞之间排

列更为紧密, 细胞中张力纤维数目和细胞中片状伪足均减少, 而丝状伪足相对增多. 这提示PPTA对HCCLM3细胞迁移作用可能是通过调控细胞中肌动蛋白细胞骨架纤维的重排来实现的. 我们进一步采用Western blot实验, 发现PPTA可以上调AKT, 下调pAKT, 而且随着药物浓度的增加, pAKT/AKT比值显著下降, 同时PPTA可以显著下调pERK/ERK的比值. 这揭示PPTA可能通过抑制AKT和ERK的磷酸化来抑制HCCLM3细胞的增殖和迁移, 这也可能是PPTAK抗肝癌的关键作用机制之一, 有待进一步展开深入的分子机制研究.

4 参考文献

1 刘量, 王委, 殷启蒙, 严鑫, 黄怡新, 樊逸云, 范云, 邵梦楠, 倪晨晖, 刘涛. 细叶石仙桃乙酸乙酯部位化学成分的分离与鉴定. 扬州大学学报(自然科学版) 2015; 4: 53-56

2 王光辉, 郭晓宇, 王乃利, 张金超, 杨梦甦, 姚新生. 4种9,10-二氢菲类化合物的体外抗肿瘤活性及机制. 中国药学杂志 2007; 42: 181

3 Pettit GR, Singh SB, Niven ML, Schmidt JM. Cell growth inhibitory dihydrophenanthrene and phenanthrene constituents of the african tree Combretum caffrum. *Can J Chem* 2011; 66: 406-413

4 Lee YH, Park JD, Baek NI, Kim SI, Ahn BZ. In vitro and in vivo antitumoral phenanthrenes from the aerial parts of Dendrobium nobile. *Planta Med* 1995; 61: 178-180 [PMID: 7753927 DOI: 10.1055/s-2006-958043]

5 Zhang GN, Zhong LY, Bligh SW, Guo YL, Zhang CF, Zhang M, Wang ZT, Xu LS. Bi-bicyclic and bi-tricyclic compounds from Dendrobium thyrsiflorum. *Phytochemistry* 2005; 66: 1113-1120 [PMID: 15913675 DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.04.001]

6 Park EH, Kang SS, Lee YS, Kim SJ, Jin EJ, Tak EN, Sonn JK. Integrity of the cortical actin ring is required for activation of the PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways in redifferentiation of chondrocytes on chitosan. *Cell Biol Int* 2008; 32: 1272-1278 [PMID: 18703153 DOI: 10.1016/j.cellbi.2008.07.013]

7 王文涛, 原皓, 杨丙信. 大蒜素抑制肝癌MHCC97H细胞的迁移、侵袭. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1166-1174

8 盖吉钦, 秦建民, 范跃祖. 蟾毒灵对人肝癌细胞增殖与侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1921-1927

9 李红梅, 聂丽娟, 霍强, 赵素容, 马涛, 吴成柱, 刘浩. Hsp90抑制剂橼如酸对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、侵袭、迁移的影响. 南方医科大学学报 2015; 35: 355-359

10 吕林, 刘海光, 张筱骅. 过表达CD44v6基因对人大肠癌SW480细胞侵袭迁移能力的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1175-1183

11 郭志敏, 李薇, 赵晓航. PURα通过上皮间叶转化促进食管癌细胞KYSE 510的侵袭和转移. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5579-5586

12 王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红. 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2868-2873

13 王卫华, 王昌正, 蒋一, 吴本俨. miR-92b对人胃癌细胞SGC7901迁移、粘附和侵袭的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1748-1752

14 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 1-10

15 Hu B, Sun M, Liu J, Hong G, Lin Q. The preventative effect of Akt knockout on liver cancer through modulating NF-κB-regulated inflammation and Bad-related apoptosis signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 1467-1476 [PMID: 26892230 DOI: 10.3892/ijo.2016.3383]

16 Isohanni M. The organization of the ward treating psychotic patients. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1990; 44: 261-267 [DOI: 10.3109/08039489009096559]

17 Xu X, Jiang C, Wang S, Tai Y, Wang T, Kang L, Fan Z, Li S, Li L, Fu J, Liu J, Ji Q, Wang X, Wei L, Ye Q. HPIP is upregulated in liver cancer and promotes hepatoma cell proliferation via activation of G2/M transition. *IUBMB Life* 2013; 65: 873-882 [PMID: 24038948 DOI: 10.1002/iub.1202]

18 Cao L, Zhou Y, Zhai B, Liao J, Xu W, Zhang R, Li J, Zhang Y, Chen L, Qian H, Wu M, Yin Z. Sphere-forming cell subpopulations with cancer stem cell properties in human hepatoma cell lines. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 71 [PMID: 21669008 DOI: 10.1186/1471-230X-11-71]

19 Hatano E, Brenner DA. Akt protects mouse hepatocytes from TNF-alpha- and Fas-mediated apoptosis through NK-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1357-G1368 [PMID: 11705740]

20 Wang X, Wang C, Wang J, Zhao S, Zhang K, Wang J, Zhang W, Wu C, Yang J. Pseudoginsenoside-F11 (PF11) exerts anti-neuroinflammatory effects on LPS-activated microglial cells by inhibiting TLR4-mediated TAK1/IKK/NF-κB, MAPKs and Akt signaling pathways. *Neuropharmacology* 2014; 79: 642-656 [PMID: 24467851 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.022]

21 Kim CS, Vasko VV, Kato Y, Kruhlak M, Saji M, Cheng SY, Ringel MD. AKT activation promotes metastasis in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2005; 146: 4456-4463 [PMID: 16002527 DOI: 10.1210/en.2005-0172]

22 Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 193-204 [PMID: 15023437 DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007]

23 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]

24 Mohammad DK, Nore BF, Hussain A, Gustafsson MO, Mohamed AJ, Smith CI. Dual phosphorylation of Btk by Akt/protein kinase b provides docking for 14-3-3ζ, regulates shuttling, and attenuates both tonic and induced signaling in B cells. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 3214-3226 [PMID: 23754751 DOI: 10.1128/MCB.00247-13]

25 Lee SH, Kim HS, Park WS, Kim SY, Lee KY, Kim SH, Lee JY, Yoo NJ. Non-small cell lung cancers frequently express phosphorylated Akt; an immunohistochemical study. *APMIS* 2002; 110: 587-592 [PMID: 12390418]

26 Balsara BR, Pei J, Mitsuuchi Y, Page R, Klein-

同行评价

本文主要研究了菲类化合物PPTA对于肝癌细胞系LM3的增殖、周期和迁移的生物学作用, 以及初步探索了其发挥生物学作用的可能分子机制, 有一定的创新性及研究价值, 且实验设计合理, 方法得当, 思路清晰, 为进一步机制研究打下基础.

Szanto A, Wang H, Unger M, Testa JR. Frequent activation of AKT in non-small cell lung carcinomas and preneoplastic bronchial lesions. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2053-2059 [PMID: 15240509 DOI: 10.1093/carcin/bgh226]

27 Li L, Qi L, Liang Z, Song W, Liu Y, Wang Y, Sun B, Zhang B, Cao W. Transforming growth factor-β1 induces EMT by the transactivation of epidermal growth factor signaling through HA/CD44 in lung and breast cancer cells. *Int J Mol Med* 2015; 36: 113-122 [PMID: 26005723 DOI: 10.3892/ijmm.2015.2222]

28 Tsiamtsiouris J, Cairns HS. Effects of sentence-structure complexity on speech initiation time and disfluency. *J Fluency Disord* 2013; 38: 30-44 [PMID: 23540911 DOI: 10.1016/j.jfludis.2012.12.002]

29 Liao A, Wang W, Sun D, Jiang Y, Tian S, Li J, Yang X, Shi R. Bone morphogenetic protein 2 mediates epithelial-mesenchymal transition via AKT and ERK signaling pathways in gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2773-2778 [PMID: 25448881 DOI: 10.1007/s13277-014-2901-1]

30 Gibbs PE, Tudor C, Maines MD. Biliverdin reductase: more than a namesake - the reductase, its Peptide fragments, and biliverdin regulate activity of the three classes of protein kinase C. *Front Pharmacol* 2012; 3: 31 [PMID: 22419908 DOI: 10.3389/fphar.2012.00031]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4185

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4185-4192
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为

钱 燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应

钱燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应, 安徽医科大学基础医学院病理生理学教研室 安徽省合肥市 230032

钱燕, 安庆医药高等专科学校生理病理教研室 安徽省安庆市 246052

钱燕, 讲师, 主要从事肿瘤分子生物学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272258, 81572749.

作者贡献分布: 本课题设计由汪思应与钱燕共同完成; 钱燕、陈丹蕾、王仕清及于丹丹完成研究过程; 汪思应提供试剂; 数据分析由钱燕与任海风完成; 钱燕完成论文写作; 汪思应审阅.

通讯作者: 汪思应, 教授, 230032, 安徽省合肥市梅山路81号, 安徽医科大学基础医学院病理生理学教研室.
sywang@ahmu.edu.cn
电话: 0551-65137833

收稿日期: 2015-08-06
修回日期: 2016-08-29
接受日期: 2016-09-07
在线出版日期: 2016-10-28

Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition

Yan Qian, Dan-Lei Chen, Hai-Feng Ren, Shi-Qing Wang, Dan-Dan Yu, Si-Ying Wang

Yan Qian, Dan-Lei Chen, Hai-Feng Ren, Shi-Qing Wang, Dan-Dan Yu, Si-Ying Wang, Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Yan Qian, Department of Pathophysiology, Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272258 and 81572749.

Correspondence to: Si-Ying Wang, Professor, Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Hefei 230032, Anhui Province, China. sywang@ahmu.edu.cn

Received: 2015-08-06
Revised: 2016-08-29
Accepted: 2016-09-07
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the influence of cadmium on the malignant biological behavior of HCT-116 cells and the mechanism involved.

METHODS

After HCT-116 cells were treated with cadmium, the changes in cell malignant biological behavior were assessed by MTT assay, colony forming assay, cell adhesion assay, and transwell migration and invasion assays. Western blot was used to detect the expression of E-cadherin, Vimentin, Zinc finger E-box binding homeobox1, MMP-3, MMP-9 and other proteins in cadmium treated cells.

RESULTS

Chronic exposure to cadmium enhanced the malignant biological behavior of HCT-116 cells, and the transformed cells formed mesenchymal-like intercellular junctions. The protein expression of vimentin, MMP3, and MMP9 was increased, while the expression of E-cadherin

背景资料
结肠癌是全球最常见的恶性消化系肿瘤之一, 其发病率仅次于胃癌. 环境污染不仅导致结肠癌等肿瘤的发病率明显上升, 且其死亡率也呈现上升趋势, 但机制不清.

同行评议者
贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

研发前沿

重金属污染物与肿瘤发生发展关系的研究是国内外研究的热点之一, 但关于重金属污染物镉(cadmium, Cd)通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制影响结肠癌细胞恶性生物学行为的研究在国内外鲜有报道. 本文通过环境污染浓度的Cd慢性暴露, 观察其对结肠癌细胞恶性生物学行为的影响并探讨其机制, 对肿瘤防治具有重要意义.

was decreased in a time-dependent manner. Overall, morphological and molecular changes suggested that HCT-116 cells underwent an epithelial-mesenchymal transition (EMT) process after chronic cadmium exposure.

CONCLUSION

Cadmium enhances the malignant biologic behavior of HCT-116 cells possibly by inducing EMT.

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

Key Words: Cadmium; Colorectal cancer; EMT; E-cadherin; Vimentin

Qian Y, Chen DL, Ren HF, Wang SQ, Yu DD, Wang SY. Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4185-4192 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4185

摘要

目的

探讨重金属污染物镉(cadmium, Cd)对人结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为的影响及其相关机制.

方法

选用低浓度Cd诱导的人类结肠癌稳定细胞株HCT-116和未诱导的细胞株HCT-116为研究对象. 通过MTT实验、平板克隆形成实验、黏附实验、Transwell细胞迁移和侵袭实验等, 观察HCT-116细胞的恶性生物学行为的变化; 蛋白免疫印迹法检测E-cadherin、Vimentin、E-盒结合锌指蛋白1、MMP-3、MMP-9等上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白的表达水平.

结果

与对照组相比, Cd诱导组细胞的恶性生物学行为增强(P<0.05), 且转化后的细胞间呈间充质样链接; 相较于对照组, Cd诱导24 h后, 间质样标志物Vimentin蛋白的相对表达量明显增加(2.20±0.11 *vs* 1.03±0.08, P<0.01)、MMP-3(5.76±0.20 *vs* 1.00±0.09, P<0.01)、MMP-9(3.46±0.05 *vs* 0.99±0.04, P<0.01)的蛋白相对表达量也上升, 而上皮样标志物E-cadherin蛋白的相对表达显著下降(0.30±0.03 *vs* 1.01±0.05, P<0.01), 且他们均呈现时间依赖性.

结论

形态学和分子生物学都提示HCT-116细胞在慢性低剂量Cd暴露后会引起EMT机制.

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

关键词: 镉; 结直肠癌; 上皮–间质转化; 钙黏附蛋白E; 波形蛋白

核心提要: 环境污染水平的镉(cadmium, Cd)慢性暴露可促进结肠癌细胞的恶性生物学行为, 其分子机制可能与重金属污染物Cd诱导结肠癌细胞发生上皮-间质转化有关.

钱燕, 陈丹蕾, 任海凤, 王仕清, 于丹丹, 汪思应. 重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4185-4192 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4185

0 引言

结肠癌是全球最常见的恶性消化系肿瘤之一, 其发病率仅次于胃癌[1], 在我国的发生率和死亡率也逐年上升. 肿瘤发展是一个动态过程, 包含肿瘤细胞的分化、增殖和转移, 三者相互影响, 并和周围基质环境相作用[2]. 除遗传因素外, 环境因素是调控肿瘤的另一要素[3-5], 而重金属污染在环境污染中所占比例较大, 尤其是砷(arsenic, As)和镉(cadmium, Cd)[6-8]. Cd是一种广泛分布于土壤、空气和水中的重金属污染物[9], 早在1993年Cd及其化合物即被国际癌症研究机构列为人类的Ⅰ类致癌物. Cd暴露的主要来源是食物、香烟烟雾和工业污染. 其生物半衰期很长, 可在机体累积毒性并致癌[10,11].

上皮-间质转化(epithelial- mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞经特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. 其在胚胎发育、炎症、纤维化疾病中发挥重要作用[12], 同时也是肿瘤恶性进展的重要推手[13,14]. 众多研究[15-18]表明Cd涉及多种肿瘤(肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌等)的发生发展, 但对于Cd诱发结肠癌恶变的分子机制知之甚少. 本文旨在探究通过低浓度Cd对人结肠癌细胞株HCT-116进行慢性诱导, 建立诱导后的稳定细胞株, 以观察结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为的变化, 探究其机制是否与EMT相关.

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞株HCT-116获自中科院上海细胞生物学研究所; Dulbecco改良Eagle即DMEM高糖(标准)培养基、胎牛血清、胰酶(购自Gibco公司); 100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素(购自Hyclone公司); MTT细胞增殖及细胞毒性试剂盒(购自KeyGEN BioTECH公司); 蛋白酶抑制剂(购自Roche公司); 过硫酸铵AP、丙烯酰胺、甲叉双丙烯酰胺、三羟甲基氨基甲烷Tris、十二烷基磺酸钠SDS(购自上海生工生物公司); 一抗: β-actin单抗、抗E-cadherin、抗Vimentin、抗ZEB-1(购自Proteintech公司); 抗β-catenin、抗MMP-3(购自Abcam公司); 二抗: HRP偶联的山羊抗鼠、HRP偶联的山羊抗兔(购自Proteintech公司); PVDF膜(购自Millipore公司); 蛋白印迹法高灵敏度化学发光检测试剂盒(购自北京康为世纪生物科技有限公司); Transwell小室(购自BD公司); 琼脂糖粉剂(购自Biowest公司)等, 本文中所用化学品均为分析纯.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将HCT-116细胞接种于60 mm×15 mm小培养皿, 用DMEM-高糖型(含10%胎牛血清+1%青霉素-链霉素), 放于一定湿度下, 37 ℃、50 mL/L CO_2的恒温培养箱中培养. 细胞为上皮样贴壁生长, 每2-3 d传代一次, 取生长对数期细胞, 随机分组(对照组、诱导组), 每皿按1×10^{5}个细胞接种, 待细胞贴壁后, 分别使用含0、15 nmol/L $CdCl_2$的DMEM培养基对对照组和诱导组进行处理、传代、重复, 持续至40代. 将对照组、经Cd诱导20、40代的细胞扩大培养进行观察研究

1.2.2 细胞增殖检测-MTT实验: 取对数期生长细胞(对照组、诱导20代组、诱导40代组), 常规消化计数, 用完全培养液重悬细胞, 调整浓度为1×10^4/mL, 然后按200 μL/孔取细胞悬液接种于96孔板, 培养0、24、48 h后, 每孔加0.02 mL的5 mg/mL MTT溶液, 37 ℃孵育. 4 h后, 吸弃上清, 再按0.15 mL/孔的量加二甲基亚砜, 孵育10 min. 使用酶标仪, 选择490 nm波长, 检测吸光度. 实验至少重复3次, 对结果统计后分析.

1.2.3 细胞群体依赖性、克隆形成能力检测-平板克隆形成实验: 取对数期生长细胞(对照组、诱导20代组、诱导40代组), 消化、重悬细胞后, 按500个/孔接种于6孔板, 置37 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱培养2 wk, 至出现肉眼可见的克隆, 培养终止. 弃上清, 冷PBS清洗后无水甲醇固定15 min, 0.1%结晶紫染色2 h, 脱色干燥后, 拍照、计数克隆形成数. 实验至少重复3次.

1.2.4 检测肿瘤细胞黏附能力-黏附实验: 实验细胞分别按2×10^{5}个/孔接种于包被Matrigel(人工基底膜胶)的96孔板, 0.5、1、2 h后用PBS轻轻冲洗2次, 并用70%乙醇室温下固定15 min. 使用细胞计数试剂盒CCK-8(使用遵说明书), 利用WST-8水解贴壁细胞进行评估(黏附率 = Cd慢性诱导组平均OD值/对照组细胞平均OD值×100%). 实验至少重复3次.

1.2.5 检测细胞迁移能力-迁移实验: 分组实验细胞, 消化后用无血清培养基重悬细胞, 并将细胞浓度调整至2×10^5/mL, 将带有8 μm孔径微孔膜的Transwell小室小心放入24孔板的小孔中(放置小室时要保证小室的底层薄膜与培养液之间没有气泡), 细胞悬液按200 μL/孔接种于小室的上室, 下室提前加入含10%FBS的DMEM培养液500 μL. 常规培养12 h后, 收24孔板, 吸弃上清, PBS冲洗, 然后用40 g/L多聚甲醛固定, 再用0.1%结晶紫染色30 min, 清洗脱色后棉签轻拭上室未迁移细胞, 待晾干于倒置显微镜下随机观察每孔5个视野的细胞, 并照相、统计分析. 实验重复3次.

1.2.6 检测细胞周期-流式细胞仪检测: 收集细胞沉淀, 用预冷的PBS溶液重悬, 用70%乙醇(预冷)固定过夜. PBS洗涤后, 细胞用0.1 mL RNase透化处理, 37 ℃避光, 温浴30 min. 然后每管细胞样品中用0.5 mL的碘化丙啶染色30 min. 用流式细胞仪在激发波长488 nm、发射波长525 nm分析细胞周期. 实验至少重复3次.

1.2.7 蛋白印迹法检测EMT相关蛋白的表达: 取对数生长期HCT-116细胞, 分别用2.5 μmol/L $CdCl_2$急性诱导0、12、24 h后, 收集细胞沉淀用RIPA裂解液(含蛋白酶抑制剂)裂解细胞提取总蛋白. 用BCA法测定蛋白质浓度, 以40 μg/孔加样, 根据目的蛋白大小配制SDS-PAGE凝胶(8%分离胶、5%浓缩胶), 进行电泳(浓缩胶80 V、分离胶120 V)分离目的蛋白. 完成后通过电转(200 mA, 2 h)将蛋白转移到PVDF膜上, 然后室温下, 用TBST溶液(含5%脱脂奶粉)封闭2 h后, 对应加入稀释过的一抗中(按说明书稀释1000-2000倍), 4 ℃摇床孵育(过夜), 次日用TBST洗膜, 4次×10 min/次, 常温下用二抗(含

相关报道
研究表明重金属污染物As、Cd可能参与多种恶性肿瘤(如肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌等)的发生发展, 本课题组前期也曾报道重金属污染物As慢性暴露可以促进肠癌细胞HT-29的恶性进展.

创新盘点

本文首先发现环境污染物中重金属Cd慢性暴露可以促进肠癌细胞的恶性进展, 进一步发现其机制与诱导结肠癌细胞发生EMT有关. 具有一定的创新性.

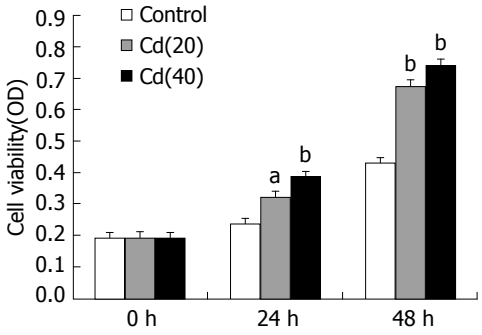


图 1　镉处理不同时间对HCT-116细胞增殖的影响. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

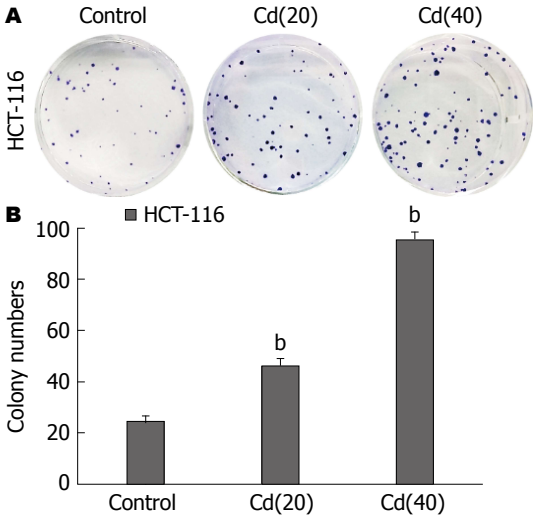


图 2　镉处理不同时间对HCT-116细胞克隆形成能力的影响. A: 平板克隆实验结果; B: 平板克隆实验结果分析. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

5%脱脂奶粉的TBST溶液稀释过2000倍的辣根过氧化物酶)孵育1 h, 再洗膜10 min×3次. 利用增强的化学发光试剂盒进行ECL检测目的蛋白, 对凝胶成像仪成像的条带利用Quantity One软件测灰度做定量分析(目的蛋白相对量=目的蛋白的条带光密度/β-actin条带的光密度). 实验至少重复3次.

统计学处理　使用SPSS19.0软件进行分析, 数据以mean±SD表示, 用单因素方差(ANOVA)分析、*t*检验, 对不同诱导时间的Cd处理组和对照组进行组间比较. $P<0.05$为差异显著, 具有统计学意义.

2 结果

2.1 Cd对HCT-116细胞生长的影响　MTT实验结果显示, 实验细胞经培养0、12、24 h后, Cd慢性诱导组细胞的增殖能力增强($P<0.05$, $P<0.01$)(图1); 平板克隆形成实验发现2 wk后, Cd诱导组(40代)的克隆形成数为95.67个±4.93个, Cd诱导组(20代)的细胞克隆数为46.33个±4.73个, 而对照组克隆形成数为24.67个±3.51个, 且Cd诱导组集落的大小也明显大与对照组, 提示Cd诱导转化的HCT-116细胞的克隆形成能力增强, 且变化呈现时间依赖性(图2), 各实验组相较对照组有显著差异($P<0.01$); 细胞周期分析结果(图3)显示Cd诱导组细胞DNA合成期(S期)在细胞周期中的比例明显升高, 与细胞的Cd暴露时间成正变关系, 结果有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.2 Cd对HCT-116细胞黏附能力的影响　随着结肠癌细胞在Cd中暴露时间的增加, 诱导组细胞间的连接松散, 细胞黏附能力下降(图4), 变化有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.3 Cd对HCT-116细胞迁移能力的影响　倒置显微镜下观察、计数穿过Transwell小室底膜的迁移细胞数目. 与对照组相比, 随着Cd暴露时间的增加, 诱导组细胞的迁移数量增多, 迁移能力明显增强(图5), 有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.4 经2.5 μmol/L Cd急性诱导后HCT-116细胞EMT相关蛋白的表达变化　以β-actin做内参, 对Cd诱导组和对照组细胞进行E-cadherin、Vimentin、E-盒结合锌指蛋白1(Zinc finger E-box binding homeobox1, ZEB1)、MMP-3、MMP-9和β-catenin蛋白表达的检测. 相较对照组, Cd诱导组见间质样标志物蛋白Vimentin、MMP-3、MMP-9的表达上升, 同时, 上皮标志物E-cadherin蛋白的表达下降, 提示EMT的发生, 蛋白表达的灰度分析($P<0.05$, $P<0.01$), 有统计学差异(图6).

3 讨论

目前, 在中国, 结直肠癌已严重威胁我国人民的健康[18]. 研究[6-8,19,20]表明, 结直肠癌是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 而重金属污染在环境污染中发挥关键作用, 尤其是重金属污染物As、Cd. Cd是一种已知的环境致癌物质, 主要来自相关工业(如电池生产、颜料制造等)的熔炼释放、化石燃料燃烧、金属精炼和吸烟等, 被Cd污染的空气及大米也会被人摄取[21,22], 因此, 人体暴露于Cd的风险长期存在. 令人担忧的是, 一些研究证实Cd与多种肿瘤的发生密切相关, 包括结直肠癌[15-18,23-25]. 但是, 关于Cd对结直肠癌细胞恶性进展的影响及其相关机制的研究在国内外鲜有报道. 而肿瘤的恶性转

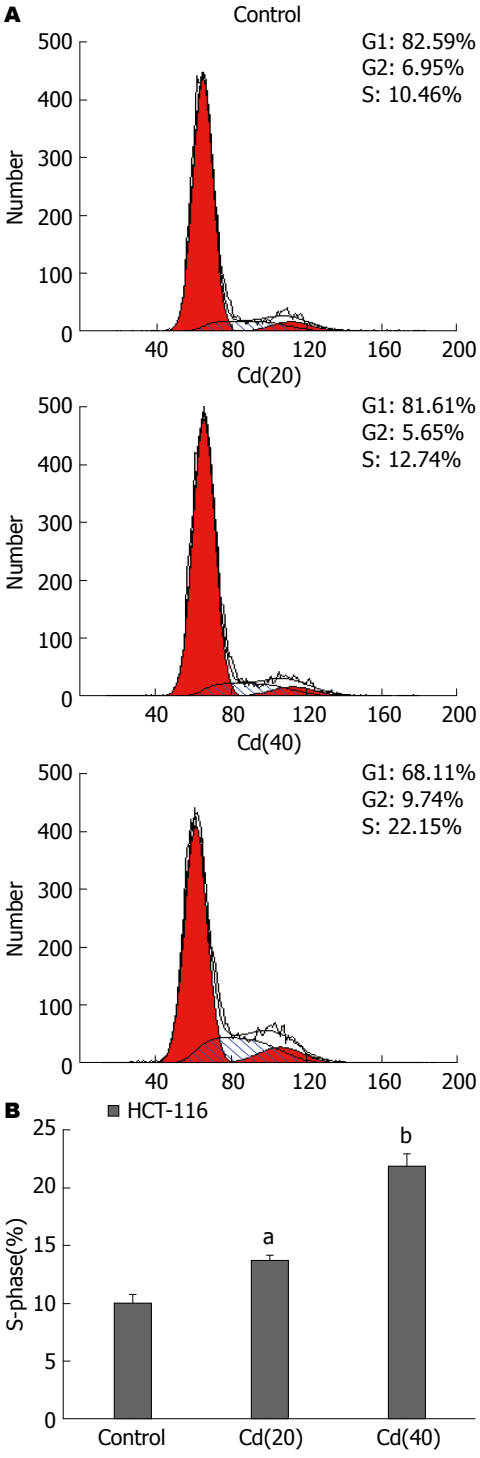


图 3　镉处理不同时间对HCT-116细胞周期的影响. 慢性低剂量的镉诱导加速细胞进入S期, 尤其是在Cd(40). A: 流式细胞仪检测细胞周期; B: 细胞周期中S期所占比例分析. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组.

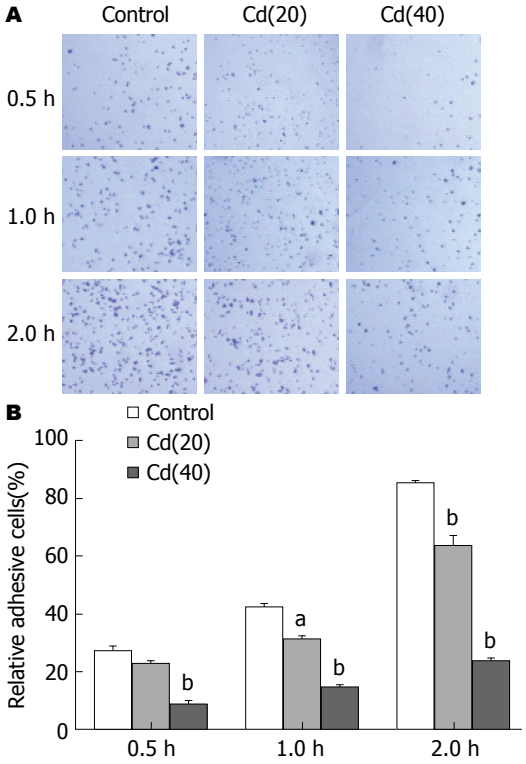


图 4　镉处理不同时间对HCT-116细胞黏附能力的影响. A: 黏附实验结果(10×目镜、4×物镜下); B: 黏附实验结果统计分析. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组.

应用要点

本文揭示结肠癌发展的相关机制, 试图寻找一些分子机制中相关标志物(如E-cadherin、vimentin、E-盒结合锌指蛋白1等)的变化, 去评估Cd暴露人群的肿瘤恶性生物学进展的风险. 这对于肿瘤的防治也具有重要意义.

化及90%以上癌症相关的死亡原因是癌细胞侵袭到周围组织, 向全身传播, 并转移至远处器官形成继发性肿瘤[26-28]. 所以, 了解肿瘤恶性进展及其分子机制非常必要, 其中EMT发挥重要作用, 是目前人们对肿瘤恶性发展机制研究的热点之一.

本课题组前期曾报道重金属污染物As慢性暴露可以通过EMT机制促进结肠癌细胞株HT-29的恶性进展[29]. 而本次研究试图通过低浓度Cd暴露, 建立诱导后的稳定结肠癌细胞株HCT-116, 以探究环境污染浓度的Cd慢性暴露是否会加强结肠癌细胞的恶性生物学行为. 以下数据支持了我们的想法. 我们对实验组HCT-116细胞进行了慢性低剂量的Cd暴露, 从而建立Cd诱导后稳定转化的HCT-116细胞, 对其和对照组(未诱导)的细胞进行行为学实验比较. MTT实验、平板克隆形成实验等结果均表明, 经Cd慢性诱导后, HCT-116细胞的增殖能力、克隆形成能力比对照组显著增强; Transwell迁移和侵袭实验证明, Cd诱导组的细胞迁移能力和侵袭力也随着Cd慢性暴露的时间明显增强, 但诱导组细胞的黏附能力却明显下降. 这些肿瘤细胞行为学的变化提示在环境污染浓度的Cd慢性暴露后, 结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为加强, 且发生了EMT. 接下来, 我们从蛋白水平对EMT进行了验证: 用2.5 μmol/L $CdCl_2$分别急性诱导了

名词解释

上皮-间质转化(EMT): 是上皮细胞经特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. 其主要特征有细胞黏附分子(如E-cadherin)的表达减少、细胞骨架波形蛋白(vimentin)的表达增加, 且形态上具有间充质细胞的特征等. 其在胚胎发育、炎症、纤维化疾病中发挥重要作用, 同时也是肿瘤恶性进展的重要推动力.

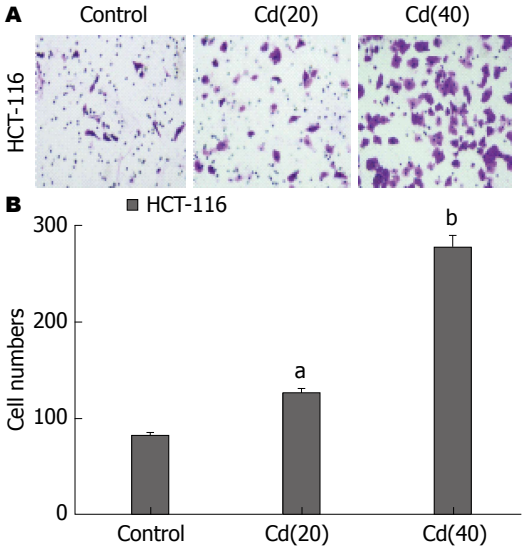


图 5 镉处理不同时间对HCT-116细胞迁移能力的影响. A: Transwell 迁移实验结果(10×目镜、20×物镜下); B: Transwell迁移实验结果分析. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

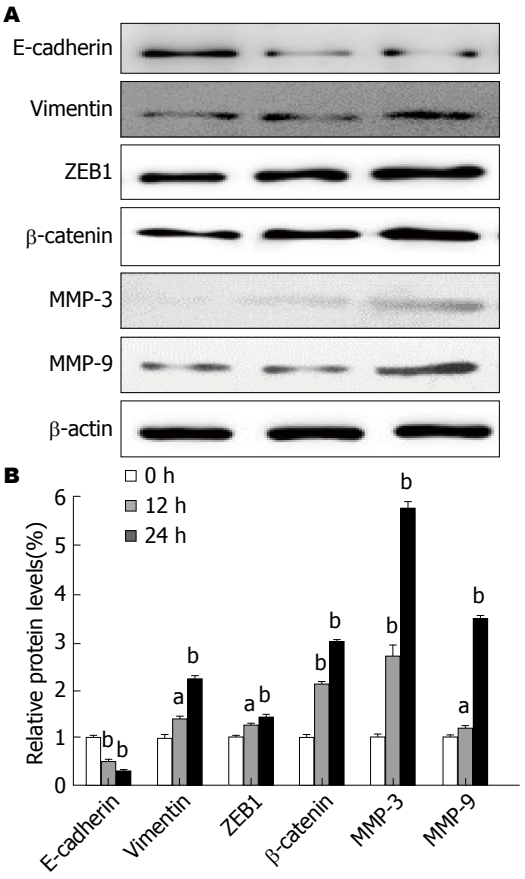


图 6 HCT-116细胞经镉急性处理后EMT相关蛋白的表达水平. A: 蛋白条带; B: 蛋白相对表达量. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 镉诱导0 h对照组.

HCT-116细胞0、12、24 h, 用蛋白印迹法方法检测Cd急性处理后, HCT-116细胞中与EMT相关的E-cadherin和Vimentin蛋白的表达. 结果发现上皮标志物E-cadherin蛋白的表达下降, 与之相反, 间质型标志物Vimentin蛋白等的表达增加. 这些变化提示EMT发生.

关于EMT的发生机制, 各国科学家做了大量研究. Kim等[30]研究发现, 低强度辐射处理后的乳腺癌细胞的恶性生物学行为增强, 并发生了EMT, 其机制可能与其经IL-6/JAK/STAT3信号轴激活Notch信号通路有关. Gu等[31]研究表明结直肠癌中的*TUSC3*基因通过调节MAPK、PI3K/AKT及Wnt/β-catenin信号通路改变癌细胞的增殖、侵袭及转移能力, 从而促进肿瘤的发展和EMT的发生. 陈晓敏等[32]指出NF-κB等信号通路, 也可通过调控转录因子(Twist1、Twist2、ZEB1及ZEB2等), 诱导EMT进程. Robichaud等[33]研究新发现, 能特异性识别mRNA的帽结合蛋白—真核起始因子eIF4E在肿瘤的发生发展中起重要作用. 磷酸化后的eIF4E可以促进肿瘤的发展, 且转化TGF-β诱导eIF4E的磷酸化, 从而促进了Snail、MMP-3的表达升高, 以致EMT的发生. 此外, 最新的一些研究提出miRNA、lnc RNA等大量非编码RNA也可调控EMT[34-36]. 另有研究提出新发现: miR-150是Wnt/β-catenin通路的效应分子, 可能通过靶向抑制CREB信号通路增强结直肠癌细胞的EMT[37]. 可见, EMT的发生是多因素、多环节复杂作用的结果.

我们感兴趣的是, Sánchez-Tilló等[38]研究发现ZEB1是结直肠癌细胞发生EMT的关键因素, 通过经典的Wnt/β-catenin信号通路提高肿瘤细胞的侵袭性和转移能力. 此外, 肿瘤的侵袭还需要肿瘤周围基质蛋白的重塑, 其中基质金属蛋白酶MMP家族(如MMP-3、MMP-9等)可降解、重塑细胞外基质, 为EMT的发生提供了微环境. 为进一步验证EMT的产生机制, 我们也检测了这些标志物蛋白(核蛋白β-catenin、ZEB-1、MMP-3、MMP-9)的表达, 令我们惊喜的是随着Cd的诱导时间的推移(0、12、24 h), 这些标志物蛋白的表达都有增加, 且有统计学意义.

本文的形态学和分子生物学实验结果提示: HCT-116细胞在慢性低剂量Cd暴露后, 可使肿瘤细胞的恶性生物学行为加强, 其机制可能与Cd诱导肿瘤细胞后引起ZEB1表达上调, 并通过经典的Wnt/β-catenin信号通路, 促发EMT有关. 由于我们的实验是肿瘤细胞体外诱

导的结果, 在接下来的实验中我们将利用裸鼠成瘤实验进行进一步的验证. Cd诱导肿瘤细胞发生EMT的分子机制值得我们继续深入研究.

本文试图寻找一些EMT相关的分子标志物(如E-cadherin、vimentin、ZEB1等), 去评估Cd暴露人群的肿瘤恶性进展的风险. 这些观点可能为结肠癌的临床防治提供新思路[39,40].

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Alemany-Ribes M, Semino CE. Bioengineering 3D environments for cancer models. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 79-80: 40-49 [PMID: 24996134 DOI: 10.1016/j.addr.2014.06.004]

3 Herceg Z, Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics* 2011; 6: 804-819 [PMID: 21758002 DOI: 10.4161/epi.6.7.16262]

4 Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Wild CP. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827-1839 [PMID: 22158127 DOI: 10.1093/jnci/djr483]

5 Zhitkovich A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1617-1629 [PMID: 21766833 DOI: 10.1021/tx200251t]

6 Somji S, Garrett SH, Toni C, Zhou XD, Zheng Y, Ajjimaporn A, Sens MA, Sens DA. Differences in the epigenetic regulation of MT-3 gene expression between parental and Cd+2 or As+3 transformed human urothelial cells. *Cancer Cell Int* 2011; 11: 2 [PMID: 21303554 DOI: 10.1186/1475-2867-11-2]

7 Sandquist EJ, Somji S, Dunlevy JR, Garrett SH, Zhou XD, Slusser-Nore A, Sens DA. Loss of N-Cadherin Expression in Tumor Transplants Produced From As+3- and Cd+2-Transformed Human Urothelial (UROtsa) Cell Lines. *PLoS One* 2016; 11: e0156310 [PMID: 27224422 DOI: 10.1371/journal.pone.0156310]

8 Kossowska B, Dudka I, Bugla-Płoskońska G, Szymańska-Chabowska A, Doroszkiewicz W, Gancarz R, Andrzejak R, Antonowicz-Juchniewicz J. Proteomic analysis of serum of workers occupationally exposed to arsenic, cadmium, and lead for biomarker research: a preliminary study. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5317-5324 [PMID: 20805001 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.080]

9 Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, Rudisill C. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012 Sep. [PMID: 24049863]

10 Ye X, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 675-686 [PMID: 26437589 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.012]

11 Kang Y, Massagué J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 2004; 118: 277-279 [PMID: 15294153 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.011]

12 Sun L, Fang J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition. *Cell Mol Life Sci* 2016 Jul 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27392607 DOI: 10.1007/s00018-016-2303-1]

13 De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]

14 Saika K, Sobue T. Cancer statistics in the world. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2475-2480 [PMID: 24335357]

15 Chen C, Xun P, Nishijo M, He K. Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26: 437-444 [PMID: 26956937 DOI: 10.1038/jes.2016.6]

16 Eriksen KT, Halkjær J, Meliker JR, McElroy JA, Sørensen M, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 177 [PMID: 25884961 DOI: 10.1186/s12885-105-1153-9]

17 Feki-Tounsi M, Hamza-Chaffai A. Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014; 21: 10561-10573 [PMID: 24894749 DOI: 10.1007/S11356-014-2970-0]

18 Pinzani M. Epithelial-mesenchymal transition in chronic liver disease: fibrogenesis or escape from death? *J Hepatol* 2011; 55: 459-465 [PMID: 21320559 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.001]

19 He C, Chen M, Liu J, Yuan Y. Host genetic factors respond to pathogenic step-specific virulence factors of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2014; 759: 14-26 [PMID: 24076409 DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.09.002]

20 Huang HH, Huang JY, Lung CC, Wu CL, Ho CC, Sun YH, Ko PC, Su SY, Chen SC, Liaw YP. Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contamination in Taiwan: an ecological study. *BMC Public Health* 2013; 13: 330 [PMID: 23575356 DOI: 10.1186/1471-2458-13-330]

21 吴婧, 董欣敏, 郑燕芳, 张积仁. 镉致癌的分子机制研究进展. 生态毒理学报 2015; 10: 54-61

22 Hu Y, Cheng H, Tao S. The Challenges and Solutions for Cadmium-contaminated Rice in China: A Critical Review. *Environ Int* 2016; 92-93: 515-532 [PMID: 27179698 DOI: 10.1016/j.envint.2016.04.042]

23 Hossain MB, Vahter M, Concha G, Broberg K. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in Argentinean women. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 879-884 [PMID: 22382075 DOI: 10.1289/ehp.1104600]

24 Freitas M, Fernandes E. Zinc, cadmium and nickel increase the activation of NF-κB and the release of cytokines from THP-1 monocytic cells. *Metallomics* 2011; 3: 1238-1243 [PMID: 21842098 DOI: 10.1039/c1mt00050k]

同行评价

本文从细胞、蛋白水平对Cd与结肠癌细胞的恶性生物学行为进行了相关性研究, 并针对其可能机制进行探讨, 有利于揭示结肠癌发生发展的机制, 这对于肿瘤的防治具有重要意义. 研究有一定的深度和新颖性.

25 Humphries B, Wang Z, Yang C. The role of microRNAs in metal carcinogen-induced cell malignant transformation and tumorigenesis. *Food Chem Toxicol* 2016 Feb 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26903202 DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.012]

26 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]

27 Chockley PJ, Keshamouni VG. Immunological Consequences of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *J Immunol* 2016; 197: 691-698 [PMID: 27431984 DOI: 10.4049/jimmunol.1600458]

28 Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, Monteith GR. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 479-488 [PMID: 25042456 DOI: 10.1016/j.tips.2014.06.006]

29 Sun JL, Chen DL, Hu ZQ, Xu YZ, Fang HS, Wang XY, Kan L, Wang SY. Arsenite promotes intestinal tumor cell proliferation and invasion by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 1312-1319 [PMID: 25010681 DOI: 10.4161/cbt.29685]

30 Kim RK, Kaushik N, Suh Y, Yoo KC, Cui YH, Kim MJ, Lee HJ, Kim IG, Lee SJ. Radiation driven epithelial-mesenchymal transition is mediated by Notch signaling in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Jul 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27462787 DOI: 10.18632/oncotarget.10802]

31 Gu Y, Wang Q, Guo K, Qin W, Liao W, Wang S, Ding Y, Lin J. TUSC3 promotes colorectal cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through WNT/β-catenin and MAPK signalling. *J Pathol* 2016; 239: 60-71 [PMID: 27071482 DOI: 10.1002/path.4697]

32 陈晓敏, 郭俊明, 乐东海, 夏天, 李克强. 上皮-间质转化: 肿瘤转移的重要调控机制. 中国细胞生物学学报 2013; 35: 1367-1375

33 Robichaud N, del Rincon SV, Huor B, Alain T, Petruccelli LA, Hearnden J, Goncalves C, Grotegut S, Spruck CH, Furic L, Larsson O, Muller WJ, Miller WH, Sonenberg N. Phosphorylation of eIF4E promotes EMT and metastasis via translational control of SNAIL and MMP-3. *Oncogene* 2015; 34: 2032-2042 [PMID: 24909168 DOI: 10.1038/onc.2014.146]

34 Raza U, Saatci Ö, Uhlmann S, Ansari SA, Eyüpoğlu E, Yurdusev E, Mutlu M, Ersan PG, Altundağ MK, Zhang JD, Doğan HT, Güler G, Şahin Ö. The miR-644a/CTBP1/p53 axis suppresses drug resistance by simultaneous inhibition of cell survival and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Jul 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27409664 DOI: 10.18632/oncotarget.10489]

35 Kwak SY, Yoo JO, An HJ, Bae IH, Park MJ, Kim J, Han YH. miR-5003-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through Snail stabilization and direct targeting of E-cadherin. *J Mol Cell Biol* 2016 Jun 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27282406 DOI: 10.1093/jmcb/mjw026]

36 Li W, Kang Y. A new Lnc in metastasis: long noncoding RNA mediates the prometastatic functions of TGF-β. *Cancer Cell* 2014; 25: 557-559 [PMID: 24823634 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.014]

37 Guo YH, Wang LQ, Li B, Xu H, Yang JH, Zheng LS, Yu P, Zhou AD, Zhang Y, Xie SJ, Liang ZR, Zhang CM, Zhou H, Qu LH. Wnt/β-catenin pathway transactivates microRNA-150 that promotes EMT of colorectal cancer cells by suppressing CREB signaling. *Oncotarget* 2016 Jun 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27285761 DOI: 10.18632/oncotarget.9893]

38 Sánchez-Tilló E, de Barrios O, Siles L, Amendola PG, Darling DS, Cuatrecasas M, Castells A, Postigo A. ZEB1 Promotes invasiveness of colorectal carcinoma cells through the opposing regulation of uPA and PAI-1. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1071-1082 [PMID: 23340304 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2675]

39 Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* 2013; 27: 2192-2206 [PMID: 24142872 DOI: 10.1101/gad.225334.113]

40 Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 347-376 [PMID: 21740232 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154036]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4193

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4193-4199
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肝再生研究的相关进展和现状

马 铎, 喻智勇

马铎, 喻智勇, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科 云南省昆明市 650021

马铎, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81060041; 云南省科技厅-昆明医科大学联合基金资助项目, No. 2014FB073.

作者贡献分布: 本综述由马铎进行文献查阅与论文书写; 喻智勇对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 喻智勇, 副教授, 副主任医师, 650021, 云南省昆明市青年路176号, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科. rsyby@139.com

收稿日期: 2016-08-09
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-28

Current status of research on liver regeneration

Duo Ma, Zhi-Yong Yu

Duo Ma, Zhi-Yong Yu, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060041; Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2014FB073.

Correspondence to: Zhi-Yong Yu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 176 Qingnian Road, Kunming 650021, Yunnan Province, China. rsyby@139.com

Received: 2016-08-09
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

The liver has a strong regenerative potential, and liver regeneration shows different ways according to the degree of liver injury. The current research on liver regeneration has achieved some promising results, and the cellular and molecular mechanism of liver regeneration has been deeply studied. Recently, the role of biomechanical factors in liver regeneration is gradually attracting attention. In addition to the proliferation of liver cells, liver regeneration also involves the proliferation and differentiation of hepatic stem cells. However, the exact mechanism of liver regeneration is not fully clear. This review will summarize the relevant studies on liver regeneration to discuss the current research status of liver regeneration, with regard to the liver regeneration model, cellular and molecular mechanism of liver regeneration, the effects of mechanical factors on regeneration, and the role of stem cells in liver regeneration. A better understanding of liver regeneration will provide a new avenue for the clinical diagnosis and treatment of liver related diseases.

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

Key Words: Liver regeneration; Partial hepatectomy; Cellular and molecular biology; Stem cells; Biomechanical phenomenon

Ma D, Yu ZY. Current status of research on liver regeneration. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4193-4199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm DOI: http://dx.doi.

背景资料
肝脏是人体重要的器官, 当肝脏受到损伤时, 表现出强大的再生能力. 根据损伤的程度和原因不同, 呈现不同的再生方式. 对肝再生机制的研究一直都是比较热门的话题, 但是确切的机制尚未完全清楚.

同行评议者
杨长青, 教授, 主任医师, 博士生导师, 同济大学附属同济医院大内科; 张达矜, 副研究员, 海军总医院基础医学中心

研发前沿
肝再生机制研究中, 分子调控机制的研究已经相对深入; 最近血流动力学因素对肝再生的影响逐渐受到重视, 非肝源性肝细胞也被用于临床研究和治疗. 但是, 肝再生过程由多种细胞和生化因素共同作用, 目前对肝再生机制的认识仍未完全清楚, 还需要进一步研究.

org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193

摘要
肝脏具有强大的再生潜能, 根据肝脏损伤的程度不同, 肝脏表现出不同的再生方式. 目前对肝再生的研究取得了一定的成果, 对于肝再生的细胞分子生物学机制的研究已经比较深入. 最近生物力学因素在肝再生中的作用逐渐受到人们的重视. 肝再生过程除了肝细胞本身的增殖外, 还涉及到肝脏干细胞的增殖和分化. 但是确切的肝再生机制还未完全清楚. 这篇综述将从肝再生的模式、肝再生的细胞分子生物学机制、力学因素对再生的影响以及干细胞在肝再生中的作用这4个方面对肝再生的相关研究进行总结回顾, 了解肝再生的相关研究进展, 对肝再生认识的不断深入, 也为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路.

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

关键词: 肝再生; 部分肝切除术; 细胞分子生物学; 干细胞; 生物力学

核心提要: 本文从肝再生的分子调控、肝干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等方面介绍肝再生的研究现状. 对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生机制, 为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据, 具有重要的意义.

马铎, 喻智勇. 肝再生研究的相关进展和现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4193-4199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193

0 引言
肝脏是人体内重要的实质器官, 担负着复杂的生理功能, 如分泌胆汁、代谢功能、凝血功能、解毒作用、吞噬和免疫作用等[1]. 当受到病毒、药物、外伤等损害时, 肝脏表现出强大的再生能力. 肝再生一直都是比较热门的研究课题, 到目前为止对于肝再生的研究已经取得了一些成果, 但是肝再生的确切机制仍未完全清楚. 本文通过对肝再生机制不同方面的研究成果进行总结回顾, 了解肝再生的最新研究进展. 这对于我们认识和诊断相关肝脏疾病有非常重要的意义, 也为临床工作的开展提供新的思路.

1 肝再生模式
根据损伤程度的不同, 肝脏有不同的再生机制. 有两种肝再生模式目前已经明确[2-4]: 一种是通过肝细胞自身增殖、代偿性增生维持肝脏自身平衡; 另一种是通过肝脏干细胞增殖、分化为成熟肝细胞和胆管上皮细胞来修复损伤肝脏.

1.1 通过肝细胞增殖的肝再生 正常情况下, 成熟肝细胞的平均寿命为200-300 d[4,5], 肝细胞更新和肝再生表现不明显. 当肝脏受损伤时, 肝脏表现出明显的再生能力. 通过肝细胞自身代偿性增生的典型模型是部分肝切除术(partial hepatectomy, PHx)模型. 在1931年, Higgins首先建立了经典的大鼠2/3肝切除模型[2,6], 描述了包括左叶和右叶在内的70%肝切除的大鼠在大约3 d时间内恢复到原有的肝重. 在这个肝再生模型中, 剩余肝脏和其他的肝细胞没有损伤, 通常认为再生过程是由剩余细胞通过简单增殖完成, 不同细胞表现出不同的增殖动力学[2]. PHx后, 肝细胞首先进入细胞周期, 并且在大鼠中肝细胞DNA增殖高峰大约在20-24 h, 其他类型细胞增殖稍延迟, 例如肝内胆管的再生是通过剩余胆管上皮细胞产生, 他们的DNA合成高峰大约在40-48 h[2,7]. Matsuo等[8]也证实, 在PHx后的小鼠中, 即使手术切除是在不同的时间进行, 由G_2期转变为有丝分裂的过程发生在1 d内相同的时间, 然而无论白天、晚上进行, DNA的合成在手术干预后约36 h达到峰值[6].

增殖和肥大的肝细胞有助于肝再生. 在70%肝切除术后, 肝细胞最初的反应是细胞体积增大, 随后进入细胞周期. 只有大约一半的细胞完成分裂来增加细胞数量; 而在30%肝切除术后, 肝细胞体积增加, 但不进入细胞周期, 增生的肝细胞足以恢复肝体积[9]. 因此, 肝细胞增生是PHx后主要的代偿方式, 并且依据缺失肝体积的大小决定是否进入细胞周期[2]. 肝细胞体积增加是短暂的, 峰值大约在术后24 h, 之后逐渐下降, 肝细胞增生未能在大鼠肝切除术后5 d[10]或28 d[11]观察到. 尽管肝切除术后3 d肝脏质量恢复, 但是此时的肝脏组织结构与正常肝脏有很大区别, 表现为约12-15个无窦状隙且胞外基质很少的肝细胞群, 然后星状细胞开

始迁移进入细胞群, 新的窦状脉管系统开始形成, 直到手术后7-10 d, 肝脏的正常组织结构才能重新建立[4].

1.2 通过干细胞增殖、分化的肝再生 当肝脏受损比较严重或慢性肝损伤时, 肝细胞增殖受抑制, 肝再生通过干细胞激活、增殖、分化来完成. 在病理条件下, 比如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病以及非酒精性脂肪肝, 具有多向分化潜能的不成熟的上皮细胞出现并扩增, 这种现象从组织学改变的观点被称为胆管反应[5,12]. 这些细胞扩增的程度和胆管反应的水平与肝脏疾病的严重程度相一致[13].

卵圆细胞在1956年首先被Farber[14]在大鼠2-乙酰氨基芴(2-acetylaminofluo- rene, 2-AAF)/PHx致癌模型中所描述, 是最先被观察到的肝脏干细胞, 该模型中肝细胞增殖被2-AAF抑制. 卵圆细胞以他们的细胞核形态命名, 是小的干细胞, 细胞核与细胞基质的比例高, 有研究[15,16]已经证明卵圆细胞具有双向分化的潜能, 可分化为肝细胞和胆管上皮细胞. 然而由于大鼠卵圆细胞缺少特异性的标志物妨碍这种理论的进一步证实. 但是这个模型不适合在小鼠中诱导卵圆细胞. 小鼠中最常使用诱导卵圆细胞模型是3,5-二乙酰-1,4-二乙氧基-三甲基吡啶(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihidor-collidine, DDC)诱导损伤模型[17]或胆碱酯酶缺乏、乙硫氨基酪酸充足(choline-deficient, ethionine-supplemented, CDE)诱导损伤模型[18]. 小鼠模型病理学变化与2-AAF/PHx大鼠模型不同. DDC模型损伤机制主要作用于胆管间隙, 可作为硬化性胆管炎和胆汁性纤维化的模型[19]. 而CDE模型诱导脂肪肝, 有时也作为非酒精性脂肪肝的诱导模型. 在大鼠和小鼠诱导肝干细胞模型中, 两者使用“卵圆细胞”一词的含义不完全相同. 因此有文献建议用“肝祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)”一词来描述肝脏中观察到的不同损伤诱导模型产生的干/祖细胞系[20].

2 肝再生的细胞分子机制

2.1 肝再生起始阶段 肝再生由先天的免疫系统和生长因子释放启动, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核因子-κB及白介素-6(interleukin-6, IL-6)是重要的调控者[21,22]. 在大鼠PHx后动物模型中增加抗TNF抗体可抑制IL-6的产生和DNA的复制[23]. 许多有缺陷的小鼠研究[24]表明IL-6对正常肝脏再生是必需的, 但是IL-6不是肝脏再生起始阶段唯一的细胞因子, 因为IL-6缺失只是延迟肝再生的过程. IL-6在肝再生过程中起多种作用, 包括急性反应阶段的作用, 保护肝脏以及诱导有丝分裂发生[25]. 自身免疫系统在细胞因子级联效应起始阶段起作用, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、补体(C3a、C5a)都是组成自身免疫系统的成分, 与Kupffer细胞上相应的受体结合诱发肝再生[6]. LPS在启动IL-6激活中起作用, C3a、C5a通过增加IL-6和TNF的释放, 抑制上皮来源增殖细胞的凋亡调节肝再生[21].

2.2 肝再生过程 上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体配体家族和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是肝再生过程中重要的生长因子[21,26]. HGF由肝细胞产生, 通过旁分泌和内分泌的方式作用于肝细胞, 是肝再生过程必需的. 辅助细胞有丝分裂原包括TNF、IL-6、去甲肾上腺素、补体和配体、血管内皮生长因子、胰岛素、胆汁酸、5-羟色胺、补体、瘦素、雌激素、纤维原细胞生长因子1和2等[27]. 这些有丝分裂原缺失的动物模型中肝再生过程将延迟, 但未完全终止. 生长因子和细胞因子调节通路存在相互交联. IL-6、HGF、EGF受体配体被证实促进蛋白激酶1和2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)的表达, ERK1/2激活导致体内、体外DNA复制和增殖[6,28].

新陈代谢过程对肝再生也有一定的影响, 氨基酸调控肝细胞增殖通过调节细胞周期素D1表达[29]. 在大鼠研究中表明给予氨基酸可引起肝细胞复制, 而限制蛋白质可阻碍再生过程[6]. mRNAs代表一类相关新的基因表达调控[30,31], Song等[32]的研究表明在肝细胞再生过程中mRNAs在调节肝细胞增殖中起重要作用.

2.3 肝再生终止阶段 肝再生终止的机制目前尚不清楚. 有文献提到终止过程涉及转化因子-β、细胞因子和生长刺激通路反馈抑制[21,33]. 肝再生终止理论目前主要是肝部分切除术后细胞外基质的恢复, 当细胞外基质恢复后, 他限制HGF, 阻止其激活并使肝实质细胞恢复静止状态[33].

任何肝再生过程都与炎症反应和免疫系统激活息息相关, 微环境中细胞与细胞相互作用可能对肝再生起重要作用[4,34], 这些作用都

相关报道
目前对于肝再生的研究文献较多, 多数文献对肝再生过程不同阶段涉及的细胞因子进行了详细的论述. 最近血流力学因素在部分肝切除术后肝再生中的作用逐渐受到人们的重视, 并进行了实验和临床的相关研究; 对肝脏干细胞认识及其来源也出现了新的观点和争议. 这些都值得大家进一步深入研究.

创新盘点

本文主要对肝再生的不同模式进行了详细描述, 同时还包括再生过程中涉及到的细胞分子调控、血流力学因素对肝再生影响以及对肝干细胞认识的最新进展等相关内容, 为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路.

有待于在将来的研究中进一步阐明.

3 干细胞对肝再生的影响

肝脏干细胞应该具有2个基本特性, 即具有自我更新的能力以及分化为肝细胞或者胆管上皮细胞的能力; LPCs为相对分化的肝前体细胞[4]. 在胚胎发育阶段, 肝母细胞出现在前肠内胚层并产生肝细胞和胆管上皮细胞, 由于他们具有双向分化的潜能, 肝母细胞被认为是胚胎干细胞[35]. 目前来说肝脏干细胞的来源和部位尚未完全清楚, 有多种肝脏干细胞已经被认识. 肝细胞和胆管上皮细胞在肝组织中不对称的排列形成拓扑链接, 这种结构被称为Hering管. 根据对大鼠卵圆细胞组织学分析, 现普遍认为Hering管是LPCs起源[5,36].

成人血细胞极少具有增殖能力, 与造血系统不同的是肝细胞自身具有强大的再生能力. 有研究[37]发现大的、双核肝细胞约占70%肝细胞介导大部分肝再生; 融合来源的肝细胞(至少是四倍体)移植后可以连续细胞分裂30次不丧失功能. 一些研究[38]表明肝细胞具有双向分化的潜能, 在体内和体外移植实验表明肝细胞能够分化为胆管上皮细胞. 所有的肝再生反应, 包括卵圆细胞反应都依赖于肝细胞, 这些结果似乎否认成人肝脏中干细胞的存在[16,39].

然而也有数据[16]表明非肝源性的细胞在肝再生中起作用, 并具有肝细胞样细胞分化能力, 例如胚胎干细胞、卵圆细胞、胰腺LPCs、间充质干细胞和骨髓来源的造血干细胞等. 在胚胎发育过程中, 胚芽含有肝母细胞, 这些细胞表达AFP、肝细胞(白蛋白)和胆管细胞(CK19)的标志物, 能够代表胚胎肝脏干细胞, 具有分化为肝细胞和胆管细胞的能力[40,41].

细胞培养实验已经证实卵圆细胞可分化为成熟的肝细胞和胆管上皮细胞. 从大鼠肝脏增殖诱导的卵圆细胞移植后可分化为成熟的肝细胞[16]. 在胚胎形成中, 前体细胞主要是从共同的前场内胚层发育而来, 包括胆管、腺泡细胞和内分泌细胞α、β和δ细胞[16,20]. 肝细胞和胆管上皮细胞也被认为起源于前肠内胚层相同的区域[42]. 在胚胎发育中, 肝脏和胰腺的这种紧密联系增加了这种可能性, 即共同的胰腺LPCs可能存在于成人肝脏和胰腺中, 但是还需要进一步的研究证实这种理论的准确性[16]. 最近研究证实间充质干细胞可促进肝脏损伤时的修复. 通过移植从人类脐带、脂肪组织、骨髓分离出的间充质干细胞可以提高急性肝损伤时啮齿类动物的肝功能[43-45]. 注射间充质干细胞分化而来的肝细胞样细胞也可以提高急性损伤时的肝功能[43,46]. 间充质干细胞对肝再生的作用可以用以下两种主要机制来解释[16,45,46]: (1)间充质肝细胞可以产生一些细胞起正常肝细胞的作用; (2)间充质干细胞可分泌一些可溶性的因子间接促进急性损伤时的肝脏修复. 成人骨髓提供一个微环境维持干细胞或祖细胞向不同方向分化的潜能, 包括造血干细胞和间充质干细胞. 在啮齿动物中, 移植骨髓到基因不同的大鼠中能够产生骨髓来源的卵圆细胞亚群[47]. 在人类相关研究中也发现性别不同的骨髓移植可以出现捐赠者来源的肝脏上皮细胞[48,49]. 但是在正常情况下, 骨髓来源的肝细胞对肝脏的作用极小[50].

4 血流动力学对肝再生的影响

随着研究的不断深入, 肝血流力学变化对肝再生的影响逐渐受到人们的重视. 小肝综合征导致肝移植后肝脏无法再生, 其临床特点是延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 这些表现在部分肝切除移植后3-5 d出现, 因为小部分肝移植物无功能, 不能满足新陈代谢的需要[51,52]. 其主要原因为肝实质细胞体积不足、门静脉过度灌注、肝动脉灌注不足和静脉病理学改变的综合因素[53]. 最近外科手术包括脾动脉结扎、脾切除、门腔分流术和门静脉栓塞术已经被应用于临床和实验研究中, 用来描述过度门静脉血流变化对肝再生的影响[54-56].

“肝细胞流动学说”[5,57]认为肝细胞首先在门静脉周围产生, 并且沿着肝索向周围区域不断补充肝细胞, 这种现象可能与门静脉压力有关. 有研究已经证实门静脉压力变化与肝再生的程度有一定的关系[55,56,58], 并且在一定压力范围内, 随着肝血流力学增加, 肝再生程度增加[59,60]. 但是其具体的作用机制尚不清楚, 还需要进一步的研究.

5 结论

肝脏是人体重要的器官, 在正常生命维持中起重要作用. 当肝脏受损时, 肝脏表现出强大的再生能力, 根据损伤类型和程度的不同, 肝脏

表现出不同的再生模式. 肝再生过程受多种因素的影响和调控. 对于晚期肝病患者肝移植是唯一有效的治疗手段, 然而由于供体肝脏的缺乏, 大部分晚期肝病患者等不到合适的供体. 近年来, 体外诱导肝干细胞移植已经被认为是替代全肝移植来治疗一些肝病的重要策略. 随着对肝再生机制认识的加深, 将为我们在肝脏相关疾病的诊治方面提供新的思路. 但是目前来说肝再生的机制尚未完全清楚, 还需要进一步深入研究.

■应用要点

对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生发展机制, 例如肝癌、肝切除术后肝再生、重度肝损伤患者的肝脏修复等, 这为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据.

6 参考文献

1 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 425-427
2 Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology* 2014; 59: 1617-1626 [PMID: 24115180 DOI: 10.1002/hep.26753]
3 Itoh T. Stem/progenitor cells in liver regeneration. *Hepatology* 2016; 64: 663-668 [PMID: 27227904 DOI: 10.1002/hep.28661]
4 田志刚. 肝脏疾病的前沿研究. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 90-126
5 冯仁鑫, 邓星, 张新, 谢渭芬. 肝再生研究进展. 胃肠病学 2015; 20: 169-173
6 Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Transl Res* 2014; 163: 352-362 [PMID: 24495569 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.005]
7 Polimeno L, Azzarone A, Zeng QH, Panella C, Subbotin V, Carr B, Bouzahzah B, Francavilla A, Starzl TE. Cell proliferation and oncogene expression after bile duct ligation in the rat: evidence of a specific growth effect on bile duct cells. *Hepatology* 1995; 21: 1070-1078 [PMID: 7705781]
8 Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 2003; 302: 255-259 [PMID: 12934012 DOI: 10.1126/science.1086271]
9 Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol* 2012; 22: 1166-1175 [PMID: 22658593 DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016]
10 Nagy P, Teramoto T, Factor VM, Sanchez A, Schnur J, Paku S, Thorgeirsson SS. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 339-345 [PMID: 11172335 DOI: 10.1053/jhep.2001.21326]
11 Papp V, Dezsö K, László V, Nagy P, Paku S. Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transpl* 2009; 15: 177-183 [PMID: 19177433 DOI: 10.1002/lt.21665]
12 Turányi E, Dezsö K, Csomor J, Schaff Z, Paku S, Nagy P. Immunohistochemical classification of ductular reactions in human liver. *Histopathology* 2010; 57: 607-614 [PMID: 20875072 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03668.x]
13 Lowes KN, Brennan BA, Yeoh GC, Olynyk JK. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity. *Am J Pathol* 1999; 154: 537-541 [PMID: 10027411 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65299-6]
14 Farber E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylamino-fluorene, and 3′-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1956; 16: 142-148 [PMID: 13293655]
15 李宗帅, 王磊, 张海蓉. 肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3867-3873
16 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]
17 Preisegger KH, Factor VM, Fuchsbichler A, Stumptner C, Denk H, Thorgeirsson SS. Atypical ductular proliferation and its inhibition by transforming growth factor beta1 in the 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine mouse model for chronic alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1999; 79: 103-109 [PMID: 10068199]
18 Akhurst B, Croager EJ, Farley-Roche CA, Ong JK, Dumble ML, Knight B, Yeoh GC. A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver. *Hepatology* 2001; 34: 519-522 [PMID: 11526537 DOI: 10.1053/jhep.2001.]
19 Fickert P, Stöger U, Fuchsbichler A, Moustafa T, Marschall HU, Weiglein AH, Tsybrovskyy O, Jaeschke H, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. A new xenobiotic-induced mouse model of sclerosing cholangitis and biliary fibrosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 525-536 [PMID: 17600122 DOI: 10.2353/ajpath.2007.061133]
20 Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 561-574 [PMID: 24792114 DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.010]
21 解景东, 杨宝山. 肝再生机制研究现况. 肝脏 2014; 19: 979-982
22 吴雄伟, 郑永霞, 蔺红梅, 陈宇婷, 黄兴望, 黄珍婷, 徐琴, 林敏, 肖燕萍. 肝再生机制的研究进展. 四川生理科学杂志 2016; 38: 100-103
23 Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby GJ, Diehl AM. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992; 263: G579-G585 [PMID: 1415718]
24 Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996; 274: 1379-1383 [PMID: 8910279]
25 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847 [PMID: 15459664 DOI: 10.1038/nrm1489]
26 Arai M, Yokosuka O, Chiba T, Imazeki F, Kato M, Hashida J, Ueda Y, Sugano S, Hashimoto K, Saisho H, Takiguchi M, Seki N. Gene expression profiling reveals the mechanism and pathophysiology of mouse liver regeneration. *J Biol Chem* 2003; 278: 29813-29818 [PMID: 12782638 DOI: 10.1074/jbc.M21264]
27 Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID:

名词解释

胆管反应: 肝细胞增殖能力明显受限和/或肝细胞需求明显增加时, 具有多向分化潜能的不成熟上皮细胞出现并扩增, 可向肝细胞分化, 这种现象被成为胆管反应;

肝细胞流动假说: 在正常肝脏更新过程中, 新产生的肝细胞在门静脉周围产生, 并沿着肝索逐渐向中央静脉区迁移并不断成熟来补充肝细胞;

小肝综合征: 指活体肝移植后或扩大肝叶切除后出现的临床综合征, 表现为术后肝脏功能障碍、延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 或是在活体肝移植前提下, 活体供肝的肝脏体积没有到达肝脏需求的比例要求, 从而导致活体肝移植后出现的临床综合征.

20019184 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090675]

28 Chen XG, Xu CS, Liu YM. Involvement of ERK1/2 signaling in proliferation of eight liver cell types during hepatic regeneration in rats. *Genet Mol Res* 2013; 12: 665-677 [PMID: 23546948 DOI: 10.4238/2013.March.11.14]

29 Nelsen CJ, Rickheim DG, Timchenko NA, Stanley MW, Albrecht JH. Transient expression of cyclin D1 is sufficient to promote hepatocyte replication and liver growth in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 8564-8568 [PMID: 11731443]

30 Geng X, Chang C, Zang X, Sun J, Li P, Guo J, Xu C. Integrative proteomic and microRNA analysis of the priming phase during rat liver regeneration. *Gene* 2016; 575: 224-232 [PMID: 26341052 DOI: 10.1016/j.gene.2015.08.066]

31 Chen X, Zhao Y, Wang F, Bei Y, Xiao J, Yang C. MicroRNAs in Liver Regeneration. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 615-628 [PMID: 26344368 DOI: 10.1159/000430381]

32 Song G, Sharma AD, Roll GR, Ng R, Lee AY, Blelloch RH, Frandsen NM, Willenbring H. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2010; 51: 1735-1743 [PMID: 20432256 DOI: 10.1002/hep.23547]

33 陆克, 薛斌. 肝再生终止阶段的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 837-845

34 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]

35 邢谦哲, 杜智. 胚胎干细胞/诱导多能干细胞向肝细胞诱导分化的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1682-1686

36 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001; 158: 1313-1323 [PMID: 11290549 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64082-5]

37 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897-901 [PMID: 12665832 DOI: 10.1038/nature01531]

38 Limaye PB, Bowen WC, Orr AV, Luo J, Tseng GC, Michalopoulos GK. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. *Hepatology* 2008; 47: 1702-1713 [PMID: 18398918 DOI: 10.1002/hep.22221]

39 Grompe M. Liver stem cells, where art thou? *Cell Stem Cell* 2014; 15: 257-258 [PMID: 25192457 DOI: 10.1016/j.stem.2014.08.004]

40 周阳, 陈嘉勇. 肝干细胞的研究进展. 世界华人消化志 2015; 23: 64-70

41 Oertel M, Menthena A, Chen YQ, Teisner B, Jensen CH, Shafritz DA. Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver. *Gastroenterology* 2008; 134: 823-832 [PMID: 18262526 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.007]

42 Kamiya A, Inagaki Y. Stem and progenitor cell systems in liver development and regeneration. *Hepatol Res* 2015; 45: 29-37 [PMID: 24773763 DOI: 10.1111/hepr.12349]

43 Fikry H, Gawad SA, Baher W. Therapeutic Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Experimental Liver Injury Induced by Schistosoma mansoni: A Histological Study. *Int J Stem Cells* 2016; 9: 96-106 [PMID: 27426091 DOI: 10.15283/ijsc.2016.9.1.96]

44 Saidi R, Rajeshkumar R, Shariftabrizi A, Zimmerman A, Walter O. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Liver Regeneration. *J Invest Surg* 2015; 28: 303-308 [PMID: 26204360 DOI: 10.3109/08941939.2015.1006379]

45 张志恒, 李俊生, 施晓雷. 间充质干细胞治疗急性肝功能衰竭的机制及进展. 中国肝脏病杂志(电子版) 2016; 8: 9-13

46 张亚东, 史光军. 脂肪间充质干细胞对肝衰竭治疗作用机制的研究进展. 山东医药 2016; 56: 102-104

47 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170 [PMID: 10325227]

48 Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257 [PMID: 10917519 DOI: 10.1038/35018642]

49 Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11-16 [PMID: 10869283 DOI: 10.1053/jhep.2000.9124]

50 Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259 [PMID: 12215650 DOI: 10.1126/science.1074807]

51 Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 150-155 [PMID: 15758596]

52 Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, Ledochowski S, Vial JP, Duperret S, Vogt C, Demian H, Golse N, Mezoughi S, Ducerf C, Mabrut JY. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation: is it reliable? *HPB* (Oxford) 2015; 17: 881-888 [PMID: 26227804 DOI: 10.1111/hpb.12434]

53 Gruttadauria S, Pagano D, Luca A, Gridelli B. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5011-5015 [PMID: 20976835]

54 Yagi S, Uemoto S. Small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 570-576 [PMID: 23232627]

55 Hohmann N, Weiwei W, Dahmen U, Dirsch O, Deutsch A, Voss-Böhme A. How does a single cell know when the liver has reached its correct size? *PLoS One* 2014; 9: e93207 [PMID: 24690888 DOI: 10.1371/journal.pone.0093207]

56 Tranchart H, Koffi GM, Gaillard M, Lainas P, Poüs C, Gonin P, Nguyen TH, Dubart-Kupperschmitt A, Dagher I. Liver regeneration

following repeated reversible portal vein embolization in an experimental model. *Br J Surg* 2016; 103: 1209-1219 [PMID: 27256140 DOI: 10.1002/bjs.10153]
57 Fellous TG, Islam S, Tadrous PJ, Elia G, Kocher HM, Bhattacharya S, Mears L, Turnbull DM, Taylor RW, Greaves LC, Chinnery PF, Taylor G, McDonald SA, Wright NA, Alison MR. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver. *Hepatology* 2009; 49: 1655-1663 [PMID: 19309719 DOI: 10.1002/hep.22791]
58 李翠翠, 叶啟发. 血流动力学改变与肝脏重塑. 武汉大学学报(医学版) 2016; 37: 651-654, 658
59 马心逸, 喻智勇, 马铎, 刘巧云, 邓奕, 高则海, 支春平, 蔡强. 大鼠部分肝切除术后门静脉压力变化可激活黏着斑激酶促进肝再生. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 840-843
60 杨蕗璐, 马琳, 王红, 陈克霏, 卢强, 凌文武, 罗燕. 大鼠70%肝切除后门静脉血流动力学变化及其与肝再生关系初探. 四川大学学报(医学版) 2016; 47: 326-330

同行评价
本文从肝再生中的分子调控、肝脏干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等角度较全面地介绍了肝再生研究现状, 有一定的可读性.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4200

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4200-4204
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长

王喜莹, 陈香宇

背景资料
最近几年, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率逐渐上升, 一部分患者合并小肠细菌过度生长, 通过治疗小肠细菌过度生长可以有效地改善肠易激患者的临床症状, 提高生活质量.

王喜莹, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王喜莹, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本课题由王喜莹与陈香宇设计; 研究过程、统计分析及论文写作由王喜莹完成; 陈香宇审阅.

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-28

Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-28

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS

From April 2015 to April 2016, 84 IBS patients with SIBO treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were included. The patients were randomly divided into either a treatment group (n = 41) or a control group (n = 43). The treatment group received live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin for 14 d, while the control group received rifaximin alone. After treatment, the curative effect was compared between the two groups.

RESULTS

The rate of conversion from positive to negative SIBO was significantly higher in the treatment group than in the control group (85.37% *vs* 60.47%, $P < 0.05$). There was also a statistically significant difference in the treatment efficiency between the treatment group and control group (92.69% *vs* 62.76%, $P < 0.01$).

CONCLUSION

The efficacy of rifaximin combined with live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules is significant in IBS patients with SIBO.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Small intestinal bacterial overgrowth; Rifaximin; Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules

Wang XY, Chen XY. Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4200-4204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4200

摘要

目的

探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)的腹泻型肠易激综合征患者的效果.

方法

选择2015-04/2016-04在郑州大学第一附属医院消化内科就诊的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 随机分为治疗组41例, 对照组43例, 治疗组给予利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗, 对照组给予利福昔明治疗, 疗程为14 d, 治疗结束后比较两组疗效.

结果

治疗组与对照组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较(85.37% *vs* 60.47%), 差异有统计学意义(P<0.05); 两组临床症状治疗有效率比较(92.69% *vs* 62.76%), 差异有统计学意义(P<0.01).

结论

枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴SIBO的腹泻型肠易激患者的效果明显.

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

关键词: 腹泻型肠易激综合征; 小肠细菌过生长; 利福昔明; 枯草杆菌二联活菌颗粒

核心提要: 枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长的腹泻型肠易激患者的效果明显.

王喜莹, 陈香宇. 枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4200-4204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4200

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变[1]. 大量研究资料显示, IBS患者存在肠道微生态失衡. 在正常情况下, 由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大, 肠道蠕动快, 胃、十二指肠、空肠细菌的种类及数量极少, 细菌浓度<10^3/mL, 主要为革兰氏阳性需氧菌, 如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌, 而回肠末端由于肠液流量少, 蠕动减慢, 细菌数逐渐增加到10^5/mL-10^8/mL, 主要为乳酸杆菌、大肠杆菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等为主[2]. 小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指近端空肠液中的细菌浓度>10^5 CFU/mL[3], 既往研究[4]发现IBS患者存在明显的小肠细菌过度生长. 国外的Meta分析发现氢呼气试验检测提示IBS患者小肠细菌过度生长的发生率高且IBS患者氢呼气试验异常发生率是正常人的4.46倍[5]. 而大量研究[6]表明, 利福昔明可以改善非便秘型IBS患者总体症状, 疗效显著优于安慰剂和新霉素等其他肠道不吸收的抗生素, 安全性与安慰剂组无差异. 这可能与利福昔明参与调节肠道细菌有关. 但也有研究指出, 其临床治疗有效率仅达到34%, 部分患者需要进行2次甚至多次治疗, 并且反复性应用利福昔明可能导致难辨梭菌结肠炎、相关性腹泻、溶血性尿毒症综合征以及过敏反应等不良反应[7], 在《中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海)》中强调了肠道菌群失调与益生菌的应用在IBS中的作用, 本次研究主要对郑州大学第一附属医院84例伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者进行研究, 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 乳果糖氢气呼气试验: 美国Quintron公司生产的氢呼气检测仪; 利福昔明(昔服申, 意大利ALFA WASSERMANNS.p.A. 国药准字H20120381)0.2 g; 枯草杆菌二联活菌颗粒(美常安, 北京韩美药品有限公司, 国药准字

研发前沿

益生菌联合抗生素应用于治疗小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)越来越引起临床医师的关注, 但对于病情反复的患者是否应该调整方案, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究.

相关报道

Moraru等发现应用抗生素可以改善肠易激患者的临床症状.

创新盘点
本文发现枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激患者的临床效果用于单药应用的患者.

表 1 两组患者一般情况 *n*(%)

	对照组	治疗组	*P*值
年龄(岁)	40.72±9.915	37.80±9.469	
性别			0.467
男	18(41.86)	14(34.15)	
女	25(58.14)	27(65.85)	

YBS00342003)250 mg.

1.2 方法 选取郑州大学第一附属医院消化内科2015-04/2016-04收治的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 其中男32例, 女52例, 年龄18-59岁, 平均年龄为39.30岁±9.837岁, 性别间差异无统计学意义(P>0.05). 纳入标准: (1)符合RomeⅢ标准的初治型腹泻型IBS患者; (2)SIBO阳性; (3)无器质性疾病, 实验室检查和其他检查无异常发现, 如炎症因子、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、肿瘤标志物、腹部彩超及消化内镜等. 排除标准: (1)伴有消化系统的器质性疾病, 和/或合并甲状腺疾病、肝病、糖尿病、假性肠梗阻等影响胃肠道动力的疾病; (2)腹部外科手术史或外伤史; (3)近4 wk内使用过精神疾病相关药物、抗生素、促胃动力药物、清洁灌肠、消化系统造影等检查; (4)对利福霉素类药物过敏; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)依从性差, 不能配合治疗者. 随机将受试者分为治疗组41例, 平均年龄为37.80岁±9.469岁, 对照组43例, 平均年龄为40.72岁±9.915岁进行研究, 两组年龄无统计学差异. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有入选者均签署知情同意书(表1).

对照组单独应用利福昔, 0.2 g/次, 4次/d. 治疗组应用利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒, 其中利福昔明疗法同对照组, 枯草杆菌二联活菌颗粒: 2粒/次, 3次/d, 两药间隔3 h服用, 两组患者的疗程均为14 d. 治疗期间嘱咐患者以清淡饮食为主, 避免进食辛辣、刺激性、不耐受食物, 避免服用与本病有关的药物. 治疗过程中, 对每日对患者的不适症状进行详细记录, 如腹胀、腹部不适、腹泻、口臭、营养不良、消瘦等症状.

疗效评定标准: (1)显效: 疗程结束后患者的口臭、腹泻、腹部不适、腹胀、消瘦以及营养不良等症状全部消失, 排便次数为0-2次/d, 粪便转为软便且无黏液; (2)有效: 患者以上症状消失或者>50%明显好转; (3)无效: 治疗后患者以上各症状无变化甚至加重. 总有效率 = 显效率+有效率.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用n(%)表示, 组间及治疗前后的比较使用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较 治疗组41例, 转阴者35例, 未转阴者6例, 转阴率85.37%; 对照组43例, 转阴者26例, 未转阴者17例, 转阴率60.47%. 两组治疗后转阴率差异有统计学意义 (χ^2 = 6.545, P<0.05).

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组治疗疗效显著有34例, 明显4例, 无效3例, 总有效率为92.69%. 对照组治疗疗效显著为23例, 明显4例, 无效16例, 总有效率为62.76%, 差异有统计学意义(P<0.01)(表2).

3 讨论

IBS是一种临床常见的功能性胃肠病, 但其发病机制复杂, 目前认为多种因素参与其发病过程, 主要有遗传因素、精神心理异常、肠道感染、黏膜免疫和炎性反应、脑-肠轴功能紊乱、胃肠道动力异常、内脏高敏感、食物不耐受和肠道菌群紊乱等[8]. 在临床工作中, 常常发现IBS在腹痛、腹胀和大便习惯改变这些主要症状方面与SIBO的表现相似, 以往研究认为SIBO可能是IBS的发病机制一, 因此应用抗生素治疗可能有效改善IBS患者的症状[9,10].

在最近的指南中提出利福昔明可应用与IBS的治疗中, 利福昔明是一种在利福霉素的基础上设计而半合成的抗生素, 其口服后在胃肠道内几乎不被吸收, 所以在排出的粪便中保持着较高的药物浓度, 且保持着药物原型. 因此临床上利用利福昔明的这一特性来杀死细菌. 利福昔明在人体内通过活体外诱导CYP3A4同功酶进行代谢, 不易与其他药物相互作用, 因此具有较低的耐药性和轻微的不良反应[11]. 但既往研究显示在临床工作中单独应用利福昔明治疗SIBO的总体有效率仅为34%[7], 并且在治疗结束后仍有部分患者可能需要2次/多次治疗, 或者采用其他更加有效的

应用要点
在临床工作中, 通过联合用药可以改善此类患者的临床症状, 并且避免单独应用抗生素可能带来的不良反应.

表 2　两组患者临床疗效比较 n(%)

分组	疗效			
	显著	有效	无效	总有效
治疗组	34(82.93)	4(9.76)	3(7.31)	38(92.69)
对照组	23(53.49)	4(9.30)	16(37.30)	27(62.76)
P值				0.006

治疗方法. 从另一方面而言, 作为一种抗生素, 在临床上反复应用利福昔明可能会导致许多不良反应, 影响正常肠道黏膜的保护屏障及肠道微生态. 从经济上而言, 利福昔明价格昂贵, 长期使用可能会增加患者负担, 并且可能导致患者依从性差, 影响整体疗效.

近几年IBS患者的肠道微生态失衡机制被临床医师认可[12], 肠道微生态失衡包括微生物构成比例的改变或微生物代谢活性的改变, IBS患者的粪便常表现为粪便肠杆菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌减少, 肠道菌群定植抗力受损, 因此在临床工作中应用益生菌调节肠道菌群, 改善患者症状[13]. 益生菌主要是指通过调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂[14]. 益生菌能通过宿主消化系统屏障而存活下来, 并能定植在宿主消化系统而发挥生理作用, 目前市场上常用的类型主要有双歧杆菌、乳酸菌类等, 但其具体不作用机制尚不十分清楚. 一般认为有生物化学性抑制或促进、营养竞争、免疫清除和黏附受体竞争等. 生物化学抑制作用表现在一种细菌可通过分泌细菌素抑制其他细菌的生长繁殖[15].

本研究主要是为了探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗与单用利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者的疗效, 结果显示两药联用, SIBO阳性者的转阴率85.37%, 而单独应用利福昔明治疗组的转阴率60.47%, P<0.05, 而相对于治疗的效率而言, 治疗组总有效率为92.69%, 对照则为62.76%, P<0.01, 可见, 两药联合应用可有效的提高疗效, 并且增加患者的依从性. 但在临床工作中, 我们常常会发现即使两药联合应用, 仍有一部分患者也会出现病情反复, 因此对于此类患者我们的治疗措施是否应该调整, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究.

4　参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312
2 王伟岸, 胡品津. 益生菌和肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2004; 12: 172-176
3 Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, Du L, Xu F, Dai N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3230859 [PMID: 27379166 DOI: 10.1155/2016/3230859]
4 Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1033-1042 [PMID: 24665829 DOI: 10.1111/apt.12728]
5 Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 23 [PMID: 20175924 DOI: 10.1186/1471-230X-10-23]
6 Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161-1168 [PMID: 24697851 DOI: 10.1111/apt.12735]
7 贺星, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东, 崔立红. 利福昔明与双歧杆菌三联活菌胶囊序贯疗法治疗小肠细菌过度生长的效果分析. 解放军医学院学报 2015; 36: 973-975
8 Zhong L, Hou X. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in china. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 19-33 [PMID: 22323985 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.19]
9 Moraru IG, Moraru AG, Andrei M, Iordache T, Drug V, Diculescu M, Portincasa P, Dumitrascu DL. Small intestinal bacterial overgrowth is associated to symptoms in irritable bowel syndrome. Evidence from a multicentre study in Romania. *Rom J Intern Med* 2014; 52: 143-150 [PMID: 25509557]
10 Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, Fox M, Dai N. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients.

名词解释

肠易激综合征(IBS): 是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变;
小肠细菌过生长(SIBO): 是指近端空肠液中的细菌浓度>10^5 CFU/mL.

同行评价

腹泻型IBS与SIBO的关系近年来逐渐被重视, 本文通过对98例患者进行治疗研究, 表明利福昔明联合枯草杆菌二联活菌治疗具有较好效果, 有一定临床意义.

Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 794-802 [PMID: 24641100 DOI: 10.1111/nmo.12331]
11 Koobatian TJ, Birkhead GS, Schramm MM, Vogt RL. The use of hospital discharge data for public health surveillance of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30: 618-621 [PMID: 1789689 DOI: 10.1592/phco.27.10.1361]
12 Simrén M. IBS with intestinal microbial dysbiosis: a new and clinically relevant subgroup? *Gut* 2014; 63: 1685-1686 [PMID: 24569059 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306434]
13 Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994]
14 Montalto M, Arancio F, Izzi D, Cuoco L, Curigliano V, Manna R, Gasbarrini G. [Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications]. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 157-165 [PMID: 12402663]
15 McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 580-593 [PMID: 27366225 DOI: 10.1177/1756283X16637819]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4205

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4205-4210
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点

牛 蕾, 葛春林

牛蕾, 葛春林, 中国医科大学附属第一医院胰胆外科 辽宁省沈阳市 110000

牛蕾, 在读硕士, 主要从事胰腺的相关疾病方向的研究.

基金项目: 辽宁省高等学校科学研究一般项目, No. L2014294.

作者贡献分布: 葛春林与牛蕾对此文所作贡献均等; 此课题由葛春林与牛蕾设计; 研究过程与数据分析由牛蕾操作完成; 本论文写作由牛蕾与葛春林共同完成.

通讯作者: 葛春林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 110000, 辽宁省沈阳市和平区北二马路92号, 中国医科大学附属第一医院胰胆外科. gechunlin@139.com
电话: 024-83283336

收稿日期: 2016-08-01
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features

Lei Niu, Chun-Lin Ge

Lei Niu, Chun-Lin Ge, Department of Pancreatic-Billary Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Project of Experimental Inhibition of Progression of Pancreatic Cancer by Affecting Recruitment of Tumor-Associated Macrophages, No. L2014294.

Correspondence to: Chun-Lin Ge, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic-Billary Surgery, The First Hospital of China Medical University, Heping District, 92 Beier Road, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. gechunlin@139.com

Received: 2016-08-01
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the influence of serum levels of lipids on the occurrence, development and prognosis of acute recurrent pancreatitis (ARP) to discuss the reciprocal causal relationship between ARP and hyperlipidemia (HL) and their clinical features.

METHODS

Clinical data and follow-up information for 121 patients with ARP who were treated at the First Hospital of China Medical University from January 2013 to December 2015 were retrospectively analyzed. All these patients were divided into a hyperlipidemia group (HL group) and a non-hyperlipidemia group (non-HL group) according to the serum lipid levels within 24 h after admission. General data, severity, recrudescence, complications, operation rate, and mortality were compared between the two groups.

RESULTS

The average age was significantly lower in the HL group than in the non-HL group (38.5 ± 8.9 *vs* 49.8 ± 13.2, $P < 0.01$). The operation rate was significantly lower (11.3% *vs* 21.9%, $P < 0.05$) and the proportion of male patients was significantly higher (41/53 *vs* 40/68, $P < 0.05$) in the HL group. BMI (28.2 ± 6.0 *vs* 22.5 ± 5.2, $P < 0.01$), serum levels of glucose (9.65 ± 6.00 *vs* 6.88 ± 3.26, $P < 0.01$) and lipids (13.94 ±

背景资料
大量研究证实高脂血症(hyperlipidemia, HL)与急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)存在显著的相关性, 且合并HL的ARP患者病情的发展及预后更为复杂; 由于二者互为因果并形成恶性循环, 给临床中ARP的诊治工作带来一定困难, 本文从分别从病因及合并症的角度对合并高脂血症的ARP的发展及预后进行双向探讨, 并对其临床特点进行全面分析.

同行评议者
江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

8.91 *vs* 3.22 ± 1.47, $P < 0.01$) were significantly higher in the HL group than in the non-HL group, while serum amylase was significantly lower in the HL group (332.02 ± 246.71 *vs* 490.79 ± 417.11, $P < 0.05$). The HL group was more frequently complicated with diabetes (34.0% *vs* 13.2%, $P < 0.01$) and fatty liver (22.6% *vs* 7.4%, $P < 0.05$). For the causes of ARP, elevated serum lipid levels in the observation group were mainly caused by primary HL itself (62.3%, $P < 0.01$), and HL appeared as a concomitant symptom in other ARP patients induced by other factors. In the non-HL group, ARP was predominantly caused by gallstones (66.1%, $P < 0.01$). There was no statistical difference about alcoholic pathogenesis, severity or prognosis of disease between the two groups.

CONCLUSION

There is a reciprocal causal relationship between HL and ARP. High serum lipid levels in the observation group are mainly related to the primary HL itself. The ARP patients with concomitant HL tend to be younger, be male, have lower surgical intervention rate, and be easily complicated with diabetes or fatty liver.

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

Key Words: Acute recurrent pancreatitis; Hyperlipidemia; Clinical characteristics

Niu L, Ge CL. Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4205-4210 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4205

摘要

目的

比较不同血脂水平对急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)病情发生、发展及预后的影响, 探讨伴高脂血症(hyperlipidemia, HL)与ARP的相互关系及临床特点.

方法

回顾性分析中国医科大学附属第一医院胰腺外科2013-01/2015-12收治的121例ARP患者的临床资料并密切随访, 按入院24 h内化验的血脂水平分为abdg高脂血症组和非高脂血症组, 并对两组病例进行一般情况、病情严重程度、复发情况、并发症、手术率、死亡率等指标的比较.

结果

HL组的平均年龄小于非HL组(38.5±8.9 *vs* 49.8±13.2, $P<0.01$), 且手术率相对较低(11.3% *vs* 21.9%, $P<0.05$), 男性患者比例更高(41/53 *vs* 40/68, $P<0.05$), BMI(28.2±6.0 *vs* 22.5±5.2, $P<0.01$)、血糖水平(9.65±6.00 *vs* 6.88±3.26, $P<0.01$)、血脂水平(13.94±8.91 *vs* 3.22±1.47, $P<0.01$)高于非HL组, 而血淀粉酶(332.02±246.71 *vs* 490.79±417.11, $P<0.05$)相对较低; HL组更容易合并糖尿病(34.0% *vs* 13.2%, $P<0.01$)及脂肪肝(22.6% *vs* 7.4%, $P<0.05$). 病因方面, 观察组血脂水平升高主要由原发性的HL本身所引起(62.3%, $P<0.01$), 而其他因素所诱发的ARP, HL则表现为其伴随症状; 非HL组中, ARP以胆源性(66.1%, $P<0.01$)因素居多. 酒精性胰腺炎在两组的发病率没有统计学差异; 两组的严重程度及预后亦没有统计学差异.

结论

HL与ARP互为因果, 且ARP的高血脂水平主要与原发性的HL有关; 合并有HL的ARP患者有年轻化、男性化、外科干预率低的特点, 且容易合并糖尿病及脂肪肝等并发症.

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

关键词: 急性复发性胰腺炎; 高脂血症; 临床特点

核心提要: 急性胰腺炎的反复发作与高脂血症(hyperlipidemia, HL)密切相关, 二者互为因果且形成恶性循环, 急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)血脂水平升高主要与原发性的HL有关, 合并有HL的ARP患者有年轻化、男性化、外科干预率低且容易合并糖尿病及脂肪肝等并发症的特点.

牛蕾, 葛春林. 急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4205-4210 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4205

0 引言

急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis,

研发前沿
本文研究领域中的研究热点、重点、亟待研究的问题包括“HL与ARP的相关性”, “HL对AP病情发作及预后的影响”, “AP与ARP病情发展及预后的区别”“HL作为病因或合并症分别对AP病情发展及预后影响的异同”.

相关报道
Deng等在《Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis》中提出, 高脂血症引起的AP患者有年轻化趋势, 且暴饮暴食、酒精滥用及高脂饮食的比例较高, 更容易发展为急性重症胰腺炎.

表 1 两组患者的一般临床资料情况比较 [mean ± SD, *n*(%)]

分组	年龄	性别(男/女)	住院天数	手术率	1年内复发	死亡率
HL组(*n* = 53)	38.49 ± 8.94	41/12	16.66 ± 14.00	6(11.3)	31(58.5)	3(5.66)
非HL组(*n* = 68)	49.76 ± 13.17[b]	40/28[a]	20.15 ± 17.72	19(27.9)[a]	29(42.6)	5(7.35)

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

创新盘点
本文分别从病因及合并症的角度对合并HL的ARP的发展、预后进行分析, 探讨二者的互为因果关系及临床特点.

ARP)系指急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)复发两次或两次以上, 转归后无胰腺内外分泌功能损害或组织学改变的胰腺急性炎症反应[1]. 作为一种多病因, 并伴有复杂临床表现及多并发症和高死亡率的疾病, 任何导致AP发作的病因都有可能导致其复发[2], 临床资料显示, 在我国胆石症及酗酒一直是AP反复发作的最常见病因. 而近年来, 随着人们饮食结构及生活方式的改变, 高脂血症(hyperlipidemia, HL)已成为继胆源性和酒精性因素引起ARP的第3大病因[3], HL既可以以独立因素或协同其他因素导致AP的发作及复发, 同时, AP本身在发病过程中亦可并发HL, 二者互为因果形成恶性循环[4], 本研究通过回顾性分析2013-01/2015-12中国医科大学附属第一医院胰腺外科收治的121例ARP的临床资料, 探讨伴有HL的ARP的临床特点及诊治情况.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国医科大学附属第一医院胰腺外科2013-01/2015-12收治的121例ARP患者的临床资料并进行密切随访; 按入院24 h以内化验的甘油三酯((triglyceride, TG)≥5.65 mmol/L或<5.65 mmol/L, 将所有病例设为观察组(TG>5.65)和对照组(TG<5.65)[5,6]. 其中观察组中男性41例, 女性12例, 年龄23-60岁, 平均38.5岁±8.9岁; 病程16.7 d±14.0 d, 其中HL作为原发的单独或主要因素引起的ARP共33例, HL表现为ARP伴随症状的病例中, 酒精性ARP 10例, 胆源性APR 6例, 其他病因引起的ARP 4例. 对照组中男40例, 女28例, 年龄23-82岁, 平均49.8±13.2岁; 病程20.2 d±17.7 d, 其中胆源性ARP 45例, 酒精性ARP 15例, 其他病因引起的ARP 8例.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 入选标准: 符合2015年日本肝胆胰腺外科学会制定的《日本急性胰腺炎治疗指南(2015)》[6]对AP的诊断标准, 并按照该标准对纳入的病例进行严重程度分级, 结合患者病史并密切随访, 将符合该诊断标准且发病次数>1次的AP患者, 排除慢性胰腺炎则确诊为ARP.

1.2.2 病因学分类: (1)影像学检查发现有胆囊、胆管结石或胆管扩张, 或生化检查表现为梗阻性黄疸者为胆源性; (2)乙醇摄入量>80 g/d, 且连续5年以上者为酒精性; (3)血TG水平≥11.30 mmol/L, 或TG值介于5.65-11.30 mmol/L之间, 但血清呈乳糜状者, 在排除其他病因后则为高脂血症性; (4)妊娠、分娩、手术外伤、药物毒物、感染等因素引起的AP及特发性胰腺炎(IAP)等归为其他.

1.2.3 严重程度的评估: 按照(1)若预后因素评分≥3分或(2)CT评级≥2分, 则可评定为“重症”, 反之则评定为“轻症”[6].

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计分析, 检验水准α = 0.05. 对计量资料采用mean±SD表示, 对两组患者的计量资料, 采用两样本均值比较的t检验进行分析; 计数资料采用n(%)表示, 对两组患者的计数资料, 采用χ^2检验探讨两组的构成情况.

2 结果

2.1 观察组与对照组患者一般临床资料比较 两组的年龄(P<0.001)、性别(P = 0.031<0.05)及BMI(P<0.01)有统计学差异, 由均值得到, 观察组的年龄小于对照组, 男患者比例明显高于女性患者, 但手术率相对较低. 两组的住院天数、1年复发的比例及死亡率没有统计学差异(表1).

2.2 观察组与对照组患者一般检测及生化指标的统计 两组的BMI、血糖和血脂及血AMS都有统计学差异(均P<0.05), 由均值可知, 观察组的BMI、血糖、血脂指标的均值均高于对照组, 而血AMS的均值相对较低. 两组的体温、白细胞计数、总胆红素、直接胆红素及血钙

应用要点
本文为临床工作中合并HL的ARP患者的明确诊治提供了指导, 对二者互为因果关系的探讨及揭示则有助于临床工作者对HL在ARP发展及预后中的影响的进一步认识.

表 2 两组患者的实验室指标比较 (mean ± SD)

分组	体温	BMI	WBC	血清AMS	血糖	血清TG	总胆红素	直接胆红素	血钙
HL组(n = 53)	37.79 ± 0.77	28.2 ± 6.0	9.70 ± 3.74	332.02 ± 246.71	9.65 ± 6.00	13.94 ± 8.91	18.74 ± 8.67	7.11 ± 4.18	2.09 ± 0.30
非HL组(n = 68)	37.59 ± 0.94	22.5 ± 5.2[b]	9.25 ± 3.71	490.79 ± 417.11[a]	6.88 ± 3.26[b]	3.22 ± 1.47[b]	18.84 ± 7.83	7.67 ± 5.30	2.16 ± 0.23

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; BMI: 体质量指数; WBC: 血白细胞; AMS: 淀粉酶; TG: 甘油三酯; ARP: 急性复发性胰腺炎.

表 3 两组患者的并发症比较 n(%)

分组	脂肪肝	糖尿病	高血压	胸腔积液	胰腺囊肿	肠梗阻
HL组(n = 53)	12(22.6)	18(34.0)	10(18.9)	8(15.1)	4(7.5)	1(1.9)
非HL组(n = 68)	5(7.4)[a]	9(13.2)[b]	11(16.2)	5(7.4)	8(11.8)	5(7.4)

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

表 4 两组患者的病因比较 n(%)

分组	HL组(n = 53)	非HL组(n = 68)
高脂血症性	33(62.3)	0(0)[b]
酒精性	10(18.9)	15(22.1)
胆源性	6(11.3)	45(66.1)[b]
其他	4(7.5)	8(11.8)

[b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

等指标没有统计学差异(表2).

2.3 两组患者的并发症及重症情况比较 两组糖尿病(P = 0.007<0.05)及脂肪肝(P = 0.020<0.05)的发病率有统计学差异, 观察组合并糖尿病及脂肪肝的患病率高于对照组. 而高血压、胸腔积液、胰腺囊肿及肠梗阻等并发症的发病率均没有统计学差异(表3).

2.4 两组患者的病因比较 除HL起独立或主要因素诱发的ARP本身有原发性的血脂水平升高外, 其他致病因素所致的ARP, HL表现为ARP的伴随症状, 观察组胆源性因素的比例明显低于对照组(P<0.001), 而酒精性因素及其他病因无统计学差异(表4).

3 讨论

AP作为消化系统常见急腹症, 其致病因素多, 病情复杂且易于复发, 常伴有严重的全身炎症反应及多器官功能障碍. 近年来, 随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变, HL所致AP的反复发作已成为众多学者关注的焦点; 同时, HL亦可作为其他病因所致AP的合并症并与之形成恶性循环, 给临床工作者对二者互为因果关系的判断造成一定困难[7], 在实际临床中, HL起独立或主要作用而引发的AP只占AP总数的1.3%-3.8%, 而临床中却有12%-38%的AP患者会并发HL[4], 国内的多项相关调查则提示HL占AP病因的12.5%并呈现呈逐年上升趋势[8,9], 本研究中, HL所诱发的ARP占样本总量的27.7%, 而所有病例中有43.8%合并有HL, 统计值均高于上述结果, 究其原因, 一方面与本研究的研究对象为ARP有关, 大量的胆源性AP患者于初次发病后行胆囊切除术或其他外科干预能有效地降低了胆源性AP的复发风险[10-12], 而大多数酒精性AP患者在初次发病后会控制酒精的摄入量从而避免AP的复发; 相比于以上两种病因的干预及预防手段, 高脂饮食、高体脂量或糖尿病等因素所引起的HL的干预及预防, 则难于快速及有效地实现, 从而增高了HL在ARP病因中所占的比例, 另一方面, 可能与本研究中的样本绝大多数源于东北地区有关, 高热量的饮食结构及较高的酗酒率, 更容易引起HL并导致AP复发.

本研究中, 合并血脂水平升高的ARP病例, 其血脂升高主要由原发性的高脂血症所引起(62.3%), HL作为病因继而引起了AP的复发, 其他因素所诱发的ARP, HL则表现为ARP的伴随症状, 其中, 60%的酒精性ARP的患者并发HL, 但两组之间在病因构成上无统计学差异, 而没有合并血脂水平升高的ARP病例, 以胆源性因素居多(66.1%). 观察组中男性比例要高于对照组, 可能与女性患者更注重低脂饮食且酗酒率低, 而男性患者更偏爱高脂饮食且酗酒率高继而引发高脂血症有关; 同时, 有研究指出, 胰腺炎的发生及复发与性激素水平有关, 男性患者比女性患者更容易患高脂血症性及酒精性AP[13]. 相比于对照组, 伴有HL的ARP患者的发病年龄呈年轻化趋势, 可能与该年龄段人群饮食不规律、偏爱高油脂食物、酗酒、及代谢异常有关. 观察组患者的手术率明显低于对照组, 可能与对照组中胆源性胰腺炎患者比例较大, 且胆源性AP多次复发经保守治疗后患者对胆囊切除术或胆总管探查术等外科干预的依从性升高有关. 虽然有众多研究表明, 伴有HL的AP患者临床症状重, 易复发, 预后差[14,15]; 但HL与AP临床严重程度的关系仍存有巨大争议, 且轻度的HL已被证实不会加重AP的病情[16], HL导致AP发生的机制, 可能与游离脂肪酸的毒性作用、诱导炎症介质的释放, 影响细胞的信号传导通路, 钙超载, 氧化应激及基因的多态性有关等原因有关[17], 且胰腺的炎症会影响胰岛的内分泌功能并引起糖尿病, 胰岛素分泌不足继而会引发糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱从而引起HL, 继而引起AP的发作, 两者互相促进, 亦可形成恶性循环[18]. 本研究中观察组的糖尿病及脂肪肝比例明显高于对照组, 而重症患者比例及死亡率与对照组没有统计学差异, 与相关文献的报道有差别, 可能与患者的种族、地域、饮食习惯及医疗水平的不同有关, 有待进一步研究. 有报道称, 血清TG水平升高会干扰体外血淀粉酶检测结果[19], 且高脂血症产生的淀粉酶抑制因子会抑制淀粉酶活性[20], 本研究中, 观察组的血AMS的水平低于对照组, 仅稍高于正常值, 与报道结果一致.

总之, HL与ARP病情的发生、发展、预后及复发均密切相关, 其显著的重症化和复发性趋势应引起足够的重视并有待进一步研究, 合理膳食, 戒酒, 控制体质量、血糖及血脂的水平等措施是预防AP反复发作的关键.

4 参考文献

1 Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1959-1962 [PMID: 12190160 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x]

2 Takeyama Y. Recurrent acute pancreatitis: is it possible to exclude chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2006; 41: 722-723 [PMID: 16933017 DOI: 10.1007/s00535-006-1866-2]

3 王玉柱, 秦涛, 张宏伟. 高脂血症性胰腺炎的治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2661-2664

4 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症急性胰腺炎的研究进展. 中国普通外科杂志 2005; 14: 857-859

5 Oh RC, Lanier JB. Management of hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1365-1371 [PMID: 17508532]

6 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]

7 Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561 [PMID: 18680239]

8 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. 中华胰腺病杂志 2006; 6: 321-325

9 Huang YX, Jia L, Jiang SM, Wang SB, Li MX, Yang BH. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 548-552 [PMID: 24717803 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000069]

10 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 530-535

11 陈幼祥. 急性胆源性胰腺炎的诊断和治疗. 中国实用内科杂志 2014; 843-846

12 Bang KB, Kim HJ, Cho YK, Jeon WK. Does Endoscopic Sphincterotomy and/or Cholecystectomy Reduce Recurrence Rate of Acute Biliary Pancreatitis? *Korean J Gastroenterol* 2015; 65: 297-305 [PMID: 25998976 DOI: 10.4166/kjg.2015.65.5.297]

13 Xu H, Li Y, Yan J, Cai Y, Yang H, Liu J, Zhang Q, Ji M, Lu J, Zou J, Jin Z. [Severity analyese of acute pancreatitis based on etiology]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 3220-3223 [PMID: 25604221]

14 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]

同行评价

本文针对ARP与血脂之间的关系进行了有意义的探讨, 且研究目的明确, 研究思路清楚, 采用的方法得当, 相关临床数据真实, 具有一定的实用性和临床参考意义. 目前高脂血症在AP中作用, 以及ARP的病因分析相关文献并不少见. 本文特别将两者联系, 并做出自己的分析, 具有一定的创新性.

15 黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4172-4176
16 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
17 刘东, 付文广, 李秋. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制研究进展. 现代医药卫生 2015; 31: 3585-3588
18 艾琼嘉, 唐国都. 复发性急性胰腺炎的病因学研究新进展. 内科 2015; 10: 809-812
19 Khan FY, Matar I. Chylous ascites secondary to hyperlipidemic pancreatitis with normal serum amylase and lipase. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 480-482 [PMID: 17230625 DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.480]
20 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4211

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4211-4215
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

先天性十二指肠闭锁的影响因素

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁

倪志福, 屈振繁, 湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)小儿外科 湖北省十堰市 442000

汪晓玲, 湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)神经内科 湖北省十堰市 442000

倪志福, 主治医师, 主要从事小儿微创外科研究.

作者贡献分布: 倪志福与屈振繁对此文所作贡献两均等; 此课题由倪志福与屈振繁设计; 研究过程由倪志福与屈振繁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由汪晓玲提供; 数据分析由倪志福完成; 本论文写作由倪志福与屈振繁完成.

通讯作者: 屈振繁, 主任医师, 442000, 湖北省十堰市人民南路32号, 十堰市太和医院小儿外科. zhifuni2008@163.com
电话: 0719-8801697

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-10-28

Risk factors for congenital duodenal atresia

Zhi-Fu Ni, Xiao-Ling Wang, Zhen-Fan Qu

Zhi-Fu Ni, Zhen-Fan Qu, Department of Pediatric Surgery, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xiao-Ling Wang, Department of Neurology, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen-Fan Qu, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), 32 Renmin Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhifuni2008@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for the development of congenital duodenal atresia in neonates.

METHODS

The clinical data for 40 cases of congenital duodenum atresia admitted to our hospital from January 1995 to December 2015 were analyzed retrospectively. Another 40 neonates who were hospitalized during the same period and had no duodenal atresia were enrolled as a control group. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the risk factors for the development of congenital duodenal atresia.

RESULTS

Univariate analysis revealed that sex of neonates, neonate emesis, neonate meconium, pregnancy age of mothers, amount of bile, oral administration of folic acid, infection during early pregnancy, and polyhydramnios showed significant differences between the case and control groups ($P < 0.05$). There were no statistical significance between the two groups in paternal factors. Multivariate Logistic regression analysis showed that neonate emesis, no neonate meconium, mother's bile insufficiency, infection during early pregnancy and polyhydramnios were risk factors for congenital duodenal atresia.

CONCLUSION

Pregnant women who have little bile and polyhydramnios should be monitored, and infections during early pregnancy should be avoided. Neonate emesis and no meconium

背景资料
随着人们生活的改变, 环境污染的加剧以及不良生活习惯增多等的影响, 近几年先天性十二指肠闭锁发病率逐渐呈现出一个上升的趋势.

同行评议者
陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科

研发前沿
目前, 国内外大多数研究主要集中在手术的临床治疗和手术前后的护理, 对于该病的发病因素报道甚少. 因此, 本文着重探讨该病的发病因素.

are also identified to be risk factor for congenital duodenal atresia.

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

Key Words: Congenital duodenal atresia; Univariate analysis; Multivariate analysis

Ni ZF, Wang XL, Qu ZF. Risk factors for congenital duodenal atresia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4211-4215 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4211.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4211

摘要

目的

探讨新生儿先天性十二指肠闭锁发生的影响因素.

方法

现对湖北省十堰市太和医院1995-01/2015-12收治的40例先天性十二指肠闭锁患儿的临床资料进行回顾性分析, 将这40例设为病例组, 选择与病例组同期住院, 无十二指肠闭锁的新生儿40例作为对照组. 采用单因素分析和多因素Logistic回归分析探讨先天性十二指肠闭锁发生的影响因素.

结果

单因素分析显示, 病例组和对照组两组在新生儿性别、新生儿呕吐、新生儿胎粪、母亲怀孕年龄、胆汁分泌量、孕早期是否口服叶酸、孕早期有无感染及羊水是否过多方面比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 父亲方面的因素对疾病发生风险没有统计学差异. 多因素Logistic回归分析显示, 新生儿呕吐、新生儿无排便、母亲孕期胆汁不足、母亲孕早期感染、羊水过多的OR值均>1, 结果具有统计学意义, 属于先天性十二指肠闭锁的危险因素.

结论

加强对胆汁不足、羊水过多的孕妇的检查和护理, 避免孕早期的感染. 新生儿呕吐和无排便与先天性十二指肠闭锁有极高的风险, 对临床诊断具有参考价值.

相关报道
吴典明等对26例先天性十二指肠闭锁患儿进行分析, 认为B超和X线可以作为早期诊断的方式, 选择合理的手术方式、良好的新生儿监护治疗、静脉营养的应用是提高治愈率的关键.

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

关键词: 先天性十二指肠闭锁; 单因素分析; 多因素分析

核心提要: 本文采用单因素和多因素分析相结合的统计方法, 分析21个先天性十二指肠闭锁发生的风险因素, 找到5个与发病相关的高危因素, 对疾病的预防和诊断起到积极的作用.

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁. 先天性十二指肠闭锁的影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4211-4215 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4211.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4211

0 引言

先天性十二指肠闭锁由于在胚胎发育过程中十二指肠部发育障碍引起先天性十二指肠内梗阻, 常合并其他先天畸形[1]. 在10年前是一种较少见的消化道畸形, 发生率为1/5000到1/10000[2], 但是随着人们生活的改变, 环境污染的加剧以及不良生活习惯增多等的影响, 近几年发病率逐渐呈现出一个上升的趋势[3]. 目前, 国内外大多数研究主要集中在手术的临床治疗和手术前后的护理[4], 对于该病的发病因素报道甚少, 本文旨在研究一些孕前和孕中可能导致患病的因素进行调查和分析, 争取找到跟患病相关的高风险因素, 为预防先天性十二指肠闭锁提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 1995-01/2015-12湖北省十堰市太和医院收治的新生儿先天性十二指肠闭锁病例40例, 均符合先天性肛门闭锁诊断标准. 其中男30例, 女10例; 胎龄32-39 wk, 其中<37 wk有13例, 占32.5%, 37 wk以上有27例, 占67.5%. 日龄1-20 d; 1-3 d 11例, 4-10 d 21例, 10-20 d 8例. 体质量1.7-3.5 kg, 其中有8例<2 kg, 32例2-3.5 kg; 自然顺产25例, 剖宫产15例. 母亲孕早期感染16例; 母亲孕早期口服叶酸19例. 选择与病例组同期住院、无十二指肠闭锁及其他严重畸形的新生儿40例作为对照组, 其中男21例, 女19例.

1.2 方法

1.2.1 观察分析胎儿自身因素: 收集两组胎儿的临床资料, 包括新生儿性别、胎龄、出生体质量、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出等5个方面, 并进行单因素分析.

1.2.2 观察分析胎儿父母双亲因素: 收集两组胎儿的母亲相关资料, 包括怀孕年龄、职业、文

表 1　两组胎儿自身相关变量的单因素分析结果 (n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
新生儿性别			4.381	0.036
男	30	21		
女	10	19		
胎龄(wk)			0.549	0.459
<37	13	10		
≥37	27	30		
出生体质量(kg)			1.569	0.210
<2	8	4		
≥2	32	35		
出生后是否呕吐			58.354	<0.001
是	35	1		
否	5	39		
是否有胎粪排出			45.455	<0.001
是	7	37		
否	33	3		

表 2　两组胎儿母亲相关变量的单因素分析结果 (n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
怀孕年龄(岁)			7.273	0.007
<35	12	24		
≥35	28	16		
母亲职业			1.251	0.263
有	18	23		
无	22	17		
文化程度			0.205	0.651
初中以下	16	18		
高中以上	24	22		
异常生育史			0.092	0.762
有	6	7		
无	34	33		
胆汁分泌不足			7.314	0.007
有	9	1		
无	31	39		
吸烟/被动吸烟			1.920	0.166
有	28	22		
无	12	18		
孕早期感染			4.501	0.034
有	10	3		
无	30	37		
孕期睡眠时间(h/d)			0.051	0.821
<7	18	17		
≥7	22	23		
孕早期口服叶酸			8.205	0.004
有	7	19		
无	33	21		
受孕方式			0.213	0.644
人工	3	2		
自然	37	38		
分娩方式			0.205	0.651
刨宫产	22	24		
自然	18	16		
羊水量(mL)			7.813	0.005
≥2000	16	5		
<2000	24	35		

化程度、异常生育史、胆汁分泌是否充足、有无吸烟及被动吸烟史、孕早期有无病毒感染、孕期睡眠时间、孕早期有无口服叶酸、受孕方式、分娩方式、羊水量等12个观察项目, 并进行单因素分析.

收集两组胎儿的父亲相关资料, 包括父亲年龄、职业、有无吸烟、饮酒习惯等4项, 并进行单因素分析.

1.2.3 多因素分析显著性变量: 单因素分析显著的变量纳入多因素Logistic逐步回归分析, 分析先天性十二指肠闭锁发生的危险因素.

统计学处理 采用SPSS13.0软件对数据进行分析. 两组间计数资料的比较采用χ^2检验, 将差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic逐步回归分析, 分析先天性十二指肠闭锁发生的危险因素. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胎儿自身患病的单因素分析 将两组胎儿的临床资料进行比较分析, 发现两组在新生儿性别、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出方面比较差异有统计学意义, 而两组在胎龄、出生体质量等方面比较差异无统计学意义(表1).

2.2 胎儿母亲相关变量的单因素分析 资料进行比较分析发现, 胆汁分泌不足、母亲是否高龄、孕早期是否口服叶酸、孕早期有无感染、有无羊水过多等方面比较差异有统计学意义, 而两组在母亲文化程度、职业、是否有不良生育史、孕期睡眠时间、吸烟/被动吸烟史、受孕方式、分娩方式等方面比较差异无统计学意义(表2).

比较两组胎儿父亲的变量发现, 父亲年龄、职业、有无吸烟、饮酒习惯比较差异均无统计学意义(表3).

2.3 影响先天性十二指肠闭锁的多因素Logistic回归分析 将上述单因素分析差异有统计学意义的8个因素进行赋值(表4), 即新生儿性别、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出、母亲年龄、母亲胆汁分泌不足、孕早期是否口服叶酸、有无孕早期感染及羊水是否过多. 将上述

创新盘点
本文通过对临床样本资料的详细整理和观察, 采用统计学的单因素和多因素组合分析的方法, 重点分析了可能导致先天性十二指肠闭锁的影响高危因素, 不同于大部分文章关于诊断、治疗和护理的范畴.

应用要点
本文分析发现了羊水过多等5个因素可作为先天性十二指肠闭锁发病的高危因素, 且在国内鲜有报道, 对预防和提高先天性十二指肠闭锁的诊断率有积极的意义.

名词解释

先天性十二指肠闭锁: 是胚胎时期, 肠管空泡化不全所引致, 属肠管发育障碍性疾病, 可伴有其他发育畸形;

Logistic回归分析: 是一种广义的线性回归分析模型, 常用于数据挖掘, 疾病自动诊断, 经济预测等领域. 例如, 探讨引发疾病的危险因素, 并根据危险因素预测疾病发生的概率等.

表 3 两组胎儿父亲相关变量的单因素分析结果(n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
年龄(岁)			0.503	0.478
<35	28	25		
≥35	12	15		
职业			0.069	0.793
有	30	31		
无	10	9		
吸烟成瘾			1.003	0.317
有	13	9		
无	27	31		
饮酒			0.524	0.469
经常	14	11		
较少	26	29		

表 4 8种与先天性十二指肠闭锁显著相关因素的赋值

序号	因素	赋值
1	新生儿性别	女 = 0; 男 = 1
2	呕吐	无 = 0; 有 = 1
3	胎粪	有 = 0; 无 = 1
4	怀孕年龄	<35 = 0; ≥35 = 1
5	胆汁分泌不足	不足 = 0; 正常 = 1
6	孕早期口服叶酸	有 = 0; 无 = 1
7	孕早期感染	无 = 0; 有 = 1
8	羊水含量	<2000 = 0; ≥2000 = 1

表 5 导致先天性十二指肠闭锁的多因素Logistic回归分析

因素	OR值	95%CI	P值
女性新生儿	2.71	1.21–4.69	0.123
无呕吐现象	18.23	8.32–40.23	<0.001
有胎粪排出	16.11	4.56–47.21	<0.001
非高龄	1.01	0.32–2.56	0.432
胆汁分泌不足	11.32	2.34–30.21	0.012
孕早期口服叶酸	1.56	0.45–3.38	0.121
孕早期无感染	4.12	2.12–8.05	<0.001
羊水含量正常	4.67	2.67–8.32	<0.001

因素进行多因素Logistic逐步回归分析, 显示呕吐(OR = 18.23)、无胎粪(OR = 16.11)、胆汁分泌不足(OR = 11.32)、孕早期感染(OR = 4.12)和羊水过多(OR = 4.67)为先天性十二指肠闭锁的高危因素(表5).

3 讨论

迄今为止, 关于先天性十二指肠闭锁的病因报道并不是很多, 以目前的检测手段认为是由胚胎期肠管腔化不全导致[5]. 胚胎在发育初期, 十二指肠处的上皮细胞增生过度而堵塞肠腔, 形成暂时充实期, 大约到11、12 wk的时候, 闭塞肠管内出现很多空泡, 相互融合, 使肠管再次贯通. 如果胚胎肠管发育在第2或第3个月中发生障碍, 某段没有出现空泡, 停留于实质期, 或出现空泡但未彼此融合, 或融合不全, 就会导致肠管闭锁的形成[6]. 目前, 主要的诊断方法是Farber实验, 并辅助腹部X射线、B超、肛门指检等手段[7]. 对该病的治疗是手术为主, 并辅以术后的护理和营养[8].

目前认为, 先天性十二指肠闭锁患儿的显著特征是出生后发生经常性的呕吐以及没有胎粪的排出[9]. 从胚胎期的发病机理来看, 这2个因素应该属于症状而非引起十二指肠闭锁的因素[10], 本研究将这2个症状划分为因素的范畴旨在用统计学的方法来验证分析这2个常见病症与患病的关联程度. 本研究中, 患病组新生儿的呕吐比例(7∶1)明显高于对照组(1∶39), 而胎便排出的比例(7∶33)低于对照组(37∶3), 且结果具有统计学意义. 多因素Logistic回归分析也显示, 呕吐(OR = 18.23)和无胎便排除(OR = 16.11)的新生儿更易发生先天性十二指肠闭锁. 因此, 这2个因素指标对诊断判断十二指肠闭锁具有积极的意义.

有国内报道指出, 胆汁和大量羊水可能是肠腔扩大、黏膜上皮铺展、肠管贯通的主要动力[11], 因此本研究将母亲孕期胆汁和羊水这2个因素纳入影响因素的范畴. 研究证实, 母亲孕期胆汁不足和羊水过多均会使新生儿发生十二指肠闭锁的风险概率增加, 建议在孕期要经常检查这2项指标的情况, 以便早发现. 采取及时的措施.

母亲孕早期感染是多种畸形发生的高危因素[12,13], 因此也可能是十二指肠畸形的危险因素, 本研究中, 患病组母亲孕早期感染的比例高于对照组, 多因素Logistic逐步回归分析显示, 母亲孕早期感染者新生儿发生十二指肠闭锁的概率增加, 提示孕早期感染为先天性肛门闭锁的独立危险因素(OR = 4.12).

一般认为, 高龄产妇所生的新生儿、男性新生儿缺陷发生先天性十二指肠闭锁的概率较高[14,15]. 本研究单因素分析显示, 男性新生儿和母亲年龄≥35岁与先天性肛门闭锁的发生有关(P<0.05), 但多因素Logistic回归分析显示

新生儿性别和母亲年龄与病患发生并无明显关系, 分析可能与样本的量不够大有关, 因此, 对母亲年龄和新生儿性别这2个因素与先天性十二指肠闭锁发生的关系有待扩大样本量进一步研究.

总之, 本研究分析了21个可能与疾病发生的相关因素的风险和概率. 其中, 新生儿呕吐、新生儿无排便、母亲孕期胆汁不足、母亲孕早期感染、羊水过多5个因素为先天性十二指肠闭锁的高发因素, 具有统计学意义, 为临床上预防、诊断提供理论借鉴.

4 参考文献

1 李宗狂, 芮有臣, 宫莉. 先天性十二指肠膜状闭锁(附32例报告). 中国普通外科杂志 2001; 10: 528-530
2 吴秀明, 吕国荣. 先天性十二指肠闭锁或狭窄22例产前超声检查分析. 中国超声医学杂志 2008; 24: 848-850
3 张丽娟, 王松, 胡宝莉, 袁焕侠. 新生儿先天性十二指肠闭锁术后并发症的观察与护理. 护理实践与研究 2011; 8: 89-90
4 Rousková B, Trachta J, Kavalcová L, Kuklová P, Kyncl M. Duodenal atresia and stenosis. *Cas Lek Cesk* 2008; 147: 521-526 [PMID: 19177734]
5 郑丽丽, 诸纪华, 钟菊红. 新生儿先天性十二指肠闭锁10例的围手术期护理. 护理与康复 2015; 14: 38-40
6 吴典明, 崔旭, 郭斌. 先天性十二指肠闭锁与狭窄26例临床分析. 福建医药杂志 2013; 35: 20-22
7 高晓燕, 高平明, 吴时光, 麦智广. 先天性肛门闭锁的影响因素分析. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 541-544
8 雷雪. 胎儿先天性十二指肠闭锁超声表现1例. 临床超声医学杂志 2010; 12: 331-334
9 武晋萍. 新生儿先天性十二指肠闭锁与狭窄的围术期护理. 实用医技杂志 2014; 21: 570-572
10 徐佰成. 胎儿十二指肠并空肠上段闭锁超声表现1例. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 953
11 江泽熙, 胡家高, 鲁建生. 小肠闭锁的临床与病理形态研究. 中华小儿外科杂志 1987; 8: 324-326
12 van der Zee DC. Laparoscopic repair of duodenal atresia: revisited. *World J Surg* 2011; 35: 1781-1784 [PMID: 21604051 DOI: 10.1007/s00268-011-1147-y]
13 Rosales-Velderrain A, Betancourt A, Alkhoury F. Laparoscopic repair of duodenal atresia in a low birth weight neonate. *Am Surg* 2014; 80: 834-835 [PMID: 25197863]
14 Botvin'ev OK, Eremeeva AV, Kondrikova EV. [Duodenal atresia in the newborn]. *Arkh Patol* 2013; 74: 32-35 [PMID: 23342657]
15 陈中献, 刘文英, 李福玉, 蒋学武. 新生儿先天性十二指肠闭锁的诊治. 华西医学 2005; 20: 320-321

同行评价

本文选题较好, 有一定的临床价值. 设计、研究方法及结果可信, 先天性十二指肠闭锁是小儿外科临床少见的消化道重复畸形, 早期诊断对治疗和预后的帮助巨大.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4216

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4216-4222
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

腹水–血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值

余 韬, 舒 徐, 陈幼祥, 李国华, 朱 勇, 周小江, 吕农华

背景资料
腹水是一种常见的临床体征, 引起腹水的病因有多种, 结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往在临床上较困难. 肿瘤标志物测定虽然作为一种常规的检测手段, 但单纯的比较肿瘤标志物含量对结核性、恶性腹水的诊断价值并不高. 本次研究就腹水梯度及比值进行数据分析与单纯测定腹水、血清中肿瘤标志物含量相比较, 并对其诊断价值进行评估.

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

余韬, 在读硕士, 主要从事早期胃癌研究.

作者贡献分布: 本文由余韬完成; 舒徐设计; 陈幼祥、李国华、朱勇及周小江内镜操作; 吕农华修改.

通讯作者: 舒徐, 副教授, 主任医师, 330000, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科.
jxmushx@126.com
电话: 0791-88692506

收稿日期: 2016-07-28
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-28

Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites

Tao Yu, Xu Shu, You-Xiang Chen, Guo-Hua Li, Yong Zhu, Xiao-Jiang Zhou, Nong-Hua Lv

Tao Yu, Xu Shu, You-Xiang Chen, Guo-Hua Li, Yong Zhu, Xiao-Jiang Zhou, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Shu, Associate Professor, Cheif Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, East Lake District, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. jxmushx@126.com

Received: 2016-07-28
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To assess the value of measurement of the gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in the differential diagnosis of tuberculous ascites and malignancy-related ascites.

METHODS

Sixty patients with ascites were divided into two groups, namely, 31 cases of malignant ascites and 31 cases of tuberculous ascites. Tumor markers in serum and ascites were simultaneously detected to calculate and compare the gradient and ratio of serum-ascites tumor markers between the two groups.

RESULTS

The positive rates of CEA and CA199 in the malignant group were significantly higher than those of the tuberculosis group ($P < 0.01$). The positive rates of CA125 and α-fetoprotein (AFP) showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Ratio analysis of tumor markers in ascites and serum revealed that CA125, CA199, and CEA ratios were statistically significant between the two groups, with CA125 ratio having the most significant difference ($P < 0.01$). Ascites-serum gradient analysis showed that CA125, CEA, and CA199 gradients were significantly different between the two groups ($P < 0.01$). The ratio and gradient of AFP were not significantly different

同行评议者
高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 王阁, 教授, 第三军医大学第三附属医院

between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

At the cutoff values of CA125 ratio > 2.16, CA125 gradient > 264.05 ng/mL, CEA ratio > 4.8, CEA gradient > 23.05 ng/mL, CA199 ratio > 0.96, and CEA gradient > -0.20 ng/mL, the diagnostic value of combining the gradients and ratios of the three tumor markers are more helpful to distinguish tuberculous ascites and non-liver cancer ascites than any of the three markers alone.

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

Key Words: Tuberculous ascites; Malignant ascites; Tumor markers; CEA; CA125; α-fetoprotein; CA199; Gradient; Ratio

Yu T, Shu X, Chen YX, Li GH, Zhu Y, Zhou XJ, Lv NH. Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4216-4222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4216.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4216

摘要

目的

探究腹水血清中肿瘤标志物的梯度、比值对结核性及恶性腹水的鉴别意义.

方法

将诊断明确的63例腹水患者, 分成两组, 其中恶性组31例, 结核组32例, 同步检测血清腹水中肿瘤标志物含量. 计算腹水与血清中同项肿瘤标志物梯度、比值, 并与单纯测定标志物含量进行比较分析.

结果

血清腹水中CEA、CA199的恶性组阳性率显著高于结核组($P<0.01$), CA125、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$). 肿瘤标志物腹水与血清比值分析: CA125、CA199、CEA差异均有统计学意义, 其中CA125差异具有显著统计学意义($P<0.01$), 腹水-血清梯度分析: CA125、CEA、CA199差异均具有显著统计学意义($P<0.01$); 腹水与血清中AFP比值、梯度差异均无统计学意义($P>0.05$).

结论

若以CA125比值>2.16, 梯度>264.05 ng/mL; CEA比值>4.8, 梯度>23.05 ng/mL; CA199比值(>0.96), 梯度>-0.20 ng/mL为阳性界值时, 上述3项肿瘤标志物的梯度和比值在非肝癌性腹水中的诊断价值高于单纯分析其标志物含量. 对于结核性腹水和恶性腹水鉴别有重要的意义, 也为诊断提供新思路.

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

关键词: **结核性腹水**; **恶性腹水**; **肿瘤标志物**; CEA; CA125; **甲胎蛋白**; CA199; **梯度**; **比值**

核心提要: 对于非肝癌性腹水CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 因此应用肿瘤标志物比值、梯度分析对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法.

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华. 腹水-血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4216-4222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4216.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4216

0 引言

腹水是一种常见的临床体征, 引起腹水的病因有多种主要包括肝硬化、原发恶性肿瘤、腹膜转移癌、腹膜炎性反应及结缔组织病等. 腹水又分为漏出液和渗出液, 而在以渗出液为主的结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往较困难. 临床工作中往往要借助腹膜活检确诊结核性腹水, 但传统的腹膜活检往往阳性率不高, 主要与结核、肿瘤对腹膜的广泛黏连相关[1], 经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)作为新兴的消化内镜微创手术新方法, 也可用于腹膜活检, 即应用软式内镜穿越胃壁或阴道壁进入腹腔, 完成腹腔内疾病的诊断及治疗[2,3]. 目前NOTES已成功地应用于多种腹腔疾病诊断与治疗, 显示出效果好、微创及并发症少等优点, 与传统腹膜活检相比, 在内镜直视下发现结节, 并取活检, 诊断可靠性更强. 但仅在少部分医院能够开展, 同时术中也有可能因多种因素而终止, 并且还存在一些患者不愿意接受或不能耐受手术等因素. 本文就传统肿瘤标志物的多角度分析, 包括腹水、血清梯度、比值, 以寻求简单可行

研发前沿

结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往较困难, 肿瘤标志物测定虽然作为一种常规的检测手段, 但单纯的比较肿瘤标志物含量对结核性、恶性腹水的诊断价值并不高. 探索一种快速、方便的诊断方法, 是目前亟待解决的.

相关报道
Trapé等学者首次提出腹水、血清肿瘤标志物的比值用于良恶性腹水的鉴别，诊断价值要显著高于单纯肿瘤标志物测定. 国外有文献报道，结核性腹膜炎是良性腹水中CA125升高的一个重要因素，部分国内学者认为CA125在结核性、恶性腹水中诊断价值不高;

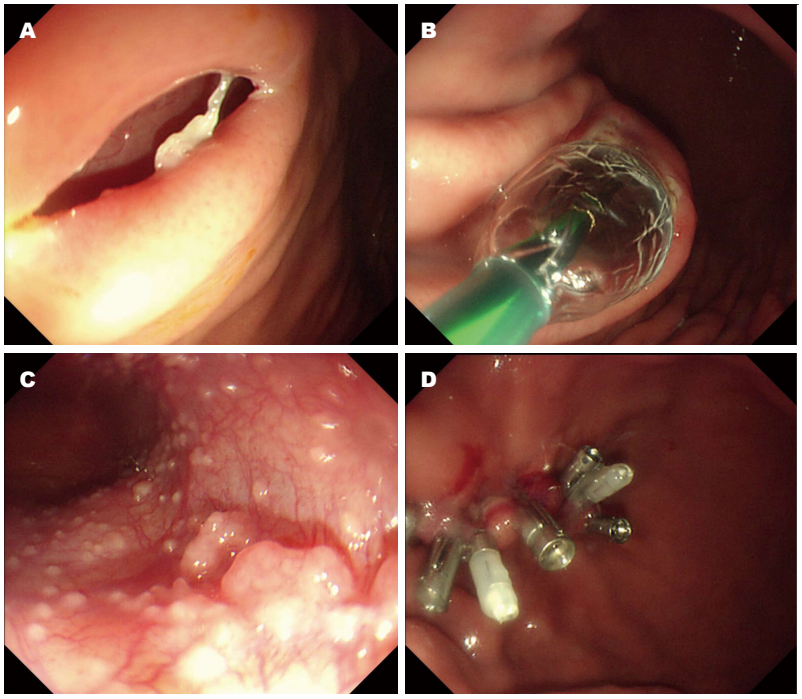


图 1　经胃壁NOTES活检过程. A: 切开胃壁; B: 球囊扩张切口后内镜进入腹腔; C: 腹腔活检, 直视下可见粟粒状结核结节; D: 退出内镜, 钛夹缝合胃壁切口. NOTES: 经自然腔道内镜手术.

的方法来鉴别两种腹水. 在已发表的文献中, 大多数作者对于结核性腹膜炎的纳入标准制定为满足某几项指标即归为结核性腹水, 金标准可靠性较低. 本次研究采用NOTES术, 在内镜直视下发现结节(图1C), 并取活检, 术后病理确诊为嗜酸性肉芽组织, 对结核确诊可靠性强. 采用腹水细胞学检测, 发现肿瘤细胞或手术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊为恶性腹水, 对恶性腹水诊断可靠性也更高. 或通过手术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊, 对恶性腹水诊断可靠性也更高. 已发表的文献中对于结核和恶性腹水, 大多是对血清腹水肿瘤标志物分别进行比较发现部分标志物有一定差异, 但并未明确对两组腹水的诊断价值. 部分学者提出标志物在腹水与血清的比值存在一定诊断价值, 本文也进一步证实, 同时本研究发现肿瘤标志物梯度也有一定诊断价值, 但未找到相关研究文献, 本次研究就腹水梯度及比值均进行数据分析与单纯测定腹水、血清中肿瘤标志物含量相比较, 并计算梯度、比值单项指标的最适界值, 以及对其诊断价值进行评估.

1 材料和方法

1.1 材料 本文选取2011-11/2015-11在南昌大学第一附属医院消化内科收治的腹水患者. 纳入标准: (1)对于恶性腹水患者中均经细胞学检查找到癌细胞或腹膜活检或术后病理证实; (2)对于结核性腹水患者均行NOTES术腹膜活检证实, 病理确诊为嗜酸性肉芽组织; (3)患者于入院次日采晨间空腹血、同日行腹穿, 抽取腹水送检. 排除标准: (1)曾接受过放化疗的恶性腹水患者; (2)采血时间与腹水采集时间间隔超过1 d; (3)无病理学或细胞学依据证实的结核性、恶性腹水患者.

1.2 方法

1.2.1 NOTES腹膜活检术: 术前所有行NOTES术的患者均禁食以及预防性使用抗生素等治疗. NOTES内镜治疗已经医院伦理委员会批准, 所有患者术前均已签署知情同意书. 器械Olympus CV-260内镜, 术前用环氧烷消毒. 导丝(直径0.889 mm)、扩张探条(Fr21、Fr27、Fr33)、CRE扩张气囊, 钛夹为一次性使用. NOTES治疗患者取仰卧位, 静脉内注射咪达唑仑深度镇静. 用碘氟消毒口腔、咽喉部, 插入胃镜, 在胃体中部前壁用碘伏喷射后, 钩刀切开胃壁时见切口出血(图1A), 钛夹夹闭切口; 在另一处胃体前壁钩刀切开胃壁全层, 球囊扩张切口后内镜进入腹腔(图1B), 活检后无活动性出血(图1C), 退出内镜, 钛夹缝合胃壁切口(图1D). 置入胃管于胃内.

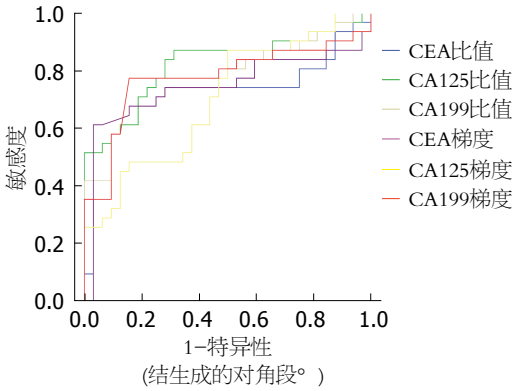


图 2　对肿瘤标志物中比值、梯度中有统计学差异的项目构建ROC曲线.

1.2.2 肿瘤标志物的检验: 血清肿瘤标志物均为入院后次日清晨抽血的检查结果. 使用放射免疫法测定血清及腹水肿瘤标志物水平. 南昌大学第一附属医院检验科CEA及CA125、CA199、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的检测值正常范围分别为CEA: 0-6.5 ng/mL、CA125: 0-35 ng/mL、CA199: 0-27 U/mL、AFP: 0-7 ng/mL, 其中CEA的可检测的上限值为1000 U/mL, 可检测的下限值为0.2 U/mL、CA125的可检测的上限值的5000 U/mL、CA199的可检测的上限值为1000 U/mL, 可检测的下限值为0.6 U/mL, AFP的可检测的下限值为0.61 U/mL(其中>1000、>5000的数值分别以1000、5000计算, <0.60、<0.61、<0.20的数值以0.60、0.61、0.20计算).

统计学处理 所有数据使用SPSS19.0软件进行统计学分析, 数据中计量资料两样本比较, 先行方差齐性(*F*检验)检验, 方差齐性采用*t*检验, 若方差不齐则行*t'*检验, 对于计数资料比较, 行χ^2检验(*P*<0.05为差异有统计学意义, *P*<0.01则认为差异有显著统计学意义). 对比值、梯度中有统计学差异的项目构建ROC曲线(图2), 以灵敏度特异度之和最大为所对应最佳界值, 分别计算相关检测敏感度、特异度、准确度、约登指数、AUC曲线.

2 结果

2.1 对象总体情况 选择2011-11/2015-11在南昌大学第一附属医院收治的63例腹水患者, 男31例, 女32例, 年龄为18-82岁, 平均年龄为51.3岁±17.7岁. 其中恶性腹水患者31例, 男16例, 女15例, 平均年龄为60.3岁±12.3岁, 在恶性腹水患者中, 胃癌6例、胰腺癌2例、胆管癌5例、卵巢癌5例, 其他腺癌13例, 均经细胞学检查或腹膜活检及术后病理证实, 所有恶性组患者之前均未接受过放化疗等治疗; 结核性腹水患者32例, 男15例, 女17例, 平均年龄为43.6岁±18.5岁, 均行NOTES术腹膜活检证实. 两腹水组内性别及发病年龄差异均无统计学意义, 组间性别比较差异无统计学意义, 年龄比较差异有显著统计学意义, 恶性腹水组患者年龄大于结核性腹水组.

2.2 血清腹水各肿瘤标志物阳性率比较 当血清CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为0%、19.4%, 恶性腹水组明显高于结核性腹水组(*P*<0.01), 腹水CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为3.1%、64.5%, 恶性组明显同样高于结核性腹水组(*P*<0.01). 当血清CA199>27 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为12.5%、51.6%, 恶性组明显高于结核性腹水组(*P*<0.01), 腹水CA199>27 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为12.5%、54.8%, 恶性组也明显高于结核性腹水组(*P*<0.01). 而两组腹水、血清中CA125、AFP阳性率差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.3 各肿瘤标志物腹水血清比值、梯度水平分析 腹水与血清比值分析: CA125、CA199、CEA差异均有统计学意义, 其中CA125差异显著(*P*<0.01), 腹水-血清梯度分析: CA125、CEA、CA199均差异显著(*P*<0.01); AFP比值、梯度差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.4 两组间差异有统计学意义的肿瘤标志物及比值、梯度的诊断价值评估 表3显示: CEA比值若以4.8为临界值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794, 梯度上以23.05 ng/mL为界值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794. CEA的比值、梯度诊断价值均明显高于血清CEA, 但与腹水CEA相比差别不大; 当CA125比值>2.16时准确度最佳, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.687、0.778; CA125梯度>264.05 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.500、0.683, 诊断价值显著高于单独分析腹水、血清CA125. CA199比值>0.96时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.875、0.825; CA199梯度>-0.20 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.844、0.810, 与

创新盘点

大多数研究对于结核性腹膜炎的确诊可靠性较低. 本次研究采用NOTES术, 病理确诊为嗜酸性肉芽组织, 结核确诊可靠性强. 采用腹水细胞学检测, 发现肿瘤细胞或术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊, 对恶性腹水诊断可靠性也更高.

应用要点

在非肝癌性腹水中CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法, 也为鉴别诊断提供新思路.

表 1 血清及腹水中各肿瘤标志物阳性率的比较 [*n*(%), U/mL]

分组	*n*	血清				腹水			
		CEA>6.5	CA125>35	CA199>27	AFP>7	CEA>6.5	CA125>35	CA199>27	AFP>7
结核组	32	0(0/32)	100(32/32)	12.5(4/32)	0(0/32)	3.1(1/32)	1(32/32)	12.5(4/32)	3.1(1/32)
恶性组	31	19.4(6/31)	90.3(28/31)	51.6(16/31)	3.2(1/31)	64.5(20/31)	96.8(30/31)	54.8(17/31)	0(0/31)

AFP: 甲胎蛋白.

表 2 各肿瘤标志物腹水血清比值、梯度水平分析 (mean ± SD)

分组	结核组	恶性组	*t*值	*P*值
CEA比值	17.43 ± 94.71	132.26 ± 249.38	−2.4	0.021
CA125比值	1.93 ± 0.90	9.21 ± 14.37	−2.8	0.008
CA199比值	0.77 ± 0.46	7.92 ± 17.75	−2.2	0.033
AFP比值	0.84 ± 0.26	0.86 ± 0.36	−0.28	0.780
CEA梯度	35.35 ± 202.65	282.80 ± 366.50	−3.3	0.002
CA125梯度	474.93 ± 494.97	1098.00 ± 1084.20	−2.9	0.006
CA199梯度	−3.53 ± 20.24	224.37 ± 409.40	−3.1	0.004
AFP梯度	−0.33 ± 0.59	−0.49 ± 0.82	0.89	0.375

AFP: 甲胎蛋白; 梯度: 腹水肿瘤标志物–血清肿瘤标志物; 比值: 腹水肿瘤标志物/血清肿瘤标志物.

单纯分析血清、腹水CA199相比准确度、灵敏度均提高(表3).

3 讨论

3.1 癌胚抗原CEA在结核性、恶性腹水中的诊断价值 CEA是一种临床中较为常用的肿瘤标志物, 最初发现于结肠癌和胎儿肠组织中, 故名癌胚抗原. CEA升高常见于大肠癌、胰腺癌、胃癌等. 癌胚抗原是一个广谱性肿瘤标志物, 他能向人们反映出多种肿瘤的存在. 大量研究表明, CEA的升高有助于良恶性腹水的鉴别, 具有很高的特异性[4,5], 但缺点在于灵敏度不高, 因此阳性率不高. 本次研究发现当血清CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 恶性组血清中CEA阳性率显著高于结核组, 同样恶性组腹水中CEA也显著高于结核组, 按血清CEA参考值: 6.5 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.194、1.000、0.603; 腹水CEA参考值: 6.5 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.645、0.969、0.809, 均有一定诊断意义. 而CEA一种大分子的糖蛋白, 临床中发现当腹水CEA含量较高时, 血清CEA不一定对应升高, 考虑与其不易进入血液循环有关. 因此相比血清研究腹水CEA更有意义, 但由于CEA灵敏度较低, 因此单纯研究腹水、血清CEA诊断价值有限, 有研究[6]发现CEA比值诊断价值可能更高, 本次研究发现比值上恶性组高于结核组, 按ROC曲线求得最佳临界值4.8, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794, 国内有研究[6]发现CEA比值>2.0, 灵敏度0.67、特异度0.94, 本次研究若以以2为临界值那么计算灵敏度0.613、特异度0.94、准确度0.78; 梯度上最佳临界值23.05 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794. CEA的比值、梯度诊断价值明显高于血清CEA, 但与腹水CEA相比差别不大, 可能与CEA本身特异度高有关.

3.2 CA125在结核性、恶性腹水中的诊断价值 CA125最早在1983年由Kabawat等[7]学者从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体OC125结合的一种糖蛋白, 来源于胚胎发育期体腔上皮, 在正常卵巢组织中不存在, 最常见于上皮性卵巢肿瘤(浆液性肿瘤)患者的血清中. 研究发现子宫内膜、腹膜等多种组织中能产生CA125并可能引起血清、腹水CA125升高, 输卵管腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胰腺癌、肠癌、乳腺癌和肺癌、结核性腹膜炎患者CA125的水平也会升高. 因此CA125对于卵巢癌的诊断敏感性较高, 但特异性较差. 国

表 3 相关指标对恶性腹水诊断价值的评估

相关指标(参考值/最适临界值)	灵敏度	特异度	准确度	约登指数	AUC曲线面积
血清CEA(>6.5 ng/mL)	0.194(6/31)	1.000(32/32)	0.603	0.194	
血清CA199(>27 ng/mL)	0.516(16/31)	0.875(28/32)	0.698	0.391	
腹水CEA(>6.5 ng/mL)	0.645(20/31)	0.969(31/32)	0.809	0.614	
腹水CA199(>27 ng/mL)	0.548(17/31)	0.875(28/32)	0.714	0.423	
CEA比值(>4.8)	0.613(19/31)	0.969(31/32)	0.794	0.582	0.735
CA125比值(>2.16)	0.871(27/31)	0.687(22/32)	0.778	0.558	0.824
CA199比值(>0.96)	0.774(24/31)	0.875(28/32)	0.825	0.649	0.794
CEA梯度(>23.05 ng/mL)	0.613(19/31)	0.969(31/32)	0.794	0.582	0.745
CA125梯度(>264.05 ng/mL)	0.871(27/31)	0.500(16/32)	0.683	0.371	0.701
CA199梯度(>-0.20 ng/mL)	0.774(24/31)	0.844(27/32)	0.810	0.618	0.776

名词解释

经自然腔道内镜手术(NOTES): 指使用软式内镜经口腔、食管、胃、直肠等自然腔道进入腹腔、胸腔等各种体腔, 进行各种内镜下操作, 包括腹腔探查、腹膜活检、肝脏活检、胃肠及肠肠吻合、阑尾切除等.

外有文献报道[8], 结核性腹膜炎是良性腹水中CA125升高的一个重要因素, 本次研究发现当血清CA125>27 U/mL为阳性界值时, 血清、腹水中结核组与恶性组阳性率无差别(P>0.05), 诊断价值不高, 与国内有些学者研究结论一致[9]. 因此在发现CA125水平升高的同时应结合患者的年龄、临床表现、影像学诊断[10], 动态监测腹水CA125水平也有助于腹水性质的鉴别[5]. 本次研究发现比值和梯度在结核组和恶性组鉴别中有较大的诊断意义. 当CA125比值>2.16时准确度最佳, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.687、0.778; CA125梯度>264.05 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.500、0.683, 诊断价值显著高于单独分析腹水、血清中CA125.

3.3 CA199在结核性、恶性腹水中的诊断价值 CA199是一种消化系腺癌相关抗原, 主要由胃肠道腺癌细胞产生, 经胸导管引流入血, 从而引起血中CA199水平的升高. 因此有文献报道CA199对消化系统良恶性病变的鉴别以及手术疗效评估等有较大意义[11]. 胃癌伴转移、胆管癌和胰腺癌CA199增高较为明显[12], 本次研究发现恶性腹水组在腹水及血清CA199均显著高于结核组(P<0.01), 腹水CA199以27 ng/mL为参考值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.540、0.875、0.714; 血清CA199以27 ng/mL为参考值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.516、0.870、0.698; 国内有学者发现在自发性腹膜炎、结核性腹膜炎患者血清及腹水CA199水平也会升高, CA199往往特异度很高但灵敏度较低[13]. 对于CA199腹水与血清比值分析, Trapé等[14]认为若以CA199腹水血清比值阳性界值定为1.2时, 对于良恶性腹水鉴别灵敏度0.6、特异度1.0. 本次研究就腹水血清梯度及比值进行研究发现, CA199比值>0.96, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.870、0.825; CA199梯度>-0.20 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.844、0.810, 与单纯分析血清、腹水CA199相比准确度、灵敏度均提高.

3.4 AFP在结核性、恶性腹水中的诊断价值 AFP是在胎儿早期由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白, 正常人血清中AFP合成受到抑制含量甚微, 而当肝细胞发生恶变时, AFP合成被重新激活, 患者血清中含量因此显著升高. AFP作为诊断肝细胞癌特异性的标志物对肝癌的普查、诊断及预后判断有非常重要的价值, 其诊断价值甚至高于常规的腹部B超、CT等方法[15]. AFP作为目前原发性肝癌诊断和流行病学调查的主要依据之一, 对于肝癌的诊断特异性、敏感性均较高, 而其他消化系肿瘤阳性率很低, 但值得注意的是急性肝炎、孕妇、部分生殖细胞肿瘤患者AFP含量也会升高; 此次研究中发现在非肝癌的恶性腹水组中AFP多角度分析对于结核性腹水组与非肝癌恶性腹水组的诊断价值不高(P>0.05), AUC曲线面积均<0.5, 与黄家淼等[16]研究一致.

总之, 传统的单纯定量检测肿瘤标志物对结核性、恶性腹水诊断价值有一定局限性, 通过对血清腹水比值、梯度分析可提高其检测准确度, 有助于提高结核性、恶性腹水的诊断与鉴别诊断水平. 对于非肝癌性腹水CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 因此应用肿瘤标志物比值、梯度分析对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法, 也为鉴别诊断

同行评价
本文立足于临床检验, 分析腹水血清中肿瘤标志物比值的诊断价值, 分组合理, 实验结果具有一定可信度, 对临床有一定的指导意义.

提供新思路.

4 参考文献

1 Kang SJ, Kim JW, Baek JH, Kim SH, Kim BG, Lee KL, Jeong JB, Jung YJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2837-2843 [PMID: 22719194 DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2837]
2 Volckmann ET, Hungness ES, Soper NJ, Swanstrom LL. Surgeon perceptions of Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES). *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1401-1410 [PMID: 19488822 DOI: 10.1007/s11605-009-0921-8]
3 Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Prasad M, Kalyanakumari V, Parthasarathi R, Senthilnathan P. NOTES: Transvaginal endoscopic cholecystectomy in humans-preliminary report of a case series. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 843-847 [PMID: 19277024 DOI: 10.1038/ajg.2009.1]
4 Passebosc-Faure K, Li G, Lambert C, Cottier M, Gentil-Perret A, Fournel P, Pérol M, Genin C. Evaluation of a panel of molecular markers for the diagnosis of malignant serous effusions. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6862-6867 [PMID: 16203775 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0043.]
5 李曦. 肿瘤标志物在腹水的鉴别中的意义. 中国实用医药 2010; 5: 28-29
6 刘军, 鄢斌, 付千钧. 血清-腹水白蛋白梯度、腹水/血清CEA、腹水/血清LDH对腹水性质的鉴别价值. 现代检验医学杂志 2004; 19: 25
7 Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-285 [PMID: 6196309]
8 Choi CH, Kim CJ, Lee YY, Kim JS, Song T, Park HS, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. Peritoneal tuberculosis: a retrospective review of 20 cases and comparison with primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 798-803 [PMID: 20973271]
9 陈伟忠, 谢渭芬, 林勇, 周玉坤. CA125在恶性及结核性腹水中的鉴别诊断意义. 世界华人消化杂志 2002; 10: 243-244
10 Seo BS, Hwang IK, Ra JE, Kim YS. A patient with tuberculous peritonitis with very high serum CA 125. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: pii bcr2012006382 [PMID: 23001094 DOI: 10.1136/bcr-2012-006382.]
11 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2: 88-100 [PMID: 22693400 DOI: 10.1007/s13193-011-0042-1]
12 许亚辉. 血清肿瘤标志物联合检测对消化系统良恶性疾病的诊断价值. 中国误诊学杂志 2003; 3: 518-519
13 胡凯风, 许建明, 夏先明, 杨冰冰, 周菊, 李素文. 腹水CEA和CA199对腹水细胞学未确定恶性腹水的诊断价值. 国际消化病杂志 2012; 32: 372-375
14 Trapé J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol* 2004; 25: 276-281 [PMID: 15627892 DOI: 10.1159/000081392]
15 Sun Z, Fu X, Zhang L, Yang X, Liu F, Hu G. A protein chip system for parallel analysis of multi-tumor markers and its application in cancer detection. *Anticancer Res* 2004; 24: 1159-1165 [PMID: 15154641]
16 黄家淼, 杨剑, 周仁荣, 胡健. 腹水/血清肿瘤标志物对良恶性腹水的鉴别价值. 世界华人消化杂志 2006; 15: 1533-1536

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4223

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4223-4226
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响

徐灵通, 霍鑫龙

徐灵通, 温岭市第四人民医院普内科 浙江省温岭市 317511

霍鑫龙, 温岭市第一人民医院神经内科 浙江省温岭市 317500

徐灵通, 医师, 主要从事普内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由徐灵通完成; 研究过程由徐灵通与霍鑫龙完成; 试剂提供与数据分析由徐灵通与霍鑫龙完成; 本论文写作由徐灵通完成.

通讯作者: 徐灵通, 医师, 317511, 浙江省温岭市松门镇葆春西路158号, 温岭市第四人民医院普内科.
xulingtongd@126.com
电话: 0576-6662056

收稿日期: 2016-08-11
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-28

Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life

Ling-Tong Xu, Xin-Long Huo

Ling-Tong Xu, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Xin-Long Huo, Department of Neurology, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ling-Tong Xu, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, 158 Baochun West Road, Songmen Town, Wenling 317511, Zhejiang Province, China. xulingtongd@126.com

Received: 2016-08-11
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To observe the efficacy of octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride in the treatment of patients with gastrointestinal bleeding and its impact on quality of life (QOL).

METHODS

One hundred patients with gastrointestinal bleeding treated from January 2015 to July 2016 at our hospital were divided into either a control group (n = 50) or an observation group (n = 50). The control group was treated with octreotide acetate injection alone, and the observation group was treated with octreotide acetate injection combined with propranolol hydrochloride. QOL was assessed using the QOL scale. Clinical efficacy and QOL were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, central venous pressure was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05); time to hemostasis, heart rate, blood transfusion, portal vein blood flow, splenic vein blood flow, serum alanine transaminase and aspartate transaminase levels were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05); physical function, role function, cognitive function, emotional function, social

背景资料
上消化道出血是肝硬化患者中常见的并发症, 他是指肝硬化门静脉高压等引起的食管胃底静脉曲张破裂等引起的出血. 因此, 如何更好地选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

同行评议者
毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科; 陶然, 主管护师, 护士长, 上海市第一人民医院南部护理部

研发前沿
消化道出血的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肝硬化引起的消化道出血患者的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

function, and the overall QOL score were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for patients with gastrointestinal bleeding has better clinical efficacy and can improve QOL compared with octreotide acetate alone.

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

Key Words: Octreotide acetate; Propranolol hydrochloride; Gastrointestinal bleeding; Therapeutic effect; Quality of life

Xu LT, Huo XL. Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4223-4226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4223

摘要

目的
观察醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中的治疗效果及对生活质量(quality of life, QOL)的影响.

方法
选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 对照组采用醋酸奥曲肽注射液治疗, 观察组联合盐酸普萘洛尔治疗, 采用QOL量表对2组QOL进行评定, 比较2组临床疗效及对QOL的影响.

结果
观察组治疗后中心静脉压, 显著高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后止血时间、心率及输血量, 门静脉血流量、脾静脉血流量、血清谷丙转氨酶与谷草转氨酶水平比, 显著低于对照组(P<0.05); 观察组治疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能、整体功能评分高于对照组(P<0.05).

结论
消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能改善患者QOL, 值得推广应用.

相关报道
消化道出血患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔进行治疗, 更好的提高临床治疗效果.

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

关键词: 醋酸奥曲肽; 盐酸普萘洛尔; 消化道出血; 治疗效果; 生活质量

核心提要: 临床中对于消化道出血患者采用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔治疗可以提高其临床治疗有效率. 同时, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔的联合使用能改善患者生活质量, 临床应用价值高.

徐灵通, 霍鑫龙. 联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4223-4226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4223

0 引言

上消化道出血是肝硬化患者中常见的并发症, 它是指肝硬化门静脉高压等引起的食管胃底静脉曲张破裂等引起的出血[1]. 该疾病与其他疾病相比具有发病急、病情重、死亡率高等特点, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 严重者将威胁患者生命[2,3]. 常规方法主要以内镜治疗、外科分流手术、介入治疗等, 这些方法虽然能帮助患者快速止血, 但是止血过程中对患者创伤较大, 影响治疗后生活质量(quality of life, QOL), 难以达到预期的治疗效果[4,5]. 近年来, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在部分消化道出血患者中得到应用, 且效果理想. 为了探讨醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中的治疗效果及对QOL的影响. 选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组50例, 男31例, 女19例, 年龄为35-69岁, 平均年龄为60.1岁±4.3岁. 肝功能Child-Pugh分级: 20例A级, 21例B级, 9例C级. 观察组50例, 男30例, 女20例, 年龄为34-70岁, 平均年龄为59.1岁±4.1岁. 肝功能Child-Pugh分级: 18例A级, 20例B级, 12例C级. 入选患者均符合肝硬化门静脉高压致静脉

表 1　2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	止血时间(h)	心率(次/min)	中心静脉压(cmH_2O)	输血量(mL)
观察组	18.2 ± 2.1	78.4 ± 6.3	5.7 ± 1.8	243.2 ± 43.2
对照组	28.4 ± 3.5	98.7 ± 7.8	4.2 ± 2.9	538.6 ± 90.5
t值	19.283	20.443	18.275	23.521
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、后血流动力学及血清ALT与AST水平比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	门静脉血流量(mL)	脾静脉血流量(mL)	血清ALT(U/L)	血清AST(U/L)
观察组				
治疗前	780.3 ± 112.5	390.5 ± 35.3	124.8 ± 12.5	98.4 ± 10.6
治疗后	534.5 ± 102.5[ab]	278.5 ± 25.3[ab]	35.2 ± 10.2[ab]	37.4 ± 11.5[ab]
对照组				
治疗前	782.4 ± 113.1	392.5 ± 34.9	125.0 ± 13.2	97.9 ± 10.3
治疗后	640.3 ± 104.3[b]	332.6 ± 36.7[b]	57.4 ± 13.7[b]	67.8 ± 11.2[b]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [b]P<0.05 *vs* 治疗前. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

创新盘点
本文对消化道出血患者的治疗方法进行分析, 并且认为醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在整体治疗中具有显著的效果.

曲张破裂临床诊断标准, 且患者均经过胃镜检查、实验室检查等得到确诊[2]. 本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义. 醋酸奥曲肽注射液(吉林一心制药股份有限公司, 国药准字H20041558); 盐酸普萘洛尔(江苏亚邦爱普森药业有限公司, 国药准字: H32020122, 规格: 10 mg×100片).

1.2 方法 2组均采用常规方法治疗, 密切观察患者生命体征、建立有效的静脉通道、补充血容量, 给予患者禁食、胃肠减压、保持呼吸道通畅等. 对于血红蛋白<80 g/L者, 立即给予输血[6]. 对照组采用醋酸奥曲肽注射液治疗方法: 将100 μL醋酸奥曲肽注射液混合到250 mL生理盐水中, 以25-50 μg/h的速度静脉滴注, 每天2次/d, 连续治疗1 wk(1个疗程). 观察组联合盐酸普萘洛尔治疗方法: 每次口服10 mg盐酸普萘洛尔, 每天2穿刺, 连续服用1 wk(1个疗程)[7,8].

1.3 观察指标 (1)观察2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量; (2)观察2组治疗前、后门静脉血流量、脾静脉血流量、血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)与谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平; (3)观察2组治疗后QOL情况, 包括: 躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能, 总分100分, 得分越高, 生存质量越好[2,9].

统计学处理 统计分析采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量比较 观察组治疗后止血时间、心率及输血量, 显著少于对照组(P<0.05); 观察组治疗后中心静脉压, 显著高于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 2组治疗前、后血流动力学及血清ALT与AST水平比较 观察组治疗后门静脉血流量、脾静脉血流量、血清ALT与AST水平, 显著低于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 治疗1 mo 2组生存质量评分比较 观察组治疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能、整体功能评分高于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

上消化道出血是临床上常见的疾病, 其发病部位主要位于屈氏韧带及上消化道, 发病数小时内失血量可以超过1000 mL, 且患者如果得不到及时有效的治疗, 将会引起周围组织缺氧、缺血, 引起不可逆性休克, 严重者将威胁患者生命[10]. 肝硬化上消化道出血是肝硬化晚期常见的并发症, 多数患者由于门静脉高压引起, 临床上主要表现为呕血、黑粪等, 威胁患者生

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化道出血患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 且临床中应用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

上消化道出血: 上消化道出血发病部位主要位于屈氏韧带及上消化道, 发病数小时内失血量可以超过1000 mL, 且患者如果得不到及时有效的治疗, 将会引起周围组织缺氧、缺血, 引起不可逆性休克, 严重者将威胁患者生命.

表 3　2组患者治疗后生存质量评分比较(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组	82.13 ± 4.74	85.62 ± 5.58	81.89 ± 5.92	84.75 ± 7.88	84.68 ± 7.30	82.26 ± 6.79
对照组	61.25 ± 5.10	63.47 ± 5.16	62.03 ± 5.16	64.10 ± 6.21	62.22 ± 6.32	60.85 ± 5.94
t值	19.28	20.44	21.51	18.25	22.01	18.41
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

命[11]. 近年来, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中得到应用, 且效果理想. 醋酸奥曲肽是临床上常用的治疗药物, 该药物属于人工合成的八肽环状化合物, 患者用药后药物能抑制肠胃蠕动, 减少内脏的血流量, 从而能有效的降低脾静脉压力, 达到止血的目的[12]. 同时, 醋酸奥曲肽的使用能提高肠道对水与钠离子的吸收, 能降低心肌收缩力, 从而可以减少心肌输血量. 盐酸普萘洛尔属于是一种β肾上线苏受体拮抗药, 患者用药后药物能提高拮抗心肌β受体, 减缓心率, 抑制心脏收缩力和房室的传导作用, 能阻断心脏β1受体而使得循环血流量降低, 从而降低门静脉压[13]. 同时, 盐酸普萘洛尔的使用能阻断内脏血管β2受体, 提高内脏血管α受体活性, 降低肝窦内压功效. 临床上, 消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能发挥不同治疗药物优势, 帮助患者快速止血, 改善患者QOL[14].

总之, 消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能改善患者QOL, 值得推广应用.

同行评价

本文选题实用, 有创新性, 研究设计较完整合理.

4　参考文献

1 龚建安. 奥曲肽联合普奈洛尔治疗肝硬化上消化道出血的临床观察. 中国医学工程 2014; 22: 115
2 黄普. 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔治疗肝硬化门静脉高压致上消化道出血临床观察. 中国实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 387-388
3 曹万弘, 游箭, 汝斌龙, 车亚伟, 颜军, 何学红. 单纯明胶海绵在难治性上消化道出血栓塞治疗中的临床应用. 西部医学 2014; 26: 1182-1184
4 程大文, 高玲, 沈广澍, 潘世友, 仇阳. 数字减影血管造影及介入治疗在急性动脉出血中的应用价值. 实用医院临床杂志 2014; 11: 79-81
5 Kalantzi KI, Dimitriou AA, Goudevenos JA, Tselepis AD. The platelet hyporesponsiveness to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with 75 mg/day clopidogrel may be overcome within 1 month of treatment. *Platelets* 2012; 23: 121-131 [PMID: 21806493 DOI: 10.3109/09537104.2011.597527]
6 黄军祯, 罗耀昌, 黄德佳, 何海源. 介入诊疗急性动脉性消化道大出血. 中国介入影像与治疗学 2014; 11: 553-556
7 周纲, 邵丽芳. 奥曲肽治疗血吸虫肝硬化上消化道出血的临床评价. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 585-587
8 Kim DH, Lee D, Kim JW, Huh J, Park SH, Ha HK, Suh C, Yoon SM, Kim KJ, Choi KD, Ye BD, Byeon JS, Song HJ, Jung HY, Yang SK, Kim JH, Myung SJ. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 934-943 [PMID: 24325295 DOI: 10.1111/jgh.12471]
9 陈敏锋, 邓启明, 林颖华. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血疗效的Meta分析. 中国当代医药 2013; 20: 167-169
10 魏归春. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血的疗效及其对门静脉和脾静脉血液动力学的影响. 中国现代医生 2014; 6: 55-56
11 Maklad S, Doss W, El Din SS, Hassan K, Zeid AA. Entecavir 1mg versus combined lamivudine/adefovir dipivoxil in chronic HBV Egyptian patients resistant to LAM monotherapy, non-randomised controlled study. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 1-5 [PMID: 24630505 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.01.003]
12 魏归春. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血的疗效及其对门静脉和脾静脉血流动力学的影响. 中国现代医生 2014; 52: 36-38
13 张咏华, 张欣, 周佳美. 数字减影血管造影检查联合不同方法治疗急性消化道出血效果比较. 解放军医药杂志 2015; 27: 64-67
14 刘东林, 汪照函, 龚志斌, 孟军, 胡坚方. 雷贝拉唑联合盐酸普萘洛尔片预防肝硬化食管胃底静脉曲张再出血的临床研究. 南昌大学学报(医学版) 2014; 54: 46-48, 55

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4227

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4227-4230
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道)

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰, 遵义医学院附属医院 贵州省遵义市 563003

王麦建, 硕士, 主要从事胃肠外科方向的研究.

作者贡献分布: 王麦建与陈李娜对本文所作贡献均等; 此项目由王麦建、陈李娜及杨雪峰设计; 资料查询由王麦建、陈李娜操作完成; 手术技术指导由杨雪峰教授完成; 本文写作由王麦建、陈李娜及杨雪峰完成.

通讯作者: 杨雪峰, 副主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路, 遵义医学院附属医院胃肠外科. 864205468@qq.com
电话: 0851-28608241

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-03
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review

Mai-Jian Wang, Li-Na Chen, Xue-Feng Yang

Mai-Jian Wang, Li-Na Chen, Xue-Feng Yang, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Dalian road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 864205468@qq.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-03
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

Duodenal injury accounts for 3%-5% of all cases of closed abdominal trauma. Because of the special location of the duodenum in the human body, duodenal injury is often caused by a relatively large trauma. As a consequence, management of duodenal injury is more difficult, and it is often associated with more complications and high mortality. Here we report a fatal case of duodenal injury after surgery. We also performed a literature review to discuss the management of duodenal injury. Surgery should be chosen reasonably, and comprehensive medical treatment should be emphasized.

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

Key Words: Duodenal injury; Fistula; Total parenteral nutrition; Somatostatin

Wang MJ, Chen LN, Yang XF. Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4227-4230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4227

摘要

十二指肠损伤占闭合性腹外伤的3%-5%. 在人体内, 由于其位置的特殊性, 往往由比较大的创伤引起, 损伤后的处理比较棘手, 并且并发症多, 死亡率高. 本文通过对1例手术后死亡的患者进行分析, 查阅资料并且结合临床中的实际情况, 指出对十二指肠损伤的处理, 应选择合理的手术方式, 并且指出应重视综合内科治疗.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料
在临床上, 十二指肠损伤的处理在临床上十分棘手, 手术后并发症较多, 死亡率高. 查阅资料其死亡率可高达20%, 其中肠瘘是最严重的, 是导致患者死亡的直接原因, 应引起重视.

同行评议者
张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠损伤; 瘘; 静脉高营养; 生长抑素

核心提要: 本文通过对1例手术后死亡的患者进行分析, 查阅资料并且结合临床中的实际情况, 指出对十二指肠损伤的处理, 应选择合理的手术方式(包括引流), 并对各种手术方式进行分析, 并且指出应重视综合内科治疗.

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰. 十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道). 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4227-4230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4227

0 引言

十二指肠损伤手术后并发症较多, 死亡率高, 经统计其死亡率可高达20%[1]. 在所有的并发症中, 肠瘘是最严重的, 是导致患者死亡的直接原因. 预防十二指肠瘘, 除了选择合理的手术方式, 充分的引流也极为重要[2,3]. 遵义医学院附属医院接收一外院行十二指肠破裂修补术后的患者, 术后该患并发十二指肠瘘并腹膜后感染, 最终导致感染性休克死亡, 在此进行报告. 本文结合该患者的情况, 针对十二指肠损伤的手术方式、引流方法以及一旦发生十二指肠瘘之后的处理进行探讨, 并指出综合治疗的重要性.

1 病例介绍

男患21岁, 因“劳动时致重物砸压上腹部3 h”就诊于当地医院, 入院后行计算机断层扫描(computed tomography, CT)、X线等相关检查提示有空腔脏器破裂, 急诊行剖腹探查术. 手术中见腹腔内有大量浑浊积液, 含胆汁. 经探查证实为十二指肠降部破裂并后腹膜撕裂, 十二指肠纵形裂伤约2.5 cm, 遂行单纯十二指肠破裂修补术+腹腔冲洗术, 手术中未行十二指肠减压及腹腔引流. 术后给予胃肠减压、抗感染、营养支持等治疗, 术后4 d排气后拔除胃管, 术后7 d给予流质饮食, 减少营养支持的量. 患者在术后第8天开始出现腹痛并持续高热, 放射至右侧腰背部, 遂继续给予抗感染治疗20 d, 期间腹痛及发热缓解不明显, 出现间断性恶心呕吐, 进行性消瘦, 术后复查彩超提示腹腔内少许积液. 因在当地医院治疗效果差, 以“剖腹探查术后腹痛伴发热20 d”转入遵义医学院附属医院. 入院时患者极度消耗状态, 有明显的上消化道梗阻症状, 恶心呕吐较重. 查体: 体温39.9 ℃, 脉搏121次/min, 呼吸29次/min, 血压111/61 mmHg, 消瘦, 急性病面容, 平卧位, 呼吸急促, 腹部平, 右侧经腹直肌可见14 cm陈旧性手术瘢痕, 全腹部压痛, 以中上腹为重, 伴反跳痛及肌紧张, 右侧腰背部轻度水肿, 右侧肾区叩击痛明显, 腹部叩诊鼓音, 移动性浊音阴性, 肠鸣音减弱, 约1-2次/min. 入院时辅助检查: 血常规: 白细胞计数10.15×10^9/L, 腹部彩超常规: 肝胆胰脾未见明显异常. 入院诊断: (1)腹腔残余感染(重度); (2)重度营养不良; (3)剖腹探查术后.

入院后当天急诊行全腹CT提示: 右肾周筋膜增厚及肾周感染, 腹腔少量积液(图1A). 遵义医学院附属医院诊疗过程中考虑有十二指肠瘘的可能, 立即申请全院大会诊(胃肠外科、影像科、介入科、泌尿外科、消化内科、感染科、重症医学科), 并按综合会诊意见给予行右肾周彩超定位下穿刺引流, 引流出含胆汁脓液约80 mL. 经该处注入造影剂, 行CT结果示: 造影剂沿脊柱右侧流入盆腔, 部分造影剂向上经十二指肠进入肠腔(图1B). 行口服碘海醇造影提示: 十二指肠造影剂外溢(图2). 遵义医学院附属医院胃肠外科考虑十二指肠瘘诊断明确, 并且合并有严重腹膜后感染, 患者存在严重衰竭以及多重细菌感染, 立即给予营养支持、使用生长抑素, 高级别使用抗生素, 改善患者一般情况, 创造手术时机, 仍然高热不退, 治疗效果欠佳. 再次紧急申请全院大会诊, 因一般情况极差, 不具备手术条件, 遵会诊意见决定行CT下置管脓肿引流术, 仍做好急诊手术准备, 若置管失败或效果不佳则急诊行抢救性手术. 患者病情进展迅速, 未待置管即出现呼吸心跳骤停, 经抢救无效死亡, 从入遵义医学院附属医院至死亡未满72 h. 死亡讨论意见: 患者因十二指肠破裂修补后, 修补口瘘导致腹腔及腹膜后感染, 从而出现感染性休克, 导致死亡. 经验教训: 手术中仅行单纯的十二指肠破裂修补, 未进行有效的十二指肠减压及腹腔引流; 术后完全胃肠外营养支持时间不够; 未使用生长抑素.

2 讨论

十二指肠损伤的病死率和并发症发生率都相当高, 其中十二指肠瘘的发生率平均6.6%, 明

研发前沿
本文重点介绍十二指肠损伤的手术方式、围手术期的内科治疗, 以及发生肠瘘后手术方式的选择, 指出综合治疗的意义.

相关报道
袁朝辉指出十二指肠充分减压可有效预防术后肠瘘的发生. 周益鸣报道指出生长抑素联合TPN的使用, 可以有效地使消化液的分泌降低90%以上. 汪海全在闭合性十二指肠损伤42例的诊治体会一文中总结了十二指肠瘘之后手术方式的选择.

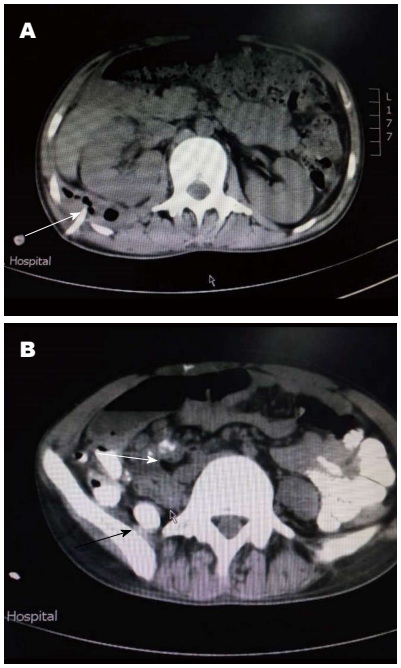


图 1　CT图像. A: 右侧肾周感染, 可见积气、积液; B: 可见造影剂反流回十二指肠、部分向下溢出. CT: 计算机断层扫描



图 2　口服碘海醇造影示十二指肠造影剂外溢.

显高于其他消化道瘘的几率, 是导致患者死亡的主要原因, 本例即属如此.

十二指肠损伤的治疗是一个复杂、综合、长期的治疗过程, 且术前诊断准确率极低, 一般是在术中发现. 因为位置的特殊性, 十二指肠损伤较其他腹腔内脏器损伤较少见, 因此在基层医院十二指肠损伤的治疗经验相对不足. 早诊断、早手术, 合理的术式选择及围手术期处理是减少病死率和并发症的关键, 医疗工作者经过数十年的手术经验积累和术后转归分析, 认识到在手术中选择合适的手术方式十分重要, 并指出十二指肠充分减压可有效预防术后肠瘘的发生[4].

十二指肠损伤治疗成败的关键在于早期与合理的手术. 具体的手术方式根据十二指肠损伤部位、范围、程度的不同, 主要有血肿清除、单纯修补、带蒂空肠片修补、十二指肠空肠Roux-en-Y吻合术、Cagbill术、胰十二指肠切除术、损伤控制理念处理等[5-7].

手术方式的选择在实际临床工作中, 需根据具体的术中情况灵活运用, 如远离十二指肠大乳头的部位损伤可考虑直接修补(如十二指肠球部), 靠近十二指肠大乳头部位的损伤及毁损伤手术方式则复杂的多, 有可能行十二指肠部分切除、甚至消化道重建(胰十二指肠切除).

该患者, 其受伤部位在十二指肠降部, 降恰恰为十二指肠大乳头开口处, 大量的消化液由此进入肠腔, 术中仅行十二指肠修补术, 最终出现了瘘的发生并导致死亡. 本例根据首诊术中的情况, 损伤未达到消化道重建的指征, 选择修补是正确的, 但宜附加引流术, 且引流术的指证绝对明确, 因为越靠近大乳头减压的必要性越大, 有效的引流是防止十二指肠瘘, 保证患者痊愈和伤口愈合的重要因素[8,9].

在临床上有效的引流方法, 通常使用四管引流法, 即胃肠减压管+十二指肠减压管+空肠营养管+修补口周引流管(合并大乳头损伤或胆道损伤时增加T管). 胃肠减压管应引导至修补口远3 cm并妥善固定; 十二指肠减压管在距离屈氏韧带5-10 cm处空肠置入, 向上至修补口附近并与胃管交叉3-5 cm, 双层荷包缝关闭置入处空肠, 胃管及十二指肠减压管的作用为充分引流胃液、胆汁及胰液; 在距离十二指肠减压管远10 cm左右置入空肠营养管, 通向远心端, 以备术后肠内营养用, 同样双层荷包关闭置入处空肠; 修补口周引流管置于修补处[10]; 四管均引出腹壁妥善固定. 其优点既能充分引肠腔内消化液, 亦能引流肠腔外渗出, 特别是对于微小渗漏有显著的效果, 胃管及十二指肠减压管可充分减轻修补口压力. 四管的拔除时机, 一般术后3-5 d拔除胃管, 十二指肠减压管及空肠营养管一般在术后14 d左右拔除, 腹腔引流管视引流量而决定拔除, 一般在2 wk之内. 该患者明显具备四管引流的指征.

患者入院时处于极度消耗状态, 且有明显的上消化道梗阻症状, 诊断为重度营养不良. 外伤、手术和感染都加重负氮平衡状态, 因此除了合适的手术方式、合理的引流, 我们亦应该重视内科综合治疗, 具体的来说就是静脉营养+抑酸+生长抑素+抗生素的综合治疗. 综合治疗不仅仅能够增加营养、预防电解质紊

创新盘点
本文不仅仅从外科角度分析, 而且提出内科治疗的重要性, 强调综合治疗的意义.

应用要点
本文在临床中作中有较高的实用价值, 对手术方式进行了详细的介绍, 对内科治疗的方法也进行了详细介绍.

同行评价
本文选题好, 观点鲜明, 对于具体的临床工作有指导意义.

乱、促进伤口的愈合, 还可以抑制消化液分泌, 减轻修补口压力, 有报道指出生长抑素联合静脉高营养的使用, 可以有效地使消化液的分泌降低90%以上[11]. 术中置入空肠营养管, 不仅在肠功能恢复后给予肠内营养, 而且经减压管引流出的消化液经过滤处理后可经营养管滴入远端肠腔, 有效地减轻了患者电解质紊乱等消化液耗损引起的并发症, 促进患者的恢复.

该患者术后7 d流质饮食, 饮食可导致消化液的分泌增加, 加重了十二指肠所承受的压力. 未使用生长抑素和减少营养支持的量不仅使消化液的抑制作用减小, 同时患者的消耗不能得到补充, 一般情况则每况愈下, 以致于转院后仍不能创造手术时机. 因此我们建议营养支持的时间根据患者的一般情况及身体条件适当延长.

因为十二指肠损伤即刻出现化学性腹膜炎, 接着引起化脓性腹膜炎, 因此加强抗感染十分必要. 按早期、足量、药敏用药的原则来使用, 停药指征为感染表现消失, 白细胞正常, 并且连续3 d无发热.

本例患者术后8 d左右开始出现腹痛并持续高热, 时间段正好位于瘘发生的高发期, 此时可能已经出现修补口瘘, 在首诊医院给予抗感染治疗20 d无效后转入遵义医学院附属医院, 此时最佳治疗时机已经错过. 因此在术后发生腹痛、高热、梗阻表现时宜早做检查, 彩超、CT等可发现腹腔积液[12], 必要时可行上消化道造影, 该检查可明确诊断, 一旦确诊为瘘需立即处理.

关于十二指肠瘘的手术治疗, 手术越早越好, 凡是超过6 h以上的愈后则较差, 延误时间越长死亡率越高; 必须根据瘘口的部位、程度以及合并多发脏器损伤的情况来决定行何种手术, 但必须是简单、安全的手术方法. 目前常用的有: (1)十二指肠残端插管引流术, 包括开腹手术、B超或CT下的穿刺引流术; (2)带蒂浆肌层片贴敷修补术, 适用于瘘孔远端有梗阻, 皮肤与黏膜形成连接的唇状瘘, 经过脓腔而到体表的复杂瘘, 瘘的部位有活动性病变等情况; (3)空肠、十二指肠Roux-Y式吻合术, 适用于十二指肠内高压患者, 如: 瘘口远端的十二指肠或空肠输入袢有扭曲、狭窄或梗阻存在等情况[13]. 术后的综合治疗同前所述.

针对十二指肠损伤以及术后瘘的处理, 手术方式的选择、合理的内科治疗都极为重要. 对于手术后的综合治疗, 尚有调整、补充、纠正之机会, 但在对手术方式的选择上需谨慎合理, 严格按照医疗原则进行, 因为不合适的手术方式往往会给后续治疗带来极大的被动. 该患仅21岁, 若手术中选择合理的减压方式, 再加之合理的内科治疗, 可能会有不同的结局. 十二指肠一旦发生瘘一般都会合并有严重的感染、消化液腐蚀, 导致周围组织脏器水肿、黏连. 即使有再次手术探查的机会, 亦会手术难度大、效果差、风险高. 即便需要短期内行2次手术, 宜以合理化简单化为原则.

3 参考文献

1 钟漓, 张广钰. 外伤性十二指肠损伤24例临床分析. 现代医药卫生 2011; 27: 324-325
2 党涛平, 郝清军, 杨宏斌. 十二指肠损伤30例临床分析. 吉林医学 2011; 32: 937-938
3 任恒宽, 张志, 李子汉. 十二指肠损伤11例临床诊治体会. 甘肃医药 2009; 28: 219-220
4 袁朝辉. 十二指肠破裂术后肠瘘预防措施. 河南外科学杂志 2011; 17: 40-41
5 艾涛, 高劲谋, 胡平. 十二指肠损伤的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2014; 13: 947-950
6 Sharma AK. Management of pancreaticoduodenal injuries. *Indian J Surg* 2012; 74: 35-39 [PMID: 23372305 DOI: 10.1007/s12262-011-0386-3]
7 Antonacci N, Di Saverio S, Ciaroni V, Biscardi A, Giugni A, Cancellieri F, Coniglio C, Cavallo P, Giorgini E, Baldoni F, Gordini G, Tugnoli G. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 195-201 [PMID: 20936305 DOI: 10.1007/s00534-010-0329-6]
8 武万军. 十二指肠损伤16例诊治体会. 当代医学 2011; 17: 87-88
9 赵宝玉, 李景敏. 十二指肠损伤16例诊治体会. 腹部外科 2003; 16: 40-41
10 蒋金伟, 黄国强, 唐勇, 刘长安. 68例胰十二指肠切除术后早期并发症危险因素分析. 重庆医科大学学报 2010; 35: 457-460
11 周益鸣. 术后早期炎性肠梗阻的临床诊治分析. 临床与实践 2013; 11: 18-19
12 李永双. 闭合性十二指肠损伤33例临床分析. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 730-731, 734
13 汪海全, 宋国菊, 陈楠. 闭合性十二指肠损伤42例的诊治体会. 临床误诊误治 2010; 23: 158-159

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

邓安梅 教授
长海医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

菅向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

江学良 教授
济南军区总医院消化科

金博 主任医师
解放军第309医院

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

刘平 教授
上海中医药大学

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

志谢

南极星 教授
延边大学药学院

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙同文 教授
郑州大学第一附属医院综合ICU

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

王良静 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张琳琳 副教授
哈尔滨医科大学大庆分校

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

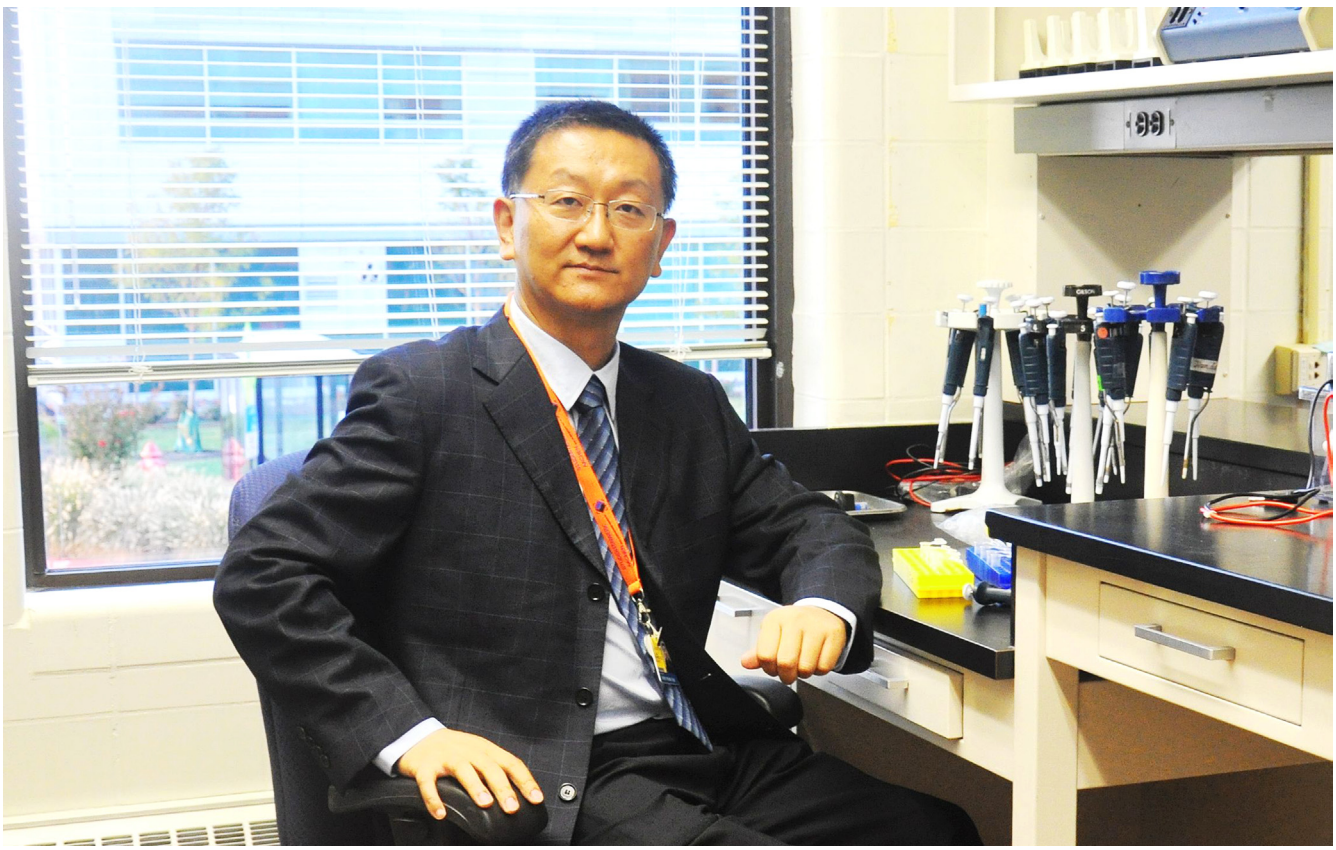
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 11 月 8 日　第 24 卷　第 31 期　(Volume 24 Number 31)



31/2016

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一六年十一月八日
第二十四卷
第三十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年11月8日 第24卷 第31期 (总第543期)

述评

4231 肝癌干细胞表面标志物研究进展

邢龙彬, 高英堂

4238 脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生

4247 诱导多能干细胞-iPSCs在胆管病研究中的应用

孙艳, 迟宝荣

4253 中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲

4259 行为消化病学及其行为干预新模式

贾林, 刘静

临床研究

4264 气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血$CD4^+$、$CD8^+$ T细胞特征

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云

4272 钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政

文献综述

4279 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展

张莉, 张福奎

研究快报

4288 基于“脑-肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效

来毅, 徐赛亚

临床经验

4293 肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值

徐晓平, 许健波, 胡俊青

4299 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

4304 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰

4311 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响

彭军, 彭永剑

病例报告

4315 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲

4319 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习

武军, 田宇彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇

附　　录　　I－V　《世界华人消化杂志》投稿须知
I　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　I－II　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4246　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4258　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4271　《世界华人消化杂志》栏目设置
4287　《世界华人消化杂志》参考文献要求
4292　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4298　《世界华人消化杂志》正文要求
4322　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 511457, 广东省广州市南沙区丰泽东路105号, 广州市第一人民医院南沙医院, 广州市南沙中心医院消化内科. 主要从事行为消化病学和难治性功能性胃肠病的诊治研究. 曾到美国Johns Hopkins医院培训学习. 现任中华医学会行为医学分会委员兼行为临床学组副组长、广东省医学会行为与心身医学分会副主委兼行为消化病学学组组长及中国医师协会胰腺病专委会常委. 近年专注于行为消化病学和难治性功能性胃肠病(癔球症、体质量减轻型功能性消化不良和肠易激综合征等)的多学科诊疗研究, 第一作者或通讯作者发表英文文章30篇和中华系列杂志45篇; 获科研进步奖逾10项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-11-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 31 November 8, 2016

EDITORIAL

4231 Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells

Xing LB, Gao YT

4238 Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases

Tang HX, Zhao TW, Zheng T, Sheng YJ, Zheng HS, Zhang YS

4247 Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies

Sun Y, Chi BR

4253 Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery

Li HF, Jiang LP, Yu HX, Ye HL

4259 Behavioral gastroenterology and its application

Jia L, Liu J

CLINICAL RESEARCH

4264 Characteristics of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Yu H, Jiang YY, Wang XB, Yang ZY

4272 Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Li LQ, Zeng J, Wang S, Chen X, Jiang Z

REVIEW

4279 Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir

Zhang L, Zhang FK

RAPID COMMUNICATION

4288 Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory

Lai Y, Xu SY

CLINICAL PRACTICE

4293 Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis

Xu XP, Xu JB, Hu JQ

4299 Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ

4304 Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding

Wang PX, Zhang Y, Ma JJ, Zhang HJ

4311 Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells

Peng J, Peng YJ

CASE REPORT

4315 Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review

Wang Q, Huang HF, Li ZT, Zhao XR, Duan J, Lin J, Xia ZC, Zeng Z

4319 Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review

Wu J, Tian ZB, Zhao QX, Kong XJ, Liu SL, Li XY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 31 November 8, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Lin Jia, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, 105 Fengze East Road, Nansha District, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China.

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4231

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4231-4237
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肝癌干细胞表面标志物研究进展

邢龙彬, 高英堂

邢龙彬, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

高英堂, 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所 天津市第三中心医院 天津市 300170

高英堂, 研究员, 主要从事病毒性肝炎、分子生物学及分子肿瘤学方面的研究.

基金项目: 天津市卫计委重点攻关基金资助项目, No. 11KG112.

作者贡献分布: 邢龙彬与高英堂对此文所作贡献均等; 此课题由高英堂设计; 文献查找由邢龙彬完成; 本论文写作由邢龙彬与高英堂完成.

通讯作者: 高英堂, 研究员, 300170, 天津市津塘路83号, 天津市人工细胞重点实验室; 天津市肝胆疾病研究所; 天津市第三中心医院. gaoyt816@163.com
电话: 022-84112148

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-31
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-11-08

Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells

Long-Bin Xing, Ying-Tang Gao

Long-Bin Xing, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Ying-Tang Gao, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Supported by: Key Research Project of Tianjin Healthy Bureau, No. 11KG112.

Correspondence to: Ying-Tang Gao, Researcher, Key Laboratory of Artificial Cell; Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Third Central Hospital, 83 Jingtang Road, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-31
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-11-08

Abstract

In recent years, cancer stem cell theory, in which a tumor is considered to consist of a handful of tumor stem cells and most common tumor cells, has been put forward by many scientists, which helps researchers to understand cancer from a new perspective. Isolating tumor stem cells is based mainly on their markers and in this way, many kinds of cancer stem cell markers have been confirmed, including live cancer stem cells. Isolating and identifying live cancer stem cells will provide a new hope for curing cancer. This paper mainly discusses seven liver cancer stem cell surface markers and their clinical significance.

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

Key Words: Liver cancer; Cancer stem cells; Surface markers

Xing LB, Gao YT. Progress in research of surface markers of liver cancer stem cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4231-4237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4231

摘要

近年来有许多学者提出肿瘤干细胞理论, 认为肿瘤是由少数肿瘤干细胞与大多数的普通肿瘤细胞组成, 这让人们从新的角度去了解肝癌. 肝癌干细胞(liver cancer stem cell,

背景资料
多种肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)分子表面标志物被报道, 表明LCSC可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定LCSC的依据.

同行评议者
王友亮, 副研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

研发前沿
目前已有多种LCSC标志物被鉴定, 根据其本身生物特性被不同程度应用于基础研究或临床诊治, 可作为肝癌的诊断指标, 免疫治疗的靶点以及肝癌预后指标等.

LCSC)的研究为肝癌的治愈提供新的希望, 因而LCSC的分离鉴定显得尤为重要; 因为肿瘤干细胞的分离鉴定主要依据肿瘤干细胞标志物的表达, 目前多种肿瘤干细胞标志物已被科学家证实, 肝癌也不例外. 所以本文主要阐述总结了7种LCSC的表面标志物的特点及对其临床意义.

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

关键词: 肝癌; 肿瘤干细胞; 表面标志物

核心提要: 肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)是指少数存在于肝癌组织中具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性的癌细胞, 是肿瘤形成、复发和转移的“元凶”, 通过特异标志物可有效分离LCSC并进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路.

邢龙彬, 高英堂. 肝癌干细胞表面标志物研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4231-4237 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4231.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4231

0 引言

依据《2012年全球癌症统计》[1]和《2015年中国癌症统计》[2]报道, 肝癌是全世界常见的恶性肿瘤之一, 据统计推测2012年全球共增加78.25万例肝癌病例与74.55万肝癌死亡病例, 其中每年新增和死亡肝癌病例的50%以上都发生在中国; 另外, 肝脏恶性肿瘤中位居首位的是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 达70%以上. 越来越多的证据表明, 正由于肝癌干细胞(liver cancer stem cell, LCSC)的存在, 所以肝癌的早期诊断和复发转移治疗难以获得突破性进展, LCSC是指少数存在于肝癌组织中具有与干细胞性质相似的癌细胞, 其具有自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性和耐药性等特性, 是肿瘤形成、复发和转移的“元凶”[3]. LCSC的起源尚未明确, 一般认为其来源于两种细胞, 一是正常肝干细胞, 由于正常的肝干细胞基因发生突变, 摆脱机体的调控形成LCSC[4]; 此外也有的学者认为干细胞是由于部分成熟的肝细胞在各种因素影响下发生突变, 去分化后重新获得持续增殖与分化的能力进而形成LCSC[5].

为深入研究肿瘤干细胞, 众多学者发现肿瘤干细胞表面存在着很多高表达的特异分子, 这些分子一部分是与正常干细胞细胞表面抗原相同, 一部分是其特异的细胞表面抗原, 这些标志物在其他正常细胞表面均不表达或低表达[6]. 目前已有ABCG2(ATP binding cassette superfamily G member 2)、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、乙醛脱氢酶、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90(Thy-1)、C-kit(CD117)、细胞角蛋白7(cytokeratin, CK7)、CK19、上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)、DLK1(delta-like 1 homologue)、1B50-1、ICAM-1、OV6和SALL4等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定[7-11]. 本文选取CD13、CD24、CD47、CD90、CD133、EpCAM和DLK1等7个研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义.

1 CD13

CD13是锌黏合金属蛋白家族的一员, 又称氨肽酶N(aminopeptidase N, APN), 由967个氨基酸组成的糖蛋白, 在细胞膜上形成同源二聚体, N端的氨基酸序列在细胞内部且序列很短[12]. CD13通过降解细胞外基质促进恶性肿瘤的转移与侵袭, 并调节肿瘤内部新生血管生成以及帮助肿瘤细胞摆脱免疫细胞的吞噬[13,14]. Haraguchi等[15]发现CD13是LCSC表面标志物, 他们成功分离$CD13^+CD133^+$与$CD13^-CD133^+$、$CD13^+CD90^-$与$CD13^-CD90^+$细胞, 并将细胞移植到裸鼠体内, 发现$CD13^+$细胞比$CD13^-$细胞的致瘤能力强. 同时他们还发现将CD13抑制剂与ROS诱导的化疗方法/放疗方法结合使用可有效抑制肿瘤的生长. 金世龙等[16]还发现$CD13^+CD133^+$细胞比其他三种亚型的细胞增殖速度快、细胞S期占据的比例大、裸鼠体内致瘤能力强并对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)和吡柔比星药物表现出抗药性, 推测$CD13^+CD133^+$细胞具有肿瘤干细胞特性. Poloz等[17]分离得到具有APN活性抑制剂的二肽化合物-乌苯美司, 发现其能抑制CD13的活性, 进而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭以及诱导肿瘤细胞凋亡. 通过实验联合使用5-Fu和乌苯美司对移植作用于肝癌移植瘤小鼠, 结果显示联合用药

组的肿瘤体积比单独使用5-Fu或乌苯美司的肿瘤体积小, 即联合用药的抑制肿瘤效果好, 这将为肿瘤细胞的治疗提供新的方法.

2 CD24

CD24是由27个氨基酸组成的细胞表面蛋白, 属于糖基化蛋白, 主要通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上[18]. D24可充当细胞连接位点上的分子媒介, 作用于细胞间、细胞与基质间的黏附, 进而影响细胞的迁移与侵袭[19]. Qiu等[20]发现CD24在小鼠胚胎干细胞以及卵圆细胞中表达, CD24在小鼠正常肝细胞表达部位与CK19表达部位相同; 分离的$CD24^+$细胞中CD133、DLK1、Sca-1表达量高, 但c-Kit、CD90以及CD34表达量低; 分选的CD24阳性细胞比较较未分选的细胞中CK19、EpCAM、Sox9表达量增高. 此外, 他们还发现CD24阳性细胞能分化为成熟的正常肝细胞, 由此推断CD24可作为肝干细胞/祖细胞表面标志物. Lee等[21]发现$CD24^+$的肝干细胞/祖细胞主要通过调节STAT3介导的*Nanog*基因表达驱动肿瘤的自我更新和发展. Zhang等[22]还发现miR-21抑制剂可诱导$CD24^+$肝干细胞/祖细胞凋亡, 防止肿瘤的发展. 王聪仁等[23]通过分析比较70例患者肝癌组织与癌旁组织中的CD24表达量以及患者的病历资料、生存期等, 得出CD24可能提示原发性肝癌发展的恶性程度, 其高表达提示原发性肝癌患者预后不良, 可作为原发性肝癌预后的预测指标.

3 CD47

CD47又称整合素相关蛋白, 分子量为50 kDa的免疫球蛋白, 广泛存在于细胞膜表面, 其结构包括胞外氨基端一类Ig可变结构域、高度疏水延伸的5个跨膜片段和1个短的选择性拼接的羧基端胞质尾区[24]. CD47主要通过与细胞表面配体的接触来调节细胞的迁移、吞噬、免疫等[25]. 在炎症刺激或细胞运动时, CD47的表达量会瞬时上调; 由于肿瘤细胞比正常细胞更具有免疫原性, 所以肿瘤细胞表面CD47的表达也会增加. Grimsley等[26]发现3种与细胞凋亡相关的信号, 这些信号分别是“发现我”信号、“吃我”信号以及“别吃我”信号. 在肿瘤免疫中, 肿瘤细胞表面的CD47通过与抑制性受体SIRPα的结合发出“别吃我”信号进而使肿瘤细胞躲避免疫细胞的杀伤[27]. Willingham等[28]发现肝癌等多种肿瘤细胞均表达CD47, 将肿瘤细胞移植至裸鼠相应部位, 使用抗CD47抗体进行治疗后肿瘤减小甚至消失, 结果表明抗CD47抗体可以阻断CD47向巨噬细胞传递“别吃我”信号, 进而抑制实体瘤生长. Jaiswal等[29]通过培养具有吞噬能力的Tet、Tet-CD47、Tet-CD47high、Tet-CD47low 4种MOLM-14细胞, 通过统计吞噬的GFP(+)细胞数, 发现细胞CD47的表达水平与吞噬作用呈负相关, 这表明肿瘤细胞表面CD47的表达越高, 其更逃避被巨噬细胞吞噬的能力更强.

4 CD90

CD90又名Thy-1抗原, 分子量为25-30 kDa的细胞表面糖蛋白, 同时也是细胞黏附分子免疫球蛋白超家族中最小的成员, 人类CD90编码基因定位于染色体11q22.3[30]. CD90的功能与细胞轴突生长、细胞黏附、迁移、凋亡和肿瘤生长、转移等生理、病理过程密切相关[31]. CD90(Thy-1)主要是肝干细胞与前体细胞的标志物而在成熟肝细胞中很少表达[32]. Yang等[33]研究发现$CD90^+$细胞可以使裸鼠致瘤, 并且发现细胞系内$CD90^+$细胞的百分比与该细胞系致瘤性与转移性呈正相关. 此外Yang等[33]还证明$CD90^+CD45^-$可作为LCSC表面标志物以及肝癌诊断与治疗的靶点. 临床研究[34]发现CD90表达阳性的肝癌患者生存率明显低于CD90阴性的肝癌患者, 这说明CD90可作为原发性肝癌预后不良的指标之一, Zhao等[35]通过分析肝癌组织中CD90/Oct4的表达, 发现CD90和Oct4均是肝癌患者手术切除后评价预后的独立指标, 且二者组合使用预测结果更加准确.

5 CD133

CD133为细胞膜蛋白超家族成员, 又称AC133, 基因位于4号染色体, 其蛋白分子结构包括5个跨膜结构域、细胞外2个大的N-糖基化胞外环状结构和2个小的富含半胱氨酸胞内环状结构, 分子量为120 kDa的糖蛋白. CD133的显著特点就是表达量随着细胞分化而迅速下调, 这使得他成为一个分离和鉴定干细胞的独特分子标志[36]. Ma等[37]研究发现$CD133^+$肝癌细胞较$CD133^-$细胞在体外能够快速进行增殖并形成细胞集落, 而且能够在裸鼠体内形成肿瘤, 这

相关报道
目前已有ABCG2、AFP、ALDH、CD13、CD133、CD24、CD34、CD44、CD47、CD90、EpCAM及DLK1等近20种分子表面标志物用于LCSC的分离鉴定.

创新盘点

本述评阐述7种研究比较确切的表面标志物进行总结, 并阐述其潜在的生物学机制, 以及讨论其在肝癌诊断、治疗过程中潜在的临床意义.

些特性均与肝癌干/祖细胞相似. 最近有观点认为并不是所有的CD133$^+$细胞都是肿瘤干细胞, Zhu等[38]发现CD133$^+$肝癌细胞的高致瘤性主要归功于CD133$^+$CD44$^+$细胞; CD133/CD44双阳性细胞能够表达某些肿瘤干细胞相关基因, 并且易对化疗药物产生耐药作用. Zhang等[39]还发现BMP4在肝生成和肝干细胞分化中起重要作用, 可诱导CD133$^+$ LCSC分化从而阻止其参与HCC进展. 此外一些研究表明CD133与肝癌预后无关, Salnikov等[40]对肝癌和肠癌肝转移组织中的肿瘤干细胞表面标志物进行检测, 发现CD133$^+$、CD133$^+$CD44$^+$、CD133$^+$CD24$^-$的细胞比例以及CD133$^+$细胞的定位与患者临床病理状态并没有直接关系, 因此, 推测CD133不能单独作为评价肝癌预后的因素, 其作为LCSC标志物仍需深入探讨.

6 EpCAM

EpCAM属于黏附分子家族, 又称为TACSTD1 (tumor-associated calcium signal transducer1)、CD326、17-A、ESA或EGP40等, 是一种由GA-733-2基因编码的分子量为30-40 kDa的单次跨膜糖蛋白, 由胞外结构域、单次跨膜结构域和胞内结构域3部分组成[41]. 其作为上皮细胞间黏附分子, 在上皮细胞癌变过程中发挥着重要作用, 主要通过调节细胞增殖、免疫逃逸等机制促成肿瘤的发生, 并与肿瘤的迁移和侵袭性密切相关[42]. Yamashita等[43]发现EpCAM是通过参与Wnt-β-Catenin信号通路, 激活*c-myc*、*cyclin A/E*等原癌基因的表达, 进而促进肿瘤的发生. EpCAM可以在肝硬化患者的肝胚、胆管上皮及增生的胆小管中检测到, 而在正常成人肝脏中表达降低[44]. Yamashita等[45]将235例肝癌患者分为EpCAM$^+$AFP$^+$与EpCAM$^-$AFP$^-$ 2个亚型, 通过分析基因表达谱与信号通路发现EpCAM$^+$AFP$^+$亚型的细胞具有肝干细胞/祖细胞的特性, 并且发现EpCAM$^+$AFP$^+$患者预后差; 同时利用流式细胞仪分离的EpCAM$^+$肝癌细胞表现出具有自我更新与分化的功能, 将EpCAM$^+$和EpCAM$^-$的肝癌细胞分别注入NOD/SCID小鼠体内, 发现前者致瘤所需癌细胞数明显小于后者, 并且EpCAM$^+$细胞能够在裸鼠体内发生转移, 证明EpCAM$^+$细胞成瘤能力更强. 总之, EpCAM$^+$细胞不但是肝癌发生的起始干细胞, 而且是术后复发、转移的根源, 因此寻找针对EpCAM$^+$ LCSC的靶向治疗成为新的治疗突破点.

7 DLK1

DLK1是一种跨膜蛋白, 包含细胞内信号肽、中间跨膜区及细胞外区3部分, 其中细胞外区由6个表皮生长因子重复片段组成[46]. DLK1参与多种细胞分化的调节, 包括脂肪形成、血细胞生成、神经内分泌细胞分化以及创伤修复等[47-49]. 研究发现DLK1$^+$细胞在17种肝癌细胞系中的比例都不超过10%, 分离出的DLK1$^+$细胞比DLK1$^-$细胞具有更强的耐药能力、集落形成能力以及在裸鼠体内成瘤能力; 同时还发现DLK1$^+$细胞的传代细胞并非全部细胞都表达DLK1, *DLK1*基因的敲除会抑制肿瘤细胞的增殖、成球能力以及裸鼠体内成瘤能力. 针对DLK1的RNA干扰可以有效抑制肝癌细胞的恶性行为, 表明DLK1可能是LCSC潜在的治疗靶点[50]. Huang等[51]发现部分肝癌细胞中*DLK1*启动子区去甲化与连锁基因*GTL2*上游印记控制区(ICR)超甲基化均可诱导DLK1表达上调, 与HCC的发生有关. DLK1还可以作为肝癌患者预后不良的指标, Jin等[52]对60例原发性肝癌组织中DLK1表达进行分析, 显示DLK1阳性患者比DLK1阴性患者的生存期要短, 另外还证明DLK1与经典的预后因素如AFP、TNM等无关联, 这意味着DLK1可以作为肝癌的独立预后因素.

8 多种标志物联合标记

虽然目前能够鉴定分离LCSC的标志物有很多, 但单独表达几种分子不能成为鉴定LCSC的依据, 将两个或者多个LCSC表面分子标记结合运用, 可以更好地分离鉴定出LCSC, 目前已有多种标志物组合被证实为LCSC联合标志物(表1)[23,31,36,45,53,54].

9 结论

LCSC表面标志物是研究LCSC的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 由于肝癌发病机制的多样性, 造成肝癌治疗困难, 对于LCSC表面标志物的研究可准确的分离出LCSC并对其全面进行分析, 为肝癌的靶向治疗开辟新的道路. 除上述7个分子外, 仍有CD44等多个LCSC

表 1 肝癌干细胞联合标志物

标志物	联合标志物	参考文献
CD13	$CD13^+CD133^+$	[23]
	$CD13^+CD90^-$	
CD90	$CD90^+CD44^+$	[31]
	$CD90^+CD45^-$	
CD133	$CD133^+CD44^+$	[36,53,54]
	$CD133^+CD24^+$	
	$CD133^+ALDH^+$	
EpCAM	$EpCAM^+AFP^+$	[45]

分子表面标志物被报道, 其多样性一方面表明LCSC可能在不同个体或同一个体内存在显著异质性; 另一方面也提示单独表达一种分子不能成为鉴定LCSC的依据. 因此, 利用两个或者多个LCSC表面分子标志物组合以及筛选和鉴定更特异的LCSC分子表面标志物的研究仍然任重道远.

10 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Stadler R. Cancer stem cell - still an enigma in CTCL? *Exp Dermatol* 2016 Mar 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26998973 DOI: 10.1111/exd.13017]

4 Bosch Barrera J, López-Picazo González JM, García-Foncillas López J, Prósper Cardoso F. [Stem cells and cancer: elucidating the origin of the cancer stem cell]. *Rev Med Univ Navarra* 2016; 51: 14-17 [PMID: 17886709 DOI: 10.1111/exd.13017]

5 王英, 李文涛. 肝癌干细胞与肝癌的研究进展. 中国癌症杂志 2011; 21: 735-738

6 Andrews TE, Wang D, Harki DA. Cell surface markers of cancer stem cells: diagnostic macromolecules and targets for drug delivery. *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3: 121-142 [PMID: 25787981 DOI: 10.1007/s13346-012-0075-1]

7 Sun JH, Luo Q, Liu LL, Song GB. Liver cancer stem cell markers: Progression and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3547-3557 [PMID: 27053846 DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3547]

8 Karakasiliotis I, Mavromara P. Hepatocellular carcinoma: from hepatocyte to liver cancer stem cell. *Front Physiol* 2015; 6: 154 [PMID: 26042045 DOI: 10.3389/fphys.2015.00154]

9 Oishi N, Yamashita T, Kaneko S. Molecular biology of liver cancer stem cells. *Liver Cancer* 2014; 3: 71-84 [PMID: 24944998 DOI: 10.1159/000343863]

10 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]

11 Liu LL, Fu D, Ma Y, Shen XZ. The power and the promise of liver cancer stem cell markers. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2023-2030 [PMID: 21651381 DOI: 10.1089/scd.2011.0012]

12 Ashmun RA, Look AT. Metalloprotease activity of CD13/aminopeptidase N on the surface of human myeloid cells. *Blood* 1990; 75: 462-469 [PMID: 1967220]

13 Dondossola E, Rangel R, Guzman-Rojas L, Barbu EM, Hosoya H, St John LS, Molldrem JJ, Corti A, Sidman RL, Arap W, Pasqualini R. CD13-positive bone marrow-derived myeloid cells promote angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20717-20722 [PMID: 24297924 DOI: 10.1073/pnas.1321139110]

14 Inagaki Y, Tang W, Zhang L, Du G, Xu W, Kokudo N. Novel aminopeptidase N (APN/CD13) inhibitor 24F can suppress invasion of hepatocellular carcinoma cells as well as angiogenesis. *Biosci Trends* 2010; 4: 56-60 [PMID: 20448342]

15 Haraguchi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Ohkuma M, Kim HM, Akita H, Takiuchi D, Hatano H, Nagano H, Barnard GF, Doki Y, Mori M. CD13 is a therapeutic target in human liver cancer stem cells. *J Clin Invest* 2010; 120: 3326-3339 [PMID: 20697159 DOI: 10.1172/JCI42550]

16 金世龙, 黄中荣, 陈华, 余天雾, 曹洪, 龙运全, 周健, 李鹤, 苟毅. CD13+CD133+和CD13-CD133-肝癌细胞的生物学差异及临床意义. 解放军医学杂志 2013; 38: 661-664

17 Poloz Y, Catalano A, O'Day DH. Bestatin inhibits cell growth, cell division, and spore cell differentiation in Dictyostelium discoideum. *Eukaryot Cell* 2012; 11: 545-557 [PMID: 22345351 DOI: 10.1128/EC.05311-11]

18 Kay R, Rosten PM, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor. *J Immunol* 1991; 147: 1412-1416 [PMID: 1831224]

19 Lee HJ, Choe G, Jheon S, Sung SW, Lee CT, Chung JH. CD24, a novel cancer biomarker, predicting disease-free survival of non-small cell lung carcinomas: a retrospective study of prognostic factor analysis from the viewpoint of forthcoming (seventh) new TNM classification. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 649-657 [PMID: 20354454 DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d5e554]

20 Qiu Q, Hernandez JC, Dean AM, Rao PH, Darlington GJ. CD24-positive cells from normal adult mouse liver are hepatocyte progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 2177-2188 [PMID: 21361791 DOI: 10.1089/scd.2010.0352]

21 Lee TK, Castilho A, Cheung VC, Tang KH, Ma S, Ng IO. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 50-63 [PMID: 21726833 DOI: 10.1016/j.stem.2011.06.005]

22 Zhang J, Jiao J, Cermelli S, Muir K, Jung KH, Zou R, Rashid A, Gagea M, Zabludoff S, Kalluri

应用要点

LCSC表面标志物是研究LCSC的切入点, 也是攻克肝癌的新切入点; 肿瘤干细胞标志物在肝癌的诊断、免疫治疗、肝癌预后具有重要作用.

名词解释

肿瘤干细胞(LCSC): 肿瘤发展过程中始终保持自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的部分细胞.

R, Beretta L. miR-21 Inhibition Reduces Liver Fibrosis and Prevents Tumor Development by Inducing Apoptosis of CD24+ Progenitor Cells. *Cancer Res* 2015; 75: 1859-1867 [PMID: 25769721 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1254]

23 王聪仁, 苏子剑, 潘群雄, 庄建良. CD24在原发性肝癌中的表达及其临床意义. 中国肿瘤外科杂志 2012; 4: 193-196

24 Brown E. Integrin-associated protein (CD47): an unusual activator of G protein signaling. *J Clin Invest* 2001; 107: 1499-1500 [PMID: 11413154 DOI: 10.1172/JCI13315]

25 Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H. Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPalpha signalling pathway. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 72-80 [PMID: 19144521 DOI: 10.1016/j.tcb.2008.12.001]

26 Grimsley C, Ravichandran KS. Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 648-656 [PMID: 14624843 DOI: 10.1016/j.tcb.2003.10.004]

27 Sarfati M, Fortin G, Raymond M, Susin S. CD47 in the immune response: role of thrombospondin and SIRP-alpha reverse signaling. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 842-850 [PMID: 18855618 DOI: 10.2174/138945008785909310]

28 Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, Wang J, Contreras-Trujillo H, Martin R, Cohen JD, Lovelace P, Scheeren FA, Chao MP, Weiskopf K, Tang C, Volkmer AK, Naik TJ, Storm TA, Mosley AR, Edris B, Schmid SM, Sun CK, Chua MS, Murillo O, Rajendran P, Cha AC, Chin RK, Kim D, Adorno M, Raveh T, Tseng D, Jaiswal S, Enger PØ, Steinberg GK, Li G, So SK, Majeti R, Harsh GR, van de Rijn M, Teng NN, Sunwoo JB, Alizadeh AA, Clarke MF, Weissman IL. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPa) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 6662-6667 [PMID: 22451913 DOI: 10.1073/pnas.1121623109]

29 Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, Traver D, van Rooijen N, Weissman IL. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* 2009; 138: 271-285 [PMID: 19632178 DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.046]

30 Mason JC, Yarwood H, Tárnok A, Sugars K, Harrison AA, Robinson PJ, Haskard DO. Human Thy-1 is cytokine-inducible on vascular endothelial cells and is a signaling molecule regulated by protein kinase C. *J Immunol* 1996; 157: 874-883 [PMID: 8752941]

31 Rege TA, Hagood JS. Thy-1 as a regulator of cell-cell and cell-matrix interactions in axon regeneration, apoptosis, adhesion, migration, cancer, and fibrosis. *FASEB J* 2006; 20: 1045-1054 [PMID: 16770003 DOI: 10.1096/fj.05-5460rev]

32 Lázaro CA, Croager EJ, Mitchell C, Campbell JS, Yu C, Foraker J, Rhim JA, Yeoh GC, Fausto N. Establishment, characterization, and long-term maintenance of cultures of human fetal hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1095-1106 [PMID: 14578848 DOI: 10.1053/jhep.2003.50448]

33 Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, Chu PW, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 13: 153-166 [PMID: 18242515 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.013]

34 郑苏文, 赵何伟, 王文, 张业伟. 干细胞表面标志物CD90、IGF1R及hTERT在原发性肝癌中的表达及临床意义. 中国普外基础与临床杂志 2012; 19: 271-276

35 Zhao RC, Zhou J, Chen KF, Gong J, Liu J, He JY, Guan P, Li B, Qin Y. The prognostic value of combination of CD90 and OCT4 for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Neoplasma* 2016; 63: 288-298 [PMID: 26674131 DOI: 10.4149/neo_2016_036]

36 Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, Olweus J, Kearney J, Buck DW. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 1997; 90: 5002-5012 [PMID: 9389720]

37 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.025]

38 Zhu Z, Hao X, Yan M, Yao M, Ge C, Gu J, Li J. Cancer stem/progenitor cells are highly enriched in CD133+CD44+ population in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 2067-2078 [PMID: 19711346 DOI: 10.1002/ijc.24868]

39 Zhang L, Sun H, Zhao F, Lu P, Ge C, Li H, Hou H, Yan M, Chen T, Jiang G, Xie H, Cui Y, Huang X, Fan J, Yao M, Li J. BMP4 administration induces differentiation of CD133+ hepatic cancer stem cells, blocking their contributions to hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2012; 72: 4276-4285 [PMID: 22773665 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1013]

40 Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard MM, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I. Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter. *Cancer Lett* 2009; 275: 185-193 [PMID: 19026485 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.015]

41 Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 417-423 [PMID: 17211480 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603494]

42 Nübel T, Preobraschenski J, Tuncay H, Weiss T, Kuhn S, Ladwein M, Langbein L, Zöller M. Claudin-7 regulates EpCAM-mediated functions in tumor progression. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 285-299 [PMID: 19276185 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0200]

43 Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Wang XW. Activation of hepatic stem cell marker EpCAM by Wnt-beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 10831-10839 [PMID: 18006828 DOI: 10.1158/0008-5472]

44 Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, Caplin M, Meyer T. Circulating tumor cells and EpCAM expression in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 337-345 [PMID: 21224371 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1776]

45 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E,

Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]

46 Laborda J, Sausville EA, Hoffman T, Notario V. dlk, a putative mammalian homeotic gene differentially expressed in small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumor cell line. *J Biol Chem* 1993; 268: 3817-3820 [PMID: 8095043]

47 Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, Sörensen I, Ziegelhoeffer T, Gossler A, Drexler H, Limbourg FP. Notch ligand Delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. *Circ Res* 2007; 100: 363-371 [PMID: 17234965 DOI: 10.1161/01.RES.0000258174.77370.2c]

48 Wu Q, Kawahara M, Kono T. Synergistic role of Igf2 and Dlk1 in fetal liver development and hematopoiesis in bi-maternal mice. *J Reprod Dev* 2008; 54: 177-182 [PMID: 18344616 DOI: 10.1262/jrd.19146]

49 Miceli-Libby L, Johnson MJ, Harrington A, Hara-Kaonga B, Ng AK, Liaw L. Widespread delta-like-1 expression in normal adult mouse tissue and injured endothelium is reflected by expression of the Dll1LacZ locus. *J Vasc Res* 2008; 45: 1-9 [PMID: 17898542 DOI: 10.1159/000109072]

50 Xu X, Liu RF, Zhang X, Huang LY, Chen F, Fei QL, Han ZG. DLK1 as a potential target against cancer stem/progenitor cells of hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 629-638 [PMID: 22238367 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0531]

51 Huang J, Zhang X, Zhang M, Zhu JD, Zhang YL, Lin Y, Wang KS, Qi XF, Zhang Q, Liu GZ, Yu J, Cui Y, Yang PY, Wang ZQ, Han ZG. Up-regulation of DLK1 as an imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1094-1103 [PMID: 17114643 DOI: 10.1093/carcin/bgl215]

52 Jin ZH, Yang RJ, Dong B, Xing BC. Progenitor gene DLK1 might be an independent prognostic factor of liver cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 371-377 [PMID: 18352842 DOI: 10.1517/14712598.8.4.371]

53 冯冬峰. CD133-CD24-肝癌干细胞的分离、鉴定及生物学特征的研究. 长春: 吉林大学, 2014

54 Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, Guan XY. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1146-1153 [PMID: 18644979 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0035]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

同行评价

本文主要阐述总结了CD13、CDl33、CD24、CD47、CD90、EpCAM和DLKl等7个研究比较确切的表面标志物在LCSC的鉴定、肝癌诊断中的应用及肝癌治疗过程中潜在的临床意义, 为进一步深入认识及诊治肝癌提供了新的思路.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4238

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4238-4246
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展

汤晗霄, 赵天文, 郑 婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生

背景资料
脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向. 在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病.

汤晗霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

张永生, 副研究员, 主要从事肝纤维化中医药防治基础方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573700; 浙江省自然科学基金资助项目, No. LY16H280004.

作者贡献分布: 本文由汤晗霄、赵天文、郑婷、盛云杰及郑杭生共同完成; 张永生审校.

通讯作者: 张永生, 副研究员, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学. alex.yszhang@zcmu.edu.cn
电话: 0571-86613763
传真: 0571-86613763

收稿日期: 2016-07-04
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-11-08

Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang

Han-Xiao Tang, Tian-Wen Zhao, Ting Zheng, Yun-Jie Sheng, Hang-Sheng Zheng, Yong-Sheng Zhang, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573700; Zhejiang Provincial Natural Science Foundation, No. LY16H280004.

Correspondence to: Yong-Sheng Zhang, Associate Researcher, Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. alex.yszhang@zcmu.edu.cn

Received: 2016-07-04
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-11-08

Abstract
Liposome-based targeted therapy is mainly divided into active targeting, passive targeting, and physical and chemical targeting. In terms of liver targeting, because of specificity, active liver-targeting liposomes have received more and more attention, and these types of liposomes can be used in liver fibrosis, hepatitis and other chronic liver diseases. In addition, the particle size could control the passive liver targeting of liposomes, while the liver-targeted liposomes of the physical and chemical targeting type have advantages in treating hepatic carcinoma. In this paper, we focus on the basics and application of liver-targeting liposome drug delivery system in hepatic diseases.

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

Key Words: Liver targeting; Liposome; Active targeting; Passive targeting; Physical and chemical targeting

Tang HX, Zhao TW, Zheng T, Sheng YJ, Zheng HS, Zhang YS. Liver-targeting liposome drug delivery system and its research progress in liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4238-4246 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238

摘要
脂质体靶向治疗主要分为主动靶向、被动靶向及物理化学靶向. 在脂质体肝靶向方面, 主动肝靶向脂质体以其专一性逐渐受到

同行评议者
谭华炳, 教授, 主任医师, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科

关注, 可用于肝纤维化、肝炎等多种肝脏疾病, 尤其对于慢性肝脏疾病. 同时, 粒径可控制脂质体的被动肝靶向, 而物理化学肝靶向脂质体对治疗肝癌有一定优势. 本文主要以近年来国内外的文献为依据进行了阐述和分析.

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

关键词: 肝靶向; 脂质体; 主动靶向; 被动靶向; 物理化学靶向

核心提要: 脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注. 虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大.

汤睦霄, 赵天文, 郑婷, 盛云杰, 郑杭生, 张永生. 脂质体肝靶向递药系统及其在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4238-4246 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4238.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4238

0 引言

脂质体通常由磷脂类分子构成, 是至少含有一层磷脂双分子层的人造球形囊泡, 直径为25-1000 nm不等(图1A). 由于磷脂类同时具有两亲性的分子结构, 脂质体可包封亲水性或亲脂性的药物通过注射[1]、口服[2]、鼻腔[3]、经皮给药[4]等方式作用于有机体, 也可用于转运DNA、RNA、质粒等进入靶器官[5]. 脂质体一旦进入血液循环, 血清蛋白作为调理素促使单核巨噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)摄取脂质体[6], MPS中肝脏Kupffer细胞(Kupffer cells, KC)和脾巨噬细胞的摄取作用最显著[7], 且肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)也有一定的吞噬功能. 然而, KC及LSEC均属肝脏非实质细胞, 因此, 脂质体本身具有的肝靶向性并非作用于肝实质细胞及其他肝非实质细胞, 如肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)等. 目前, 控制脂质体粒径可能使其通过LSEC窗孔到达狄氏(Disse)腔而被肝实质细胞或HSC所摄取, 而脂质体表面的配体及细胞表面受体的受体-配体相互作用与脂质体摄取密切相关(图1B). 本文主要阐述了配体介导的主动肝靶向脂质体、粒径控制的脂质体被动肝靶向及肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体.

同行评价
本文介绍了脂质体肝靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS)及其在肝脏疾病中的应用, 具有重要的科学意义, 对脂质体肝TDDS的更深入研究具有重要的参考价值.

1 脂质体递药系统

靶向递药系统(targeted drug delivery system, TDDS), 又称智能递药系统, 能在病变局部形成相对较高的药物浓度. 近年来, 无论是药品研发还是临床研究, 均证实了利用纳米微粒作为药物载体可提高药物在体内的药效[8], 而脂质体就是其中一种重要的纳米微粒. 脂质体可作为药物载体成功递送抗炎药、抗癌药、抗生素药、抗真菌药等不同类别的药物, 亦可提高药物稳定性, 增加药物的溶解度[9]. 并且, 脂质体具有良好的生物相容性[10], 可通过膜融合、内吞等方式被细胞摄取[11]. 因此, 作为被广泛关注的新型靶向给药技术的产物, 脂质体是药物递送、靶位释药的良好载体.

2 主动肝靶向脂质体

主动靶向, 即通过各种配体(抗体, 适体, 肽类, 糖类等)修饰纳米粒子, 特异性识别靶区而实现靶向递送[12]. 配体靶头一般可连接于隐形脂质体上的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)链的外端, 同时PEG可减少MPS清除而使脂质体具有长循环性[13]. 肝脏细胞表面高度表达多种载体和细胞内吞作用的受体, 配体修饰的脂质体通过定位于肝脏内细胞膜上的特定位点, 以受体-配体的相互作用实现主动靶向作用. 主要有以下类型.

2.1 乙型肝炎病毒多肽修饰脂质体 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)作为一种嗜肝DNA病毒, 具有明显的肝趋向性, HBV编码核壳(C)蛋白, 多聚酶(P)蛋白, X蛋白, 以及包膜(S)蛋白[13], 其中, 包膜蛋白中的preS1肽对HBV附着到肝实质细胞起重要作用, 体外实验表明, preS1结合到纳米级的蛋白质笼表面后, 相比其他细胞系(HeLa及MCF7)对人类肝细胞系(HepG2)具有更强的特异性, 可通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞[14]. 从ICR小鼠分离出的原代肝实质细胞体外实验表明, HBVpreS/2-48myr(HBVP)-PEG-脂质体比PEG-脂质体具有更高的肝实质细胞摄取率. 同时, 在ICR小鼠尾静脉注射HBVP-PEG-脂质体1 h后, 其在肝实质细胞中的含量是PEG-脂质体的8倍, 且

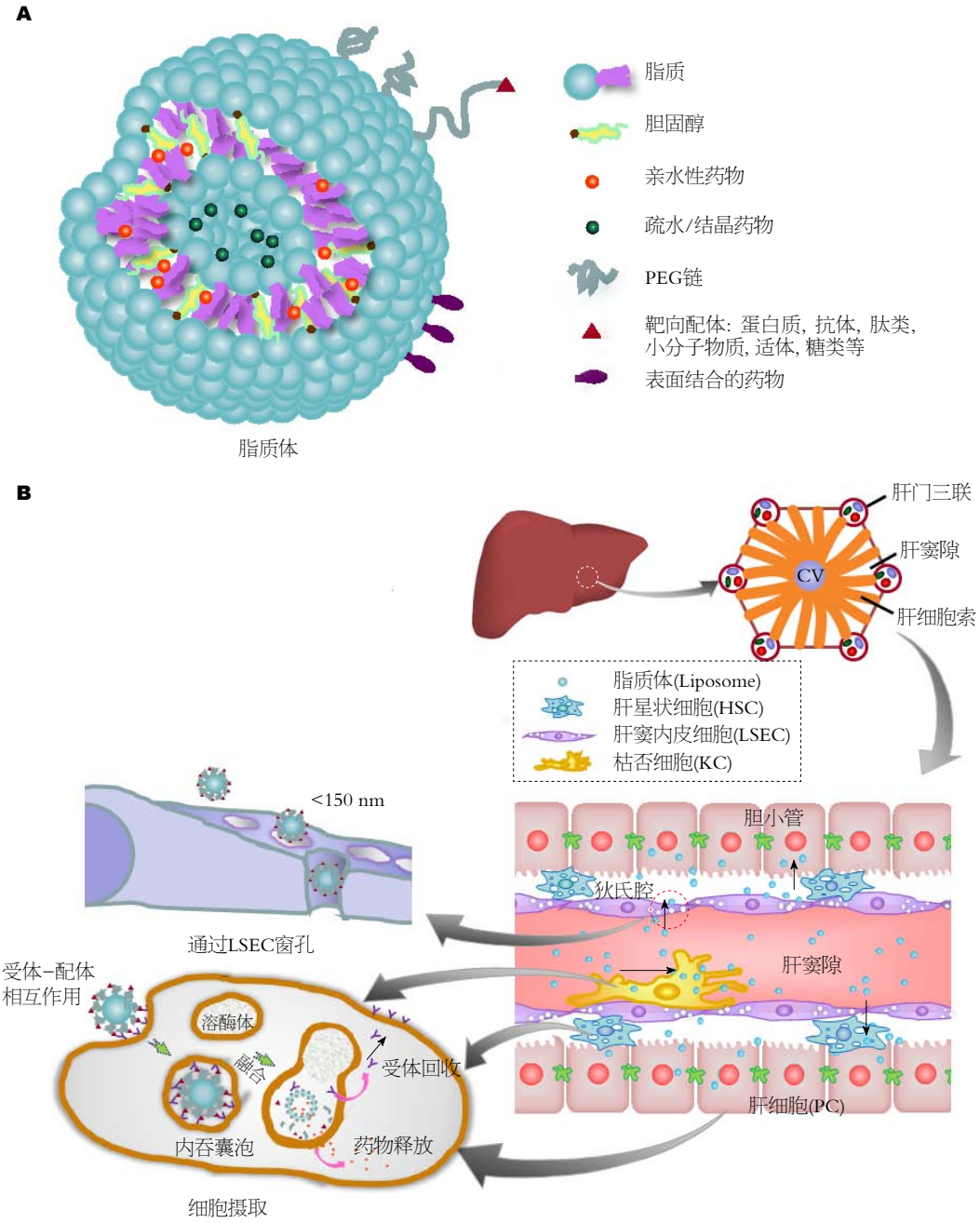


图 1　肝靶向脂质体递药系统. A: 脂质体双分子层一般包含脂质与胆固醇, 但可随配方的不同而改变. 脂质体表面可连接PEG链, PEG链一端可连接靶向配基(或者配基直接连接在脂质体表面). 水溶性/结晶性药物一般在脂质体内水相, 脂溶性药物则在双分子层上, 还有连接在脂质体表面的药物; B: 肝小叶是肝脏结构和功能的基本单位, 内含放射状的肝板及肝板间的肝血窦, 肝血窦腔内有KC, 对脂质体吞噬能力较强. LSEC与PC之间有狄氏腔, 内含HSC, 粒径<150 nm的脂质体一般可通过LSEC窗孔到达狄氏腔. 表面含配体的脂质体可通过受体介导的内吞作用被细胞所摄取, 通过内涵体逃逸直接作用于细胞器或者与溶酶体融合被分解来进行胞内释药, 而受体最终被回收到细胞表面重新利用. HSC: 肝星状细胞; KC: 枯否细胞; LSEC: 肝窦内皮细胞; PC: 肝细胞; PEG: 聚乙二醇.

24 h后, HBVP-脂质体仍能在肝脏中保持34%的含量, 肝滞留性明显[15]. 可见, 源于HBV的某些多肽具有特异性肝靶向作用, 并能延长脂质体在肝脏的滞留时间.

2.2 甘草次酸修饰脂质体 甘草次酸(glycyrrhetinic acid, GA)是甘草酸(glycyrrhizin, GL)的水解产物, GA与GL是甘草中的主要生物活性成分. Negishi等[16]于1991年发现肝实质细胞膜上具有GA与GL的特异性结合位点. 但在体外实验中, GA与大鼠肝实质细胞的细胞膜特异结合位点数目远高于GL[17]. 研究[18]显示, 采用GA修饰汉黄芩素(wogonin, WG)脂质体(GA-WG-

Lip)相较于WG-Lip, HepG2细胞的摄取率显著提高, 同时, 具有更高的肝癌抑制率. 研究[19]显示, 包载质粒的GA-PEG-阳离子脂质体的GA配基密度从0%、1%上升到5%时, 其对HepG2的转染效率逐渐递增. 另有研究[17]显示, 奥沙利铂(OX)-脂质体与GA-OX-脂质体以静脉注射到小鼠体内后, 相较于心、脾、肺、肾等器官, GA-OX-脂质体主要分布在肝脏, 并且聚集迅速, 注射后仅1 h肝脏中的OM浓度已达到较高水平. 因此, GA修饰的脂质体具有肝靶向作用, 能优化脂质体包封药物的肝组织分布.

2.3 半乳糖修饰脂质体 去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptors, ASGPR)是一种C型凝集素, 高度表达于(1×10^5-5×10^5受体/细胞)肝细胞窦状隙面. ASGPR具有受体介导的内吞作用, 可内化并清除血液循环中具有半乳糖端基或*N*-乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白[19]. 由于该过程具有快速和特异性的特点[20], 可用半乳糖修饰脂质体通过受体介导的内吞作用靶向递送于肝实质细胞[21]. 研究[22]显示, 包载DOX且表面含PEG_{2000}-CHEMS和CHS-ED-LA的脂质体(PEG-GalL DOX)可通过结合过表达的ASGPR靶向肝癌细胞, 同时通过PEG链的水解避免药物在肝脏过度蓄积以降低载药脂质体肝毒性. Jiang等[23]制备了半乳糖修饰的脂质体纳米粒子(Gal-LipoNP)用于递送TLR4-siRNA治疗大鼠肝热缺血再灌注损伤, 与普通脂质体(LipoNP)相比, Gal-LipoNP增加了iRNA在肝实质细胞的摄取, 促进TLR4基因沉默, 并减少了iRNA在其他器官的分布. 由此, ASGPR是良好的肝靶向结合位点, 利用半乳糖修饰脂质体可达到特异性的肝靶向作用.

2.4 适体修饰脂质体 适体是指数富集的配基系统进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)筛选出的单链寡核苷酸片段(RNA或DNA), 易合成且能选择性地与目标分子(蛋白或其他小分子)结合, 同时具有高亲和性[24]. 一般认为, 适体是非免疫原性的, 可通过酶逐渐降解并从血液中清除, 其本身除了具有治疗作用外, 还能介导靶向递药, 尤其是与纳米粒的结合应用. 研究[25]显示, 以适体作为PEG化脂质体靶头, 可提高PEG化脂质体的细胞摄取率, 增强包封药物疗效. Du等[26]利用SELEX技术筛选出7种与肝癌细胞MEAR有高亲和力的适体(TLS1、TLS3、TLS4、TLS6、TLS7、TLS9和TLS11), 除了有利于肝癌早期诊断及其机制研究外, 提示适体存在肝靶向作用的可能. 总的来说, 适体技术只有二十余年的历史, 是一种新兴技术, 但基于脂质体递送系统的优势及适体的高特异性和无免疫原性, 适体修饰脂质体实现肝靶向颇有前景.

2.5 载脂蛋白A1修饰脂质体 载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的主要蛋白组成部分, 参与胆固醇从外周组织到肝脏的逆向转运过程. ApoA1及HDL引导胆固醇从外周细胞(尤其单核巨噬细胞)流出, 经血液循环到达肝脏后, ApoA1可结合肝实质细胞上清道夫受体B类Ⅰ型, 介导胆固醇进入肝脏再循环或排泄[27]. Chen等[28]制备了包载抗HBV iRNA的脂质体(DTC)及ApoA1修饰的DTC-Apo, 研究显示, DTC-Apo相较于DTC更显著地减少了HBV病毒蛋白表达, 具有肝脏特异性, 小鼠低剂量(≤2 mg/kg)单次注射后抗病毒效果长达8 d. 由此, ApoA1可作为特异性配体与肝实质细胞结合, 实现脂质体肝靶向药物递送的目的.

2.6 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸修饰脂质体 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arg-gly-asp, RGD)序列是绝大多数整合素结合配体的最常见识别位点[24]. RGD可修饰脂质体实现药物肝靶向, 尤其是靶向HSC治疗肝纤维化方面. Chai等[25]制备的RGD-氧化苦参碱(oxymatrine, OM)-脂质体可通过抑制HSC的活性及诱导其凋亡达到抗肝纤维化的作用, 其中RGD-OM-脂质体降低CCl_4诱导的肝纤维化大鼠血清碱性磷酸酶的能力明显高于OM-脂质体. 另有研究[26]显示, 在肝纤维化大鼠模型中, RGD环肽修饰的立体稳定脂质体选择性地被活化的HSC摄取, 并且其包载的IFNδ-1b显著抑制了肝纤维化进程. 由此, RGD-脂质体具有明显肝趋向性, RGD可提高脂质体包封药物抗HSC活化及抗肝纤维化的治疗效果.

2.7 胆盐修饰脂质体 胆盐一般是钠盐或钾盐, 由肝实质细胞分泌的胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合而成, 胆汁淤积和脂肪肝疾病的治疗中常以胆汁酸受体作为药物靶点[27]. 研究[28]显示, PEG结合胆盐(BP_2B)修饰的脂质体BP_2BL, 可

靶向递送联苯双酯到肝脏, 维持药物在体内的持续释放效果优于无BP_2B修饰的脂质体, 相较于一般长循环脂质体制备更简便, 成本更低. 另外, 由于胆盐的肠-肝循环能促使肠道内胆盐重吸收后通过血液循环回到肝脏, He等[29]通过大豆分离蛋白和胆盐(乳化剂)制备了纳米乳剂递药系统, 可通过肠上皮屏障渗透进入体循环, 原位大鼠肠灌注1 h后, 肝、肾的分布显著高于心、脾、肺, 该系统作为难溶性药物的口服递送颇有前景, 尤其是基于肠-肝循环这一特殊现象, 可能对通过肠道给药实现脂质体肝靶向具有启发性意义.

3 粒径控制的脂质体被动肝靶向

根据脂质体的粒径, 脂质体可分为小单室脂质体(SUV, 直径20-50 nm)及大单室脂质体(LUV, 直径100 nm-1 μm)[30]. 由于粒径500 nm以上的微粒需要受体介导, 涉及肌动蛋白驱动才能被细胞内化[31], 因此较大的脂质体不利于被细胞吞噬并胞内释药. 并且, 大脂质体的清除速率快于小脂质体, 其粒径临界值在100 nm左右[32]. 另外, 穿越上皮细胞是脂质体靶向定位的首要前提[33], 而粒子在100 nm内具有高透膜性[34]. 研究[35]显示, 肝窦状隙内皮细胞的孔隙一般约为150 nm, 足够小的(<100 nm)小单室脂质体才可通过肝窦状隙. 然而, 一些带负电荷的较大粒径脂质体亦可通过结合清道夫受体被挤压后进入肝窦状隙而被肝实质细胞所摄取[36]. 因此, 较小的脂质体的粒径对脂质体被动肝靶向、延长循环时间及被细胞充分摄取有重要意义.

4 肝癌相关的物理化学肝靶向脂质体

由于肿瘤细胞的糖酵解率较高, 肿瘤组织的pH值一般低于正常组织(pH值为7.4), 其pH从5.7到7.8不等, 因此pH敏感脂质体可作为环境敏感的药物递送系统靶向治疗肝癌等癌症[37]. 在亚细胞水平, 晚期核内体和溶酶体具有更低的pH值(4.5-5.5), 某些抗肿瘤药物最终通过内吞作用进入核内体和溶酶体[38]. 物理靶向脂质体实现了外部控释, 如光控、超声控制、磁控、热控等, 有利于引发脂质体于靶位释药, 提高载药脂质体的生物活性[39], 并且某些物理疗法(热疗、射频消融等)本身可用于癌症治疗. 而化学靶向脂质体, 如pH敏感脂质体可基于肿瘤组织的微酸环境[40]来实现靶位激活释放, 并可促进脂质体的胞内释药.

4.1 pH敏感脂质体与肝癌 pH敏感脂质体可实现溶酶体逃逸而作用于其他细胞器, 如多级pH响应的级联线粒体递药脂质体($HHG2C_{18}$-L)[39], “序贯化”的胞膜及核内递药脂质体(TRAIL/Dox-Gelipo)[40]. 在肝癌方面, Hatakeyama等[41]所制备的含pH敏感材料YSK05的多功能信封式纳米载体(YSK05-MEND)相较于Lipofectamine2000(LFN2k), 在肝癌细胞中表现出更高的活性, 由于YSK05-MEND对早期内体的pH敏感性诱发了自身与内涵体/溶酶体的膜融合, 从而释放包封药物进入胞浆或胞核, 其机制即内涵体/溶酶体逃逸作用. 由此, pH敏感脂质体可靶向于肿瘤组织的酸化环境, 提高癌细胞摄取, 并通过溶酶体逃逸实现细胞器靶向递药.

4.2 热敏脂质体与肝癌 肿瘤的治疗法中, 温和热疗常作为放射疗法和化疗的辅助治疗方法[42]. 热消融法是热疗中的一种, 利用热消融法治疗小型的、无法切除的肿瘤已成为普遍现象[43]. 然而, 热消融治疗肝癌具有一定局限性, 尤其是对大病灶的边缘复发与血管瘤的治疗, 研究表明热消融与化疗药物联合治疗具有协同作用[44], 同时温和热疗和热敏脂质体能提高脂质体在肿瘤部位的聚集[45]. 有研究[46]显示, 射频消融(radio frequency ablation, RFA)结合可溶性热敏多柔比星脂质体(LTLD)可将药物快速聚集于>3 cm的肝癌肿瘤部位, 当温度>39.5 ℃时可释放其包载的多柔比星, 达到靶向抗肝癌的效果. 另外, 由Celsion公司开发的多柔比星热敏靶向脂质体Thermodox®(Celsion)在温和热疗的肿瘤部位(41 ℃)能显着改善药物释放率及药物吸收率[47]. 可见, 热敏脂质体可结合热疗及脂质体药物递送, 进一步提高药物在肿瘤部位的释放, 有助于肝癌的治疗.

4.3 磁性脂质体与肝癌 脂质体与低毒、可降解的磁性材料(Fe_3O_4和γ-Fe_2O_3等)制备形成的递药系统称为磁性脂质体, 在外磁场作用下可使脂质体向靶位聚集, 同时可被磁共振所标记[48], 实现成像定位与药物治疗相结合. 研究[49]显示, 相较于rh-IFNα2b处理组, 包封rh-IFNα2b的磁性脂质体具有更显著的抑制肝癌细胞生长的效果, 在荷瘤裸鼠(人肝癌)中, 磁性脂质体处理组的肿瘤大小减少到对照组(生理盐水处理)

的38%, 而rh-IFNα2b处理组肿瘤大小只减少了28%. Kullberg等[50]制备的EGF修饰的磁性脂质体在肿瘤治疗中, 除了利用脂质体双分子层中的磁性材料进行选择性加热, 还能在振荡磁场下促进药物的释放. 另外, 将磁性脂质体注射到肝肿瘤周围的肝动脉, 在外加磁场的同时结合肿瘤热疗, 即铁磁栓塞热疗, 也适用于肝癌的治疗[51]. 因此, 由于磁性脂质体的磁响应能力, 外加磁场可提高磁性脂质体的靶向性和包封药物释放率, 并且磁性脂质体还能与热疗结合用于治疗肝癌.

4.4 其他脂质体与肝癌 除了以上等方式, 脂质体对肝癌的治疗还涉及抑瘤药物的增效减毒作用, 研究[52,53]显示, 脂质体中嵌合紫杉醇结合的纳米金粒子的递药系统(PTX–PEG400@GNP-Lips)具有肝靶向性, 循环寿命长, 可发挥抗肿瘤药物超长效递药作用并降低Heps荷瘤小鼠全身不良反应, 提高其存活率. Ren等[54]制备了含DOX的脂质体(LipDOX), 通过瘤内注射脂质体于H22肝癌小鼠, 可提高肿瘤内治疗药物的含量, 减少正常组织内含量. 由此, 可通过纳米金等修饰的纳米前药与脂质体组合或瘤内注射等方式降低抑瘤药物对正常组织的不良反应.

5 结论

脂质体药物递送系统生物相容性良好, 可改善药物的稳定性、溶解性, 增强药物疗效, 降低给药频率, 近年来在基础及临床医学领域逐渐受到关注. 虽然其临床成果仍较少, 但其低毒, 易批量生产, 低批次间差异的特性符合医药制造业的要求, 前景广大. 研究者可通过对粒径、靶头、处方等脂质体递药系统设计使载药脂质体在肝组织靶向富集、释药, 充分发挥药物对肝脏的专一性治疗作用. 肝靶向脂质体可减少包封药物对正常组织的不良反应, 精确的脂质体设计还可减少给药剂量, 实现微量药物的靶向浓集, 对某些特效药或高毒性药物尤其适宜. 本文旨在综合近年来脂质体肝TDDS的研究进展及展望脂质体在肝脏疾病中的应用, 以下方面值得进行深入探究: (1)新的肝靶向特异性配体及其结合位点的挖掘仍有广阔的研究前景, 尤其是靶向不同肝脏疾病对应的特定类型细胞, 如靶向HSC治疗肝纤维化, 靶向肝癌癌细胞治疗肝脏肿瘤等; (2)物理化学疗法与肝靶向脂质体技术的结合对肝癌治疗具有积极的推动作用, 潜力巨大; (3)目前对肝靶向脂质体纳米毒理学领域的研究仍显不足, 关于脂质体蓄积于肝脏的安全性评价及对肝组织微环境的影响的研究较少, 尤其是长循环脂质体; (4)大量脂质体开发还处于实验研究阶段, 脂质体包载药物与直接给药之间的疗效差异能否达到临床预期, 即生物等效性值得考察; (5)由于肝纤维化/硬化及肝癌组织的病理生理学、组织学改变, 提高局部病变组织渗透率的肝靶向脂质体仍需进一步研究; (6)脂质体反复注射后将引起MPS加快对其的清除, 如何进一步避免枯否细胞吞噬, 长效靶向其他肝脏变性细胞是未来可探究的方向.

6 参考文献

1 Cortes JE, Goldberg SL, Feldman EJ, Rizzeri DA, Hogge DE, Larson M, Pigneux A, Recher C, Schiller G, Warzocha K, Kantarjian H, Louie AC, Kolitz JE. Phase II, multicenter, randomized trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus intensive salvage therapy in adults with first relapse AML. *Cancer* 2015; 121: 234-242 [PMID: 25223583 DOI: 10.1002/cncr.28974]

2 Qi R, Zhang H, Xu L, Shen W, Chen C, Wang C, Cao Y, Wang Y, van Dongen MA, He B, Wang S, Liu G, Banaszak Holl MM, Zhang Q. G5 PAMAM dendrimer versus liposome: a comparison study on the in vitro transepithelial transport and in vivo oral absorption of simvastatin. *Nanomedicine* 2015; 11: 1141-1151 [PMID: 25791813 DOI: 10.1016/j.nano.2015.02.011]

3 Fan Y, Sahdev P, Ochyl LJ, J Akerberg J, Moon JJ. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. *J Control Release* 2015; 208: 121-129 [PMID: 25869965 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.04.010]

4 Tyagi RK, Garg NK, Jadon R, Sahu T, Katare OP, Dalai SK, Awasthi A, Marepally SK. Elastic liposome-mediated transdermal immunization enhanced the immunogenicity of P. falciparum surface antigen, MSP-119. *Vaccine* 2015; 33: 4630-4638 [PMID: 26141014 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.054]

5 Zhang F, Li HY. Preparation of lipid: peptide: DNA (LPD) nanoparticles and their use for gene transfection. *Methods Mol Biol* 2012; 906: 329-336 [PMID: 22791446 DOI: 10.1007/978-1-61779-953-2_27]

6 Johnstone SA, Masin D, Mayer L, Bally MB. Surface-associated serum proteins inhibit the uptake of phosphatidylserine and poly(ethylene glycol) liposomes by mouse macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1513: 25-37 [PMID: 11427191 DOI: 10.1016/S0005-2736(01)00292-9]

7 Maruyama K, Yuda T, Okamoto A, Kojima S, Suginaka A, Iwatsuru M. Prolonged circulation

time in vivo of large unilamellar liposomes composed of distearoyl phosphatidylcholine and cholesterol containing amphipathic poly(ethylene glycol). *Biochim Biophys Acta* 1992; 1128: 44-49 [PMID: 1390877 DOI: 10.1016/0005-2760(92)90255-T]

8 Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 813-827 [PMID: 25287120 DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.031]

9 Garg T. Liposomes: targeted and controlled delivery system. *Drug delivery letters* 2014; 4: 62-71 [DOI: 10.2174/2210303113036660015]

10 Mallick S, Choi JS. Liposomes: versatile and biocompatible nanovesicles for efficient biomolecules delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 2014; 14: 755-765 [PMID: 24730295 DOI: 10.1166/jnn.2014.9080]

11 Yao L, Daniels J, Wijesinghe D, Andreev OA, Reshetnyak YK. pHLIP®-mediated delivery of PEGylated liposomes to cancer cells. *J Control Release* 2013; 167: 228-237 [PMID: 23416366 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.01.037]

12 Singh S, Sharma A, Robertson GP. Realizing the clinical potential of cancer nanotechnology by minimizing toxicologic and targeted delivery concerns. *Cancer Res* 2012; 72: 5663-5668 [PMID: 23139207 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1527]

13 Barman RK, Saha S, Das S. Prediction of interactions between viral and host proteins using supervised machine learning methods. *PLoS One* 2014; 9: e112034 [PMID: 25375323 DOI: 10.1371/journal.pone.0112034]

14 Murata M, Narahara S, Umezaki K, Toita R, Tabata S, Piao JS, Abe K, Kang JH, Ohuchida K, Cui L, Hashizume M. Liver cell specific targeting by the preS1 domain of hepatitis B virus surface antigen displayed on protein nanocages. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 4353-4362 [PMID: 22927755 DOI: 10.2147/IJN.S31365]

15 Zhang X, Zhang Q, Peng Q, Zhou J, Liao L, Sun X, Zhang L, Gong T. Hepatitis B virus preS1-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells. *Biomaterials* 2014; 35: 6130-6141 [PMID: 24797877 DOI: 10.2174/2210303 1113036660015]

16 Negishi M, Irie A, Nagata N, Ichikawa A. Specific binding of glycyrrhetinic acid to the rat liver membrane. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1066: 77-82 [PMID: 2065071 DOI: 10.1016/0005-2736(91)90253-5]

17 Chen J, Jiang H, Wu Y, Li Y, Gao Y. A novel glycyrrhetinic acid-modified oxaliplatin liposome for liver-targeting and in vitro/vivo evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2265-2275 [PMID: 25945038 DOI: 10.2147/DDDT.S81722]

18 Tian J, Wang L, Wang L, Ke X. A wogonin-loaded glycyrrhetinic acid-modified liposome for hepatic targeting with anti-tumor effects. *Drug Deliv* 2014; 21: 553-559 [PMID: 24215357 DOI: 10.3109/10717544.2013.853850]

19 Pathak PO, Nagarsenker MS, Barhate CR, Padhye SG, Dhawan VV, Bhattacharyya D, Viswanathan CL, Steiniger F, Fahr A. Cholesterol anchored arabinogalactan for asialoglycoprotein receptor targeting: synthesis, characterization, and proof of concept of hepatospecific delivery. *Carbohydr Res* 2015; 408: 33-43 [PMID: 25841057 DOI: 10.1016/j.carres.2015.03.003]

20 Li Y, Huang G, Diakur J, Wiebe LI. Targeted delivery of macromolecular drugs: asialoglycoprotein receptor (ASGPR) expression by selected hepatoma cell lines used in antiviral drug development. *Curr Drug Deliv* 2008; 5: 299-302 [PMID: 18855599 DOI: 10.2174/156720108785915069]

21 Zhang H, Xiao Y, Cui S, Zhou Y, Zeng K, Yan M, Zhao C. Novel Galactosylated Poly(ethylene glycol)-Cholesterol for Liposomes as a Drug Carrier for Hepatocyte-Targeting. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 4058-4069 [PMID: 26369013 DOI: 10.1166/jnn.2015.9707]

22 Wang S, Xu H, Xu J, Zhang Y, Liu Y, Deng YH, Chen D. Sustained liver targeting and improved antiproliferative effect of doxorubicin liposomes modified with galactosylated lipid and PEG-lipid. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11: 870-877 [PMID: 20490957 DOI: 10.1208/s12249-010-9450-8]

23 Jiang N, Zhang X, Zheng X, Chen D, Zhang Y, Siu LK, Xin HB, Li R, Zhao H, Riordan N, Ichim TE, Quan D, Jevnikar AM, Chen G, Min W. Targeted gene silencing of TLR4 using liposomal nanoparticles for preventing liver ischemia reperfusion injury. *Am J Transplant* 2011; 11: 1835-1844 [PMID: 21794086 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03660.x]

24 Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996; 12: 697-715 [PMID: 8970741 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.12.1.697]

25 Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]

26 Du SL, Pan H, Lu WY, Wang J, Wu J, Wang JY. Cyclic Arg-Gly-Asp peptide-labeled liposomes for targeting drug therapy of hepatic fibrosis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 560-568 [PMID: 17510318 DOI: 10.1124/jpet.107.122481]

27 Mishra N, Yadav NP, Rai VK, Sinha P, Yadav KS, Jain S, Arora S. Efficient hepatic delivery of drugs: novel strategies and their significance. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 382184 [PMID: 24286077 DOI: 10.1155/2013/382184]

28 Chen ZP, Zhu JB, Chen HX, Xiao YY, Feng MS, Cai H, Chen J, Cai BC. Synthesis of a novel polymer bile salts-(polyethylene glycol)2000-bile salts and its application to the liver-selective targeting of liposomal DDB. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36: 657-665 [PMID: 20136497 DOI: 10.3109/03639040903410342]

29 He W, Yang K, Fan L, Lv Y, Jin Z, Zhu S, Qin C, Wang Y, Yin L. Denatured globular protein and bile salt-coated nanoparticles for poorly water-soluble drugs: Penetration across the intestinal epithelial barrier into the circulation system and enhanced oral bioavailability. *Int J Pharm* 2015; 495: 9-18 [PMID: 26325310 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.086]

30 Monteiro N, Martins A, Reis RL, Neves NM. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. *J R Soc Interface* 2014; 11: 20140459 [PMID: 25401172 DOI: 10.1098/rsif.2014.0459]
31 Groves E, Dart AE, Covarelli V, Caron E. Molecular mechanisms of phagocytic uptake in mammalian cells. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1957-1976 [PMID: 18322649 DOI: 10.1007/s00018-008-7578-4]
32 Lasic DD, Papahadjopoulos D. Medical applications of liposomes. Holland: Elsevier Science, 1998: 1-779 [DOI: 10.1016/B978-0444829107-7/50001-6]
33 des Rieux A, Fievez V, Théate I, Mast J, Préat V, Schneider YJ. An improved in vitro model of human intestinal follicle-associated epithelium to study nanoparticle transport by M cells. *Eur J Pharm Sci* 2007; 30: 380-391 [PMID: 17291730 DOI: 10.1016/j.ejps.2006.12.006]
34 Desai MP, Labhasetwar V, Amidon GL, Levy RJ. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 1996; 13: 1838-1845 [PMID: 8987081 DOI: 10.1023/A:1016085108889]
35 Wu J, Zern MA. Modification of liposomes for liver targeting. *J Hepatol* 1996; 24: 757-763 [PMID: 8835753 DOI: 10.1016/S0168-8278(96)80274-1]
36 Chen WG, Liu YG, Wang SB, Chen AZ. [Research progress in co-delivery of gene and chemotherapy drugs with cationic liposome carrier for cancer therapy]. *Yaoxue Xuebao* 2012; 47: 986-992 [PMID: 23162893]
37 Liu J, Huang Y, Kumar A, Tan A, Jin S, Mozhi A, Liang XJ. pH-sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 693-710 [PMID: 24309541 DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.11.009]
38 Bae YM, Park YI, Nam SH, Kim JH, Lee K, Kim HM, Yoo B, Choi JS, Lee KT, Hyeon T, Suh YD. Endocytosis, intracellular transport, and exocytosis of lanthanide-doped upconverting nanoparticles in single living cells. *Biomaterials* 2012; 33: 9080-9086 [PMID: 22981077 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.039]
39 Mo R, Sun Q, Xue J, Li N, Li W, Zhang C, Ping Q. Multistage pH-responsive liposomes for mitochondrial-targeted anticancer drug delivery. *Adv Mater* 2012; 24: 3659-3665 [PMID: 22678851 DOI: 10.1002/adma.201201498]
40 Jiang T, Mo R, Bellotti A, Zhou J, Gu Z. Gel-liposome-mediated co-delivery of anticancer membrane-associated proteins and small-molecule drugs for enhanced therapeutic efficacy. *Advanced Functional Materials* 2014; 24: 2295-2304 [DOI: 10.1002/adfm.201303222]
41 Hatakeyama H, Murata M, Sato Y, Takahashi M, Minakawa N, Matsuda A, Harashima H. The systemic administration of an anti-miRNA oligonucleotide encapsulated pH-sensitive liposome results in reduced level of hepatic microRNA-122 in mice. *J Control Release* 2013 Oct 25. *[Epub ahead of print]* [PMID: 24512791 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.10.023]
42 Ta T, Porter TM. Thermosensitive liposomes for localized delivery and triggered release of chemotherapy. *J Control Release* 2013; 169: 112-125 [PMID: 23583706 DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.03.036]
43 Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 199-208 [PMID: 24561446 DOI: 10.1038/nrc3672]
44 Dewhirst MW, Landon CD, Hofmann CL, Stauffer PR. Novel approaches to treatment of hepatocellular carcinoma and hepatic metastases using thermal ablation and thermosensitive liposomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 545-561 [PMID: 23622079 DOI: 10.1016/j.soc.2013.02.009]
45 Dicheva BM, Koning GA. Targeted thermosensitive liposomes: an attractive novel approach for increased drug delivery to solid tumors. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 83-100 [PMID: 24320104 DOI: 10.1517/17425247.2014.866650]
46 Poon RT, Borys N. Lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin: an adjuvant to increase the cure rate of radiofrequency ablation in liver cancer. *Future Oncol* 2011; 7: 937-945 [PMID: 21823888 DOI: 10.2217/fon.11.73]
47 May JP, Li SD. Hyperthermia-induced drug targeting. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10: 511-527 [PMID: 23289519 DOI: 10.1517/17425247.2013.758631]
48 Frascione D, Diwoky C, Almer G, Opriessnig P, Vonach C, Gradauer K, Leitinger G, Mangge H, Stollberger R, Prassl R. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based liposomes as magnetic resonance imaging probes. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 2349-2359 [PMID: 22661890 DOI: 10.2147/IJN.S30617]
49 Ye H, Tong J, Wu J, Xu X, Wu S, Tan B, Shi M, Wang J, Zhao W, Jiang H, Jin S. Preclinical evaluation of recombinant human IFNα2b-containing magnetoliposomes for treating hepatocellular carcinoma. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 4533-4550 [PMID: 25288882 DOI: 10.2147/IJN.S67228]
50 Kullberg M, Mann K, Owens JL. Improved drug delivery to cancer cells: a method using magnetoliposomes that target epidermal growth factor receptors. *Med Hypotheses* 2005; 64: 468-470 [PMID: 15617850]
51 Wang L, Zhang J, An Y, Wang Z, Liu J, Li Y, Zhang D. A study on the thermochemotherapy effect of nanosized As2O3/MZF thermosensitive magnetoliposomes on experimental hepatoma in vitro and in vivo. *Nanotechnology* 2011; 22: 315102 [PMID: 21730756 DOI: 10.1088/0957-4484/22/31/315102]
52 Bao QY, Zhang N, Geng DD, Xue JW, Merritt M, Zhang C, Ding Y. The enhanced longevity and liver targetability of Paclitaxel by hybrid liposomes encapsulating Paclitaxel-conjugated gold nanoparticles. *Int J Pharm* 2014; 477: 408-415 [PMID: 25455782 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.10.040]
53 Zhang N, Chen H, Liu AY, Shen JJ, Shah V, Zhang C, Hong J, Ding Y. Gold conjugate-based liposomes with hybrid cluster bomb structure for liver cancer therapy. *Biomaterials* 2016; 74: 280-291

[PMID: 26461120 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.004]
54 Ren S, Li C, Dai Y, Li N, Wang X, Tian F, Zhou S, Qiu Z, Lu Y, Zhao D, Chen X, Chen D. Comparison of pharmacokinetics, tissue distribution and pharmacodynamics of liposomal and free doxorubicin in tumour-bearing mice following intratumoral injection. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66: 1231-1239 [PMID: 24716458 DOI: 10.1111/jphp.12257]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4247

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4247-4252
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

诱导多能干细胞–iPSCs在胆管病研究中的应用

孙 艳, 迟宝荣

孙艳, 吉林大学第二医院肿瘤血液内科 吉林省长春市 130041

迟宝荣, 吉林大学第一医院消化内科 吉林省长春市 130021

迟宝荣, 教授, 主要从事肝脏疾病的研究.

基金项目: 吉林省国际科技合作基金资助项目, No. 20160414037GH.

作者贡献分布: 本文由孙艳撰写; 迟宝荣审校并修改.

通讯作者: 迟宝荣, 教授, 博士生导师, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院消化内科.
chibr@jlu.edu.cn
电话: 0431-88782528

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-11-08

Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies

Yan Sun, Bao-Rong Chi

Yan Sun, Department of Oncology and Hematology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin Province, China

Bao-Rong Chi, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Supported by: International Scientific and Technological Cooperation Project of Jilin Province, No. 20160414037GH.

Correspondence to: Bao-Rong Chi, Professor, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Street, Changchun 130021, Jilin Province, China. chibr@jlu.edu.cn

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-11-08

Abstract

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are similar to embryonic stem cells (ESCs) in morphology, gene expression, cell self-renewal and differentiation potential. They avoid the problem of immune rejection and ethical issues associated with the application of ESCs. The application of iPSCs in a variety of diseases provides favorable experiences to the research of liver diseases. Cholangiopathies, such as primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, refer to a category of uncommon diseases that possess unclear pathogenesis, lack effective treatment and have a poor prognosis. Hence, investigating cholangiopathies-derived, individualized iPSCs and their differentiation into functional cells can mimic the disease phenotype and pathological process *in vitro*. The application of these cells has great significance for pathogenesis exploration, drug screening and therapeutic evaluation.

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

Key Words: Induced pluripotent stem cells; Cholangiopathies; Biliary epithelial cells

Sun Y, Chi BR. Application of induced pluripotent stem cells in cholangiopathies. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4247-4252 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4247.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4247

背景资料
诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与胚胎干细胞相似的一类细胞, 但却避免了后者应用中的免疫排斥和伦理道德等问题, iPSCs技术的创立被认为是生命科学及再生医学研究领域中的革命.

同行评议者
高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

研发前沿
使用特定患者的iPSCs既可重演单基因遗传性疾病表型也可重演迟发性多基因遗传性疾病的表型. 用这些细胞来分析发病机制和作为药物筛选平台研究新的治疗方法, 已经成为研究的兴奋点及趋势.

摘要

诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)相似的一类细胞, 但却避免了ESCs应用中的免疫排斥和伦理道德等问题. iPSCs在多种疾病研究上取得的成就为肝脏疾病提供了良好的借鉴. 以原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等为代表的一组胆管病虽非常见疾病, 但发病机制不清、有效治疗手段匮乏、预后差. 因此发展胆管病患者源性的、个体化的iPSCs及其诱导分化的功能细胞可在体外模拟疾病的表型及病理过程, 应用此细胞模型对研究发病机制、药物筛选和疗效评估等具有重要意义.

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

关键词: 诱导多能干细胞; 胆管病; 胆管上皮细胞

核心提要: 胆管病是一组以胆管上皮细胞为共同攻击靶标的慢性肝脏疾病的统称, 发病机制不清、有效治疗手段匮乏. 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)研究为此提供了新的契机. 诱导iPSCs向胆管细胞分化和应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型具有较大的临床应用前景.

孙艳, 迟宝荣. 诱导多能干细胞-iPSCs在胆管病研究中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4247-4252 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4247.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4247

0 引言

2006年, Yamanaka等[1]通过将*Oct3/4*、*Sox2*、*c-Myc*和*Klf4*四种基因, 以逆转录病毒为载体导入小鼠成纤维细胞, 诱导体细胞回归到类似于胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)的、未分化、具有高度发育潜能的状态, 从而创造了诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)新技术. iPSCs是在形态、基因表达、细胞自我更新、以及分化潜能等方面与ESCs相似的一类细胞, 但却避免了后者应用中的免疫排斥和伦理道德等问题[2,3]. 因此, 此后有关iPSCs的研究迅速增长并在再生医学领域不断取得进展, 为多种疾病的治疗提供新的契机[4]. 如Jaenisch实验室开创性用镰刀型贫血病小鼠自身皮肤来源的iPSCs治疗该疾病[5], 其他例如治疗帕金森氏病[6]、血小板缺乏症[7]、脊髓损伤[8]、黄斑变性[9]等相继涌现.

iPSCs在多种疾病研究上取得的成就为肝脏疾病提供了很好的借鉴, 多个国内外研究组[10-12]相继应用不同的方法诱导啮齿类和人的iPSCs分化为具有功能性的肝细胞样细胞. 其中作为iPSCs治疗肝脏遗传性疾病的代表, Espejel等[13]将野生型小鼠的iPSCs转染入延胡索酰乙酰乙酸水解酶(aumarylacetoacetate hydrolase, FAH)缺陷鼠(人酪氨酸血症1型模型), 证实iPSCs在体内可发展为正常肝细胞, 并且可以保护FAH缺陷鼠使其免于发展为肝功能衰竭. 但纵观iPSCs在肝脏疾病中的研究大都集中于肝细胞, 对于肝脏中另一重要的细胞类型-胆管上皮细胞(biliary epithelial cells, BECs), 国内外却少有报道, 而BECs对于胆管病研究的重要性毋庸置疑.

1 胆管病的范畴和胆管上皮细胞

胆管病(cholangiopathies)是一组以胆管上皮细胞为共同攻击靶标的慢性肝脏疾病的统称[14,15]. 包括原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)[16]、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)[17]、胆道闭锁、多囊性肝病、胆管细胞癌等. 此组疾病由于进行性发展的特性和缺乏有效的治疗方法, 通常导致终末期肝病, 肝脏移植常为延长生存的唯一有效方法[18]. 据统计, 美国1988-2014间, 约16%的肝脏移植由胆管病所致. 而费用昂贵、供肝匮乏等限制肝脏移植的因素不易解除. 一种疾病有效治疗方法的缺乏多源于发病机制的不清. 就每种胆管病而言具有自身特异的表现及病程, 但此组胆管病的共性-BECs作为攻击靶标, 是胆管病发病机制中重要的环节.

既往研究已知BECs是被覆于肝内、外胆管的单层柱状上皮细胞, 约占肝细胞总数的3%-5%. 其形态和功能上具有多态性和复杂性, 在胆汁加工及运输过程中起着重要的作用[19-21]. 近年来在胆管病研究[15]中揭示BECs作为疾病所攻击的靶标, 是发病机制中重要的组成部分. 胆管细胞通过与内、外源性刺激的相互作用参与肝损伤和修复[22]. 多种致病因素导致的胆管细胞反应过程, 以促炎症

反应因子表达增加[如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子、多种生长因子]和细胞信号通路的激活(如Notch、Hedgehog)等为特征[14]. 所释放的分子以自分泌或旁分泌方式影响胆管细胞的增殖、凋亡和衰老并可导致局部血管新生、纤维化、募集免疫细胞、间质细胞和内皮细胞. 这些与胆管细胞相关的活动所致的胆道反应中出现伴随白细胞和淋巴细胞浸润的小胆管数量的增加、肝祖细胞的激活、基质蛋白含量的增加. 除非得以逆转, 上述活动可导致门脉纤维化、胆管缺失直至最终胆汁性肝硬化[23]. 但同时此类反应也可防护胆管进一步损伤和有助于胆管树损伤的修复. 除此之外, 基因变异、表观遗传学机制和转录后调控也可影响参与反应的胆管细胞进展为胆管病或回归到正常表型[24].

尽管具有生理及病理功能上的重要性, 但由于BECs有限的数量和肝内的解剖位置限制了研究其分子功能的体外细胞模型的发展[25]. 目前, 仅有的少数胆管细胞系多来自胆管癌或被SV40病毒永生化的正常细胞[26], 且大多数用于体外研究的胆管细胞来源于啮齿类[27,28]. 因此, 获得疾病源性的胆管上皮细胞并深入研究其生物学特性, 对揭示胆管病的发病机制及其诊治大有裨益.

2 诱导人iPSCs向胆管细胞分化体系的建立

iPSCs具有与ESCs相似的分化潜能, 啮齿类和人iPSCs经诱导可分化为具有功能性的肝细胞样细胞[29]. 肝细胞与胆管上皮细胞在胚胎发育时期共同来源于肝母细胞[30], 因此在对肝内外胆管发育理解的基础上以及借鉴iPSCs向肝细胞分化的经验[31], 研究者探讨了诱导人iPSCs向胆管细胞分化的策略, 以期建立有效的细胞分化体系.

2014年Dianat等[32]实验组建立了一种向胆管细胞诱导分化的方法, 应用该体系成功诱导人ESCs和iPSCs获得功能性的胆管细胞样细胞(cholangiocyte-like cells, CLCs). 研究者采用无滋养细胞层和特定的培养条件, 首先诱导ESCs和iPSCs分化为肝祖细胞后, 再应用生长激素、表皮生长因子、IL-6和牛磺胆酸钠进一步分化为胆管细胞. 诱导后的CLCs表达胆系细胞标识如细胞角蛋白7(cytokeratin 7, CK7)、骨桥蛋白、转录因子SOX9和肝细胞核因子6, 并且表达承担胆管细胞功能所需的特殊蛋白, 如囊性纤维化跨膜转运调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、促胰液素受体和核受体, 形成初级纤毛以及可通过增加细胞内Ca^{2+}对激素刺激做出反应. 在三维(three dismensional, 3D)培养基质中, 细胞形成具有表皮/顶面-底侧极性和功能性囊泡及胆管. 以上结果均提示该体系诱导后的CLCs与正常肝脏胆管细胞具有结构和功能上的相似性.

我实验组[33]同期也探讨了诱导人iPSCs向胆管细胞分化的方法. 应用Yamanaka因子和仙台病毒(sendai virus, SeV)载体, 体外重编程人皮肤成纤维细胞为iPSCs, 并模拟胆管上皮细胞发育过程, 采用一些关键的形态发生素(morphogen)诱导iPSCs向成熟的胆管细胞分化. SeV是单负链的RNA病毒. 其作为病毒载体的优势主要在于表达外源基因高效且可调控, 生活周期完全在胞质中进行, 无DNA相, 无整合风险, 安全性高, 故被定义为高效的基因转导工具[34]. 使用SeV载体获取的非整合性iPSCs安全性得以提高. 诱导后获得的iPSCs源性胆管细胞(iPSC-derived cholangiocytes), 称之为iDCs, 在基因和蛋白水平高表达CK7、19等胆系细胞标志, 电镜下观察细胞表面具有纤毛, 3D培养中形成胆管样结构. iDCs具有的胆系细胞的标志揭示了设计的逐步式、无饲养层细胞、无血清诱导分化体系的可行性.

iPSCs向胆管细胞诱导分化体系的建立以及所获得的CLCs可用于体外研究胆管发育的分子机制, 作为种子细胞应用于生物人工肝、组织工程化胆管等领域, 可成为治疗终末期胆病新的细胞来源, 具有潜在的临床应用价值.

3 应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型

使用特定患者的iPSCs既可重演单基因遗传性疾病表型也可重演迟发性多基因遗传性疾病的表型[35,36], 如帕金森氏病[37]、阿尔茨海默氏病[38]. 用这些细胞来分析发病机制和作为药物筛选平台研究新的治疗方法, 已经成为研究的兴奋点及趋势[39]. 以PSC、PBC等为代表的一组胆管病发病机制不清、有效治疗手段匮乏、预后差. 重编程技术的掌握及建立的可行的胆管细胞诱导分化体系, 可保障应用iPSCs技术构建胆管病患者特异性的疾病模型, 诱导分化后的胆管细胞具有相应疾病表型的属性,

创新盘点

本文系统阐述了胆管病的范畴和胆管上皮细胞在胆管病发病机制中的重要作用, 以及诱导人iPSCs向胆管细胞分化体系的建立和应用iPSCs技术构建患者特异性的疾病模型等研究进展.

应用要点
应用iPSCs技术构建胆管病患者特异性疾病模型和诱导分化后的胆管细胞具有相应疾病表型的属性, 可用于研究疾病的病理及发病机制、新药筛选和疗效评估等.

可用于研究疾病的病理及发病机制、新药筛选和疗效评估等领域.

近来, Sampaziotis等[40]探讨了上述研究的可行性. 该实验组首先针对既往诱导iPSCs向胆管细胞分化中存在的低效、功能不全等问题[41,42], 模拟更接近生理胆管发育的诱导体系以提高效率. 此体系强调FGF10、activin-TGF-β对早期胆管特异性形成的重要性以及维甲酸的作用[43,44]. 研究结果显示经此体系诱导获得的CLCs在转录和功能水平均更接近于真正的胆管细胞, 可用于发育、疾病模型、疗效验证和药物筛选等方面的研究.

之后研究者应用多囊性肝病、囊性纤维化相关胆管病患者来源iPSCs建立疾病模型, 并利用此细胞模型评估药物疗效. 如研究所述, 常染色体隐性遗传性疾病CF是由于*CFTR*基因突变所致[45], 为体外模拟该疾病, 研究者将从野生型和具有最常见纯和突变CF患者皮肤成纤维细胞获得的hiPSCs诱导分化为CLCs, CF-hiPSC来源的CLCs表达胆管上皮细胞标志和具有功能特征. 结果显示野生型来源的CLCs可根据培养基相应调整胞内氯化物的浓度, 而CF-CLCs无此变化, 从而证实该细胞CFTR功能的缺失. CF实验性药物VX809具有稳定CFTR和提高功能的作用[46]. 将该药物与CF-CLCs孵育48 h后应用氯离子荧光探针检测观察到CFTR功能的改善. 上述研究结果表明疾病源性iPSCs获得的CLCs体系适于评估药效, 尤其是对于缺乏高通量药物筛选平台的胆管病.

4 问题及展望

iPSCs技术的创立和由此衍生的研究方法为多种疾病诊疗提供了新的契机, 具有广阔的临床应用前景, 但仍有较多亟待解决的问题. 例如安全性, iPSCs诱导过程中, 重编程因子的种类、剂量以及培养条件, 对于产生的iPSCs表观遗传状态和多能性潜力的差异有着重要影响. 早期使用的病毒转染体系易引发致癌基因的激活, 具有致瘤风险. 在近年来对如何提高重编程安全性及效率问题的研究中, 重编程因子更安全的传递方法有附着体载体[47], mRNA转染[48], 以及重组蛋白传导[49]等. iPSCs技术另一种研究趋势是将一种体细胞“直接重编程”为另一种细胞, 直接重编程简单、快速. 此方面我国研究者[50]将鼠成纤维细胞直接重编程为肝细胞取得的突破, 可为其他种类细胞提供借鉴. 再有, 如何提高定向诱导分化效率等问题. 现有的分化体系所产生的CLCs纯度、质量和功能差别较大, 尤其在功能上和真正的BECs还存在一定的差距. 对此, 深入对胆管发育的认识将会更好的体外动态模拟分化体系.

5 结论

iPSCs技术的创立被认为是生命科学及再生医学研究领域中的革命, 应用此技术探索解决影响国计民生的重大疾病具有广阔的需求. 以PSC、PBC等为代表的一组胆管病虽非常见疾病, 但危害严重, 大多数患者最终发展为终末期肝病. 因此发展胆管病患者源性的、个体化的iPSCs及其诱导分化的功能细胞可在体外模拟胆管疾病的表型及病理过程, 应用此细胞模型对研究发病机制、药物筛选和疗效评估等具有重要意义.

6 参考文献

1 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]

2 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872 [PMID: 18035408 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019]

3 Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920 [PMID: 18029452 DOI: 10.1126/science.1151526]

4 Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 678-684 [PMID: 22704507 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.005]

5 Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, Sun CW, Meissner A, Cassady JP, Beard C, Brambrink T, Wu LC, Townes TM, Jaenisch R. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007; 318: 1920-1923 [PMID: 18063756 DOI: 10.1126/science.1152092]

6 Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR, Xie Z, Carrillo-Reid L, Auyeung G, Antonacci C, Buch A, Yang L, Beal MF, Surmeier DJ, Kordower JH, Tabar V, Studer L. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480: 547-551 [PMID: 22056989 DOI:

10.1038/nature10648]
7 Takayama N, Nishimura S, Nakamura S, Shimizu T, Ohnishi R, Endo H, Yamaguchi T, Otsu M, Nishimura K, Nakanishi M, Sawaguchi A, Nagai R, Takahashi K, Yamanaka S, Nakauchi H, Eto K. Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells. *J Exp Med* 2010; 207: 2817-2830 [PMID: 21098095 DOI: 10.1084/jem.20100844]
8 Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16825-16830 [PMID: 21949375 DOI: 10.1073/pnas.1108077108]
9 Okamoto S, Takahashi M. Induction of retinal pigment epithelial cells from monkey iPS cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8785-8790 [PMID: 21896853 DOI: 10.1167/iovs.11-8129]
10 Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, Li J, Battle MA, Duris C, North PE, Dalton S, Duncan SA. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology* 2010; 51: 297-305 [PMID: 19998274 DOI: 10.1002/hep.23354]
11 Sancho-Bru P, Roelandt P, Narain N, Pauwelyn K, Notelaers T, Shimizu T, Ott M, Verfaillie C. Directed differentiation of murine-induced pluripotent stem cells to functional hepatocyte-like cells. *J Hepatol* 2011; 54: 98-107 [PMID: 20933294 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.014]
12 Chen YF, Tseng CY, Wang HW, Kuo HC, Yang VW, Lee OK. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol. *Hepatology* 2012; 55: 1193-1203 [PMID: 22095466 DOI: 10.1002/hep.24790]
13 Espejel S, Roll GR, McLaughlin KJ, Lee AY, Zhang JY, Laird DJ, Okita K, Yamanaka S, Willenbring H. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 3120-3126 [PMID: 20739754 DOI: 10.1172/JCI43267]
14 O'Hara SP, Tabibian JH, Splinter PL, LaRusso NF. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease. *J Hepatol* 2013; 58: 575-582 [PMID: 23085249 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.011]
15 Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 791-800 [PMID: 25957621 DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017]
16 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181-1188 [PMID: 22245904 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.025]
17 Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2152-2165 [PMID: 26051390 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.035]
18 Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646-659; quiz 660 [PMID: 25869391 DOI: 10.1038/ajg.2015.112]
19 Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1565-1577 [PMID: 15521023 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.006]
20 Bogert PT, LaRusso NF. Cholangiocyte biology. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 299-305 [PMID: 17414846 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3280b079fb]
21 Marzioni M, Glaser SS, Francis H, Phinizy JL, LeSage G, Alpini G. Functional heterogeneity of cholangiocytes. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 227-240 [PMID: 12360417 DOI: 10.1055/s-2002-34501]
22 Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marzioni M, Francis H, Alpini G. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431 [PMID: 17241889 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.023]
23 Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered. *Virchows Arch* 2011; 458: 251-259 [PMID: 21287200 DOI: 10.1007/s00428-011-1048-3]
24 Marin JJ, Bujanda L, Banales JM. MicroRNAs and cholestatic liver diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 303-309 [PMID: 24553410 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000051]
25 Pollheimer MJ, Trauner M, Fickert P. Will we ever model PSC? - "it's hard to be a PSC model!". *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 792-804 [PMID: 21703962 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.04.014]
26 Humphreys EH, Williams KT, Adams DH, Afford SC. Primary and malignant cholangiocytes undergo CD40 mediated Fas dependent apoptosis, but are insensitive to direct activation with exogenous Fas ligand. *PLoS One* 2010; 5: e14037 [PMID: 21103345 DOI: 10.1371/journal.pone.0014037]
27 Vroman B, LaRusso NF. Development and characterization of polarized primary cultures of rat intrahepatic bile duct epithelial cells. *Lab Invest* 1996; 74: 303-313 [PMID: 8569194]
28 Alpini G, Ulrich C, Roberts S, Phillips JO, Ueno Y, Podila PV, Colegio O, LeSage GD, Miller LJ, LaRusso NF. Molecular and functional heterogeneity of cholangiocytes from rat liver after bile duct ligation. *Am J Physiol* 1997; 272: G289-G297 [PMID: 9124353]
29 Sampaziotis F, Segeritz CP, Vallier L. Potential of human induced pluripotent stem cells in studies of liver disease. *Hepatology* 2015; 62: 303-311 [PMID: 25502113 DOI: 10.1002/hep.27651]
30 Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell* 2010; 18: 175-189 [PMID: 20159590 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.01.011]
31 Dianat N, Steichen C, Vallier L, Weber A, Dubart-Kupperschmitt A. Human pluripotent stem cells for modelling human liver diseases and cell therapy. *Curr Gene Ther* 2013; 13: 120-132 [PMID: 23444872 DOI: 10.2174/1566523211313020006]
32 Dianat N, Dubois-Pot-Schneider H, Steichen C, Desterke C, Leclerc P, Raveux A, Combettes L, Weber A, Corlu A, Dubart-Kupperschmitt A. Generation of functional cholangiocyte-like

同行评价

本文对iPSCs在胆管病研究中的应用作了较为全面的综合分析与论述，提炼和阐述了该领域的问题和研究方向，并提出了未来的研究方向与临床应用，具有较好的学术价值.

cells from human pluripotent stem cells and HepaRG cells. *Hepatology* 2014; 60: 700-714 [PMID: 24715669 DOI: 10.1002/hep.27165]
33 De Assuncao TM, Sun Y, Jalan-Sakrikar N, Drinane MC, Huang BQ, Li Y, Davila JI, Wang R, O'Hara SP, Lomberk GA, Urrutia RA, Ikeda Y, Huebert RC. Development and characterization of human-induced pluripotent stem cell-derived cholangiocytes. *Lab Invest* 2015; 95: 684-696 [PMID: 25867762 DOI: 10.1038/labinvest.2015.51]
34 Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2009; 85: 348-362 [PMID: 19838014]
35 Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877-886 [PMID: 18691744 DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.041]
36 Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science* 2008; 321: 1218-1221 [PMID: 18669821 DOI: 10.1126/science.1158799]
37 Devine MJ, Ryten M, Vodicka P, Thomson AJ, Burdon T, Houlden H, Cavaleri F, Nagano M, Drummond NJ, Taanman JW, Schapira AH, Gwinn K, Hardy J, Lewis PA, Kunath T. Parkinson's disease induced pluripotent stem cells with triplication of the α-synuclein locus. *Nat Commun* 2011; 2: 440 [PMID: 21863007 DOI: 10.1038/ncomms1453]
38 Israel MA, Yuan SH, Bardy C, Reyna SM, Mu Y, Herrera C, Hefferan MP, Van Gorp S, Nazor KL, Boscolo FS, Carson CT, Laurent LC, Marsala M, Gage FH, Remes AM, Koo EH, Goldstein LS. Probing sporadic and familial Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells. *Nature* 2012; 482: 216-220 [PMID: 22278060 DOI: 10.1038/nature10821]
39 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]
40 Sampaziotis F, Cardoso de Brito M, Madrigal P, Bertero A, Saeb-Parsy K, Soares FA, Schrumpf E, Melum E, Karlsen TH, Bradley JA, Gelson WT, Davies S, Baker A, Kaser A, Alexander GJ, Hannan NR, Vallier L. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 845-852 [PMID: 26167629 DOI: 10.1038/nbt.3275]
41 Zhao D, Chen S, Cai J, Guo Y, Song Z, Che J, Liu C, Wu C, Ding M, Deng H. Derivation and characterization of hepatic progenitor cells from human embryonic stem cells. *PLoS One* 2009; 4: e6468 [PMID: 19649295 DOI: 10.1371/journal.pone.0006468]
42 Tanimizu N, Miyajima A, Mostov KE. Liver progenitor cells develop cholangiocyte-type epithelial polarity in three-dimensional culture. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1472-1479 [PMID: 17314404 DOI: 10.1091/mbc.E06-09-0848]
43 Clotman F, Jacquemin P, Plumb-Rudewiez N, Pierreux CE, Van der Smissen P, Dietz HC, Courtoy PJ, Rousseau GG, Lemaigre FP. Control of liver cell fate decision by a gradient of TGF beta signaling modulated by Onecut transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 1849-1854 [PMID: 16103213 DOI: 10.1101/gad.340305]
44 Yanai M, Tatsumi N, Hasunuma N, Katsu K, Endo F, Yokouchi Y. FGF signaling segregates biliary cell-lineage from chick hepatoblasts cooperatively with BMP4 and ECM components in vitro. *Dev Dyn* 2008; 237: 1268-1283 [PMID: 18393311 DOI: 10.1002/dvdy.21520]
45 Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ* 2007; 335: 1255-1259 [PMID: 18079549 DOI: 10.1136/bmj.39391.713229.AD]
46 Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, Ballmann M, Boyle MP, Bronsveld I, Campbell PW, De Boeck K, Donaldson SH, Dorkin HL, Dunitz JM, Durie PR, Jain M, Leonard A, McCoy KS, Moss RB, Pilewski JM, Rosenbluth DB, Rubenstein RC, Schechter MS, Botfield M, Ordoñez CL, Spencer-Green GT, Vernillet L, Wisseh S, Yen K, Konstan MW. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012; 67: 12-18 [PMID: 21825083 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393]
47 Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences. *Science* 2009; 324: 797-801 [PMID: 19325077 DOI: 10.1126/science.1172482]
48 Kim TK, Sul JY, Peternko NB, Lee JH, Lee M, Patel VV, Kim J, Eberwine JH. Transcriptome transfer provides a model for understanding the phenotype of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11918-11923 [PMID: 21730152 DOI: 10.1073/pnas.1101223108]
49 Kim D, Kim CH, Moon JI, Chung YG, Chang MY, Han BS, Ko S, Yang E, Cha KY, Lanza R, Kim KS. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472-476 [PMID: 19481515 DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005]
50 Huang P, He Z, Ji S, Sun H, Xiang D, Liu C, Hu Y, Wang X, Hui L. Induction of functional hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts by defined factors. *Nature* 2011; 475: 386-389 [PMID: 21562492 DOI: 10.1038/nature10116]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4253

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4253-4258
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲

李惠芬, 俞慧仙, 浙江省中医院普外科护理单元 浙江省杭州市 310006

江丽萍, 叶会玲, 浙江省中医院护理部 浙江省杭州市 310006

江丽萍, 副主任护士, 主要从事内科护理、护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由李惠芬与俞慧仙完成; 江丽萍与叶会玲审校.

通讯作者: 江丽萍, 副主任护师, 310006, 浙江省杭州市邮电路54号, 浙江省中医院护理部. jiang7232@126.com
电话: 0571-87070556

收稿日期: 2016-06-10
修回日期: 2016-07-03
接受日期: 2016-07-13
在线出版日期: 2016-11-08

Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery

Hui-Fen Li, Li-Ping Jiang, Hui-Xian Yu, Hui-Ling Ye

Hui-Fen Li, Hui-Xian Yu, Nursing Unit, Department of General Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Li-Ping Jiang, Hui-Ling Ye, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Ping Jiang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, 54 Youdian Road, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. jiang7232@126.com

Received: 2016-06-10
Revised: 2016-07-03
Accepted: 2016-07-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

In clinical practice, patients after abdominal surgery usually suffer from abdominal distention. Abdominal distention causes discomfort and hinders post-surgery recovery. To alleviate abdominal distention, clinical physicians generally resort to medications or employ means such as placing gastrointestinal decompression or anal tubes, albeit with limited effect. Fast-track post-surgery rehabilitation advocates early post-surgery exercises for the prevention or alleviation of abdominal distention, but the approach also has limitations. In recent years, nursing practitioners have been researching novel nursing approaches based on traditional Chinese medicine. Some of these approaches have been demonstrated to help correct postoperative gastrointestinal function disorders, alleviate postoperative abdominal distention, enhance patient comfort and reduce the risk of post-surgery complications. This article focuses on reviewing nursing approaches based on traditional Chinese medicine for the alleviation of abdominal distention in patients after abdominal surgery. The efficacy of different nursing approaches will also be discussed.

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

Key Words: Abdominal surgery; Gastrointestinal disorders; Abdominal distension; Traditional Chinese nursing

Li HF, Jiang LP, Yu HX, Ye HL. Traditional Chinese medicine-based nursing approaches for alleviation of abdominal distension in patients after abdominal surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31):

背景资料
由于腹部手术中脏器的显露及麻醉等的应用, 患者术后通常存在不同程度的腹胀. 如何尽快恢复患者胃肠道功能, 减少术后并发症, 是值得重视的问题. 中医认为: 腹胀是脾气亏虚, 肠腑淤滞内结, 气机失利, 通降失常所致.

同行评议者
杨云英, 主任护师, 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科

研发前沿
目前中医护理技术用于术后腹胀的干预未引起医护人员足够的重视与全面的应用.

4253-4258 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4253.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4253

摘要

临床上, 腹部手术后患者常伴随不同程度的腹胀. 腹胀引起患者的不适, 不利于术后切口的愈合与患者的康复. 为减轻腹胀, 临床医生常采取药物治疗及放置胃肠减压管或肛管排气等方法, 但通常效果有限. 快速康复外科理念主张采用术后早期活动来促进肠蠕动的恢复, 进而预防及减轻术后腹胀, 但亦存在诸多局限性. 护理人员致力于研究基于中医的护理措施来纠正术后胃肠功能的紊乱, 减轻术后腹胀, 增加患者的舒适度, 进而减少并发症. 本文从中西医的角度出发, 着重阐述中医护理干预在腹部术后患者中的应用和疗效, 为临床实践和进一步研究提供参考.

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

关键词: 腹部术后; 胃肠功能紊乱; 腹胀; 中医护理

核心提要: 临床上腹部手术后常伴随不同程度的腹胀; 西医上常采取胃肠置管减压、肛管排气、早期活动训练等方式来干预, 但这些手段均存在着一定的创伤性或局限性. 相较而言, 中医护理技术适用性强且不良反应少, 正越来越广泛地应用于预防和减轻术后腹胀.

李惠芬, 江丽萍, 俞慧仙, 叶会玲. 中医护理在腹部术后腹胀患者中的应用研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4253-4258 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4253.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4253

0 引言

临床腹部手术后常伴有恶心、呕吐、食欲不振、腹胀等胃肠功能障碍引起的不适症状, 主要表现为腹部胀满、胃脘疼痛、腹痛腹胀、便秘等[1]. 其中腹胀是手术后最常见的症状之一. 腹胀的原因多由于胃肠道受到显露和手术操作刺激, 术中麻醉及手术导致腹腔脏器解剖位置改变, 从而使胃肠道处于麻痹状态, 肠蠕动减弱或消失, 从而引起腹胀[2]. 腹胀常使患者处于不适症状, 不仅不利于肠道吻合口和切口的愈合[3], 还容易导致其他并发症, 严重影响患者的康复. 在临床上, 为帮助患者尽早恢复胃肠道功能, 减轻术后腹胀, 西医上也常主张走快速康复早期活动的路线, 但其有一定局限性及禁忌证; 且患者的接受程度及遵医行为不尽相同. 临床上持续胃肠减压及肛管排气效果有时也不令人满意[4], 反而增加了患者的不舒适感. 护理研究人员一直努力探索如何更加有效地预防及减轻腹胀的发生. 目前腹部手术后促进胃肠功能恢复的中医护理手段已有不少, 中医护理技术的应用也日趋普遍和成熟. 选用适合患者的手段和技术对纠正术后胃肠功能紊乱, 尽早恢复胃肠功能, 增加患者的舒适度, 减少并发症, 提高术后生活质量显得尤为重要. 对于各类促进术后胃肠功能恢复的中、西医护理方法, 本文综述如下.

1 术后早期活动康复训练

术后早期活动是快速康复外科理念的主要内容之一. 既往研究[5]显示, 术后早期活动可以促进腹部术后患者肠功能恢复, 预防术后腹胀, 加强胃肠道运动功能的恢复. 一般目标是手术当日回病房后2 h开始早期活动, 此后每日至少6 h的活动时间直至出院. 其内容包括呼吸运动、下肢活动、全身运动、床边活动、下床活动、日常生活活动和腹部按摩等活动[6]. 曹何琼等[7]经对照研究后认为: 术后早期活动能改善患者支配内脏的植物神经功能, 降低交感神经兴奋性, 提高迷走神经张力, 增加胃肠蠕动. 权小悉等[8]研究了260例腹部手术患者, 发现通过早期康复训练, 腹部按摩、咀嚼口香糖、上肢活动及下床活动等, 患者肠蠕动加强, 早期恢复了肠道功能, 避免了患者肠粘连. 陈永彤等[9]探讨了早期功能锻炼对100例腹部手术患者胃肠功能恢复的影响: 分成实验组和对照组, 实验组患者采用早期功能锻炼, 而对照组不采用. 结果显示两组术后肛门排气时间, 拔除胃管时间和腹胀发生率均有统计学差异. 邓薇等[10]研究了接受早期饮水, 咀嚼口香糖及早期下床活动护理措施的患者组首次肠鸣音, 排气和排便时间均较其他组缩短.

虽然术后早期活动在促进肠蠕动恢复、减轻腹胀方面起着重要作用, 临床上也广泛推广及推荐. 但影响腹部手术后早期下床活动的危险因素有很多[5]. 而且关于术后下床活动的最佳时间、强度和活动类型的相关证据支持

非常少, 受诸多因素影响, 有一定的局限性.

2 舒适护理干预

舒适护理强调患者身心等全方面的舒适感受, 是一种新型的护理理念和模式. 近年来研究[11,12]发现舒适护理干预对胃肠道蠕动功能恢复具有积极的作用, 并已逐渐应用于胃肠道手术的围术期护理中. 王建平等[13]选择胃肠道手术患者72例, 采用随机数字表分为舒适护理组和常规护理组进行对比研究. 舒适护理组采用的具体干预措施包括术前, 术中及术后舒适护理[14,15]. 其中术前舒适护理包括创造温馨、舒适的住院环境; 与患者进行良好的沟通, 建立融洽的护患关系; 帮助患者建立良好的心态和愉快的心情来接受手术治疗及护理. 术中舒适护理: 调整好手术间的温湿度, 协助患者摆好正确的体位. 术后舒适护理: 若术后生命体征平稳, 6 h后改为舒适的体位, 鼓励早期下床活动. 对照组予以传统的围手术期护理干预; 研究表明, 舒适护理组患者肛门排气时间, 胃管拔管时间, 排便时间及术后腹胀发生率均明显少于常规护理组. 近十年来有关舒适护理对胃肠道术后如何促进术后胃肠蠕动的功能恢复进行了不少的深入探讨[16,17]. 随着护理模式的日渐成熟, 医疗护理质量的迅速提高, 舒适护理已经广泛的应用于临床, 逐步取代传统的护理模式.

3 中医护理技术

3.1 中药内服 中药内服治疗术后腹胀, 大致可分为两个治法: 通腑法、理气法. 根据手术的种类及方式分口服及管饲注入. 黄超平等[18]研究了58例术后腹胀患者, 采用自拟中药方, 以健脾理气为治疗思路, 疗效较好. 该研究中的自拟方组成为: 积壳12 g, 青皮12 g, 厚朴10 g, 槟榔10 g, 砂仁12 g, 白豆蔻12 g, 党参20 g, 山药12 g, 秒菜藤子20 g, 甘草5 g. 朱萍等[19]研究了消肠胀Ⅰ号对促进腹部手术后肠蠕动功能的恢复的作用. 患者在术后口服或鼻饲消肠胀Ⅰ号方, 于术后8-12 h分2次口服或胃管注入后夹管2 h. 一般用药1-2 d, 直至肠蠕动恢复, 肛门排气. 消肠胀Ⅰ号方的方剂: 用小承气汤加味, 制大黄l0 g, 川朴10 g, 广木香10 g, 炒枳壳10 g, 沉香片5 g, 败酱草20 g, 川牛膝10 g. 以上药1剂加水500 mL, 煎15-20 min, 煎2次, 煎至100 mL, 混匀. 临床在用的内服中药还有大承气汤, 他由大黄、芒硝、厚朴和枳实组成. 中药大承气冲剂则是以大承气汤为基础研制的颗粒剂, 服用便利, 疗效肯定[20], 只需要临床医生掌握相应的适应证.

3.2 中药灌肠 中药保留灌肠指将有效成分的药通过直肠黏膜吸收入血, 从而促进胃肠道的功能恢复. 中医很早就有利用灌肠使药物通过肠道吸收治疗疾病的先例. 研究[21]表明, 中药灌肠可以有效地促进肠蠕动的恢复, 缓解腹胀症状. 张渊等[22]研究了腹部手术患者80例, 采用开放随机法分为两组: 实验组采用自制中药煎剂保留灌肠, 1次/d, 术前连续3 d; 结果治疗组术后肠鸣音恢复时间, 肛门排气时间和排便时间与对照组比较差异有统计学意义. 药物组成: 生大黄15 g(后下)枳实15 g, 厚朴30 g, 猪牙皂30 g, 蜂蜜30 g. 郝良为等[23]研究了腹部手术(不包括胃肠吻合手术)120例应用通腹汤中药灌肠和西医外科传统方法进行对比试验, 方剂组成: 通腹汤: 选大黄, 厚朴, 芒硝, 枳实, 莱菔子为主药. 辅以乌药, 金银花, 当归, 蒲公英, 川楝子, 木香, 白芍等酌情加减. 煎煮为150 mL, 行保留灌肠, 结果能有效促进肠蠕动恢复. 方中大黄、厚朴、枳实和芒硝为大承气汤, 是寒下方剂中的经典方剂, 是通里攻下方的代表方. 研究证明大承气汤对调整胃肠运动的作用与兴奋平滑肌电活动和增加对胃动素的释放有关. 术后腹胀患者, 只要不是结直肠手术, 应用少剂量的中药保留灌肠, 对腹部手术后恢复胃肠功能、消除腹胀是确切可行的, 且使用方便, 患者易接受[24].

3.3 穴位按摩 穴位按摩是中医的重要组成部分, 他是以中医理论为指导, 以经络腧穴学说为基础, 以按摩为主要施治, 用来防病治病的一种手段. 穴位按摩具有刺激人体特定的穴位, 激发人的经络之气, 以达到通经活络、调整人的机能、祛邪扶正的目的. 侯四方[25]研究了72例腹部手术患者, 穴位按摩组肠蠕动恢复时间和肛门排气时间均短于常规组. 其在常规护理基础上实施双侧足三里, 三阴交和合谷穴交替按摩. 于术后6 h开始每4 h 1次, 每穴3-5 min. 于术后6 h起每2 h行腹部听诊1次, 每次3 min. 程正平等[26]研究了腹部手术患者184例, 对照组在常规护理基础上于术后6 h实施穴位按摩. 取穴: 双上巨虚、双合谷、双足三里, 每穴按压5-10 min, 2次/d; 为睡前和晨起时, 直至肛门

相关报道

关于腹部手术后腹胀的相关研究, 研究者们提出了影响肠蠕动的原因及相关因素, 从中西医结合的角度探讨促进肠蠕动恢复的方法. 未见中医护理方法的个体实用性及个体化的应用研究.

创新盘点

本文从临床实际及相关研究出发, 医务人员可为患者提供更多, 更好地适应每个个体的中医护理方法来减轻患者术后腹胀的问题. 引发大家对中医护理干预的思考.

排气. 如患者肛门排气时间>72 h, 则辅以芒硝外敷神阙穴, 或加贴直肠、大肠、脑穴. 穴位按摩操作简单方便安全, 可指导患者自行按摩, 患者易于接受.

3.4 耳穴埋籽法 中医认为: 耳为百脉, 气血汇集之处, 与经络脏腑关系密切, 而经络与脏腑相连. 耳穴埋籽法又称耳穴贴压法, 是用代替针的药丸、药籽、谷类等置于胶布上, 贴于穴位, 用手按压以刺激耳穴以达到治疗疾病的一种方法. 唐东旭[27]研究了腹部手术共272例, 分为实验组和对照组; 实验组患者术后返回病区后采用王不留行籽粘贴于耳部穴位; 取肺穴、大肠穴、小肠穴、胃穴、交感穴、三焦穴, 按揉1-2 min, 每天按压2-3次, 隔1-2 d换1次. 交感穴有调节自主神经的作用, 大肠、小肠及胃都是与消化功能有关的, 能调整阴阳、温通气血, 使胃气下降; 内分泌、三焦穴可刺激肠蠕动, 促进肠蠕动恢复, 诸穴相互配合起到消除腹胀的作用[28]. 而王立芳[29]在关于耳穴压豆促进腹部术后患者肠功能恢复的研究中, 也取了相同的穴位, 只是时间采用术后12 h麻醉药物逐渐消失后使用耳穴压豆, 观察指标均是肠鸣音恢复时间和肛门排气时间. 潘兰霞等[30]研究中, 采用了腹部手术患者返回病房生命体征平稳, 术后10-12 h进行耳穴压豆治疗, 但其还配合了腹部按摩. 术后10 h开始进行腹部按摩, 按顺时针方向按摩上脘、中脘、下脘、天枢穴, 按摩5-8 min, 结果表明可有效地促进胃肠功能的恢复. 耳穴埋籽法使用王不留行籽粘贴, 王不留行籽为石竹科植物, 取其干燥成熟种子, 性平, 味苦, 归肝、胃经, 具有疏通行脉, 清热解毒, 调整脾胃, 扶正祛邪功效[31], 刺激按摩可促进肠蠕动及肛门排气. 耳穴疗法的好处是操作简单, 无任何不良反应及创伤性, 适合各年龄段, 是目前临床上应用较广泛, 安全无创, 疗效迅速[32]的一项中医操作技术.

3.5 灸法 灸法是指利用灸火的热力, 用各种不同的方法燃烧, 直接或间接地施以适当温热刺激, 通过经络的传导作用而达到防病治病的一种方法. 因其制成的形式及运用方法的不同, 又可分为艾条灸、艾炷灸、温针灸和温灸器灸等数种. 使用时应专人施灸, 严密观察局部皮肤的状况, 防止烫伤. 何秀萍[33]对外科腹部手术后的60例患者进行对照研究, 30例实验组进行艾灸双侧足三里穴和天枢穴, 施温和灸手法; 使穴位有温热感而无灼痛感, 每穴位灸20 min, 每天治疗2次, 3 d为1个疗程, 共治疗两个疗程. 其首次肠鸣音恢复时间, 首次肛门排气时间及排便时间均早于对照组. 张金花等[34]研究中, 采用艾灸法治疗腹胀, 疗效确切. 张迎春等[35]研究了80例胃癌手术患者, 观察组加用艾灸治疗, 取足三里、上巨虚、合谷穴进行艾灸, 术后6 h开始, 由责任护士施灸. 每穴施灸10-15 min, 1次/d. 艾灸至肛门排气后3 d结束. 结果观察组的肠鸣音恢复时间及肛门排气时间均早于对照组.

3.6 中药外敷 中药外敷是指将药物贴于体表的特定穴位, 使药物透过皮腠理, 联络脏腑, 以达到较强药效的方法. 临床上常用的穴位主要是神阙穴, 足三里穴; 神阙穴是任脉的要穴, 为经气的汇海, 有和胃理气, 行气利水, 散后通滞的功效. 中医学认为, 神阙穴与诸经百脉相通, 交通五脏六腑、五官九窍、五肢百骸、十二经脉、奇经八脉[36]. 足三里属于足阳明胃经, 刺激足三里可以促进腹部术后患者早期排气, 排便, 缩短首次闻及肠鸣音的时间[37]. 临床上常采用芒硝、大黄、吴茱萸、自行配制的中药外敷减轻术后腹胀. 药理研究表明, 芒硝具有改善局部循环, 刺激肠蠕动的作用. 大黄则是传统的中草药, 具有清热泻火, 通泄大便的功效. 黄丽[38]研究了60例患者, 发现芒硝腹部外敷可以减少患者腹胀, 促进肠蠕动的恢复. 杨再兰[39]的研究表明大黄粉贴敷神阙穴可以促进产科术后患者排气排便. 谭晓红[40]采用中药吴茱萸贴脐来促进患者腹部术后胃肠功能的恢复. 赵猛等[41]利用自行配置好的中药外敷于神阙穴, 在腹部外科术后患者中收到良好的效果. 也有研究者将芒硝、大黄各加工成粉末状, 按一定比例混合, 直接粘贴于脐孔处, 刺激胃肠的蠕动. 例如, 梅春林[42]报道了60例腹部手术患者, 实验组患者通过经脐外敷“硝黄贴”治疗后, 肠鸣音时间, 胃肠减压时间, 肛门排气时间均提前, 与对照组比较$P<0.01$. 徐文静[43]采取了将干姜、胡椒、人参、黄芪、当归等以各等量制成中药粉剂, 取10-20 g贴于患者神阙穴, 治疗腹胀促进排气. 汤传梅[44]将120例妇科手术患者分为治疗组和对照组, 实验组患者术后立即给予枳实、厚朴贴敷于双侧足三里穴, 而对照组给予口服吗丁啉及维生素B6静脉滴注. 两组患者术后排气时间的对比发现, 治

疗组30 h内肛门排气率为55%, 远高于对照组的23.3%, 表明中药贴敷于足三里穴后患者的胃肠功能恢复更快. 以上诸多研究表明, 中药外敷于特定穴位对于减轻术后腹胀的效果较好, 值得进一步深入研究.

3.7 穴位注射法 穴位注射法是将药水注入穴位以防治疾病的一种治疗方法. 他可将针刺刺激和药物的性能及对穴位的渗透作用相结合, 发挥其综合效应. 穴位注射以经络学说为指导, 将经络、腧穴、药物效应有机结合起来, 可以使临床疗效得以大幅提升[45,46]. 研究[47,48]表明, 针刺俞穴可以增加肠蠕动, 针灸足阳明的穴位则能调整胃肠道运动的机制, 缩短肠鸣音恢复时间. 牛晓滨等[49]研究发现, 采用新斯的明联合维生B1注射足三里穴位可在较短时间内促进腹部术后患者胃肠功能的恢复. 李桂粤等采取同种药物分别给予足三里穴位注射和肌肉注射, 并比较两种方法对于腹胀的治疗效果. 研究[50]结果显示穴位注射比肌注疗效快, 用药剂量小, 且无药物不良反应. 这些研究表明穴位注射作为一种中西医结合的方法, 可有效地用于术后腹胀的防治.

4 结论

腹部手术后促进胃肠功能恢复的方法有很多, 因中医的治疗方法在临床上不良反应少, 易被患者接受, 也在越来越广泛的应用中显效. 做好相应的中医护理干预可以提升手术治疗效果, 促进胃肠道功能的恢复以及缓解术后腹胀症状[51]. 随着临床研究的不断深入, 对腹胀发病机制的掌握更加确切, 治疗手段也在不断改进. 通过不同的方法, 将物理恢复与药物治疗相结合, 中医治疗比其他治疗手段更加全面安全; 不仅能早期促进切口愈合, 增加食欲, 从而促进机体营养合成和代谢, 更能使患者舒适, 减少并发症, 提高术后的生活质量. 需要指出的是, 目前促进腹部手术后肠功能恢复的诸多研究其评价指标多是肠鸣音恢复时间、肛门排气、排便时间, 缺少相关实验室的血液等生化方面的客观指标及多中心大样本的研究, 今后临床工作者还需进一步的探讨和研究.

5 参考文献

1 黄朝. 辨证治疗240例术后胃肠功能紊乱的临床观察. 上海中医药杂志 1996; 30: 40
2 许倩茹, 伍雪冰, 陈殷琴. 34例小儿柿石性肠梗阻手术的护理. 南方护理学报 2000; 7: 24-25
3 俞伟珍, 王亚莲, 唐喜珍, 张艳艳, 介丽霞, 盛燕妃. 足部按摩结合穴位按揉对胃肠道术后肠蠕动影响的研究. 护理与康复 2007; 6: 507-509
4 李辉. 中药消胀排气汤治疗术后腹胀47例. 陕西中医 2001; 22: 26-26
5 刘林, 许勤, 陈丽. 腹部外科手术后患者早期下床活动的研究进展. 中华护理杂志 2013; 48: 368-371
6 蒋芝英. 腹部手术后促进胃肠功能恢复的临床研究. 护理研究 2005; 19: 2635-2637
7 曹何琼, 李春霞. 早期半坐卧位结合早期活动对腹部术后患者康复的影响. 现代临床护理 2008; 7: 1-3
8 权小悉, 杨爱梅. 腹部术后早期康复锻炼的临床研究. 中国医药指南 2014; 12: 5-6
9 陈永彤, 方文, 诸磊玉, 伍雪冰. 腹部术后早期锻炼对胃肠蠕动功能恢复的影响. 中华护理杂志 2001; 36: 834-835
10 邓薇. 杨芙蓉. 不同护理措施对腹部手术后胃肠功能恢复的影响. 当代护士 2014; 11: 53-54
11 梁杏菊. 舒适护理在普外科患者围术期的临床应用体会. 中国医药导报 2010; 7: 81-84
12 朱新文, 刘丽, 李惠英. 舒适护理运用于手术患者的临床效果观察. 中国中医急症 2008; 17: 133-135
13 王建平, 黄凌云, 姜益, 李孝珍. 舒适护理干预对胃肠道手术患者胃肠蠕动功能恢复和护理满意度的影响. 中国现代医生 2014; 52: 69-71
14 李玉梅. 舒适护理模式在普外科患者中应用的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 41-42
15 张春梅. 舒适护理在普外科患者围手术期护理中的应用. 中国实用医药 2011; 6: 208-209
16 陈希, 李珍珠, 杨琴. 舒适护理在腹部手术患者中的应用. 全科护理 2009; 7: 1729-1730
17 向双琼. 舒适护理在外科手术患者中的应用及效果观察. 齐鲁护理杂志 2010; 16: 66-67
18 黄超平, 尹亚东, 刘书红. 自拟方中药治疗术后腹胀58例疗效观察. 中国临床研 2014; 6: 17-18
19 朱萍, 陈坚. 消肠胀工号促进腹部手术后肠蠕动功能恢复的研究. 护士进修杂志 2011; 26: 1160-1161
20 王心, 崔云峰, 崔乃强. 大承气颗粒, 针刺足三里对腹部手术胃肠功能影响效果. 天津中医药 2009; 26: 19-21
21 康义华, 刘杰, 王久明. 中药灌肠对腹部术后肠功能恢复的作用. 中国中医急症 2003; 12: 567-568
22 张渊, 刘国涛, 金丽明. 中药术前保留灌肠对腹部手术后肠功能恢复的影响. 中国中医急症 2013; 22: 554-554
23 郝良为, 郑京玉, 李萌. 中药灌肠在外科腹部手术中的应用. 中国医药指南 2014; 12: 291-291
24 杨利群, 陈哲宇. 莱菔承气汤灌肠对术后腹胀的治疗作用. 中国中西医结合外科杂志 2003; 9: 194-195
25 侯四方. 穴位按摩对腹部手术患者肠蠕动恢复的效果观察. 现代临床护理 2009; 8: 25-26
26 程正平, 胡瑛. 周翔穴位按摩配合中药敷脐在外科腹部手术后促进肠蠕动恢复的临床观察. 湖北中医杂志 2013; 35: 67-67
27 唐东旭. 中医耳穴埋豆法促进腹部手术患者术后肠蠕动恢复的效果观察. 中国中医药指南 2013; 11: 678-679
28 易日晖, 陈辉. 果导预防妇产科术后腹胀50例临床观察. 中华实用医药杂志 2014; 2: 269-269
29 王立芳. 耳穴压豆法在促进腹部术后患者肠功能恢复中的应用. 护理研究 2011; 25: 139-140
30 潘兰霞, 施华. 耳穴压豆结合腹部按摩促进术后肠蠕动功能恢复的疗效观察. 中国临床研究 2013; 5: 100-101
31 金惠明, 陆金英, 朱惠军. 耳穴压豆对腹腔镜胆囊切

应用要点

本文较详尽地阐述了中医护理技术的应用要点及应用方法, 能引起同行的关注, 能为护理人员利用中医护理措施对腹部术后腹胀进行有效干预提供参考.

同行评价

本文以西医护理措施出发，分析了其局限性，列举了中医护理技术的使用，阐述了中医技术治疗对腹部手术后胃肠功能恢复具有有效性和安全性，并进行了文献综述，对于临床护理有很好的帮助.

除术后肠蠕动恢复的影响. 中国中医急症 2012; 21: 312-313
32 施丽娟, 方克勤, 周萍, 杜宁娜, 于海燕. 耳穴埋籽、穴位按压护理对妇科腹部手术后肠功能恢复的影响. 护理研究 2011; 25: 863-865
33 何秀萍. 艾灸疗法促进腹部手术后肠功能恢复效果观察. 海南医学 2014; 25: 2473-2474
34 张金花, 王金磊, 魏玉珍. 艾灸足三里治疗术后腹42例. 中国民间疗法 2004; 12: 23-23
35 张迎春, 李爱英, 叶锦玉. 艾灸对胃癌术后肠蠕动恢复的疗效观察. 护理与康复 2014; 13: 795-796
36 胡喜燕, 黄丽霞, 王磊. 大黄胶囊粉外敷神阙穴治疗机械通气患者腹胀临床观察. 中国中医急症 2011; 20: 1999-2000
37 崔熙娟, 乔丽娜, 单涛. 足三里穴刺激对腹部手术胃肠道功能恢复效果的系统评价. 当代护士 2014; 3: 50-54
38 黄丽. 芒硝外敷腹部在普外科的应用. 中外健康文摘 2012; 9: 286-287
39 杨再兰. 剖宫产术后患者大黄贴敷的临床应用与护理体会. 中医药导报 2010; 16: 129-130
40 谭晓红. 吴茱萸贴脐促进腹部手术后胃肠功能恢复38例疗效观察. 实用中西医结合临床 2003; 3: 27-28
41 赵猛, 葛岩. 神阙穴中药贴敷治疗腹部外科手术术后胃肠功能紊乱. 中国实用乡村医生杂志 2010; 17: 51-51
42 梅春林. 硝黄贴敷脐促进术后胃肠功能恢复的研究. 云南中医中药杂志 2009; 30: 21-21
43 徐文静. 中药贴敷疗法治疗腹胀. 辽宁医学杂志 2012; 26: 56-56
44 汤传梅. 中药贴敷足三里对妇科术后胃肠功能恢复的临床观察. 吉林医学 2011; 32: 7071-7071
45 诸毅晖, 陈玉华. 论穴位注射的穴药效应. 中国针灸 2005; 25: 46-48
46 李锐, 阳仁达. 穴位注射的临床应用方法和效应特性. 中医药导报 2007; 13: 96-99
47 李洪立, 郭修田, 司井夫, 谷文英, 李淼焱. 电针对腹部术后镇痛及胃肠功能恢复的作用临床观察. 安徽中医临床杂志 2003; 15: 18-19
48 王宽宇, 陈静, 孙晓龙. 张石军电针足三里、上巨虚对腹部术后胃肠功能的影响. 针灸临床杂志 2007; 23: 19-20
49 牛晓滨, 梁小梅, 常新华. 新斯的明合维生素B1足三里穴注射对腹部术后胃肠功能恢复的影响. 现代中西医结合杂志 2011; 20: 1375-1375
50 李桂粤. 穴位注射法治疗尿潴留及腹胀浅析. 医学信息 2011; 24: 6519-6520
51 史菊芬. 中医护理在腹部手术术后腹胀中的实践研究. 大家健康(下旬版) 2015; 3: 533-533

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *Vd*, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4259

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4259-4263
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

行为消化病学及其行为干预新模式

贾 林, 刘 静

贾林, 刘静, 广州市第一人民医院南沙医院 广州市南沙中心医院消化内科 广东省广州市 511457

贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事行为消化病学和难治性功能性胃肠病的诊治研究.

作者贡献分布: 本文由贾林与刘静共同完成.

通讯作者: 贾林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 511457, 广东省广州市南沙区丰泽东路105号, 广州市第一人民医院南沙医院, 广州市南沙中心医院消化内科. 13925012853@139.com
电话: 020-22903700

收稿日期: 2016-05-17
修回日期: 2016-06-26
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-11-08

Behavioral gastroenterology and its application

Lin Jia, Jing Liu

Lin Jia, Jing Liu, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lin Jia, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Guangzhou Nansha Central Hospital; Nansha Hospital of Guangzhou First People's Hospital, 105 Fengze East Road, Nansha District, Guangzhou 511457, Guangdong Province, China. 13925012853@139.com

Received: 2016-05-17
Revised: 2016-06-26
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-11-08

Abstract

Behavioral gastroenterology is a new kind of interdisciplinary science that explores the influence of unhealthy lifestyle and psychological factors on the digestive system, and its application to the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of digestive diseases. Focusing on the prevention and whole course intervention of digestive diseases, and patients' psychological problems and unhealthy lifestyle, behavioral gastroenterology will have a revolutionary influence on the prevention and therapy of digestive diseases and the behavior of gastroenterologists.

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

Key Words: Behavioral gastroenterology; Lifestyle; Psychological factors

Jia L, Liu J. Behavioral gastroenterology and its application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4259-4263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4259.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4259

摘要

行为消化病学是一门新型的交叉学科, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 并形成了"消化系统疾病全程干预和重在预防"新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 必将对消化系统疾病的防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料
本文是在开展多个大样本、多中心的功能性胃肠病发病学调查及治疗学研究基础上, 提出"行为消化病学"新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

同行评议者
黄志刚, 副教授, 主任医师, 上海同济大学附属东方医院消化科; 石雪迎, 主任医师, 北京大学医学部病理系

研发前沿
本文首次详细提出和阐述了“行为消化病学”新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 行为消化病学; 生活方式; 心理因素

核心提要: 行为心理因素及不良生活方式在消化系统疾病的发生和发展起重要作用, 其影响绝不亚于传统危险因素, 重视精神心理因素、调整不良生活方式, 以及形成“消化系统疾病全程干预和重在预防”新理念是未来消化系统疾病综合治疗的新模式.

贾林, 刘静. 行为消化病学及其行为干预新模式. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4259-4263 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4259.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4259

0 引言

自1977年美国耶鲁会议首次明确行为医学定义以来, 行为医学发展迅速. 2003年, 新型交叉学科-行为心脏病学(behavioral cardiology)的诞生对心血管疾病的现代防治产生了深刻影响[1]. 与心血管疾病相似, 行为心理因素及不良生活方式对消化系统疾病的促发作用及影响绝不亚于传统危险因素, 行为医学与消化病学不断交叉融合, 逐渐形成了消化系统疾病的心理行为治疗新模式.

基于中国传统医学和现代医学研究上, 我们于2012年成立了广东省医学会行为与心身医学分会行为消化病学组. 2013年, 率先提出了行为消化病学(behavioral gastroenterology)新概念, 即行为消化病学是基于对不良生活方式和情感障碍能促发消化系统功能性和器质性疾病事件的认识而新出现的临床实践领域, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 并形成了“消化系统疾病全程干预和重在预防”新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 为行为医学的重要分支.

相关报道
国外学者Filipović等发现食物种类与消化系症状密切相关, 且运动障碍型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)和溃疡型FD患者存在跳餐(meal skipping)和快速进食等不良饮食习惯, 这对于这类患者的治疗有重要的意义.

1 不良生活方式与消化系统疾病

中国传统医学早在《黄帝内经素问》第一篇《上古天真论》就提及“余闻上古之人, 春秋皆度百岁, 而动作不衰; 今时之人, 年半百而动作皆衰, 时世异耶? 人将失之耶? 岐伯对曰: 上古之人, 其知道者, 法于阴阳, 和于术数, 食饮有节, 起居有常, 不妄作劳, 故能形与神俱, 而尽终其天年, 度百岁乃去. 今时之人不然也, 以酒为浆, 以妄为常, 醉以入房, 以欲竭其精, 以耗散其真, 不知持满, 不时御神, 务快其心, 逆于生乐, 起居无节, 故半百而衰也”, 非常重视和强调饮食和起居等生活方式与健康和长寿密切相关.

现代医学研究也表明多数消化系统疾病的发生和发展与摄食、睡眠、轮班等行为异常以及嗜好烟酒等不良生活方式密切相关.

1.1 摄食行为 食物种类与消化系症状密切相关. 咖啡、胡椒、巧克力和洋葱易引起上腹部烧灼感和烧心; 牛奶及奶制品、豆类、香蕉和碳酸饮料易引起胀气; 鲜瘦肉、油炸食物、小麦制成品、蛋糕、糖果、巧克力、柑橘类水果、豆类和洋葱则易引起饱感, 其中致运动障碍型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的食物包括小麦制成品(93.33%)、牛奶及奶制品(83.33%)、萝卜(71.67%)、腌肉(55%)、香蕉(53.33%)和洋葱(46.67%)[2]. 摄食行为也与消化系统疾病相关. 胃食管返流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)与进食油腻、辛辣食物及碳酸饮料存在联系[3]. 非酒精性脂肪肝的患者常常摄入过多的能量、碳水化合物, 缺乏摄入多元不饱和脂肪酸、维生素及矿物质[4]. 摄食方式也与消化系统疾病相关. 长期摄入高温的食物和饮料与食管癌的发生率呈正相关[5]. 约40%FD患者存在快速进食(≤12 min), 而健康人仅占17%. 与非特异型FD相比, 运动障碍型FD和溃疡型FD患者在跳餐(meal skipping)和快速进食方面存在显著性差异[2]. 国内一项多中心、大样本的调查研究[6]发现难治性FD的患者常有跳餐、加餐以及喜食甜食、产气食物等不良饮食习惯.

1.2 运动行为 久坐、缺乏运动是便秘、非酒精性脂肪肝的高危因素[7,8]. Tuteja等[9]认为运动虽不能改变便秘症状, 但能改善生活质量. 国外的一项Meta分析结果表明, 积极参加运动锻炼能减少食管癌特别是腺癌的发生风险[10].

1.3 睡眠紊乱 GERD患者的睡眠质量较差[11]. Fass等[12]通过调查505例肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者, 发现50.2%患者有易醒、晨起疲劳等睡眠障碍, 研究发现睡眠剥夺可降低内脏痛觉阈值, 睡眠障碍可引起并加重IBS症状. FD患者的睡眠障碍与症状严重程

度相关, 也与伴发焦虑情绪有关[13].

1.4 轮班方式 研究[14]发现轮班(rotating shift)工人出现胃肠道紊乱和消化性溃疡的危险性明显增加. 轮班制护士和白班制护士发生IBS的概率分别是48%和31%; 轮班、白班、夜班制护士发生功能性腹痛的概率依次是81%、54%、61%, 提示睡眠质量与IBS和功能性腹痛关系密切, 可能与昼夜轮班导致内源性昼夜节律紊乱有关[15].

1.5 吸烟饮酒行为 一项来自发展中国家的研究[16]表明, 吸烟与GERD及流行病学上定义的FD无明显关系, 但与临床上定义的FD、餐后饱胀感及上腹痛密切相关. 研究[17]证明吸烟会加重克罗恩病患者的病情, 建议这类患者戒烟. 长期饮酒将会导致肝脏疾病、胰腺病变, 酒精还会直接损害食管、胃黏膜, 影响括约肌的压力及胃肠的蠕动功能[18].

2 精神心理因素与消化系统疾病

祖国医学非常重视精神情绪因素对疾病发生和发展的影响. 中医情志学说认为人有七情(喜、怒、忧、思、悲、恐、惊), 七情有度则体健, 七情太过则有害, 比如大喜伤心、暴怒伤肝、多思伤脾、极悲伤肺, 大恐伤肾. 脾开窍于口, 其华在唇. 在志为思, 思虑过度, 所欲不遂, 可致气滞、气结, 影响脾的运化合升清. 无论《养生论》中提及“曾子衔哀, 七日不饥”, 还是《素问•逆调论》提及的“胃不和则卧不安”, 均提示情志因素与胃肠功能相互作用和互为影响.

随着生物-社会-心理发病模式的出现, 精神心理因素在消化系统疾病的发生发展中受到了重视. FD、IBS患者中可以见到多种心理异常现象, 其中以焦虑和抑郁症状最为常见, 且有抑郁和或焦虑症状/障碍患病率高[19]. 我们近年开展的难治性功能性胃肠病系列发病学调查发现, 难治性FD患者焦虑和抑郁伴发率分别为61.5%和63.3%, 且焦虑和抑郁严重程度均高于非难治性FD[20]; FD伴体质量减轻患者的焦虑和抑郁伴发率分别56.04%和59.90%[21]. Cruz Ruíz等[22]对100例IBS进行研究, 发现58%的患者有焦虑, 62%有抑郁, 其中一半以上为女性患者. 难治性IBS组的抑郁和焦虑症状伴发率分别为66.2%和65.5%, 均高于非难治性IBS组和健康对照组[23]. 难治性癌球症患者的焦虑、抑郁的发生率显著性高于非难治性癌球症患者[24].

Zhou等[25]报道70例功能性便秘和20例对照组的焦虑自评量表分别为40.19分±10.99分和29.05分±4.50分; 抑郁自评量表得分分别为49.82分±12.40分和34.00分±5.99分(均$P<0.01$), 提示功能性便秘存在明显的精神心理异常, 精神抑郁和焦虑状态与慢性便秘的发病有关. GERD患者更易具有焦虑、抑郁、强迫、悲观等情绪, 精神心理异常比例高于正常人群; 存在心理障碍的患者更容易患GERD; 不同类型的GERD患者可能在精神心理异常方面存在程度和类型的差异[26].

3 消化系统疾病的心理行为干预

古代医家十分重视对患者情志和行为的调节. 管子云: “饮食节, 则身利而寿命益; 饮食不节, 则形劳而寿损”, 提示饮食要有节制和节度, 一日三餐应定时定量, 不要过饥过饱, 且要营养搭配合理, 避免偏食. 与黄帝内经的“上医治未病”理念相同, 行为消化病学提倡以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 即从过去重视消化系统疾病的重症和并发症的下游阶段(如消化性溃疡并出血)干预转变为重视“未病之病”的上游心理因素和不良生活方式的干预以及对中下游疾病(如消化性溃疡)的诊治, 以有效预防或阻止疾病进展和显著改善生活质量.

近年来, 抑酸剂和促动力药物常用于FD的治疗, 但迄今尚无理想的FD有效药物. 饮食和生活方式调整不仅有助于缓解FD症状, 还能减少疾病复发, 非药物疗法成为必不可少的治疗措施, 具体包括“FD并无严重器质性和肿瘤病变, 且预后良好”的患者宣教, 识别并去除药物、饮食和心理/压力因素等导致症状的病因以及通过调整生活方式(包括少食多餐, 低脂饮食, 戒除烟酒和咖啡, 避免刺激性食物和碳酸饮料). 2005年, De Schryver等[27]发现有规律的身体活动(包括30 min轻快步行和每天11 min家庭项目)可显著改善缺乏活动的中年慢性特发性便秘患者的排便行为(如排便不尽、排便费力和硬便比例)和显著缩短直肠乙状结肠和全结肠通过时间(分别为17.5 h和9.6 h; 79.2 h和58.4 h, 均$P<0.05$), 多进食富纤维食物、多运动和养成定时排便习惯为功能性便秘行为

创新盘点

本文在功能性胃肠病发病学调查和治疗学研究基础上, 全面探讨不良生活方式行为和行为心理因素对消化系统健康和疾病的影响及其在消化系统疾病预防、诊断、治疗和康复方面的应用, 首次提出和阐述了“行为消化病学”新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式.

应用要点

行为消化病学是一门新型交叉学科, 首次提出和阐述了“行为消化病学”新概念和消化系统疾病综合治疗的新模式, 有助于调整临床医生日常诊疗过程中普遍存在的“重药物和手术、轻生活方式的调整”等医疗行为, 将对消化系统疾病的未来防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

治疗的主要内容.

Nowak等[28]证实生活方式调整(包括饭后2-3 h内不斜躺、少食多餐、低脂饮食等)治疗23例GERD患者1 mo, 可使22例患者症状的发生频率和严重程度均显著下降; 18例患者中, 有11例显著减少了GERD药物使用. Eherer等[29]采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)联合腹式呼吸训练治疗GERD患者4 wk, 发现训练组的pH<4.0与基线期相比明显下降(9.1%±1.3%和4.7%±0.9%, P<0.05), 而PPI对照组下降不明显; 训练组的生活质量评分也显著下降(13.4分±1.98分和10.8分±1.86分, P<0.01), 而对照组则无改变; 之后两组均给予呼吸训练和PPI治疗, 随访9 mo时发现坚持腹式呼吸训练患者的生活质量评分和PPI使用量均明显下降(治疗前和治疗后分别为15.1分±2.2分和9.7分±1.6分; 98 mg/wk±34 mg/wk和25 mg/wk±12 mg/wk, P<0.05), 而不坚持训练患者无长期疗效(治疗前和治疗后为11.4分±2.3分和13.5分±3.3分; 179 mg/wk±31 mg/wk和144 mg/wk±40 mg/wk, P>0.05), 提示非药物生活方式干预治疗可有效改善症状和降低患者负担.

Chen等[30]把NAFLD患者分为DPE组(饮食+运动组), E组(运动组)和C组(对照组)和开展10 wk饮食和运动干预, 结果发现DPE组和E组在改善人体测量指数(体质量指数、体质量、腹围、臀围), 胰岛素的敏感度, 超声检查所见, 体能等方面均有效, 但前者比后者改善更明显; DPE组可明显改善肝脏生化指标, 而E组却无显著改善价值, 证实饮食和运动联合疗法较单用运动治疗对NAFLD的疗效更佳.

4 结论

基于中国传统医学和现代医学研究, 行为心理因素及不良生活方式对消化系统疾病的发生、发展、疗效和预后均密切相关, 并形成了“消化系统疾病全程干预和重在预防”新理念以及以调整不良生活方式和精神心理为主要内容的综合治疗新模式, 一门新型的交叉学科-行为消化病学已初现曙光, 有助于纠正当前医学生培养及后续教育中存在的行为-心理医学知识和人文教育的严重缺失, 也有助于调整临床医生日常诊疗过程中普遍存在的“重药物和手术、轻生活方式的调整”等医疗行为, 必将对消化系统疾病的未来防治策略以及医生诊疗行为产生了革命性影响.

5 参考文献

1 Pickering T, Clemow L, Davidson K, Gerin W. Behavioral cardiology --has its time finally arrived? *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 101-112 [PMID: 12634902]

2 Filipović BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinić N, Markovic O, Gajić M, Filipović BR. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 300-304 [PMID: 21570652 DOI: 10.1016/j.ejim.2011.01.012]

3 Asl SF, Mansour-Ghanaei F, Samadi H, Joukar F. Evaluations of life style factors and the severity of Gastroesophageal reflux disease; a case-control study. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2015; 6: 27-32 [PMID: 26417402]

4 Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamuta M, Enjoji M. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1756-1767 [PMID: 24587653 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1756]

5 Tang L, Xu F, Zhang T, Lei J, Binns CW, Lee AH. High temperature of food and beverage intake increases the risk of oesophageal cancer in Xinjiang, China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5085-5088 [PMID: 24175780]

6 Jiang SM, Lei XG, Jia L, Xu M, Wang SB, Liu J, Song M. Unhealthy dietary behavior in refractory functional dyspepsia: a multicenter prospective investigation in China. *J Dig Dis* 2014; 15: 654-659 [PMID: 25283636 DOI: 10.1111/1751-2980.12199]

7 Alame AM, Bahna H. Evaluation of constipation. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25: 5-11 [PMID: 23449159 DOI: 10.1055/s-0032-1301753]

8 Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 63: 1229-1237 [PMID: 26385766 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.010]

9 Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 124-129 [PMID: 15654791]

10 Singh S, Devanna S, Edakkanambeth Varayil J, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 101 [PMID: 24886123 DOI: 10.1186/1471-230X-14-101]

11 Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim N. Relationships between sleep disturbances and gastroesophageal reflux disease in Asian sleep clinic referrals. *J Psychosom Res* 2013; 75: 551-555 [PMID: 24290045]

12 Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1195-2000 [PMID: 10811327]

13 Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 410-414 [PMID: 21334461 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.010]

14 Knutsson A, Bøggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 85-95 [PMID: 20101379]

15 Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 842-847 [PMID: 20160712 DOI: 10.1038/ajg.2010.48]

16 Esmaillzadeh A, Keshteli AH, Tabesh M, Feizi A, Adibi P. Smoking status and prevalence of upper gastrointestinal disorders. *Digestion* 2014; 89: 282-290 [PMID: 25034636 DOI: 10.1159/000358169]

17 Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP, Andrews JM, Katelaris PH, Leong RW. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 61-70 [PMID: 25968332 DOI: 10.1111/apt.13239]

18 Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14652-14659 [PMID: 25356028 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14652]

19 付朝伟, 徐飚, 陈维清, 栾荣生, 詹思延. 中国大城市肠易激综合征和功能性消化不良患者抑郁、焦虑现况研究. 中华消化杂志 2006; 26: 151-154

20 Jiang SM, Jia L, Lei XG, Xu M, Wang SB, Liu J, Song M, Li WD. Incidence and psychological-behavioral characteristics of refractory functional dyspepsia: a large, multi-center, prospective investigation from China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1932-1937 [PMID: 25684962 DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1932]

21 Liu J, Jia L, Lei XG, Jiang SM, Wang SB, Xu M. The clinical-psychological features of functional dyspepsia patients with weight loss: a multi-center study from China. *Digestion* 2015; 91: 197-201 [PMID: 25790833 DOI: 10.1159/000375400]

22 Cruz Ruíz MA, Ortíz Herrera RB, Muñiz Jurado D, Padierna Luna JL. [Association of depression and anxiety in patients with irritable bowel syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 29-33 [PMID: 17685197]

23 刘彬彬, 贾林, 江舒曼, 黄耀星, 许鸣, 王胜炳, 耿庆山. 广东地区难治性肠易激综合征患者抑郁焦虑状况的大样本、多中心调查. 中华行为医学与脑科学杂志 2013; 22: 140-143

24 Tang B, Jia L, Liu J, Gu X, Ye HX, Song JS, Su F, Ji XB, Xie JH, Zhang XH. Clinical-psychological characteristics of refractory globus patients in China. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 381-384 [PMID: 26687029 DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.015]

25 Zhou L, Lin Z, Lin L, Wang M, Zhang H. Functional constipation: implications for nursing interventions. *J Clin Nurs* 2010; 19: 1838-1843 [PMID: 20920011 DOI: 10.1111/j.1365-2702.2010.03246.x]

26 Lee YC, Wang HP, Chiu HM, Liao SC, Huang SP, Lai YP, Wu MS, Chen MF, Lin JT. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: a prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 798-804 [PMID: 16704526]

27 De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, van Berge-Henegouwen GP. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 422-429 [PMID: 16028436]

28 Nowak M, Büttner P, Harrison S, Daniell K, Raasch B, Speare R. Effectiveness of lifestyle measures in the treatment of gastroesophageal reflux disease - a case series. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 329-334 [PMID: 18360609]

29 Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, Kraxner W, Krejs GJ, Hoffmann KM. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 372-378 [PMID: 22146488 DOI: 10.1038/ajg.2011.420]

30 Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 551-558 [PMID: 19015052 DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70168-0]

同行评价

本文对消化系统疾病的影响因素进行了综述，有一定的新意.

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4264

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4264-4271
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞特征

刘晓利, 王丽佳, 张 栓, 李梦阁, 于 浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云

背景资料
乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)的发生和进展与机体免疫功能紧密相关. 细胞免疫是机体发挥抗肿瘤效应的关键, CD4$^+$和CD8$^+$ T细胞是细胞免疫反应的主体. 中医认为肝癌的病机可以概括为正虚邪实, 虚实夹杂. 癌毒日久, 耗气伤阴, 因此研究气阴两虚型肝癌患者的免疫学特征至关重要.

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云, 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心 北京市 100015

刘晓利, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗原发性肝病的临床与基础研究.

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142081; 首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 2016-2-2171; 北京市教委科技计划基金资助项目, No. SQKM201610025026; 北京卫生系统高层次人才培养基金资助项目, No. 2013-3-026.

作者贡献分布: 杨志云、王宪波及江宇泳负责课题设计与指导; 刘晓利与王丽佳负责数据分析、论文写作及课题实施; 张栓与李梦阁协助标本收集、试剂提供; 于浩负责患者筛选与收集.

通讯作者: 杨志云, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心. yangzhiyun66@163.com
电话: 010-84322148

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-09
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

同行评议者
高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病; 毛德文, 教授, 主任医师, 广西中医药大学第一附属医院肝病科

Characteristics of CD4$^+$ and CD8$^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Hao Yu, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University Beijing 100015, China

Hao Yu, Yang Zhou, Yu-Yong Jiang, Xian-Bo Wang, Zhi-Yun Yang, Collaborative Innovation Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation of China, No.7142081; Special Fund of Capital Health Research and Development, No. 2016-2-2171; Science and Technology Project of Beijing Municipal Education Commission, No. SQKM201610025026; Beijing Health High-Level Personnel Plan, No. 2013-3-026.

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun66@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-09
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To observe the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome distribution in the occurrence and progression of hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC) and compare the changes of T and B cells among different HBV-PLC syndromes.

METHODS

The laboratory characteristics and TCM syndromes of 67 HBV-PLV patients, 55 liver cirrhosis (LC) patients and 40 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected at Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University. The distributions of CD3$^+$ T, CD4$^+$

T, CD8$^+$ T and CD3$^-$CD19$^+$ B cells in peripheral blood of all patients were detected by flow cytometry.

RESULTS

Compared with CHB and LC patients, the percentage of HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type increased, but that of liver depression and spleen deficiency type declined. In terms of Child, Okuda, and BCLC stages of liver cancer, the early stage was mostly associated with liver depression and spleen deficiency, while the advanced stage was mainly associated with Qi and Yin deficiency. Compared with HBV-PLC patients with liver depression and spleen deficiency type, TBIL, DBIL, PT, PTA and the percentage of B cells increased in patients with Qi and Yin deficiency ($P < 0.001$), while A/G, CHE, the numbers and percentages of T and CD8$^+$ cells, and the number of CD4$^+$ cells significantly decreased ($P < 0.05$) in patients with Qi and Yin deficiency. The numbers of T, CD4$^+$ T, CD8$^+$ T and B cells were less in the LC and HBV-PLC patients of Qi and Yin deficiency type than in CHB patients of the same type ($P < 0.05$) .

CONCLUSION

The TCM syndrome changes from liver depression and spleen deficiency to Qi and Yin deficiency in the occurrence and progression of HBV-PLC. HBV-PLC patients with Qi and Yin deficiency have worse liver function, lower anti-tumor immune response and poorer prognosis compared with patients with other types.

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

Key Words: Hepatitis B virus-related primary liver cancer; Qi and Yin deficiency; CD4$^+$ T cells; CD8$^+$ T cells; B cells

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Yu H, Jiang YY, Wang XB, Yang ZY. Characteristics of CD4$^+$ and CD8$^+$ T cells in peripheral blood of patients with HBV-related primary liver cancer of Qi-Yin deficiency type. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4264-4271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4264.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4264

摘要

目的

观察中医证型在乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)发生和进展过程中的分布情况, 比较不同中医证型外周血T淋巴细胞亚群、B细胞的变化.

方法

收集在首都医科大学附属北京地坛医院住院的67例HBV-PLC患者, 55例乙型肝炎肝硬化患者(liver cirrhosis, LC), 40例慢性乙型肝炎患者(chronic hepatitis B virus, CHB). 收集3组患者一般资料、临床生化指标和中医辨证分型. 采用流式方法检测3组患者外周血中CD3$^+$ T淋巴细胞、CD4$^+$ T、CD8$^+$ T、CD3$^-$CD19$^+$ B细胞的分布情况.

结果

从CHB、LC到HBV-PLC进展中气阴两虚型比例增加, 肝郁脾虚型减少; 在肝癌Child、Okuda、BCLC分期中早期以肝郁脾虚型为主, 晚期以气阴两虚型为主. HBV-PLC中气阴两虚型患者与肝郁脾虚型比较: 总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、凝血酶原活动度、B细胞百分比明显升高($P<0.01$), A/G、CHE、T淋巴细胞、CD8$^+$ T细胞的计数和百分比、CD4$^+$ T细胞计数均明显减少($P<0.05$). 气阴两虚型的LC和HBV-PLC与CHB患者比较, 其T淋巴细胞、CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞存在不同程度的降低($P<0.05$).

结论

随着肝癌的发生和进展, 患者逐渐由肝郁脾虚型为主转为气阴两虚型为主, 气阴两虚型患者肝脏功能更差, 细胞免疫减弱, 病情较重, 预后较差.

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

关键词: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌; 气阴两虚证; CD4$^+$ T细胞; CD8$^+$ T细胞; B细胞

核心提要: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的发生和进展与免疫逃逸相关, 最主要表现为机体细胞免疫功能降低, 中医辨证论治发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者多处于疾病的中晚期, CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞减少, 细胞免疫反应减弱, 肝功能受损严重, 预后较差.

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 于浩, 江宇泳, 王宪波, 杨志云. 气阴两虚型HBV相关原发性肝癌患者外周血CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4264-4271 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/

研发前沿

乙型肝炎病毒相关肝癌的免疫微环境以及免疫逃逸是肝癌的研究热点, 在肿瘤免疫逃逸中T细胞数量和功能受到抑制, 研究不同中医证型中T细胞数量及功能的改变是目前中西医结合治疗肝癌亟待研究的问题.

相关报道 本团队前期研究发现在比较慢乙型肝炎、肝硬化、乙型肝炎相关PLC三种疾病时发现肝癌患者外周血T细胞、CD4$^+$、CD8$^+$ T细胞、NK细胞、B细胞的数量及比例均降低, 免疫细胞的减少与胸腺迁出功能降低有关.

i31/4264.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4264

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国第四大常见恶性肿瘤, 死亡率居所有肿瘤中居第2位[1], 其恶性程度高, 难以早期诊断, 进展快, 侵袭性强, 易转移, 预后差及生存期短. 在我国PLC的病因主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染[2], 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌(hepatitis B virus-related primary liver cancer, HBV-PLC)中同时存在病毒和肿瘤抗原的刺激, 其免疫功能更为复杂[3]. 中医药治疗HBV-PLC强调辨病与辨证相结合, 辨证施治, 对于缓解临床症状、改善生活质量和延缓生存期有一定作用. 本研究分析了中医证型在肝癌发生和进展过程中的分布情况, 比较了不同中医证型中T淋巴细胞亚群和B细胞的变化, 旨在探索不同中医证型与免疫功能的相关性.

1 材料和方法

1.1 材料 收集首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心2013-07/2014-02诊断为HBV-PLC的住院患者67例, 男性52例, 女性15例, 平均年龄56.18岁; 同时收集住院的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B virus, CHB)40例, 男性25例, 女性15例, 平均年龄31.50岁; 乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)(代偿期或失代偿期)患者55例, 男性35例, 女性20例, 平均年龄50.21岁. 收集所有病例的临床资料、实验室检查指标和中医辨证资料.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: (1)西医诊断标准: PLC诊断标准符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订[4]的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断标准, CHB和乙型肝炎LC诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》[5]中CHB和LC代偿期、失代偿期的诊断标准; (2)中医诊断标准: 主要参考《中药新药临床研究指导原则》[6]中原发性肝癌的中医证型诊断标准, 另外参考《中医内科学》(第6版, 王永炎主编), 结合临床实际分为3种证型. (1)肝郁脾虚证: 神疲乏力、右胁闷胀窜痛、腹胀、善太息、嗳气纳呆、大便溏泄、舌淡苔薄白、脉弦; (2)气阴两虚证: 神疲乏力、五心烦热、口干口苦咽燥、形体消瘦、舌红少苔、脉细数; (3)湿热内蕴证: 口苦口干、口臭、胁肋胀痛灼热、尿赤便干、胁下痞块、身黄目染、舌红或绛、苔黄腻、脉弦滑或滑数.

1.2.2 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)3组患者乙型肝炎表面抗原阳性和/或血清HBV DNA阳性者, 且符合上述诊断标准; (2)年龄18-75岁, 性别不限; (3)慢性乙型病毒性肝炎组患者入组前6 mo内未经过任何抗病毒治疗; (4)肝癌患者6 mo内未经过全身放疗、化疗及免疫治疗. 排除标准: (1)合并丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病; (2)转移性肝癌患者; (3)合并其他严重的全身性疾病和精神病患者; (4)合并严重感染、消化道出血等严重并发症患者; (5)孕妇及哺乳期妇女.

1.2.3 主要观察指标及检测方法: T淋巴细胞亚群、B细胞检测: 采用BD公司的FACS Calibur流式细胞仪及其公司的单克隆荧光抗体: MultiTEST CD3FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC进行检测.

统计学处理 所有资料均采用SPSS17.0统计分析, 作图工具采用GraphPad Prism5.0软件. 计量资料正态分布采用mean±SD表示, 非正态分布采用中位数(四分位间距)表示, 正态分布方差齐性数据采用两独立样本t检验或者方差分析, 否则采用秩和检验. 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher精确检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌中医证型分布情况 肝郁脾虚证型在CHB、LC、HBV-PLC 3组患者中占的比例分别为80.0%、49.1%、47.8%, 在HBV相关的3种疾病中肝郁脾虚型占的比例均最高. 在肝癌和LC患者中, 肝郁脾虚型的比例较慢乙型肝炎患者降低, 气阴两虚型的比例较慢乙型肝炎升高, 随着疾病的进展, 机体逐渐由以虚实夹杂证型为主转变为以气阴两虚证型为主(表1).

2.2 HBV-PLC中医证型在肝功能、凝血功能及临床分布的不同 肝癌患者各证型间肝功能比较发现在胆红素、白球比、胆碱酯酶有

表 1　慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者中医证型分布

分组	肝郁脾虚		气阴两虚		湿热内蕴		总计
	n	构成比(%)	*n*	构成比(%)	*n*	构成比(%)	
慢性乙型肝炎	32	80.0	6	15.0	2	5.0	40
肝硬化	27	49.1	17	30.9	11	20.0	55
肝癌	32	47.8	21	31.3	14	20.9	67
*P*值							0.011

创新盘点

本文创新性地比较了不同中医证型的免疫细胞分布情况，并将免疫特征与临床特征及预后相结合，为临床上系统地评估不同证型的肝癌患者用药及预后提供依据.

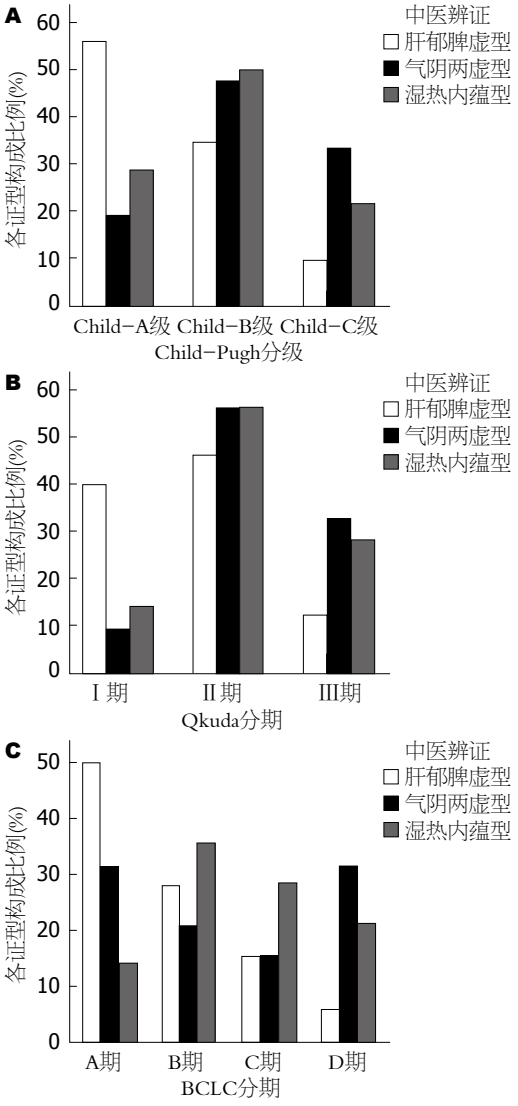


图 1　肝癌患者不同肿瘤分级中医证型分布情况. A: 不同Child−Pugh分级中医证型分布情况; B: 不同Okuda分级中医证型分布情况; C: 不同BCLC分级中医证型分布情况.

统计学意义(P<0.05). 其中, 气阴两虚型的总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少. 气阴两虚组的白球比和胆碱酯酶较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常. 各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比肝郁脾虚型患者的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长(P = 0.005)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)明显降低(P = 0.01), 国际标准化比值有所升高但差异无统计学意义(表2). 比较各证型在不同肿瘤分级中的分布情况发现: 在Child-A级、Okuda-Ⅰ期、BCLC-A期中肝郁脾虚型占的比例均最高, Child-C级、Okuda-Ⅲ期、BCLC-D期中气阴两虚型占的比例最高(图1). 随着肝癌的进展肝郁脾虚的比例在逐渐减少, 气阴两虚型在逐渐增加, 越是疾病的终末期气阴两虚型的患者比例越高.

2.3 HBV-PLC患者不同中医证型入组一年死亡人数比较 患者入组一年内, 肝郁脾虚型32例中死亡5例, 占15.6%; 气阴两虚型共21例, 死亡8例, 占38.1%; 湿热内蕴型共14例, 死亡3例, 占21.4%, 气阴两虚型患者中死亡人数占有比例最多, 但三者比较无统计学差异(P>0.05).

2.4 HBV-PLC不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞变化 气阴两虚型患者与肝郁脾虚型患者相比, T淋巴细胞、CD8$^+$ T细胞的比例和绝对计数均显著减少(P<0.05); CD4$^+$ T细胞计数也有所减少(P = 0.027), CD4$^+$ T细胞比例无明显差异. 湿热内蕴组T淋巴细胞比例较肝郁脾虚组明显降低(P = 0.014), CD4$^+$ T和CD8$^+$ T细胞的比例和计数与其余两组比较无明显差异. 气阴两虚组患者的B细胞占淋巴细胞比例显著高于肝郁脾虚组(P = 0.002)和湿热内蕴组(P<0.001); B细胞计数在气阴两虚组(P = 0.004)和肝郁脾虚组(P = 0.036)的均高于湿热内蕴组(图2).

2.5 气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌的T淋巴细胞亚群和B细胞变化 在气阴两虚型的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者中淋巴细胞计数和百分比呈现出逐渐下降的趋势, 其中肝癌患者中最少; 此外肝癌患者的T淋巴细胞、CD4$^+$、CD8$^+$ T、B细胞计数均明显低于慢乙

应用要点

乙型肝炎相关PLC患者存在着细胞免疫功能降低, 中医辨证后发现气阴两虚证型较肝郁脾虚型患者免疫功能降低, 肝功能受损严重, 处于疾病的中晚期, 预后较差, 在临床中西医结合治疗中要重视提高其免疫功能.

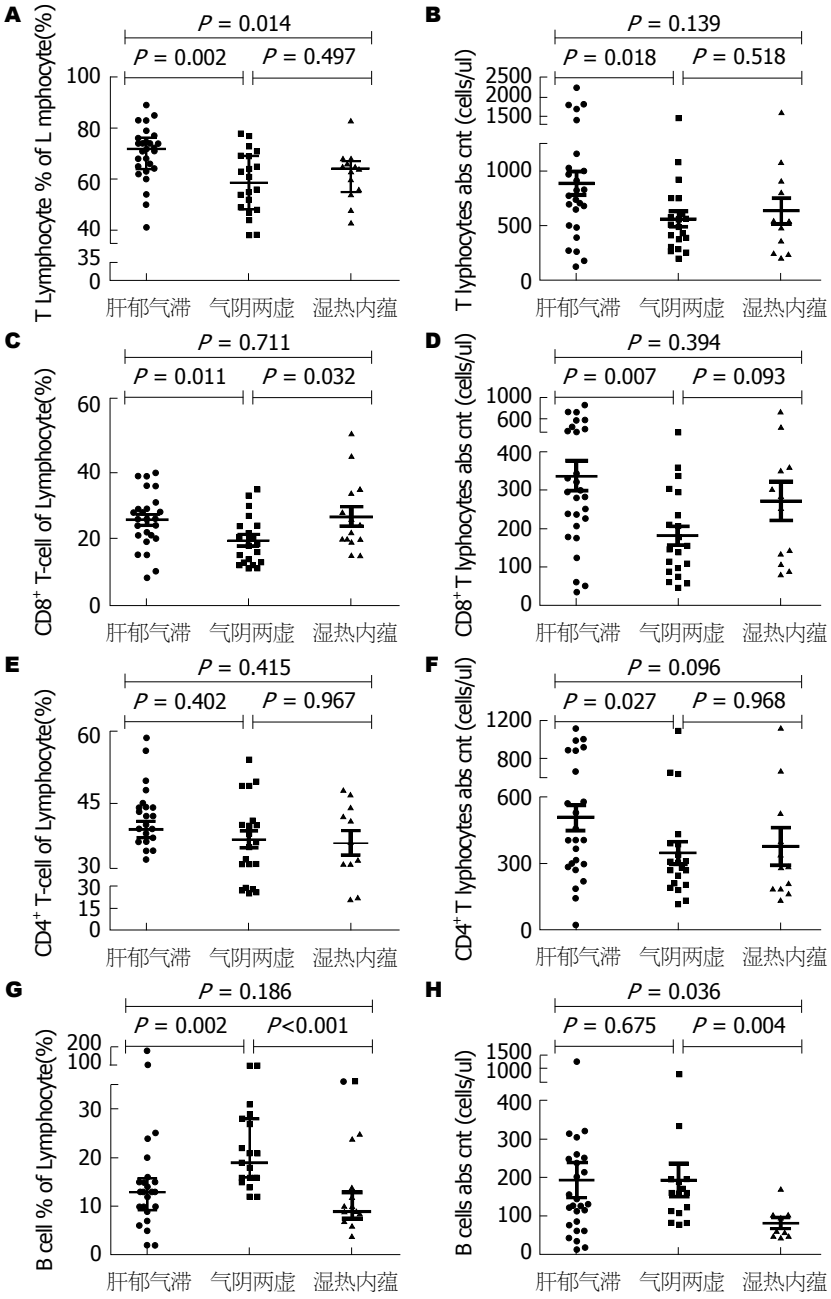


图 2 肝癌患者不同中医证型T淋巴细胞亚群和B细胞分布情况. A, B: T淋巴细胞百分比和绝对计数; C, D: CD8+ T细胞百分比和绝对计数; E, F: CD4+ T细胞百分比和绝对计数; G, H: B细胞百分比和绝对计数.

型肝炎患者(P<0.01), 提示了肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用(表3).

3 讨论

肿瘤的发生和进展与机体的免疫功能密切相关, 从慢性乙型病毒性肝炎到乙型肝炎LC再到肝癌通常被认为是乙型肝炎相关PLC的发生过程[7]. 在此过程中存在着慢性HBV的长期刺激, 对于预防肝癌的发生免疫监视功能至关重要; 在肝癌的进展过程中既有HBV的刺激又存在肿瘤抗原的刺激, 肿瘤通过调节免疫微环境而产生免疫逃逸[8-10]. 不同时期的肝病患者和不同分期的肝癌患者因病机不同而中医证型不同, 了解肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况, 并探索免疫功能在不同中医证型间的变化能帮助我们更好地对肝癌患者用药和预后进行评估.

3.1 肝癌发生和进展过程中中医证型分布情况

中医认为肝癌的发病多与邪毒内侵、情志失调、饮食劳倦或正气亏虚等相关, 其病因病机

表 2　HBV-PLC不同中医证型肝功能、凝血功能比较

指标	肝郁脾虚	气阴两虚	湿热内蕴	*P*值
n	32	21	14	
ALT(U/L)	30.00(19.80, 39.85)	33.30(17.75, 78.80)	35.45(16.35, 93.10)	0.410
AST(U/L)	41.40(29.80, 39.85)	65.20(28.90, 158.55)	56.85(25.90, 164.25)	0.500
TBIL(μmol/L)	18.55(8.45, 33.70)[b]	44.90(18.45, 69.75)	30.10(13.18, 70.78)	0.032
DBIL(μmol/L)	8.25(3.25, 16.05)[b]	27.40(7.30, 46.80)	17.40(4.93, 44.58)	0.018
ALB(g/L)	34.20(30.73, 39.68)	29.70(27.50, 37.50)	32.50(29.18, 36.80)	0.550
GLO(g/L)	31.67 ± 5.60	35.58 ± 6.90	34.74 ± 7.45	0.079
A/G	1.15 ± 0.26[b]	0.93 ± 0.23	0.99 ± 0.29	0.009
CHE(U/L)	4605.00 ± 2359.94[bc]	2030.00 ± 2684.00	3058.07 ± 1561.17	0.012
PT(s)	12.90(12.00, 14.40)[b]	14.80(13.05, 15.75)	3.40(12.78, 14.35)	0.019
PTA(%)	78.25 ± 17.33[a]	68.88 ± 17.03	72.57 ± 16.08	0.033
INR	1.11(1.04, 1.23)	1.28(1.11, 1.36)	1.16(1.10, 1.24)	0.058

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 气阴两虚型组; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 湿热内蕴型. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; GLO: 球蛋白; A/G: 白蛋白/球蛋白; CHE: 胆碱酯酶; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; INR: 国际标准化比值.

表 3　气阴两虚型慢乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者淋巴细胞亚群比较

分组	慢乙型肝炎	肝硬化	原发性肝癌	*P*值
淋巴细胞百分比(%)	35.22 ± 5.63[b]	25.35 ± 9.23	19.16 ± 9.63	0.007
淋巴细胞计数(× 10^9/L)	1.69 ± 0.56[bc]	0.85 ± 0.49	0.91 ± 0.42	0.008
T淋巴细胞计数(cells/μL)	1139.00 ± 365.40[bc]	520.33 ± 314.80	558.75 ± 307.05	0.013
CD4+ T细胞(cells/μL)	681.00 ± 138.17[ad]	301.75 ± 192.27	348.80 ± 224.57	0.013
CD8+ T细胞(cells/μL)	419.33 ± 204.18[bc]	195.08 ± 121.40	183.40 ± 110.02	0.028
CD4+/CD8+	1.79(1.15, 2.30)	1.88(1.06, 1.96)	2.20(1.38, 2.82)	0.180
B细胞计数(cells/μL)	239.5(222.5, 256.5)[b]	157(92.5, 378.5)	113.5(81, 175)	0.032

[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01 *vs* 原发性肝癌; [c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01 *vs* 肝硬化.

可概括为正虚邪实, 虚实夹杂[11]. 《内经》云: “正气存内, 邪不可干” “邪之所凑, 其气必虚”, 癌病的形成根本是正气虚损, 无法抵御外邪而引起阴阳失和, 脏腑虚弱, 日久成积[12]. 林敏等[13]认为正气虚损, 脏腑失调是原发性肝癌发生发展的基本前提. 周玉平等[14]提出了原发性肝癌的病机为久邪伤正, 虚损生积, 治疗应以滋补肝肾、健脾益气为主. 胡兵等[15]基于中医“正虚致癌” “肝体阴而用阳” “肾为先天之本”及“肝肾同源”等理论, 提出了肝肾阴虚是肝癌发病基础的假说. 本研究中发现在肝癌的发病过程中患者从肝郁脾虚型为主转化成以气阴两虚型为主, 提示了气阴两虚在肝癌形成过程中的重要作用.

肝癌发生后, 其症状复杂, 证型各有不同, 但其病机传变却有一定的规律. 王榕平等[16]根据临床实践, 发现肝癌从脏腑传变上看: 脾气虚→肝气郁结→肝郁脾虚→肝肾阴虚, 从气血传变上看, 气虚→气滞→血瘀→阴虚. 此外, 有多项大样本研究[17-19]发现肝癌的中医证候分布也会随着病情的进展而改变, 且有一定的规律. 随着肝癌分期进展, 气滞证逐渐减少, 转变为以阴虚证为主. 在本研究中发现了相似的病机演变规律, 在肝癌的Child分级、Okuda分级以及BCLC分级中均可发现早期肝癌患者以肝郁脾虚型为主, 中晚期患者以气阴两虚型为主. 早期肝癌患者正盛邪实, 已肝气郁结为主, “见肝之病, 知肝传脾”, 肝郁常会伴随脾虚症状; 晚期患者肝癌日久, 癌毒、血瘀、湿热等病邪侵犯人体, 耗伤正气, “气为血之帅, 血为气之母”气虚则血虚, 日久耗损阴血, 最终表现为气阴两虚.

同行评价

本研究探讨了气阴两虚型HBV-PLC患者外周血淋巴细胞的分布特点, 该题目能够准确反映了研究工作的科学问题和特定内容; 材料与方法详实, 实验对照的设计合理可靠, 条理清晰, 讨论详实, 对临床中西医结合治疗提供了依据.

3.2 不同的中医证型病情和预后情况 不同中医证型对应的肝功能和预后情况有所不同. 杨小兵等[20]通过临床观察发现肝郁脾虚证实预后最好的证型, 而肝肾阴虚证预后最差. 燕忠生等[21]研究发现肝功能和体力状况评分与预后紧密相连, 肝肾阴虚型患者较其他类型肝功能损伤最重, KPS评分最低, 生存期短, 肿瘤转移率最高, 预后最差, 而肝郁脾虚型则预后较好, 生存期较长. 林丽珠等[22]对原发性肝癌辨证分型和肝脏储备功能关系进行研究发现: 肝肾阴虚型患者天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBIL最高, 白蛋白(albumin, ALB)最低, 肝郁脾虚型患者AST、TBIL稍低, ALB稍好, 其结果也提示了肝郁脾虚型预后较其他证型良好, 肝肾阴虚型患者预后较差. 林志杰等[23]对原发性肝癌和凝血功能相关性研究发现: PT、APTT在肝郁脾虚证中升高最少, 其次是脾虚湿困和肝肾阴虚组, 湿热聚毒组升高最多, 提示了肝郁脾虚证凝血功能较好, 湿热聚毒证凝血功能较差. 本研究通过比较各证型肝功能和凝血功能以及预后发现: 气阴两虚型的TBIL和直接胆红素升高最多, 湿热内蕴型次之, 肝郁脾虚型升高最少. 气阴两虚组的A/G和CHE较正常值明显降低, 湿热内蕴组次之, 肝郁脾虚组较为正常. 各证型凝血功能比较, 气阴两虚型比肝郁脾虚型患者的PT明显延长、PTA明显降低. 结果提示了气阴两虚证与肝郁脾虚相比肝功能损伤重, 肝脏储备功能差, 凝血功能较差. 同时比较了入组1年内死亡人数发现了气阴两虚证死亡人数最多, 肝郁脾虚证死亡人数最少. 肝脏储备功能和1年病死率相结合说明了气阴两虚证病情最重, 预后最差, 在临床上更应引起我们的重视.

3.3 不同中医证型免疫功能情况 机体免疫功能在肿瘤的发生和进展中有重要作用, 各种免疫功能主要由免疫细胞来实现. T淋巴细胞主要参与细胞免疫, 是HBV清除和肿瘤杀伤反应的核心[24]. 成熟的T淋巴细胞按表型可分为CD4$^+$和CD8$^+$ T淋巴细胞, 其中CD4$^+$ T细胞能够协助B细胞产生抗体增强体液免疫, 促进CD8$^+$ T细胞分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)从而发挥杀伤作用[25,26]; CD8$^+$ T细胞能识别肿瘤抗原, 通过分泌穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤细胞, 直接发挥抗肿瘤效应[27,28]. B淋巴细胞主要参与体液免疫, 通过产生IgG抗体、抗原提呈、调节免疫细胞而参与肿瘤免疫[29,30]. 本研究中发现在PLC中气阴两虚证与肝郁脾虚证比较T淋巴细胞、CD4$^+$和CD8$^+$ T计数均明显减少, B淋巴细胞百分比代偿性升高, 说明了气阴两虚证肝癌患者抗肿瘤效应低下, T细胞免疫抑制明显. 同时比较气阴两虚证的慢乙型肝炎、LC、肝癌患者的免疫细胞情况发现在肝癌发生过程中, 同样是气阴两虚证型但由于疾病阶段不同, 免疫功能不同. 肝癌患者T淋巴细胞、CD4$^+$、CD8$^+$ T和B细胞计数及百分比均明显低于慢乙型肝炎患者, CD4$^+$/CD8$^+$高于慢乙型肝炎患者, 说明了肝癌患者免疫功能紊乱, 肿瘤对T细胞和B细胞的抑制作用较强, 使其无法有效地发挥抗肿瘤效应.

总之, 乙型肝炎相关PLC气阴两虚型患者在其发生和进展过程中出现了免疫细胞尤其是CD4$^+$、CD8$^+$T细胞的失衡, 其细胞免疫功能减弱, 抗肿瘤效应低下, 预后较差. 通过比较肝癌患者不同证型以及同一证型不同疾病阶段的免疫细胞类型和数目使我们更准确地了解肝癌患者免疫状态, 有利于认识肿瘤免疫监视和免疫逃逸机制. 气阴两虚证患者大部分处于肝病的终末期, 更应引起临床的重视, 应用益气养阴扶正法则的中西医结合治疗能否提高其免疫功能需要我们进一步研究.

4 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]

2 Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, Zhang Y, Liu J, Gong X, Chen Y, Wang F, Zheng H, Wang F, Guo J, Jia Z, Ma J, Wang H, Luo H, Li L, Jin S, Hadler SC, Wang Y. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2013; 31 Suppl 9: J21-J28 [PMID: 23948229 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.012]

3 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

4 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. 中华肝脏病杂志 2002; 14: 324-324

5 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志 2011; 27: 113-128

6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 208-211

7 Raimondo G, Pollicino T. Occult HBV infection. Hepatitis B Virus in Human Diseases. New York :

Springer International Publishing, 2016: 277-301
8 Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, Hohmeyer A, Gereke M, Rudalska R, Potapova A, Iken M, Vucur M, Weiss S, Heikenwalder M, Khan S, Gil J, Bruder D, Manns M, Schirmacher P, Tacke F, Ott M, Luedde T, Longerich T, Kubicka S, Zender L. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011; 479: 547-551 [PMID: 22080947 DOI: 10.1038/nature10599]
9 Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2012; 30: 477-482 [PMID: 23108303 DOI: 10.1159/000341695]
10 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
11 王文志, 宓余强. 原发性肝癌的中医病因病机浅析. 中医学报 2013; 28: 14-15
12 叶丽红, 程海波, 吴勉华, 骆丹, 章永红, 周仲瑛. 原发性肝癌中医病机特点思考. 中医杂志 2010; 51: 557-559
13 林敏, 萎胜攀, 罗云. 原发性肝癌的病机特点及证候演变规律探析. 湖北中医药大学学报 2011; 13: 49-51
14 周玉平, 张华, 慕永平, 刘平. 从虚损生积论治肝癌. 中医杂志 2016; 57: 170-172
15 胡兵, 安红梅, 沈克平. 肝肾阴虚是原发性肝癌的发病基础. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 93-93
16 王榕平, 王莹. 原发性肝癌病机传变规律的初步研究. 福建中医药 1997; 28: 9-10
17 翟笑枫, 顾瞻, 陈喆, 郎庆波, 李东涛, 岳小强, 凌昌全. 559例原发性肝癌患者中医证候分布规律研究. 中医杂志 2016; 57: 1053-1056
18 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 马骏, 管冬元, 陈德溯. 2060例原发性肝癌患者证候特点分析. 中医杂志 2004; 45: 53-54
19 侯风刚, 凌昌全, 赵钢, 贺宪民. 原发性肝癌中医基本证候临床分布状况调查分析. 上海中医药杂志 2005; 39: 22-23
20 杨小兵, 龙顺钦, 吴万垠, 邓宏, 潘宗奇, 河文峰, 周宇姝, 廖桂雅, 欧阳育树, 李秋萍, 黄鹏, 胡学军, 肖舒静, 蔡姣芝. 原发性肝癌中医证型分布及生存期差异研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 911-914
21 燕忠生, 魏千程, 张慧渊, 孟庆常, 丁辉, 闫向勇. 原发性肝癌中医证型临床特点与预后关系研究. 实用中医内科杂志 2006; 20: 411-412
22 林丽珠, 蓝韶清, 周岱翰. 原发性肝癌中医证型与相关客观化指标的关系研究. 中医杂志 2001; 42: 486-488
23 林志杰, 陈历宏, 冯久桓, 储真真, 杨莹, 高宠, 杨剑横. 原发性肝癌中医证型与凝血功能相关性研究. 现代中医临床 2015; 22: 28-34
24 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
25 Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol Rev* 2008; 222: 129-144 [PMID: 18363998 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x]
26 Wiesel M, Oxenius A. From crucial to negligible: functional CD8$^+$ T-cell responses and their dependence on CD4$^+$ T-cell help. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1080-1088 [PMID: 22539281 DOI: 10.1002/eji.201142205]
27 Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 135-146 [PMID: 24457417 DOI: 10.1038/nrc3670]
28 O'Connell J. Fas ligand and the fate of antitumour cytotoxic T lymphocytes. *Immunology* 2002; 105: 263-266 [PMID: 11918687 DOI: 10.1046/j.1365-2567.2002.01379.x]
29 郑智, 方泽民, 潘友民, 查正彪, 宋朝国, 郭国俊. B细胞与肿瘤免疫的研究进展. 现代肿瘤医学 2012; 20: 2652-2654
30 Cerutti A, Puga I, Cols M. Innate control of B cell responses. *Trends Immunol* 2011; 32: 202-211 [PMID: 21419699 DOI: 10.1016/j.it.2011.02.004]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4272

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4272-4278
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析

李林青, 曾 俊, 王 双, 陈 欣, 姜 政

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)近年来发病率呈明显上升趋势, 因其临床表现无特异性, 诊断困难. 目前其诊断金标准是肠镜及病理学检查, 但因其存在诸多不足, 不易被患者接受.

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

李林青, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊治研究.

作者贡献分布: 此课题由李林青与姜政设计; 研究过程由李林青、曾俊、王双及陈欣操作完成; 数据分析由李林青与曾俊完成; 本论文写作由李林青完成.

通讯作者: 姜政, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. jiangz1753@163.com
电话: 023-89012021

收稿日期: 2016-08-16
修回日期: 2016-08-29
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis

Lin-Qing Li, Jun Zeng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang

Lin-Qing Li, Jun Zeng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2016-08-16
Revised: 2016-08-29
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To evaluate the value of the fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) patients systematically.

METHODS

PubMed, EMBASE, CNKI, and Wanfang digital journals database were searched for the studies which evaluated the value of the fecal calprotectin in the diagnosis of IBD patients. Meta-Disc 1.40 was used to calculate the pooled sensitivity, specificity and 95% confidence intervals (95%CI). The summary receiver operating characteristic curve (SROC), the area under the curve (AUC), and Q* were also calculated.

RESULTS

A total of 13 studies involving 721 IBD patients and 664 controls were finally included in this meta-analysis. The pooled sensitivity and specificity were 0.86 (95%CI: 0.84-0.88) and 0.76 (95%CI: 0.74-0.79), respectively. The AUC was 0.9169, and the Q* was 0.8498.

CONCLUSION

Fecal calprotectin is a good noninvasive marker with high sensitivity and specificity in the diagnosis of IBD patients.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Fecal calprotectin; Meta-analysis

Li LQ, Zeng J, Wang S, Chen X, Jiang Z. Fecal calprotectin for diagnosis of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4272-4278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4272

同行评议者
崔梅花, 主任医师, 北京大学航天临床医学院; 冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科

摘要

目的

系统评价钙卫蛋白在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断中的临床价值.

方法

计算机检索PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 由两名人员独立查找评价应用钙卫蛋白在IBD诊断的文献, 筛选符合纳入标准的文献, 并对纳入文献进行质量评价. 采用Meta-Disc 1.40软件对数据进行统计学分析, 计算汇总灵敏度、特异度、95%CI, 并绘制SROC曲线, 计算曲线下面积及Q*.

结果

共有13篇文献(共21组数据, 其中IBD组721例, 对照组664例)纳入研究, 汇总灵敏度为0.86(95%CI: 0.84-0.88), 特异度为0.76(95%CI: 0.74-0.79), SROC曲线下面积为0.9169, Q*为0.8498.

结论

钙卫蛋白对诊断IBD有较高的灵敏度、特异度, 可用于临床辅助诊断IBD.

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

关键词: 炎症性肠病; 钙卫蛋白; Meta分析

核心提要: 钙卫蛋白作为重要的炎症性肠病的非侵入性检查标志物, 具有较高的灵敏度和特异度, 结合其具有良好的稳定性, 检查方便等优点, 适用于临床.

李林青, 曾俊, 王双, 陈欣, 姜政. 钙卫蛋白在炎症性肠病诊断中临床价值的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4272-4278 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4272.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4272

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类与免疫相关且病因未明的肠道炎性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD), 和病理学不能确定为UC或CD的未定型结肠炎[1]. 其发病率及患病率近年在亚洲地区呈快速增长趋势[2]. UC的临床表现以腹泻、血便、里急后重为主, CD则以腹部包块为主[3]. IBD临床症状无特异性, 与肠结核、肠淋巴瘤、感染性肠病等其他消化系统疾病鉴别困难[4]. 同时与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)亦难以鉴别. 目前对于IBD的诊断、随访及治疗效果评价主要依赖于内镜检查, 但内镜检查存在花费大、患者需行肠道准备、有临床禁忌证及存在多种并发症可能[5,6], 不易被患者接受. 钙卫蛋白是一种钙、锌结合蛋白质, 在炎症反应过程中起重要作用[7]. 其在IBD患者粪便中含量较正常人或IBS患者明显升高且与疾病活动度相关[8-16], 可用于IBD的辅助诊断, 但不同文献报道的钙卫蛋白诊断价值有较大差异, 故本文对钙卫蛋白在IBD诊断中的临床价值做一Meta分析.

研发前沿

目前钙卫蛋白多用于IBD与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)及其他胃肠道疾病诊断、IBD复发预测、IBD活动度判断等应用中, 但其诊断效能不同文献报道有较大差异.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库, 限定检索时间为建库至2016-07, 中文检索词为“炎症性肠病”、“钙卫蛋白”, PubMed检索词为“inflammatory bowel disease”、“IBD”、“Crohn”、“colitis”“calprotectin”.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)使用粪钙卫蛋白诊断IBD, IBD诊断在文献中明确提出诊断标准(包括典型临床症状、肠镜检查、影像学检查、组织学检查等), 并有IBS、正常人或其他非IBD患者作为对照组; (2)研究对象均为成人(≥18岁); (3)文献提供真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数, 或根据文献原始数据能计算绘制出正确的四格表; (4)研究病例数≥10例.

1.2.2 排除标准: (1)研究对象为非IBD患者或无对照组; (2)纳入对象包括未成年人(<18岁); (3)综述、个案报告; (4)IBD诊断标准未明确提出; (5)未提供真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数, 或根据文献原始数据不能计算绘制出正确的四格表; (6)研究病例数<10例.

1.2.3 文献质量评价: 运用QUADA-2工具对纳入文献进行质量评价[17], 判断文献偏倚风险及临床适用性. 偏倚风险在病例选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况4个部分进行评价, 每个部分均对标志性问题进行回答“是”、“否”、“不确定”, 对应将相应的偏倚风险等级定为“低”、“高”、“不确

相关报道 众多文献报道钙卫蛋白含量在IBD、IBS、正常人中有明显差异, 且在IBD中的溃疡性结肠炎、克罗恩病及同一疾病的不同分级水平亦有差异.

表 1 纳入文献基本特征

文献	国家	病例组	对照组	检测方法	TP	FP	FN	TN
蔡佳等[10]2013	中国	30	60	ELISA	26	10	4	50
黄旻等[11]2014	中国	40	80	ELISA	36	10	4	70
韩晓芳等[12]2012	中国	79	42	ELISA	45	8	34	68
Wang等[13]2013	中国	72	56	ELISA	68	20	4	36
				ELISA	68	32	4	24
Chang等[14]2014	中国	58	20	ELISA	52	1	6	19
Kalantari等[15]2014	伊朗	44	44	ELISA	25	11	19	33
Dhaliwal等[16]2014	英国	148	144	ELISA	130	32	18	112
					144	35	4	109
Schröder等[18]2007	德国	45	31	ELISA	42	0	3	31
Damms等[19]2008	德国	18	56	ELISA	18	12	0	44
				色谱免疫分析法	13	13	2	45
D'Haens等[20]2012	荷兰	126	32	ELISA	97	16	29	16
Caviglia等[21]2014	意大利	24	21	ELISA	24	10	0	11
					21	6	3	15
					21	2	3	19
Mirsepasi-Lauridsen等[22]2016	丹麦	21	29	ELISA	20	21	1	8
				ELISA	19	2	2	27
				ELISA	39	1	15	22
				ELISA	50	6	4	17
Limburg等[23]2000	美国	16	49	ELISA	15	5	1	44

TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; ELISA: 酶联免疫吸附测定法.

定”. 同时在病例选择、待评价试验、金标准三个方面进行临床适用性评价. 所有评价由两名研究员独立完成, 若意见存在分歧, 则讨论决定.

1.2.4 资料提取: 对纳入文献按作者、年限、国家、IBD组例数、对照组例数、钙卫蛋白检测方法、真阳性数、假阳性数、假阴性数、真阴性数提取数据(表1).

统计学处理 对提取数据应用Meta-Disc 1.40软件进行异质性检验, 首先进行阈值效应分析, 绘制ROC曲线散点图, 若呈现典型“肩臂状”分布, 则提示存在阈值效应, 拟合SROC曲线并计算AUC进行数据分析. 若不呈现典型“肩臂状”分布, 则提示可能不存在阈值效应, 进一步计算灵敏度对数与(1－特异度)对数的Spearman相关系数及*P*值, 若*P*<0.05, 则提示存在阈值效应, 若*P*>0.05, 则提示不存在阈值效应. 在不存在阈值效应的前提下, 结合I^2对异质性的大小做定量分析. 若I^2<25%, 表明异质性较小; 25≤I^2<50%表明异质性中等, I^2≥50%表明异质性高. 若异质性小或中等, 使用固定效应模型进行分析; 若异质性大, 使用随机效应模型进行分析, 计算合并灵敏度、特异度、95%CI. 同时以钙卫蛋白≤50 μg/g及>50 μg/g分组, 分别绘制SROC曲线, 得出AUC及Q*, 使用*Z*检验判断使用不同钙卫蛋白参考值诊断效能是否存在统计学差异.

2 结果

2.1 文献检索 通过初筛共获得文献416篇, 通过阅读摘要, 排除与本次研究不相关的文献、去重后获得文献51篇. 对剩余的51篇文章阅读全文, 排除不符合纳入标准的文献38篇, 最终共13篇文献[10-16,18-23]纳入研究. 其中IBD组共721例, 对照组664例. 文献筛选流程如图1.

2.2 纳入文献的质量评价结果 运用QUADA-2对所纳入的文献进行质量评价(表2), 结果显示在病理选择方面, 均为低偏倚风险及中度偏倚风险; 在待评价试验方面, 5篇纳入文献因试验后确定阈值为高偏倚风险, 其余多为低偏倚风险; 在金标准方面, 除个别文献可能部分病例未采用肠镜或病理学检查为金标准外, 其余多为低偏倚风险; 在临床适用性方面, 所纳入文献均具有较高的临床适用性.

表 2　纳入文献质量评价

纳入研究	偏倚风险				临床适用性		
	病例选择	待选择试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
蔡佳等[10]2013	低	低	低	低	低	低	低
黄旻等[11]2014	低	低	低	低	不确定	低	低
韩晓芳等[12]2012	低	低	低	低	低	低	低
Wang等[13]2013	低	高	不确定	低	不确定	低	低
Chang等[14]2014	不确定	高	低	低	不确定	低	低
Kalantari等[15]2014	不确定	高	低	低	低	低	低
Dhaliwal[16]2014	低	低	不确定	低	低	低	低
Schröder等[18]2007	不确定	高	低	低	低	低	低
Damms等[19]2008	不确定	低	低	低	低	低	低
D'Haens等[20]2012	不确定	高	低	低	低	低	低
Caviglia等[21]2014	低	不确定	低	低	低	低	低
Mirsepasi-Lauridsen等[22]2016	不确定	低	不确定	高	不确定	低	低
Limburg等[23]2000	不确定	低	低	低	低	低	低

创新盘点

目前已发表的Meta分析多关于钙卫蛋白用于判断IBD的活动度、钙卫蛋白与其他非侵入性标志物如C反应蛋白、红细胞沉降率、粪便乳铁蛋白等的诊断效能差异, 而用钙卫蛋白诊断IBD的文献较少.

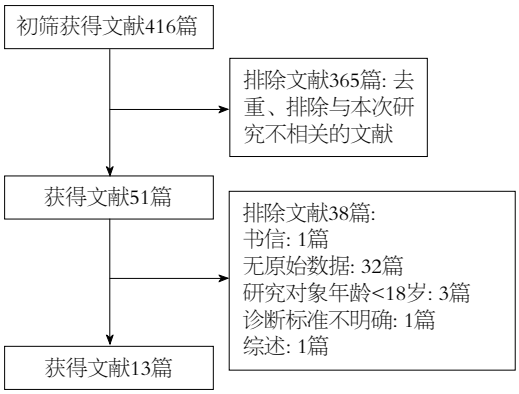


图 1　文献筛选流程图.

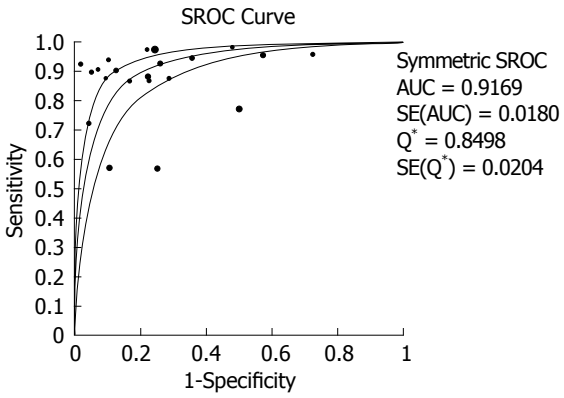


图 2　钙卫蛋白诊断炎症性肠病的SROC曲线.

2.3 Meta分析　运用Meta-Disc 1.40软件进行Meta分析: 首先对纳入文献进行阈值效应检验, 绘制ROC散点图, 不呈“肩臂状”分布. 进一步计算得出Spearman相关系数 = 0.304, P = 0.181, P>0.05, 提示不存在阈值效应. DOR的Cochran-Q = 69.64, P = 0.0000, 表明存在非阈值效应引起的异质性, I^2 = 71.6%, I^2>50%, 故使用随机效应模型进行分析. 绘制钙卫蛋白诊断IBD的SROC曲线, AUC为0.9169, 汇总灵敏度及特异度分别为0.86(95%CI: 0.84-0.88)、0.76(95%CI: 0.74-0.79)(图2-4).

以钙卫蛋白≤50 μg/g及>50 μg/g分别为阈值, 其中≤50 μg/g为阈值共有15组数据, >50 μg/g为阈值共6组数据. 分别绘制SROC曲线, 其曲线下面积分别为0.9217、0.8909, Q*分别为0.8554、0.8216, 标准误分别为0.0216、0.0566. 使用Z检验计算出Z = 0.5579, 对应P值为0.58, 表明使用不同阈值的诊断效能无明显差异.

敏感性分析: 以逐次去除一篇文献检验敏感性, 结果显示依次去除一篇文献的DOR变化不大, 提示整体结果受单篇文献影响可能性小, 敏感性小, 文章结果稳定可靠.

3 讨论

IBD因临床症状无特异性, 诊断困难. 目前其诊断金标准为肠镜及病理学检查, 但因肠镜检查所产生的不适体验及费用高等因素, 不易被患者接受. 近年来, 越来越多的研究着眼于非侵入性检查对IBD的诊断、活动度的判断及不同检查诊断效能的比较. 如血清学标志物: 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,

应用要点

临床结合钙卫蛋白检测的合理应用, 可减少肠镜等侵入性检查的应用, 避免过度依赖肠镜检查及肠镜检查的相关不良反应, 减少患者的负担.

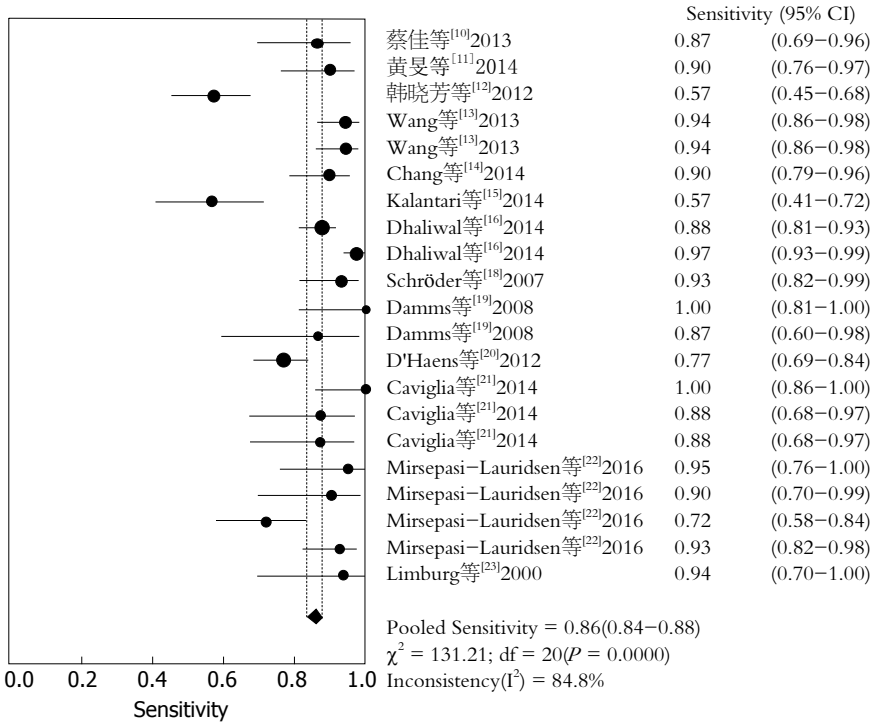


图 3 钙卫蛋白诊断炎症性肠病的汇总灵敏度.

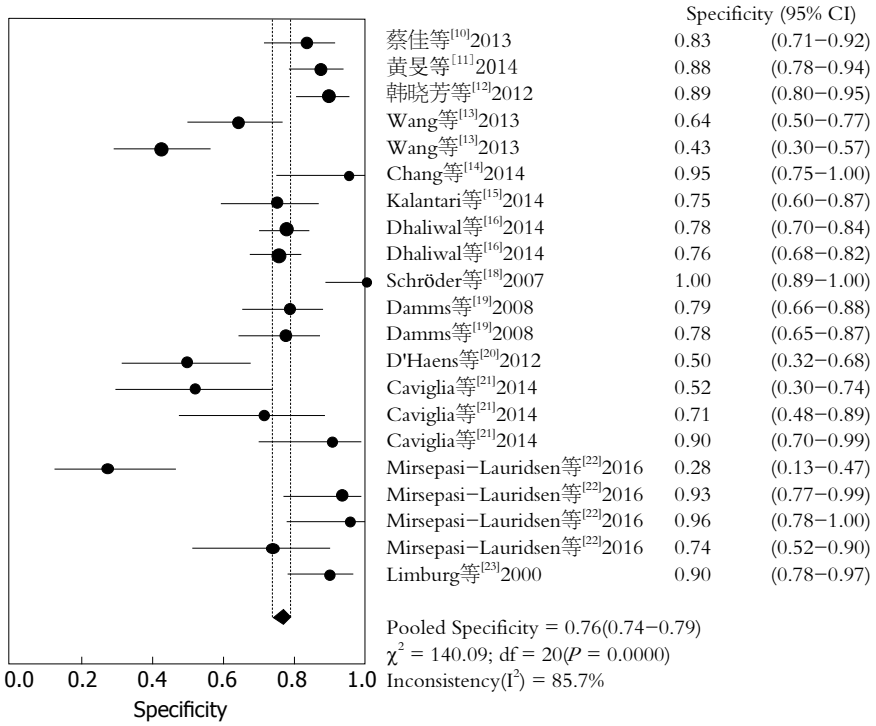


图 4 钙卫蛋白诊断炎症性肠病的汇总特异度.

ESR)、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)及粪便标志物: 粪乳铁蛋白及钙卫蛋白.

钙卫蛋白于1980年由Dale等[24]首次从中性粒细胞中分离出并命名, 是一种钙、锌结合蛋白, 在炎症情况下在血液中和粪便中均可检测得到, 在粪便中其含量约是血浆中的6倍[25]. 钙卫蛋白具有良好的稳定性, 一旦提取入缓冲液, 可在-20 ℃条件下存放2.5 mo保持其稳定性, 即使不放入缓冲液, 也可存放6 wk[16], 具有良好的稳定性, 临床应用方便.

van Rheenen等[26]Meta分析显示在成人中, 粪便钙卫蛋白诊断IBD的汇总灵敏度及特异度分别为0.93(95%CI: 0.85-0.97)、0.96(95%CI: 0.79-0.99). Lin等[27]文献显示钙卫蛋白在IBD患者是否处于疾病活动期具有临床价值. Menees等[28]的Meta分析显示粪便钙卫蛋白与CRP在鉴别IBD与IBS中具有临床应用价值, 而ESR无应用价值. Chang等[14]的研究显示钙卫蛋白的诊断效能优于ESR、CRP. Mosli等[29]的Meta分析显示钙卫蛋白在有症状的IBD患者中诊断内镜下活动的汇总灵敏度及特异度分别为0.88(95%CI: 0.84-0.90)、0.73(95%CI: 0.66-0.79), 较CRP灵敏.

本文经过绘制SROC曲线, 得出钙卫蛋白诊断IBD的曲线下面积为0.9169, 提示其具有较高的诊断效能. 汇总灵敏度及特异度分别为0.86(95%CI: 0.84-0.88)、0.76(95%CI: 0.74-0.79), 提示临床工作中采用钙卫蛋白诊断IBD, 约有14%的患者可能因钙卫蛋白结果出现假阴性而漏诊, 同时有24%的患者因出现假阳性结果而增加了不必要的检查及治疗. 结合患者临床症状, 若患者有腹泻、大便习惯改变等症状, 同时若钙卫蛋白值为阳性, 可进一步完善侵入性肠镜检查明确诊断; 若患者仅有腹泻、大便习惯改变等消化道症状, 钙卫蛋白结果阴性, 同时无明显的消化道出血、难以解释的缺铁性贫血、IBD家族史、年龄>50岁[27]等危险因素的患者可暂不行侵入性检查, 可进一步观察病情变化, 必要时再行肠镜检查.

同时本文经过采用不同阈值分别测定其Q*, *P*值无统计学差异, 提示临床中使用不同阈值其诊断效能无明显差异.

但本文尚存在较多局限性, 如所纳入文献的异质性较大、纳入文献的对照组不完全相同(IBS与正常人共同作为对照组2组, 仅IBS患者或正常人作为对照组各8组, 包括非IBD的疾病患者作为对照组3组)、钙卫蛋白阈值为24.3 μg/g至164 μg/g 6个不同的值, 可能影响汇总结果. 但所纳入文献的IBD均有明确的诊断标准, 除Mirsepasi-Lauridsen[22]文献诊断IBD标准[30,31]部分病例可能不包括肠镜或组织病理学检查外, 其余病例诊断标准均包括肠镜或组织病理学检查. 阈值多为50 μg/g及100 μg/g, 基本采用酶联免疫吸附测定法检测钙卫蛋白含量、所纳入文献偏移风险多较小, 可一定程度上增加数据的可信度.

总之, 钙卫蛋白在诊断IBD中具有较高的灵敏度、特异度, 结合其高稳定性, 检测方便等特点, 可作为良好的辅助诊断工具. 未来需要更多多中心、大样本实验来验证其诊断效能.

同行评价

本文对钙卫蛋白在IBD诊断中的临床价值进行了Meta分析, 结果提示钙卫蛋白对诊断IBD有较高的灵敏度、特异度, 可作为临床辅助诊断IBD手段, 有一定的临床参考价值.

4 参考文献

1 王辰, 王建安. 内科学. 第3版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2015: 486

2 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]

3 黄娟, 魏艳玲, 王军, 兰春慧, 秦谦, 龚豪, 颜綦先, 崔红利, 沈小春, 杨均, 陈东风. 294例炎症性肠病临床特点及随访分析. 第三军医大学学报 2016; 38: 835-839

4 童锦禄, 冉志华. 炎症性肠病诊断和鉴别诊断中的难点以及中国面临的问题. 中国实用内科杂志 2015; 35: 731-734

5 Shi X, Shan Y, Yu E, Fu C, Meng R, Zhang W, Wang H, Liu L, Hao L, Wang H, Lin M, Xu H, Xu X, Gong H, Lou Z, He H, Xing J, Gao X, Cai B. Lower rate of colonoscopic perforation: 110,785 patients of colonoscopy performed by colorectal surgeons in a large teaching hospital in China. *Surg Endosc* 2014; 28: 2309-2316 [PMID: 24566747 DOI: 10.1007/s00464-014-3458-1]

6 McCarty TR, Liu A, Njei B. Splenic Injury and Hemoperitoneum as a Complication of Colonoscopy: A Case Report and Literature Review. *Conn Med* 2016; 80: 217-221 [PMID: 27265925]

7 Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R. Effects of human calprotectin (L1) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol* 1994; 40: 675-680 [PMID: 7997858]

8 Kotze LM, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. Fecal Calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol* 2015; 52: 50-54 [PMID: 26017083 DOI: 10.1590/S0004-28032015000100011]

9 余剑波, 李春生, 林闯, 凌寿坚, 李林, 梁红, 褚少华. 粪钙卫蛋白含量和结肠炎活动性之间的关系及临床应用价值. 结直肠肛门外科 2011; 17: 1-4

10 蔡佳, 章述军. 粪便钙卫蛋白测定在门诊常见肠道疾病诊断中的意义. 重庆医科大学学报 2013; 38: 946-948

11 黄旻, 聂玲, 杨国栋. 粪便钙卫蛋白在大肠疾病鉴别诊断中的意义. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 1339-1440

12 韩晓芳, 刘洋, 谭艳, 杨国香, 贾海琴. 钙卫蛋白及抗中性粒细胞胞浆抗体联合检测对炎症性肠病的诊断价值研究. 国际检验医学杂志 2012; 33: 1286-1287, 1290

13 Wang S, Wang Z, Shi H, Heng L, Juan W, Yuan B, Wu X, Wang F. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J Int Med Res* 2013; 41: 1357-1361 [PMID: 23723365 DOI: 10.1177/0300060513488499]

14 Chang MH, Chou JW, Chen SM, Tsai MC, Sun

YS, Lin CC, Lin CP. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2014; 10: 522-526 [PMID: 24788223 DOI: 10.3892/mmr.2014.2180]
15 Kalantari H, Taheri A, Yaran M. Fecal calprotectin is a useful marker to diagnose ulcerative colitis from irritable bowel syndrome. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 85 [PMID: 26015911 DOI: 10.4103/2277-9175.156647]
16 Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, Cheung M, Nwokolo C, Smith S, Harmston C, Arasaradnam RP. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol* 2015; 6: 14-19 [PMID: 25580205 DOI: 10.1136/flgastro-2013-100420]
17 郜兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用. 湖北医药学院学报 2013; 32: 201-208
18 Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1035-1042 [PMID: 17877510 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03457.x]
19 Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 985-992 [PMID: 18629518 DOI: 10.1007/s00384-008-0506-0]
20 D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2218-2224 [PMID: 22344983 DOI: 10.1002/ibd.22917]
21 Caviglia GP, Pantaleoni S, Touscoz GA, Adriani A, Rosso C, Smedile A, Pellicano R, Astegiano M, Bresso F. Fecal calprotectin is an effective diagnostic tool that differentiates inflammatory from functional intestinal disorders. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1419-1424 [PMID: 25369978 DOI: 10.3109/00365521.2014.934913]
22 Mirsepasi-Lauridsen HC, Bachmann Holmetoft U, Ingdam Halkjær S, Angeliki Krogfelt K, Munk Petersen A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 211-217 [PMID: 26359672 DOI: 10.3109/00365521.2015.1081399]
23 Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, Zinsmeister AR. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2831-2837 [PMID: 11051356 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03194.x]
24 Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983; 134: 1-6 [PMID: 6861753]
25 Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798 [PMID: 1411288]
26 van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3369 [PMID: 20634346]
27 Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1407-1415 [PMID: 24983982 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000057]
28 Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444-454 [PMID: 25732419 DOI: 10.1038/ajg.2015.6]
29 Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]
30 Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 609-614 [PMID: 1641589]
31 Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11 [PMID: 8020674]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4279

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4279-4287
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展

张 莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 首都医科大学石景山教学医院 北京市石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 副主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗等方向的研究.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 副主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 首都医科大学石景山教学医院, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Correspondence to: Li Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Capital Medical University, 24 Shijingshan Road, Shijiingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

Tenofovir (TDF) is a potent hepatitis B virus (HBV) inhibitor with a high barrier to drug resistance, and it has been recommended as one of the first-line drugs to treat chronic hepatitis B (CHB). This paper reviews the recent advances in the treatment of CHB with TDF, especially in terms of its efficacy as first-line and second-line antiviral therapies as well as its role in the prevention of mother-to-child HBV transmission.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues

Zhang L, Zhang FK. Treatment of chronic hepatitis B with tenofovir. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4279-4287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4279

摘要

替诺福韦(tenofovir, TDF)可快速强效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制并且具有高耐药基因屏障, 被美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物. 本文对TDF治疗CHB的研究进展, 特别是用于一线和二线抗病毒治疗的效果以及用于预防HBV母婴传播的作用进行综述.

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物

核心提要: 替诺福韦作为慢性乙型肝炎患者的

背景资料
替诺福韦(tenofovir, TDF)可快速强效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制, 并且具有高耐药基因屏障, 被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)和美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会以及我国肝病学会指南推荐为治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一线药物, 并且被WHO推荐为确诊或怀疑对其他核苷(酸)类似物耐药患者的二线药物.

同行评议者
李瀚旻, 教授, 主任医师, 湖北中医药大学附属医院; 张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科

研发前沿

本文对应用TDF治疗CHB提供了新的证据, 诸如TDF作为CHB的一线药物和二线药物以及对特殊人群患者的效果, TDF用于预防HBV母婴传播的效果和安全性, TDF和聚乙二醇干扰素(PegIFN)-α联合治疗的应用前景等.

一线和二线抗病毒药物, 长期治疗的安全性良好, 可获得满意效果.

张莉, 张福奎. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4279-4287 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4279.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4279

0 引言

美国、欧洲和亚太等各大国际肝病学会和我国肝病学会指南均推荐, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗目的为持久抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制, 阻止疾病进展, 应用核苷(酸)类似物[nucleoside(acid) analogue, NA]治疗时, 应首选可快速强效抑制HBV复制并且具有高耐药基因屏障的恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(tenofovir, TDF)作为一线药物. 现对TDF治疗CHB的进展综述如下.

1 TDF用于CHB患者的一线治疗

2项III期研究[1]表明, 乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性和阳性CHB患者应用TDF治疗48 wk时的病毒学应答(HBV DNA水平<69 IU/mL)率分别为93%和76%, 而应用阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)治疗48 wk时的病毒学应答率分别仅为63%和13%(P<0.001), TDF治疗组HBeAg阳性患者的丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率为68%, 显著高于ADV治疗组的54%(P = 0.03), TDF治疗组的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)转阴率为3%, 显著高于ADV治疗组的0%(P = 0.02). 应用TDF治疗3年时, HBeAg阴性和阳性患者的病毒学应答率分别为87%和72%, HBeA阳性患者的HBeAg转阴率为34%, HBsAg转阴率为8%[2]. 继续治疗至5年时, 患者的组织学改善(Knodell炎症坏死积分下降≥2分并且无纤维化加重)率为87%, 纤维化逆转(Ishak积分下降≥1U)率为51%, 基线肝硬化(Ishak积分为5或6U)患者的肝硬化逆转(积分下降≥1U)率为74%[3]. 基线时患有肝硬化并不影响TDF的抗病毒效果, 肝硬化和无肝硬化患者的病毒学应答率分别为99.2%和98.0%(P = 0.686), HBeAg阳性肝硬化和无肝硬化患者的HBsAg转阴率分别为14.4%和8.3%(P = 0.188)[4]. 应用TDF治疗7年时, 病毒学应答率高达99.3%, HBeAg阳性患者的HBeAg转阴率为54.5%, HBsAg转阴率为11.8%[5]. Fung等[6]研究表明, 基线高病毒载量(HBV DNA水平≥9 $\log_{10}$ copies/mL)的CHB患者应用TDF治疗, 也可获得满意的效果, 与基线病毒载量较低者相比, 治疗72-288 wk时的病毒学应答率相似.

两项研究[7,8]表明, 亚裔CHB患者应用TDF治疗48 wk和240 wk时的效果及安全性与非亚裔患者相似. 我国III期临床试验纳入509例HBV DNA水平≥10^5 copies/mL的CHB患者, 随机分组至应用TDF或ADV治疗, 48 wk时, TDF治疗组HBeAg阳性和阴性患者的病毒学应答(HBV DNA<400 copies/mL)率分别为76.7%和96.8%, 显著优于ADV治疗组(P<0.0001)[9].

美国一项研究[10]表明, 治疗依从性是影响CHB初治患者对TDF治疗应答的主要因素, 应用TDF治疗12和24 mo时, 患者依从性良好的累积比例分别为92.2%和83.1%, 累积病毒学突破率分别为4.8%和9.8%, 所有病毒学突破均与治疗依从性差有关.

TDF可用于治疗重症、接受免疫抑制治疗或肝移植等特殊人群CHB患者. 一项研究[11]纳入189例急性加重的重症CHB初治患者, 应用ETV或TDF治疗24 wk时, 两组患者的死亡或肝移植率、肝脏并发症发生率以及生化和病毒学应答率均相似.

Koskinas等[12]研究纳入38例接受免疫抑制剂的CHB患者, 包括25例应用TDF预防性治疗和13例HBV再激活应用TDF挽救治疗的患者, 均获得完全的生化和病毒学应答.

一项小样本研究[13]纳入乙肝肝硬化肝移植受者, 应用小剂量乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)+TDF或ETV预防性治疗, 6 mo后停用HBIG, 继续单用TDF或ETV治疗, 随访中数时间为21 mo, 所有患者均维持HBsAg阴性和HBV DNA检测不出. 另外一项研究[14]纳入58例乙肝肝硬化肝移植受者, 应用HBIG±NA至少12 mo后, 停用HBIG, 继续应用TDF或ETV单药治疗, 所有患者均维持HBV DNA检测不出.

迄今为止, 尚无明确的TDF临床耐药报道. CHB患者应用TDF治疗7年, 未检测到TDF耐药发生[5].

2 TDF用于CHB患者的二线治疗

2015年WHO慢性HBV感染预防、关怀和治疗指南建议: 对于确诊或怀疑对拉米夫定(Lamivudine, LAM)、ETV、ADV或替比夫定(telbivudine, LdT)耐药(如有既往用药史或原发无应答)的患者, 推荐改用TDF, 对于ADV耐药者, 也可考虑改用ETV[15].

Yang等[16]研究纳入59例对LAM耐药, 换用LAM+ADV治疗至少6 mo后仍然应答欠佳的CHB患者, 随机分组至转换为TDF单药治疗或继续LAM+ADV治疗, 12、24、36和48 wk时, TDF治疗组患者的病毒学应答率分别为75.00%、82.14%、89.29%和96.43%, 均显著高于继续LAM+ADV联合治疗组(P<0.001). Fung等[17]研究表明, 对LAM耐药的CHB患者应用TDF治疗, 96 wk时的病毒学应答率为89.4%, 无TDF耐药发生. Lee等[18]研究纳入153例对LAM耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗(33例)或者TDF+LAM或TDF+LdT联合治疗(120例), 12 mo时, 两组患者的病毒学应答率相似. Park等[19]研究纳入80例对LAM耐药后加用ADV联合治疗获得部分应答的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+LAM联合治疗, 两组患者6 mo和12 mo时的病毒学应答率均无显著性差异. Cho等[20]研究纳入125例对LAM耐药, 换用ADV单药或联合治疗至少6 mo仍然应答欠佳的CHB患者, 转换至TDF单药治疗(18例)或基于TDF的联合治疗(107例), 48 wk时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(P = 0.750), 之前对ADV无应答者和部分病毒学应答者的病毒学应答率也无显著性差异(P = 0.198). 一项荟萃分析[21]纳入5项研究, 总共包括683例对LAM耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗或基于TDF的联合治疗, 48 wk时的病毒学应答率和HBeAg转阴率均无显著性差异. 因此, 对LAM耐药的CHB患者, 换用TDF单药治疗, 即可获得满意的抗病毒效果.

Baran等[22]研究纳入对ADV应答不佳或耐药的CHB患者, 应用TDF治疗12、24和36 mo时, 32例对ADV应答不佳患者的病毒学应答率分别为75%、87%和94%, 28例ADV耐药患者的病毒学应答率分别仅为58%、79%和79%, ADV耐药为TDF不易获得病毒学应答的独立预测因素. 然而, Berg等[23]研究纳入ADV治疗96 wk应答不佳的患者, 给予TDF治疗168 wk时, 基线病毒载量以及对LAM和/或ADV耐药并不影响TDF的效果, 82%的患者可维持长期病毒学应答. Lim等[24]研究表明, 对ADV耐药、多药治疗失败的CHB患者, 应用TDF单药治疗与TDF+ETV联合治疗同样有效, 没有发生额外的耐药变异. 一项荟萃分析[25]纳入7项研究, 包括478例ADV经治CHB患者, 应用TDF单药治疗或基于TDF的联合治疗, 两组相比, 24、48和96 wk时的病毒学应答率以及48和96 wk时的HBeAg转阴率均无显著性差异. 因此, ADV经治患者换用TDF单药治疗, 可获得满意的抗病毒效果.

对ETV获得部分病毒学应答(PVR, 治疗48 wk时, HBV DNA水平自基线下降>2 $\log_{10}$ IU/mL, 但是应用PCR方法仍可检出)、治疗失败或耐药的CHB患者, 可加用TDF联合治疗或者转换至TDF单药治疗[26-28]. Chaung等[26]研究纳入86例对ETV获得PVR的CHB患者, 加用TDF联合治疗, 6、12和18 mo时的病毒学应答率分别为77.3%、86.4%和100%. Lu等[27]将ETV治疗获得PVR的患者转换至TDF单药治疗或ETV+TDF联合治疗, 6和12 mo时, 两组患者的病毒学应答率相似(均P>0.05). Lim等[28]纳入90例对ETV耐药的CHB患者, 应用TDF单药治疗或TDF+ETV(1.0 mg/d)联合治疗, 第48周时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(71% *vs* 73%, P = 0.81), 自基线的平均HBV DNA水平下降也无显著性差异(3.65 $\log_{10}$ IU/mL *vs* 3.77 $\log_{10}$ IU/mL, P = 0.69), 无额外耐药变异发生.

多重耐药的CHB患者应用ETV+TDF联合治疗或TDF单药治疗, 也可获得满意的抗病毒效果[29-34]. Zoulim等[29]研究纳入92例对NA原发无应答、部分应答或发生病毒学突破的CHB患者, 58%存在单药耐药或多重耐药的证据, 转换至ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗, 48 wk和96 wk时的病毒学应答率分别为76%和85%, 没有观察到治疗诱发的ETV或TDF耐药. Lee等[30]对93例多重耐药的CHB患者应用ETV+TDF联合治疗, 中数时间4.5 mo后, 74例患者(79.6%)获得病毒学应答, 基线HBV DNA水平较低, 而不是HBV耐药情况, 是获得病毒学应答的独立预测因素. Park等[31]研究纳入64例多重耐药的CHB患者, 应用ETV(1.0 mg/d)+TDF联合治疗48 wk时, 病毒学应答率为85.9%, 所有患者

创新盘点

CHB初治和经治患者, 包括多重耐药的NA经治患者, 均可应用TDF单药治疗, HBsAg水平可协助判断TDF的停药时机, TDF和PegIFN-α联合方案在提高HBsAg转阴率方面可能具有一定前景.

应用要点
各种类型的CHB患者, 包括多重耐药的NA经治患者, 应用TDF治疗均可获得满意的抗病毒效果.

未检出对TDF的耐药突变或新发突变. Liu等[32]研究纳入115例对应用2种或2种以上NA治疗、疗效欠佳的CHB患者, 转换至TDF单药治疗, 第12、24、48和72周时, 患者的病毒学应答率分别为57.4%、69.6%、74.8%和86.1%. Lee等[33]研究也表明, TDF单药治疗适用于多重耐药的CHB患者, 中数15 mo时, LAM耐药、LAM+ADV耐药和LAM+ETV耐药组患者的累积病毒学应答率分别为82.8%、81.4%和84.1%, 基线HBV DNA水平是获得病毒学应答的显著预测因素, 多重耐药对病毒学应答率并无影响. 一项荟萃分析[34]纳入9项研究, 包括1089例CHB患者, 对TDF单药治疗和基于TDF联合治疗的效果进行比较, 24、48和96 wk时, 两组患者的病毒学应答率无显著性差异(分别为62.5% *vs* 70.9%、78.1% *vs* 83.7%和86.4% *vs* 87.9%, *P*值分别为0.086、0.118和0.626), HBV DNA下降幅度、HBeAg转阴及血清学转换率均相似.

对LAM、ADV或ETV耐药或应答不佳等NA经治患者转换至TDF治疗, 均未检测到TDF耐药发生[17,23,24,28].

3 TDF用于阻断HBV母婴传播

TDF为FDA妊娠B类药物, 可作为妊娠期间CHB患者抗病毒治疗的首选.

我国台湾一项前瞻性多中心试验纳入118例高病毒载量(HBV DNA≥7.5 $\log_{10}$ IU/mL)的HBeAg阳性CHB孕妇, 其中62例于妊娠30-32 wk至产后1 mo应用TDF治疗, 对照组56例未应用抗病毒治疗, 分娩时, TDF组产妇的HBV DNA水平显著低于对照组[(4.29±0.93)$\log_{10}$ IU/mL *vs* (8.10±0.56)$\log_{10}$ IU/mL, *P*<0.0001], 新生儿的HBV DNA阳性率(6.15% *vs* 31.48%, *P* = 0.0003)以及婴儿6 mo时的HBsAg阳性率均显著较低(1.54% *vs* 10.71%, *P* = 0.0481), 多变量分析表明, 孕妇应用TDF治疗, 可显著降低婴儿6 mo时的HBsAg阳性风险(OR = 0.10, *P* = 0.0434). 两组相比, 孕妇的肌酐、肌酸激酶水平以及婴儿的先天性异常发生率、早产率和生长参数均相似[35].

Pan等[36]牵头的中国HBV母婴传播研究纳入200例HBeAg阳性、HBV DNA水平>200000 IU/mL的孕妇, 以1∶1的比例随机分组, 不应用抗病毒治疗, 或者于妊娠30-32 wk至产后4 wk, 应用TDF治疗, 随访至产后28 wk, 所有婴儿接受免疫预防. 分娩时, TDF组和对照组孕妇相比, 有更高的比例达到HBV DNA水平<200000 IU/mL(68% *vs* 2%, *P*<0.001), 产后28 wk时, TDF组的HBV母婴传播率显著低于对照组(意向性治疗分析: 5% *vs* 18%, *P* = 0.007; 按方案分析: 0% *vs* 7%, *P* = 0.01). 两组母亲和婴儿的安全性相似, 停用TDF后, 两组母亲的HBV血清学转归无显著性差异.

4 TDF治疗的停药时机

CHB患者停用NA后的复发率较高. Fong等[37]对54例HBeAg阳性CHB患者应用ETV或TDF治疗, 达到HBeAg血清学转换并且巩固治疗后停药随访, 仅有4例(7%)患者可维持病毒学、血清学和生化应答. Chi等[38]研究纳入94例HBeAg阳性或阴性患者, 应用NA≥1年停药时, 均为HBeAg阴性, HBV DNA检测不出. 停药后第3年时, 基线HBeAg阳性和阴性患者的病毒学复发率分别为49%和53%. 巩固治疗≥3年与持续病毒学复发率较低有关, 并且可提高HBsAg转阴的可能性. Jeng等[39]研究表明, HBeAg阴性患者停用TDF治疗后, 临床复发通常发生于停药6 mo之内, 1年累积复发率为52%, 治疗持续时间>3年, 并且巩固治疗时间>2年, 可使临床复发率降低至30%.

应用TDF治疗期间或停药后的HBsAg水平变化, 有助于预测病毒学应答. Marcellin等[40]研究表明, HBeAg阳性CHB患者应用TDF治疗后获得HBsAg转阴的最强预测因素包括: 白种人感染基因A/D型病毒、感染时间≤4年和治疗24 wk时的HBsAg水平下降≥1 $\log_{10}$ IU/mL(HR = 13.7, 95%CI: 5.6-33.7, *P*<0.0001). Buti等[41]对8例HBeAg阴性CHB患者应用TDF治疗超过7年, 持续抑制病毒复制后停药, 全程接种HBV疫苗, 随访72 wk, 5例患者获得持续应答(HBV DNA水平<2000 IU/mL且ALT正常), 1例患者获得HBsAg转阴, 2例患者需要再治疗. 治疗期间HBsAg水平下降>5000 IU/mL以及停药后ALT波动期间, HBsAg水平<100 IU/mL的患者均获得持续应答.

5 TDF和聚乙二醇干扰素联合/序贯方案

应用NA治疗CHB的疗程相对不固定, HBeAg血清学转换率较低, 极少获得HBsAg转阴.

对于获得HBeAg血清学转换和HBsAg转阴, NA和聚乙二醇干扰素(polyethylene glycol interferon, PegIFN)-α联合或序贯方案可能具有一定优势.

Marcellin等[42]研究纳入740例CHB患者, 随机分组至TDF+PegIFN-α-2a联合治疗48 wk(A组)、TDF+PegIFN-α-2a联合治疗16 wk后, TDF单药治疗32 wk(B组)、TDF单药治疗120 wk(C组)或PegIFN-α-2a单药治疗48 wk(D组), 72 wk时, 四组患者的HBsAg转阴率分别为9.1%、2.8%、0.0%和2.8%, A组的HBsAg转阴率显著高于C组(P<0.001)或D组(P = 0.003), 而B组的HBsAg转阴率与C组(P = 0.466)或D组无显著性差异(P = 0.883).

在应用PegIFN-α治疗之前, 需要应用血清学指标和/或瞬时弹性成像等检测方法, 必要时进行肝活检, 除外进展期肝纤维化或肝硬化患者. 需要进一步研究, 确定有助于获得HBeAg血清学转换和HBsAg转阴的最佳联合或序贯治疗方案.

6 长期应用TDF治疗的安全性良好

多数CHB患者需要长期应用NA治疗, 所以, 其安全性至关重要. 对真实世界中CHB患者应用TDF治疗的安全性证据进行综述表明, 患者的耐受性良好, 没有发生临床显著的肾脏毒性. 一些研究报告了TDF相关的肾功能损害, 然而, 来自队列研究的证据并不一致. 不同研究中, TDF治疗与肾功能指标变化的关联程度各不相同, 可能是由于应用不同的定义和阈值报告肾毒性以及患者人群的差异所致[43].

CHB患者应用TDF治疗7年临床研究的开放标签期间, 血清肌酐水平较基线升高≥0.5 mg/dL的患者比例仅为1.7%[5]. Tsai等[44]对170例CHB患者应用TDF治疗平均17 mo后, 估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rat, eGFR)由92.2 mL/min每1.73 m^2降低至85.6 mL/min每1.73 m^2(P<0.001). 多变量分析表明, 之前存在肾功能不全(P = 0.003)、应用TDF(P = 0.007)和应用利尿剂(P = 0.001)是发生肾功能减退的独立预测因素. Maggi等[45]研究纳入60例应用LAM+ADV联合治疗转换至TDF治疗的CHB患者, 基线eGFR为89.3 mL/min±19.0 每1.73 m^2, 转换至TDF单药治疗6 mo时, eGFR有所下降, 之后保持稳定. Wang等[46]研究表明, CHB患者应用TDF治疗12 mo之内, eGFR有所降低, 然而, 继续治疗至13-36 mo期间, eGFR未再进一步显著降低. 患有糖尿病是肌酐水平较基线升高≥0.5 mg/dL的独立预测因素, 年龄、高血压、糖尿病和基线肌酐水平是eGFR较基线下降>20%的独立预测因素. 然而, Ha等[47]研究纳入103例应用TDF治疗和103例应用ETV治疗的匹配患者, 对性别、年龄、基线高血压、糖尿病、肾功能受损和肝硬化进行校正后, Cox比例风险分析表明, 应用TDF治疗并非肾功能显著恶化的独立预测因素. Patricio等[48]研究表明, 32例CHB患者应用TDF治疗1年后, eGFR和尿液胱抑素C、β2-微球蛋白和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白均无显著性变化, 而甲状旁腺素水平显著升高(P = 0.012). Rodríguez-Nóvoa等[49]研究纳入280例CHB患者, 包括ETV治疗组89例、TDF治疗组69例和对照组122例患者, TDF组有25%的患者发生视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)/肌酐水平变化, 显著高于ETV和对照组7%的患者比例(P<0.001), 多变量分析表明, 应用TDF治疗与RBP/肌酐排泄改变风险增加独立相关(P = 0.013), 表明TDF治疗可能导致亚临床肾小管损伤. 因此, CHB患者应用TDF治疗之前和期间, 需要对eGFR和血磷等指标进行监测, 必要时, 及时进行剂量调整或换药.

CHB患者应用TDF治疗第4-7年期间, 骨密度(bone mineral density, BMD)无显著变化[5]. Maggi等[45]研究纳入60例应用LAM+ADV联合治疗转换至TDF治疗的CHB患者, 基线BMD轻度降低, 转换至TDF治疗12 mo时, 基线时的BMD降低无进一步加重. Gill等[50]研究表明, 高龄、吸烟、体质量指数较低和应用TDF治疗是CHB患者BMD降低的独立预测因素.

7 肝细胞癌的监测

Kim等[51]对参与TDF关键注册研究的患者随访384 wk, 无肝硬化和肝硬化患者的每年肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率分别为0.28%和0.65%. 在基线时无肝硬化的患者中, 观察到的HCC发生率显著低于应用CHB患者HCC风险评估(REACH-B)模型所预测的HCC发生率(SIR = 0.40, 95%CI: 0.199-0.795), 基线肝硬化患者的HCC发生率也有降低趋势(SIR = 0.51, 95%CI: 0.231-1.144). Coffin等[52]

同行评价

TDF治疗CHB进展的相关论文较多, 但本文主要是探讨用于一线和二线抗病毒治疗的效果以及用于预防HBV母婴传播的作用进行综述, 具有一定的学术指导价值.

研究纳入549例应用NA治疗的CHB患者, 其中41%应用TDF治疗, 中数随访时间为3.2年时, 11例患者(3.2%)诊断为HCC. 观察到的每年HCC发生率(0.9%, 95%CI: 0.5-1.7)显著低于通过REACH-B模型计算的预测发生率(SIR = 0.46, 95%CI: 0.23-0.82).

Papatheodoridis等[53]研究纳入1666例应用ETV或TDF治疗的白人CHB患者, 无肝硬化、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化的患者比例分别为67%、39%和3%, 开始ETV或TDF治疗1年、3年和5年时的累积HCC发生率分别为1.3%、3.4%和8.7%, 高龄和血小板减少是HCC发生风险的独立预测因素, 多变量分析表明, 利用亚洲患者数据建立的REACH-B等各种预测模型评分与HCC发生风险并无相关. 另外一项多中心研究[54]纳入1815例应用ETV或TDF治疗≥12 mo的白人CHB患者, 根据基线时的患者年龄、性别和血小板计数, 建立PAGE-B评分, 可以准确预测ETV或TDF治疗5年的HCC风险.

总之, CHB的治疗目的为持久抑制HBV复制和阻止疾病进展, 应用NA治疗时, 应首选高耐药基因屏障的ETV或TDF作为一线药物, 其中, TDF可快速强效抑制HBV复制, 并且具有高耐药基因屏障, 尤其对于NA经治患者, TDF是抗病毒治疗的首选用药.

8 参考文献

1 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455 [PMID: 19052126 DOI: 10.1056/NEJMoa0802878]

2 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-143 [PMID: 20955704 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.011]

3 Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinos KM, Subramanian GM, McHutchison JG, Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-475 [PMID: 23234725 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1]

4 Buti M, Fung S, Gane E, Afdhal NH, Flisiak R, Gurel S, Flaherty JF, Martins EB, Yee LJ, Dinh P, Bornstein JD, Mani Subramanian G, Janssen HL, George J, Marcellin P. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int* 2015; 9: 243-250 [PMID: 25788199 DOI: 10.1007/s12072-015-9614-4]

5 Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, Schall RA, Flaherty JF, Martins EB, Charuworn P, Kitrinos KM, Subramanian GM, Gane E, Marcellin P. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1457-1464 [PMID: 25532501 DOI: 10.1007/s10620-014-3486-7]

6 Fung S, Gordon SC, Krastev Z, Horban A, Petersen J, Sperl J, Gane E, Jacobson IM, Yee LJ, Dinh P, Martins EB, Flaherty JF, Kitrinos KM, Dusheiko G, Trinh H, Flisiak R, Rustgi VK, Buti M, Marcellin P. Tenofovir disoproxil fumarate in Asian or Pacific Islander chronic hepatitis B patients with high viral load (≥ 9 log10 copies/ml). *Liver Int* 2015; 35: 422-428 [PMID: 25277773 DOI: 10.1111/liv.12694]

7 Pan CQ, Chan S, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L. Similar efficacy and safety of tenofovir in Asians and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5524-5531 [PMID: 25987775 DOI: 10.3748/wjg.v21.i18.5524]

8 Tsai NC, Marcellin P, Buti M, Washington MK, Lee SS, Chan S, Trinh H, Flaherty JF, Kitrinos KM, Dinh P, Charuworn P, Subramanian GM, Gane E. Viral suppression and cirrhosis regression with tenofovir disoproxil fumarate in Asians with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 260-268 [PMID: 25179493 DOI: 10.1007/s10620-014-3336-7]

9 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, Zhang JM, Sheng JF, Cheng J, Chen CW, Mao Q, Zhao W, Ren H, Tan DM, Niu JQ, Chen SJ, Pan C, Tang H, Wang H, Mao YM, Jia JD, Ning Q, Xu M, Wu SM, Li J, Zhang XX, Ji Y, Dong J, Li J. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2015; 22: 85-93 [PMID: 25243325 DOI: 10.1111/jvh.12313]

10 Ha NB, Trinh HN, Rosenblatt L, Nghiem D, Nguyen MH. Treatment Outcomes With First-line Therapies With Entecavir and Tenofovir in Treatment-Naive Chronic Hepatitis B Patients in a Routine Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 169-174 [PMID: 26018133 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000345]

11 Hung CH, Hu TH, Lu SN, Lee CM, Chen CH, Kee KM, Wang JH, Tsai MC, Kuo YH, Chang KC, Chiu YC, Chen CH. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3168-3173 [PMID: 25779569 DOI: 10.1128/AAC.00261-15]

12 Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, Skondra M,

Tampaki M, Alexopoulou A, Manolakopoulos S, Pectasides D. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 768-771 [PMID: 25037900 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.06.028]

13 Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Papanikolaou V, Akriviadis E. New nucleos(t)ide analogue monoprophylaxis after cessation of hepatitis B immunoglobulin is effective against hepatitis B recurrence. *Transpl Int* 2014; 27: 1022-1028 [PMID: 24909714 DOI: 10.1111/tri.12370]

14 Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, Manzano M, García A, Cambra F, Castellano G, Jiménez C. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 695-701 [PMID: 26257166 DOI: 10.1111/tid.12434]

15 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar. [PMID: 26225396]

16 Yang DH, Xie YJ, Zhao NF, Pan HY, Li MW, Huang HJ. Tenofovir disoproxil fumarate is superior to lamivudine plus adefovir in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2746-2753 [PMID: 25759545 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2746]

17 Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, Gurel S, Caruntu FA, Flaherty JF, Massetto B, Dinh P, Corsa A, Subramanian GM, McHutchison JG, Husa P, Gane E. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146: 980-988 [PMID: 24368224 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.028]

18 Lee YB, Jung EU, Kim BH, Lee JH, Cho H, Ahn H, Choi WM, Cho YY, Lee M, Yoo JJ, Cho Y, Lee DH, Cho EJ, Yu SJ, Park SJ, Kim YJ, Park JW, Lee YJ, Kim CM, Yoon JH, Kim CY, Lee HS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus lamivudine or telbivudine combination therapy in treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 972-978 [PMID: 25421484 DOI: 10.1128/AAC.04454-14]

19 Park JH, Jung SW, Park NH, Park BR, Kim MH, Kim CJ, Lee BU, Jeong ID, Kim BG, Bang SJ, Shin JW. Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy in Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients With Failure of Lamivudine and Adefovir Combination. *Clin Ther* 2015; 37: 1433-1442 [PMID: 25956353 DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.04.007]

20 Cho HJ, Kim SS, Shin SJ, Yoo BM, Cho SW, Cheong JY. Tenofovir-based rescue therapy in chronic hepatitis B patients with suboptimal responses to adefovir with prior lamivudine resistance. *J Med Virol* 2015; 87: 1532-1538 [PMID: 25940352 DOI: 10.1002/jmv.24201]

21 Wang HL, Lu X, Yang X, Ning Q. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015 Nov 24. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26621535 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.10.005]

22 Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Akyuz F, Karaca C, Demir K, Besisik F, Onel D, Gulluoglu M, Badur S, Kaymakoglu S. Tenofovir disoproxil fumarate has a substantial efficacy against multidrug-resistant strains of hepatitis B virus. *Liver Int* 2015; 35: 2265-2274 [PMID: 25800974 DOI: 10.1111/liv.12831]

23 Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, Kitrinos KM, Dinh P, Flaherty JF, McHutchison JG, Manns M. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014; 60: 715-722 [PMID: 24295873 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.024]

24 Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 1042-1051 [PMID: 25800784 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308435]

25 Wang H, Lu X, Yang X, Ning Q. Comparison of the efficacy of tenofovir monotherapy versus tenofovir-based combination therapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20111-20122 [PMID: 26884924]

26 Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 338-344 [PMID: 26646801 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000455]

27 Lu L, Yip B, Trinh H, Pan CQ, Han SH, Wong CC, Li J, Chan S, Krishnan G, Wong CC, Nguyen MH. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir. *J Viral Hepat* 2015; 22: 675-681 [PMID: 25417914 DOI: 10.1111/jvh.12368]

28 Lim YS, Byun KS, Yoo BC, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee YS. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut* 2016; 65: 852-860 [PMID: 25596179 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308353]

29 Zoulim F, Białkowska-Warzecha J, Diculescu MM, Goldis AE, Heyne R, Mach T, Marcellin P, Petersen J, Simon K, Bendahmane S, Klauck I, Wasiak W, Janssen HL. Entecavir plus tenofovir combination therapy for chronic hepatitis B in patients with previous nucleos(t)ide treatment failure. *Hepatol Int* 2016; 10: 779-788 [PMID: 27206517 DOI: 10.1007/s12072-016-9737-2]

30 Lee YB, Lee JH, Lee DH, Cho H, Ahn H, Choi WM, Cho YY, Lee M, Yoo JJ, Cho Y, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Kim CY, Lee HS. Efficacy of entecavir-tenofovir combination therapy for

chronic hepatitis B patients with multidrug-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 6710-6716 [PMID: 25155601 DOI: 10.1128/AAC.03845-14]
31 Park JY, Kim CW, Bae SH, Jung KS, Kim HY, Yoon SK, Han KH, Ahn SH. Entecavir plus tenofovir combination therapy in patients with multidrug-resistant chronic hepatitis B: results of a multicentre, prospective study. *Liver Int* 2016; 36: 1108-1115 [PMID: 26781724 DOI: 10.1111/liv.13059]
32 Liu Y, Zhang Y, Yuan J, Zeng W, Zhang G, Yao S, Li H, Yang M, Deng Y, Zou R, Li S, Xiao J. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy in Chinese chronic hepatitis B patients after multiple antiviral failures. *Hepatol Res* 2015; 45: E43-E52 [PMID: 25429855 DOI: 10.1111/hepr.12454]
33 Lee S, Park JY, Kim do Y, Kim BK, Kim SU, Song K, Ku HJ, Han KH, Ahn SH. Prediction of virologic response to tenofovir mono-rescue therapy for multidrug resistant chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2016; 88: 1027-1034 [PMID: 26538234 DOI: 10.1002/jmv.24427]
34 Chen L, Wang X, Zhang Q, Gong J, Shen S, Yin W, Hu H. Efficacy of Tenofovir-Based Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients Presenting with Suboptimal Responses to Pretreatment: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7214020 [PMID: 26880896 DOI: 10.1155/2016/7214020]
35 Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, Hu JJ, Lin HH, Zhao LL, Mu SC, Lai MW, Lee CL, Lin HM, Tsai MS, Hsu JJ, Chen DS, Chan KA, Chang MH. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62: 375-386 [PMID: 25851052 DOI: 10.1002/hep.27837]
36 Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-2334 [PMID: 27305192 DOI: 10.1056/NEJMoa1508660]
37 Fong TL, Tien A, Jo KJ, Chu D, Cheung E, Mena EA, Phan QQ, Yu AS, Mohammed W, Velasco A, LeDuc VH, Nguyen N, Han SB, Chang M, Bae HS, Cho YW, Tong MJ, Cooper SL. Durability of Hepatitis B e Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir or Tenofovir. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3465-3472 [PMID: 26138653 DOI: 10.1007/s10620-015-3775-9]
38 Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knegt RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 867-876 [PMID: 25752878 DOI: 10.1111/apt.13150]
39 Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, Liaw YF. Clinical relapse after cessation of tenofovir therapy in HBeAg-negative patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 Jul 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27404969 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.002]
40 Marcellin P, Buti M, Krastev Z, de Man RA, Zeuzem S, Lou L, Gaggar A, Flaherty JF, Massetto B, Lin L, Dinh P, Subramanian GM, McHutchison JG, Flisiak R, Gurel S, Dusheiko GM, Heathcote EJ. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2014; 61: 1228-1237 [PMID: 25046847 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.019]
41 Buti M, Casillas R, Riveiro-Barciela M, Homs M, Tabernero D, Salcedo MT, Rodriguez-Frias F, Esteban R. Tenofovir discontinuation after long-term viral suppression in HBeAg negative chronic hepatitis B. Can HBsAg levels be useful? *J Clin Virol* 2015; 68: 61-68 [PMID: 26071338 DOI: 10.1016/j.jcv.2015.05.002]
42 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, Chuang WL, Lim SG, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Foster GR, Lou L, Martins EB, Dinh P, Lin L, Corsa A, Charuworn P, Subramanian GM, Reiser H, Reesink HW, Fung S, Strasser SI, Trinh H, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HL. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon α-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 134-144.e10 [PMID: 26453773 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043]
43 Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16-34 [PMID: 27198929 DOI: 10.1111/apt.13659]
44 Tsai MC, Chen CH, Tseng PL, Hung CH, Chiu KW, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Chang KC, Yen YH, Lin MT, Chou YP, Hu TH. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patients: real world experience. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 95.e1-95.e7 [PMID: 26055419 DOI: 10.1016/j.cmi.2015.05.035]
45 Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, Grattagliano V, Coladonato L, Lapadula G, Santantonio T, Angarano G. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1150-1154 [PMID: 25525197 DOI: 10.1093/jac/dku502]
46 Wang HM, Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Yen YH, Kee KM, Chang KC, Tseng PL, Hu TH, Chen CH. Three-year efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide analog-naïve and nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1307-1314 [PMID: 26758501 DOI: 10.1111/jgh.13294]
47 Ha NB, Ku K, Ha NB, Chaung KT, Trinh HN, Nguyen MH. Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Tenofovir Disoproxil Fumarate or Entecavir Monotherapy: A Matched Case-Cohort Study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 873-877 [PMID: 25856383 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000325]
48 Patricio JA, Lopes PF, Medeiros T, Mendes GF,

Silva AA, Esberard EB, Lugon JR, Almeida JR. Tenofovir monotherapy for hepatitis B after 1 year does not produce renal dysfunction, but is associated with hyperparathyroidism not related to vitamin D. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 64-69 [PMID: 26545084 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000509]

49 Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, Crespo J, Buti M, Bonet Vidal ML, Arenas Ruiz Tapiador J, Fernández-Rodríguez C, Solá R, Fraga E, González Diéguez L, Núñez O, Praga M, Del Pino-Montes J, Romero-Gómez M, Morillas R, Diago M, Castro Á; MENTE Study Group. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *J Clin Gastroenterol* 2016 Jun 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27332746 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000569]

50 Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, Kallis YN, Marley RT, Kooner P, Foster GR, Kennedy PT. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis* 2015; 211: 374-382 [PMID: 25156561 DOI: 10.1093/infdis/jiu471]

51 Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, Flaherty JF, Martins EB, Therneau TM, Jacobson I, Fung S, Gurel S, Buti M, Marcellin P. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015; 121: 3631-3638 [PMID: 26177866 DOI: 10.1002/cncr.29537]

52 Coffin CS, Rezaeeaval M, Pang JX, Alcantara L, Klein P, Burak KW, Myers RP. The incidence of hepatocellular carcinoma is reduced in patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogue therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1262-1269 [PMID: 25312649 DOI: 10.1111/apt.12990]

53 Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Arends P, Sypsa V, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskın O, Savvidou S, Hansen BE, Papaioannou C, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363-370 [PMID: 25195548 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.045]

54 Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Mangia G, Gatselis N, Keskin O, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HL, Lampertico P. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 800-806 [PMID: 26678008 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.035]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4288

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4288-4292
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

基于“脑–肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效

来 毅, 徐赛亚

背景资料
近年来, 基于“脑-肠轴”学说研究较多的为动物实验, 而在临床中相对较少, 且临床治疗多采用西药治疗, 不良反应大. 为寻求更为有效的治疗方式, 加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)疗效显著.

来毅, 浙江中医药大学 浙江省杭州市 310053

来毅, 杭州市萧山第一人民医院 浙江省杭州市 311201

徐赛亚, 中国人民解放军第一一七医院 浙江省杭州市 310013

来毅, 副主任医师, 主要从事急危重症及老年消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作由来毅完成, 论文校对与文献查新由徐赛亚完成.

通讯作者: 徐赛亚, 主治医师, 310013, 浙江省杭州市西湖区灵隐路14号, 中国人民解放军第一一七医院.
moreta@126.com

收稿日期: 2016-08-19
修回日期: 2016-08-31
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory

Yi Lai, Sai-Ya Xu

Yi Lai, Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Yi Lai, Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311201, Zhejiang Province, China

Sai-Ya Xu, Department of Nephrology, the 117th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Ya Xu, Attending Physician, Department of Nephrology, the 117th Hospital of Chinese People's Liberation Army, 14 Lingyin Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. moreta@126.com

Received: 2016-08-19
Revised: 2016-08-31
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) based on the brain-intestinal axis theory.

METHODS

Eighty elderly patients with severe IBS treated at the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou City were randomly and equally divided into a control group and an observation group. Both groups were given oral Bifidobacterium triple viable enteric capsules, and the observation group was additionally given Jiawei Tongxie Yaofang decoction. The effective rate, symptom scores and ghrelin levels were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate in the observation group was 95.0%, which was higher than that of the control group (80.0%). After treatment, the scores of abdominal pain, abdominal distension, defecation frequency, mucus in stool, and stool character were significantly lower than those before treatment in both

同行评议者
梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

groups ($P < 0.05$). The symptom scores in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The levels of 5-hydroxytryptamine 3 receptor, adrenocorticotropic hormone, and calcitonin gene related peptide differed significantlybetween before and after treatment in both groups ($P < 0.05$), and were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Based on the brain-axis theory, Jiawei Tongxie Yaofang decoction can significantly improve the clinical symptoms and reduce the relapse rate in patients with IBS.

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

Key Words: Brain-intestinal axis theory; Jiawei Tongxie Yaofang decoction; Irritable bowel syndrome; Ghrelin

Lai Y, Xu SY. Evaluation of clinical effects of Jiawei Tongxie Yaofang decoction in treatment of irritable bowel syndrome based on brain-intestinal axis theory. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4288-4292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4288

摘要

目的

基于“脑-肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D)老年患者的临床研究.

方法

将80例IBS-D老年患者随机分为对照组和观察组各40例. 对照组给予口服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d. 观察组在对照组治疗基础上给予加味痛泻要方治疗, 煎取汁液250 mL, 早晚分服, 1剂/d. 观察临床疗效、症状积分和脑肠肽水平变化.

结果

治疗后观察组有效率为95.0%, 对照组为80.0%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2组治疗后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组治疗后明显低于对照组($P<0.01$); 治疗后5羟色胺3受体、促肾上腺皮质激素、降钙素基因相关肽水平2组组内比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且观察组明显低于对照组($P<0.05$).

结论

在“脑-肠轴”学说理论指导下, 加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能提高IBS-D的临床疗效, 改善临床症状和降低脑肠肽水平.

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

关键词: “脑-肠轴”学说; 痛泻要方; 肠易激综合征; 脑肠肽

核心提要: 本文在“脑-肠轴”学说理论指导下采用加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗腹泻型肠易激综合征疗效显著, 可改善临床症状和降低脑肠肽水平.

来毅, 徐赛亚. 基于“脑-肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4288-4292 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4288.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4288

研发前沿

本研究以“脑-肠轴”学说为指导原则已经成为临床研究肠易激综合征的热点.

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性胃肠道疾病之一, 多表现为腹痛、腹胀、大便性状和频率等改变[1]. 近年来, 随着“神经胃肠病学”概念的提出和发展, “脑-肠轴”关系已经成为研究治疗IBS的焦点. “脑-肠轴”即肠道的神经支配及调节是由肠道和中枢神经系统协同完成. 目前对“脑-肠轴”多进行基础动物实验研究, 而临床报道较少. 陈建林等[2]研究表明, 加味痛泻要方可能通过降低血清血管活性肠肽、生长抑素及P物质(substance P, SP) 水平来改善肝郁脾虚型IBS患者的临床症状. 为了进一步研究“脑-肠轴”, 我们采用加味痛泻要方联合双歧杆菌三联活菌胶囊进一步研究, 疗效满意. 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-02/2016-04在浙江省杭州市萧山区第一人民医院门诊或住院IBS患者80例, 随机分为对照组和观察组, 其中男38例, 女42例. 对照组40例中男18例, 女22例; 年龄56-77岁, 平均64.5岁±12.8岁; 病程0.6-5.6年,

相关报道 葛飞等研究表明, 在传统经典痛泻要方基础上加味而成的健肠Ⅰ号疗效优于单用西药匹维溴铵, 其机制可能是通过脑-肠轴作用引起5羟色胺3受体等脑肠肽物质水平变化从而对肠易激综合征发挥了治疗作用.

表 1 2组患者的临床疗效 [n = 40, n(%)]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(30.0)	10(25.0)	10(25.0)	8(20.0)	32(80.0)
观察组	16(40.0)	14(35.0)	8(20.0)	2(5.0)	38(95.0)[a]

[a]P<0.05 *vs* 对照组.

平均3.8年±1.6年. 观察组中男20例, 女20例; 年龄57-78岁, 平均67.4岁±13.6岁; 病程0.7-5.8年, 平均3.9年±1.5年. 两组患者的性别、年龄、病程等经统计学分析, 差异无显著性(P>0.05). 西医诊断均符合罗马Ⅲ标准[3], 中医诊断符合《中医消化病诊疗指南》[4]腹泻型肠易激综合征(diarrhea irritable bowel syndrome, IBS-D), 分型为肝郁脾虚证. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字J20150063).

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述西医和中医诊断标准者; (2)愿意参加本次研究者, 且年龄≥56岁者; (3)签署知情同意书者. 排除标准: (1)年龄<56岁; (2)肠道有其他严重病变者, 如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠结核等; (3)有神经、精神系统症状者; (4)严重的心脑血管系统、肝、肾、造血系统疾病以及肿瘤等患者; (5)近期服用过微生态制剂者; (6)不遵从医嘱按时服药者; (7)无法口服中药者服用中药后身体不适者.

1.2.2 治疗方法: 对照组给予口服双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d. 观察组在对照组治疗方案基础上给予加味痛泻要方治疗, 具体方药如下: 黄芪30 g、炒白术20 g、防风15 g、陈皮15 g、芍药15 g、柴胡15 g、郁金10 g、元胡10 g、佛手10 g、太子参30 g、茯苓20 g、五味子10 g、石榴皮10 g、甘草6 g. 煎取汁液250 mL, 早晚分服, 1剂/d. 两组均连续治疗8 wk.

1.2.3 观察指标: 治疗后观察2组患者临床疗效、症状积分和脑肠肽水平变化, 包括5羟色胺3受体(5-hydroxytryptamine 3 receptor, 5-HT3R)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP).

1.2.4 疗效标准: 参照文献《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[5], 痊愈: 主要症状消失, 大便成形, 排便急迫感消失, 疗效指数≥95%; 显效: 主要症状、体征基本消失, 70%≤疗效指数<95%; 有效: 主要症状、体征明显改善, 30%≤疗效指数<70%; 无效: 主要症状, 体征无明显改善, 甚或加重, 疗效指数<30%. 症状评分采用等级计分法[6], 分无、轻、中、重4级, 分别计0、1、2、3分. 积分越高症状越重.

统计学处理 采用SPSS22.0软件处理, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者的临床疗效 治疗后观察组有效率为95.0%, 对照组为80.0%, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者治疗前后症状积分变化 2组治疗后腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组治疗后明显低于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗前后脑肠肽水平变化比较 治疗后5-HT3R、ACTH、CGRP水平2组组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 且观察组明显低于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

IBS是消化系统常见的功能性疾病之一, 发病机制比较复杂, 以往主要通过内脏高敏感性、胆汁分泌异常、胃肠功能紊乱等方面进行研究. 近年来, 随着脑-肠轴的提出和发展, 已经成为研究IBS发病机制的热点. 多项研究[7-9]证实, IBS患者多存在不同程度脑-肠轴功能失调, 且与IBS活动度关系密切. 脑-肠轴主要是通过肠神经系统分泌多肽性化学物质, 和中枢神经系统受体结合发生生理作用. 分泌的多肽物质主要包括5-HT、ACTH、CGRP、SP等, 均参与调节胃肠道动力. 5-HT3R是5-HR受体[10], 能被肠神经内部神经元利用, 刺激胃肠

表 2　2组患者治疗前后症状积分变化比较 (n = 40, mean ± SD, 分)

分组	腹痛	腹胀	大便次数	黏液便	大便性状
对照组					
治疗前	2.23 ± 0.76	1.13 ± 0.47	2.01 ± 0.75	1.48 ± 0.82	2.15 ± 0.83
治疗后	1.57 ± 0.72[a]	0.76 ± 0.44[a]	1.41 ± 0.64[a]	1.15 ± 0.69[a]	1.67 ± 0.75[a]
观察组					
治疗前	2.25 ± 0.75	1.15 ± 0.46	1.99 ± 0.72	1.47 ± 0.83	2.16 ± 0.85
治疗后	1.24 ± 0.62[ab]	0.44 ± 0.27[ab]	1.04 ± 0.58[ab]	0.84 ± 0.57[ab]	1.09 ± 0.73[ab]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [b]P<0.01 *vs* 对照组治疗后.

表 3　2组患者治疗前后脑肠肽水平变化比较 (n = 40, mean ± SD, pg/mL)

分组	5–HT3R	ACTH	CGRP
对照组			
治疗前	25.36 ± 12.42	35.54 ± 8.56	31.45 ± 9.87
治疗后	19.87 ± 8.94[a]	29.97 ± 6.24[a]	22.46 ± 6.59[a]
观察组			
治疗前	26.01 ± 12.63	36.21 ± 8.73	32.19 ± 10.23
治疗后	12.24 ± 8.65[ab]	22.45 ± 5.86[ab]	13.28 ± 5.96[ab]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [b]P<0.01 *vs* 对照组治疗后. 5–HT3R: 5羟色胺3受体; ACTH: 促肾上腺皮质激素; CGRP: 降钙素基因相关肽.

运动和分泌; ACTH由垂体前叶细胞分泌, 受下丘脑、肾上腺皮质激素等调节; CGRP[11]是感觉性神经肽, 可引起结肠蠕动加快, 导致腹痛、腹泻.

该病在中医学中归属于“腹痛”、“腹泻”范畴, 病位在肠, 病机为肝失疏泄, 脾胃运化失调, 大肠传导失司所致. 脾虚为标, 肝郁为实. 痛泻要方为《伤寒论》经方, 方中炒白术健脾燥湿止泻、防风散肝舒脾、陈皮理气醒脾、芍药养血柔肝止泻; 本研究对象以老年人为主, 《内径》云: 年四十而阴气自半. 故加黄芪、太子参增强健脾之力, 补益全身之气; 柴胡、郁金舒肝解郁; 元胡、佛手活血止痛; 茯苓健脾利湿; 老年人体虚, 易伤津耗液, 故加性味酸涩之五味子、石榴皮, 收敛止泻固脱; 甘草调和诸药. 共凑舒肝健脾、止痛止泻之效. 葛飞等[12]和吴皓萌等[13]研究表明肝郁脾虚型IBS-D患者CGRP、5-HT3R水平显著增加. 因此, 我们采用加味痛泻要方进行治疗, 结果表明, 治疗后观察组有效率优于对照组(P<0.05); 观察组腹痛、腹胀、大便次数、黏液便、大便性状等症状积分均低于治疗前(P<0.05); 治疗后5-HT3R、ACTH、CGRP水平明显低于对照组(P<0.05). 这与涂星[14]研究一致, 痛泻要方可降低血清5-HT、ACTH水平[15].

总之, 基于“脑-肠轴”学说理论, 采用痛泻要方加减能提高IBS-D的临床疗效, 改善临床症状和降低脑肠肽水平.

应用要点

本研究基于“脑-肠轴”学说采用加味痛泻要方合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗IBS-D, 疗效显著.

4　参考文献

1 Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6759-6773 [PMID: 24944467 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759]

2 陈建林, 陈锦锋, 邓健敏, 韩宇斌. 加味痛泻要方对肝郁脾虚型肠易激综合征患者血清脑肠肽水平的影响. 中医药信息 2016; 33: 82-84

3 Baenkler HW. Functional-eicosanoid-test (FET) and disease. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 12: 65-72 [PMID: 17244955]

4 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 90-94

5 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 77-78

6 穆标, 刘之武, 姚宏昌, 张志广, 曹泽伟, 韩玉山, 杨强. 马来酸曲美布汀片治疗肠易激综合征疗效的多中心临床观察. 中国全科医学 2009; 12: 1215- 1216

7 Eriksson EM, Andrén KI, Kurlberg GK, Eriksson HT. Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11439-11449 [PMID: 26523108 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11439]

8 Sun J, Wu X, Meng Y, Cheng J, Ning H, Peng Y, Pei L, Zhang W. Electro-acupuncture

同行评价

“脑-肠轴”与IBS的研究目前主要是基础动物实验研究, 而临床报道较少. 本文进行了相关的临床研究, 有一定的学术价值.

decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS). *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 340 [PMID: 26419631 DOI: 10.1186/s12906-015-0863-5]

9 Yu Y, Wu S, Li J, Wang R, Xie X, Yu X, Pan J, Xu Y, Zheng L. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30: 47-55 [PMID: 24807589 DOI: 10.1007/s11011-014-9554-z]

10 朱文莲, 李滢, 张露芬, 朱江, 杨佳敏, 沈小雨. 电针足三里和天枢穴对肠易激综合征大鼠脑肠轴不同靶点的效应差异. 中华中医药杂志 2014; 29: 736-738

11 陆敏, 张伟, 姚青, 陆夏敏, 李松林, 鞠建明. 肠康方对肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠脑肠轴中5-羟色胺转运体的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1231-1237

12 葛飞, 季瑜, 孙志广, 朱时林, 代海峰. 健肠I号方治疗腹泻型肠易激综合征及其机制探讨. 南京中医药大学学报 2016; 32: 213-216

13 吴皓萌, 徐志伟, 敖海清, 史亚飞. 腹泻型肠易激综合征中医证候与血清脑肠肽水平变化的相关性研究. 中华中医药杂志 2014; 29: 1429-1433

14 涂星. 疏肝健脾止泻复方中药对IBS-D模型大鼠神经-内分泌-免疫网络的调控机制研究. 广州: 广州中医药大学, 2015

15 李冬华, 白霞, 谢小磊, 耿建国. 从脑肠互动的角度研究痛泻要方治疗肠易激综合征的作用机制. 中国实验方剂学杂志 2010; 16: 118-112

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4293

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4293-4298
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值

徐晓平, 许健波, 胡俊青

徐晓平, 许健波, 胡俊青, 金华市中心医院检验科 浙江省金华市 321300

徐晓平, 技师, 主要从事血液指标检测方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐晓平设计; 数据分析、文献收集及论文写作由徐晓平、许健波及胡俊青完成.

通讯作者: 徐晓平, 技师, 321300, 浙江省金华市明月街351号, 金华市中心医院检验科. xuxiaopingping163@163.com

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-08

Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis

Xiao-Ping Xu, Jian-Bo Xu, Jun-Qing Hu

Xiao-Ping Xu, Jian-Bo Xu, Jun-Qing Hu, Clinical Laboratory, the Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Ping Xu, Technician, Clinical Laboratory, the Central Hospital of Jinhua, Jinhua 321300, Zhejiang Province, China. xuxiaopingping163@163.com

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To investigate the diagnostic value of abnormal liver function parameters for concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

METHODS

The clinical data of 398 patients with cholecystolithiasis treated at our hospital from January 2012 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to the presence of concomitant asymptomatic choledocholithiasis or not, the patients were divided into two groups: choledocholithiasis group and cholecystolithiasis group. The risk factors for the disease were evaluated. The receiver operating characteristic (ROC) curves for the significant parameters were generated to assess their sensitivities and specificities for diagnosis of concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

RESULTS

There were no significant differences in serum levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBIL), or indirect bilirubin (DBIL) between the choledocholithiasis and cholecystolithiasis groups. Serum levels of γ-glutamyltransferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) in the choledocholithiasis group were significantly higher than those in the cholecystolithiasis group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the ROC curve of GGT and ALP were 0.914 and 0.569, and the corresponding cut-off values were 89.5 U/L and 136 U/L (sensitivity: 89.9% and 45.8%; specificity: 79.18% and 71.90%), respectively.

CONCLUSION

Abnormally elevated GGT and ALP have value

背景资料
若术前不能及时发现胆囊结石合并无症状胆总管结石的存在, 则不能对患者做出最佳的治疗方案, 且势必会增加手术中转开腹率、术后胆总管残余结石、急性胆管炎及胰腺炎等并发症的发生, 常常需急诊手术, 严重时甚至危及患者生命.

同行评议者
李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科; 孔静, 副教授, 中国医科大学附属盛京医院

研发前沿
无症状胆总管结石, 临床医师往往会漏诊, 导致单纯腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)术后残石率及其并发症发生率增加. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免不必要的并发症发生尤为重要.

for prediction of concomitant asymptomatic choledocholithiasis in cholecystolithiasis patients.

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

Key Words: Choledocholithiasis; Cholecystolithiasis; Liver function; γ-glutamyltransferase; Diagnosis

Xu XP, Xu JB, Hu JQ. Value of liver function test for prediction of asymptomatic common bile duct stones in patients with cholecystolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4293-4298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4293

摘要

目的

探讨血清肝功能指标异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值.

方法

回顾性分析金华市中心医院2012-01/2016-01收治的398例胆囊结石患者的临床资料. 根据是否合并无症状胆总管结石, 分为胆囊结石合并无症状胆总管结石组(简称胆总管结石组)和单纯胆囊结石组(简称胆囊结石组), 比较两组患者的肝功能指标情况, 评估肝功能指标异常对无症状胆总管结石的预判价值.

结果

胆总管结石组与胆囊结石组血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素及直接胆红素的比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 胆总管结石组和胆囊结石组血清γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)分别为(150.89 U/L±40.95 U/L *vs* 36.58 U/L±11.28 U/L), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)分别为(142.83 U/L±21.99 U/L *vs* 120.96 U/L±20.27 U/L), 差异有统计学意义(P<0.05). ROC曲线分析显示血清GGT、ALP对应曲线下面积分别为0.914、0.569, 诊断准确度最高的临界值分别为89.5 U/L、136 U/L, 敏感度分别为89.9%、45.8%, 特异度分别为91.8%、71.9%.

结论

血清GGT的异常升高对胆囊结石合并无症状胆总管结石有较大的预判价值.

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

关键词: 胆囊结石; 胆总管结石; 肝功能; γ-谷氨酰基转移酶; 诊断

核心提要: 本文回顾分析了398例胆囊结石合并无症状胆总管结石患者各项肝功能指标, 结果显示胆总管结石组血清γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶含量明显高于胆囊结石组, 血清GGT的异常升高与胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生密切相关, 有较大的预判价值, 值得临床应用及推广.

徐晓平, 许健波, 胡俊青. 肝功能指标对胆囊结石继发无症状胆总管结石的预判价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4293-4298 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4293.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4293

0 引言

近年来随着饮食结构和生活方式变化, 胆囊结石的发病率呈逐年上升的趋势. 胆囊结石的首选治疗方案是腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC), 由于LC术具有创伤小、恢复快等特点, 得到患者的广泛认可和接受, 故现代胆囊结石患者往往同意早期手术. 但是, 大约10%-20%胆囊结石患者可合并胆总管结石[1,2]. 针对有症状胆总管结石, 临床诊断及治疗并不困难. 但是无症状胆总管结石, 临床医师往往会漏诊, 导致单纯LC术后残石率及其并发症发生率增加. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免不必要的并发症发生尤为重要. 临床上常常发现胆囊结石合并无症状胆总管结石患者出现肝功能指标异常, 这些异常指标对无症状胆总管结石是否具有预判价值及诊断价值多大? 尚需进一步研究证实. 鉴于上述理由, 本研究回顾性分析了金华市中心医院近年来收治的胆囊结石合并无症状胆总管结石患者各项肝功能指标, 进一步探讨其临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2016-01金华市中心医院收治的398例胆囊结石患者的临床资料. 根据是否合并无症状胆总管结石, 分为胆囊结石合并无症状胆总管结石组(简称胆总管结石组)和

表 1　两组患者一般临床资料的比较

临床资料	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
n	77	321		
年龄(岁)	50.37±6.84	48.29±6.93	0.587	0.536
性别			1.161	0.281
男	36	172		
女	41	149		
合并症				
糖尿病	28	120	0.028	0.868
高血压病	23	98	0.013	0.910
高脂血症	16	69	0.019	0.890
饮酒情况			0.839	0.360
是	45	169		
否	32	152		

相关报道 既往文献研究显示胆红素、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、胆管直径、胆管炎等因素均对有症状胆总管结石具有一定的预测作用. 但针对胆囊结石合并无症状胆总管结石的肝功能指标变化规律, 目前报道较少.

单纯胆囊结石组(简称胆囊结石组). 胆总管结石组77例, 其中男36例, 女41例, 年龄50.37岁±6.84岁; 胆囊结石组321例, 其中男172例, 女149例, 年龄48.29岁±6.93岁. 两组患者一般临床资料(如性别、年龄、合并症等)比较差异无统计学意义(P>0.05), 资料具有可比性(表1).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 胆囊结石: 术前经B超检查提示胆囊结石, 术中明确诊断. 胆总管结石: 无明显梗阻性黄疸症状, 术前经B超、CT或MRCP提示胆总管结石的可能, 手术探查中证实胆总管结石的存在. 胆总管结石直径为3-12 mm.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断胆囊结石, 伴或不伴胆总管结石; (2)无急性化脓性胆囊炎表现; (3)无梗阻性黄疸临床表现. 排除标准: (1)Mirrizi综合征及原发性胆总管结石; (2)合并肝炎、肝脏或胆道恶性肿瘤; (3)合并妊娠及可能合并肝功能异常的其他疾病.

1.2.3 评价指标: 收集两组患者血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、γ-谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), 进行统计学分析, 选取有统计学意义的指标构建受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)(该曲线作为诊断性试验的指标评价已得到广泛认可[3], 且曲线下面积>0.7是较高的诊断指标, 面积越大准确性越高[4]).

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析. 计数资料组间两两比较采用χ^2检验: 计量资料用mean±SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验, 将有统计学意义的指标构建ROC曲线, 计算ROC曲线下面积, 以及诊断准确度最高的临界值、灵敏度和特异度.

2 结果

2.1 肝功能指标比较 胆总管结石组与胆囊结石组患者血清肝功能指标中ALT、AST、TBIL及DBIL的比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 胆总管结石组和胆囊结石组血清GGT分别为(150.89 U/L±40.95 U/L *vs* 36.58 U/L±11.28 U/L), ALP分别为(142.83 U/L±21.99 U/L *vs* 120.96 U/L±20.27 U/L), 差异有统计学意义(P<0.05)(表2). 按照胆总管结石直径1 cm做亚组分析, 两组血清GGT含量均明显高于胆囊结石组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

2.2 ROC曲线分析 GGT、ALP对应曲线下面积分别为0.914、0.569, 计算所对应诊断准确度最高的临界值分别为89.5 U/L、136 U/L, 敏感度分别为89.9%、45.8%, 特异度分别为91.8%、71.9%(表4, 图1).

3 讨论

胆石症是肝胆外科的常见病及多发病, 其中又以肝外胆管结石最为常见. 随着腹腔镜器械逐渐改进及技术日益成熟, 腹腔镜胆道手术已成为治疗肝外胆管结石的最佳治疗方案[5,6]. 针对单纯胆囊结石, 尽管LC术不能完全替代开腹手术, 但对于有经验的手术医师, LC术的中转开腹率极低. 肝外胆管结石患者中胆囊结石

应用要点
血清GGT的异常升高可能是胆囊结石合并无症状胆总管结石的有效预测指标, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

表 2 两组患者各检验指标的比较

肝功能指标	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
n	77	321		
ALT(U/L)	33.21±9.11	32.58±9.14	1.697	0.103
AST(U/L)	36.39±10.52	34.65±10.01	1.824	0.069
TBIL(μmol/L)	13.45±3.12	12.17±2.96	0.982	0.327
DBIL(μmol/L)	2.51±0.57	2.47±0.49	1.488	0.138
GGT(U/L)	150.89±40.95	36.58±11.28	14.907	0.000
ALP(U/L)	142.83±41.99	120.96±20.27	2.394	0.017

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; GGT: γ-谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

表 3 胆总管结石直径与血清GGT水平的关系

结石直径	n	胆总管结石组	胆囊结石组	χ^2/t值	P值
直径≤1 cm	49	148.53±41.84	36.58±11.28	14.825	0.000
直径>1 cm	28	153.26±40.07	36.58±11.28	15.013	0.000

GGT: γ-谷氨酰基转移酶.

表 4 ROC曲线分析

指标	面积	SE	sig	95%CI	临界值(U/L)	敏感度	特异度
GGT	0.914	0.018	0.000	0.878-0.949	89.5	0.899	0.918
ALP	0.569	0.037	0.059	0.497-0.642	136	0.458	0.719

GGT: γ-谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

合并胆总管结石的情况比较常见, 若胆总管结石导致胆道梗住, 常常会出现腹痛、发热及黄疸等胆管炎的表现, 且腹部B超检查可提示胆总管扩张, 临床诊断容易. 然而, 若胆总管结石存在但不引起上述症状, 则称为无症状胆总管结石, 这种情况临床上并不少见, 且极易漏诊. 胆总管结石分为继发性胆总管结石和原发性胆总管结石. 继发性胆总管结石一般为较小的胆囊结石通过胆囊管进入胆总管下端, 若结石不发生梗阻则不引起症状, 若发生梗阻则表现为突然发生胆绞痛和轻、中度黄疸. 原发性胆总管结石一般是因胆道感染因素长期存在, 常常有疼痛、高热和黄疸三联征(Charcat's triad)等急性胆管炎的症状. 胆囊结石合并的胆总管结石绝大多数为继发性胆总管结石, 也是本次纳入研究的主要对象, 其治疗方案较多, 包括开腹胆囊切除+胆总管探查术、LC术+腹腔镜胆总管探查术(laparoscopic common bile duct exploration, LCBDE)、LC术+经内镜逆行胰胆管造影(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)+内镜乳头括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)术[7,8]. 尽管目前肝外胆道结石的治疗已进入微创外科时代, 但是后两种微创内镜治疗并不能完全取代开腹手术, 而且LCBDE术与ERCP+EST术相比较, 均有各自的优缺点, 目前尚无绝对适应证. 若术前不能及时发现胆囊结石合并无症状胆总管结石的存在, 则不能对患者做出最佳的治疗方案, 且势必会增加手术中转开腹率、术后胆总管残余结石、急性胆管炎及胰腺炎等并发症的发生, 常常需急诊手术, 严重时甚至危及患者生命. 因此, LC术前对胆囊结石合并无症状胆总管结石患者进行排查, 避免上述并发症的发生尤为重要.

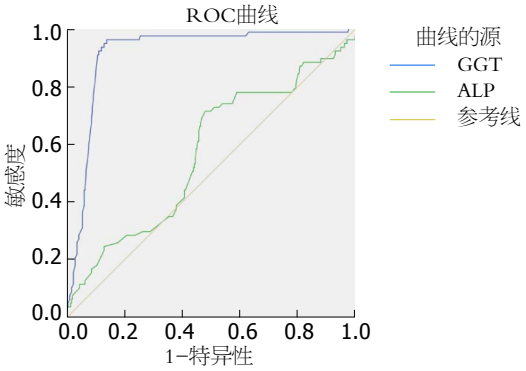


图 1　各指标ROC曲线图. GGT: γ−谷氨酰基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶.

针对胆总管结石的排查, 目前常需行腹部CT、MRCP、ERCP或术中胆道造影等检查确诊[9]. 此类检查项目不但加重了患者的经济负担, 而且造成了不必要的医疗资源浪费. 此外, 部分上述检查项目属于有放射性或有创性检查, 并不符合现代医学常规筛查的优选项目. 因此, 进一步探讨一种既方便快捷, 又具有诊断价值的普查方法具有十分重要的医学和社会价值. 针对胆总管结石的预测, 既往文献研究报道[10-13]显示胆红素、ALP、GGT、胆管直径、胆管炎等因素均对胆总管结石具有一定的预测作用. 但是既往文献大多数是针对有症状胆总管结石进行研究, 而针对胆囊结石合并无症状胆总管结石的肝功能指标变化规律, 目前研究报道较少. 朱洪江等[14]和李永杰等[15]最新研究显示, 血清GGT对胆总管结石的预测作用较大.

本研究结果显示, 胆总管结石组患者血清ALT、AST、TBIL、DBIL与胆囊结石组比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 说明上述指标可能对胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生无预测价值. 胆总管结石组血清GGT、ALP含量明显高于胆囊结石组, 差异有统计学意义(P<0.05). 说明血清GGT及ALP的异常升高可能是胆囊结石合并胆总管结石的特异性表现. 通过构建ROC曲线图发现, 血清ALP对应曲线下面积(0.569, <0.700)较低, 敏感度(45.8%)及特异度(71.9%)均较低. 说明血清ALP的异常升高对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预测价值不大. 血清GGT对应曲线下面积为0.914, 计算所对应诊断准确度最高的临界值为89.5 U/L, 敏感度(89.9%)和特异度(91.8%)均较高. 说明血清GGT的异常升高与胆囊结石合并无症状胆总管结石的发生密切相关, 可能是其有效的预测指标. 因此, 临床上对于此类血清GGT异常升高的可疑胆总管结石患者, 需进一步行MRCP等专项检查进一步明确, 一方面减少不必要的医疗资源浪费, 另一方面也避免胆总管结石患者的漏诊及其漏诊所致术后相关并发症.

总之, 血清GGT的异常升高可能是胆囊结石合并无症状胆总管结石的有效预测指标, 且操作方便、快速, 值得临床应用及推广.

同行评价

本文探讨血清肝功能指标异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值, 有一定的临床意义.

4　参考文献

1 Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD003327 [PMID: 24338858 DOI: 10.1002/14651858.CD003327.pub4]

2 Bove A, Bongarzoni G, Palone G, Di Renzo RM, Calisesi EM, Corradetti L, Di Nicola M, Corbellini L. Why is there recurrence after transcystic laparoscopic bile duct clearance? Risk factor analysis. *Surg Endosc* 2009; 23: 1470-1475 [PMID: 19263129 DOI: 10.1007/s00464-009-0377-7]

3 Zou GY, Yue L. Using confidence intervals to compare several correlated areas under the receiver operating characteristic curves. *Stat Med* 2013; 32: 5077-5090 [PMID: 23824874 DOI: 10.1002/sim.5889]

4 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA19-9早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. 中国实用外科杂志 2015; 35: 445-447

5 Amato R, Pautrat K, Pocard M, Valleur P. Laparoscopic treatment of choledocholithiasis. *J Visc Surg* 2015; 152: 179-184 [PMID: 25882100 DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2015.03.001]

6 梅永, 彭慈军, 朱洪江, 舒德军, 李雄雄, 李伟男. 腹腔镜再次与首次胆道手术治疗肝外胆管结石的疗效比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3320-3324

7 Baucom RB, Feurer ID, Shelton JS, Kummerow K, Holzman MD, Poulose BK. Surgeons, ERCP, and laparoscopic common bile duct exploration: do we need a standard approach for common bile duct stones? *Surg Endosc* 2016; 30: 414-423 [PMID: 26092008 DOI: 10.1007/s00464-015-4273-z]

8 Lv S, Fang Z, Wang A, Yang J, Zhu Y. One-Step LC and ERCP Treatment of 40 Cases with Cholelithiasis Complicated with Common Bile Duct Stones. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 570-572 [PMID: 26897930]

9 Liu TH, Consorti ET, Kawashima A, Tamm EP, Kwong KL, Gill BS, Sellin JH, Peden EK, Mercer DW. Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2001; 234: 33-40 [PMID: 11420481 DOI: 10.1097/00000658-200107000-00006]

10 Sgourakis G, Dedemadi G, Stamatelopoulos A,

Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3267-3272 [PMID: 15929180 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3267]
11 Grande M, Torquati A, Tucci G, Rulli F, Adorisio O, Farinon AM. Preoperative risk factors for common bile duct stones: defining the patient at high risk in the laparoscopic cholecystectomy era. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14: 281-286 [PMID: 15630944 DOI: 10.1089/lap.2004.14.281]
12 Zare M, Kargar S, Akhondi M, Mirshamsi MH. Role of liver function enzymes in diagnosis of choledocholithiasis in biliary colic patients. *Acta Med Iran* 2011; 49: 663-666 [PMID: 22071641]
13 Habib L, Mirza MR, Ali Channa M, Wasty WH. Role of liver function tests in symptomatic cholelithiasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21: 117-119 [PMID: 20524486]
14 朱洪江, 彭慈军, 梅永, 舒德军. γ-谷氨酰转移酶异常对胆囊结石合并无症状胆总管结石的预判价值. 中国普通外科杂志 2014; 23: 166-169
15 李永杰, 周耿, 方孟园. 肝功能指标在诊断胆囊结石合并无症状胆总管结石中的作用. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 431-434

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4299

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4299-4303
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响

朱宏波, 章华萍, 潘田君

朱宏波, 章华萍, 潘田君, 台州市中心医院重症医学科 浙江省台州市 318000

朱宏波, 主治医师, 主要从事重症医学方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析及论文写作由朱宏波完成; 试剂提供与资料搜集由章华萍与潘田君完成.

通讯作者: 朱宏波, 主治医师, 318000, 浙江省台州市椒江区东海大道999号, 台州市中心医院重症医学科. tercy138@163.com
电话: 0576-88526165

收稿日期: 2016-08-03
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-11-08

Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan

Hong-Bo Zhu, Hua-Ping Zhang, Tian-Jun Pan, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bo Zhu, Attending Physician, Intensive Care Unit, Taizhou Central Hospital, 999 Donghai Avenue, Jiaojiang District, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China. tercy138@163.com

Received: 2016-08-03
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation (BT) and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

METHODS

Seventy patients with acute severe pancreatitis were randomly divided into either a control group or an observation group. The control group was given esomeprazole alone, and the observation group was treated with glutamine combined with esomeprazole. Amino acid metabolism, BT and inflammatory reaction were compared between the two groups.

RESULTS

With regard to amino acid metabolism, serum tryptophan, histidine, lysine, arginine, phenylalanine, valine, and isoleucine in the control group were all significantly lower than those of the observation group ($P < 0.05$). For intestinal BT, the numbers of Lactobacilli and Bifidobacteria in the control group were significantly lower than those of the observation group, and the numbers of Staphylococci, Escherichia, and Candida were significantly higher than those of the observation group ($P < 0.05$). With regard to inflammatory response, serum levels of interleukin-6, hypersensitive C-reactive protein, and tumor necrosis factor-α in the control group were significantly higher than

背景资料
重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见急腹症, 病情发展迅速, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高. 一般患病初期, 没有坏死和感染的情况下不用手术治疗, 而以非手术治疗为主.

同行评议者
陈光, 教授, 林大学第一医院消化器官外科; 陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

研发前沿
在SAP的患病初期, 临床提倡以液体复苏、营养支持等手段的非手术治疗为主, 其中以营养补给和消炎被认为是目前治疗的有效方法, 因此选择满足上述方法的合适的治疗手段俨然成为该领域的研究热点和重点.

those of the observation group.

CONCLUSION
Glutamine combined with esomeprazole therapy is helpful to improve amino acid metabolism, prevent BT, and reduce inflammatory reaction in patients with SAP.

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

Key Words: Glutamine; Esomeprazole; Severe acute pancreatitis; Amino acid metabolism; Bacterial translocation; Inflammatory reaction

Zhu HB, Zhang HP, Pan TJ. Effect of glutamine combined with esomeprazole on amino acid metabolism, bacterial translocation and inflammatory reaction in patients with severe acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4299-4303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299

摘要

目的
研究谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响.

方法
根据治疗方法的不同, 将70例SAP患者随机分为两组, 即只接受埃索美拉唑治疗的对照组和接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑治疗的观察组, 比较两组患者的氨基酸代谢、肠道BT以及炎症反应. 随机方法是通过计算机产生随机数来实现的.

结果
在氨基酸代谢方面, 对照组的血清色氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量均低于观察组, 且差异具有统计学意义(P<0.05); 在肠道BT方面, 对照组患者粪便的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 金黄葡萄球菌、大肠杆菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05); 在炎症反应方面: 对照组血清的白介素-6、超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子-α的含量均高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05).

结论
谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗有助于改善体内氨基酸代谢、预防肠道BT、缓解炎症反应, 对SAP的治疗有重要的现实意义.

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

关键词: 谷氨酰胺; 埃索美拉唑; 重症急性胰腺炎; 氨基酸代谢; 细菌移位; 炎症反应

核心提要: 本文通过观察重症急性胰腺炎患者的多个指标, 共同证实谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗效果均优于埃索美拉唑的单一治疗, 且结果具有统计学意义. 增强实验结论的可信度, 具有较好的学术价值.

朱宏波, 章华萍, 潘田君. 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者氨基酸代谢、细菌移位和炎症反应的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4299-4303 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4299.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4299

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床常见急腹症, 是一组急危重症, 病情发展迅速, 除具备急性胰腺炎的临床表现和生物化学表现, 还伴有持续的器官功能衰竭, 死亡率极高, 如后期合并感染则病死率更高[1]. 临床强调以非手术为主的综合治疗, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是SAP综合治疗中重要的措施之一, 埃索美拉唑是目前公认的具有最强抑制泌酸作用的PPI, 其可以显著减少胃酸对胰液分泌的刺激[2]. 而谷氨酰胺作为改善早期肠内营养的有效物质对免疫调节及改善肠道菌群失调发挥了重要作用, 利用肠道内有益菌群的生物拮抗作用减少致病菌的过度生长, 保护肠黏膜屏障, 减轻全身炎症反应, 最终达到减少多脏器功能衰竭发生的目的[3]. 将谷氨酰胺与埃索美拉唑联合应用治疗SAP并研究其作用机制在国内尚少报道, 本课题以二者联合应用于SAP患者, 与单纯的埃索美拉唑治疗对比, 通过观察氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)以及炎症反应的影响来判断其对SAP的疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择浙江省台州市中心医院消化内科、ICU于2013-02/2015-07收治的70例SAP患者为研究对象, 其中男38例, 女32例. 平均年龄

相关报道
贾建国等发现早期实施全肠内营养安全有效, 实施肠内营养最佳时机为肠功能恢复期, 实施肠内营养时多数选用整蛋白型肠内制剂. 杨国祥等发现谷氨酰胺联合早期肠内营养可显著改善SAP患者全身炎症状态.

表 1 两组7种氨基酸的含量 (mean ± SD, μmol/L)

分组	色氨酸	组氨酸	赖氨酸	精氨酸	苯丙氨酸	缬氨酸	异亮氨酸
对照组	1.45 ± 0.18	1.43 ± 0.15	3.32 ± 0.37	6.89 ± 0.79	2.01 ± 0.28	3.12 ± 0.32	0.95 ± 0.11
观察组	2.13 ± 0.22	2.68 ± 0.28	6.23 ± 0.54	10.87 ± 1.26	4.11 ± 0.45	6.11 ± 0.59	1.82 ± 0.19

为45岁. 对照组: 只接受埃索美拉唑的治疗, 其中男性20例, 女性15例, 平均年龄44岁; 观察组: 接受谷氨酰胺联合埃索美拉唑的治疗, 其中男性18例, 女性17例, 平均年龄46岁; 两组资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05). 标准符合中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《重症急性胰腺炎诊治指南》诊断标准[4]. 包括: 临床症状、实验室检查和影像学检查等. 不符合研究的标准为: 有既往胰腺炎病史者; 存在肠道功能障碍、机械性肠梗阻等肠道疾病的患者; 发病至入院超过48 h者; 癌症患者; 妊娠期妇女[5]. 本研究经本院伦理委员会批准并取得患者知情同意.

1.2 方法

1.2.1 给药剂量: 两组SAP患者均给予心电监护、吸氧、补液、抑酶、抗感染等对症支持治疗. 对照组给予埃索美拉唑钠注射液40 mg+0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注, 1次/12 h; 观察组在对照组的基础上添加谷氨酰胺, 剂量为0.4 g/kg[6].

1.2.2 检测体内氨基酸代谢情况: 治疗7 d后, 收集SAP患者的外周血, 1500 *g*离心5 min后取血清进行检测, 用型号为L-8900氨基酸谱自动检测仪分析测定赖氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、精氨酸、异亮氨酸、组氨酸、缬氨酸7种人体所需氨基酸的含量.

1.2.3 检测体内肠道菌群数目: 治疗前和治疗后7 d时, 收集两组患者的新鲜大便标本1 g, 稀释后接种在双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、金黄葡萄球菌、念珠菌的选择性培养基上, 37 ℃培养箱培养36 h后, 分析各菌群所占的比例.

1.2.4 检测炎症因子的表达情况: 治疗前和治疗后7 d时, 收集SAP患者的外周血10 mL, 1500 *g*离心5 min后取血清, 用酶联免疫试剂盒分别检测白介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)的含量.

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行处理, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料采用t检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 体内7种氨基酸的代谢情况 治疗后, 对照组患者血清中的甲硫氨酸、亮氨酸、赖氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸含量低于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 体内肠道菌群的数目 治疗前, 两组肠道5种菌群的数目比较, 差异无统计学意义(P>0.05)(表2); 治疗后, 2组的肠道菌群相比较治疗前均有改善, 乳酸杆菌、双歧杆菌数目升高, 大肠杆菌、金黄葡萄球菌、酵母菌数目下降, 且对照组患者的乳酸杆菌、双歧杆菌数目低于观察组, 大肠杆菌、金黄葡萄球菌、念珠菌数目高于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表2).

2.3 两组的血清炎症因子含量 比较治疗前的两组血清炎症因子含量, 差异无统计学意义(P>0.05)(表3); 治疗后, 对照组血清的IL-6、hs-CRP、TNF-α含量低于观察组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

SAP主要表现为早期肠道肠黏膜萎缩及通透性增加, 可以导致细菌易位、肠道黏膜屏障受损、全身炎症反应综合征等问题, 甚至可以导致多脏器功能衰竭, 临床病死率很高[7]. 现阶段, 临床上尽量避免手术治疗带来的极大风险, 多以非手术的综合治疗为主, 可以在传统肠内营养基础上添加埃索美拉唑、谷氨酰胺等物质, 可以调节免疫功能, 改善肠道菌群失调, 减轻全身炎症反应, 保护肠黏膜屏障, 尽可能多地减少多脏器功能衰竭的发生[8].

埃索美拉唑在治疗炎症相关性疾病的领域受到了越来越多的重视. 他具有高效持久的抑酸效果、独特的代谢途径、不良反应少等优势, 尤其在治疗酸过多相关疾病中发挥极大

创新盘点
谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者的联合治疗, 达到二者相辅相成, 相互促进的作用; 对氨基酸代谢、细菌移位(bacterial translocation, BT)和炎症反应3项指标的检测, 为结论打下重组的数据基础, 保证结论的可靠性.

应用要点
谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义.

名词解释

重症急性胰腺炎(SAP): 胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病, 程度较重; 细菌移位(BT): 肠道细菌及其产物从肠腔移位至肠系膜或其他肠外器官的过程.

表 2 治疗前、后两组的体内肠道菌群数 (mean ± SD, %)

分组	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	金黄葡萄球菌	念珠菌
对照组					
治疗前	9.05 ± 0.76	7.45 ± 0.88	7.87 ± 0.67	4.01 ± 0.39	5.32 ± 0.51
治疗后	10.05 ± 1.06	9.04 ± 0.87	5.98 ± 0.76	3.56 ± 0.31	4.45 ± 0.76
观察组					
治疗前	8.98 ± 0.95	7.32 ± 0.76	7.45 ± 0.81	3.98 ± 0.45	5.19 ± 0.45
治疗后	13.67 ± 1.45	11.87 ± 1.32	4.12 ± 0.43	2.76 ± 0.28	3.22 ± 0.30

表 3 治疗前、后两组血清的炎症因子浓度

分组	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
对照组			
治疗前	86.32 ± 28.24	165.43 ± 29.45	86.34 ± 12.34
治疗后	72.28 ± 21.34	125.23 ± 31.06	64.32 ± 18.34
观察组			
治疗前	83.24 ± 18.32	176.32 ± 25.34	83.12 ± 15.45
治疗后	56.24 ± 23.22	89.23 ± 21.34	58.32 ± 17.23

IL-6: 白介素-6; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

的作用[9]. 相关研究[10]发现埃索美拉唑可以使中性粒细胞与内皮细胞的黏附反应降低、细胞内外活性氧化物的产生受到抑制、通过清除自由羟基提高机体对外界的抗氧化能力, 还可以使巨噬细胞的活性收到抑制、使炎症信号的转导不通畅、进而使促炎因子表达受到抑制.

SAP患者, 由于在治疗过程中需要处于饥饿和化疗状态, 小肠黏膜会受到损伤, 因此机体就会缺乏一些必须从外界所摄取的营养物质. 如: 必需氨基酸. 谷氨酰胺的出现与使用可以极大地改善机体的营养需求, 可以有效地被肠黏膜和其他迅速增殖的细胞所利用. 除了能够为肠细胞提供能量以外, 谷氨酰胺还可以为含氮碱基的生物合成提供氮源, 有助于DNA的修复, 以促进黏膜细胞的增殖, 使受损的黏膜得以恢复, 早期合理的应用能够起到屏障的作用, 保护肠道[11]. 本次研究中, 通过对7中人体内必需氨基酸的检测, 来对比衡量联合治疗观察组与埃索美拉唑对照组对治疗SAP的营养方面的效果, 结果可以看出, 治疗后, 联合用药治疗组的氨基酸浓度都显著高于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑在治疗SAP中能够更多地提供疾病恢复所需的必需营养物质, 可以为SAP的治疗打下坚实的物质基础.

肠道BT情况是衡量SAP进展的一个重要指标, 是由于SAP导致了肠道的屏障保护功能受到破坏, 肠道内的细菌可以毫无阻拦地离开肠道, 移动到其他组织、器官, 例如: 肝、肺、肾、脾等, 进而引起全身的炎症反应, 使免疫功能下降, 增加了SAP继发感染的风险[12]. 因此, 通过对细菌位移的发生情况的研究, 可以间接了解SAP的治疗效果和治疗进展, 有助于采取合理有效的预防和治疗措施, 提高患者的生存率. 本项研究通过检测肠道内2种常见益生菌群和3种非益生菌群的数量变化来说明2组治疗后的恢复效果. 结果证明, 2种方法治疗后, 肠道菌群的比例均有所改善, 但是联合用药组的有益菌数量显著高于对照组, 且有害菌的数量也显著低于对照组, 说明谷氨酰胺联合埃索美拉唑对改善肠道菌群具有良好的促进作用.

SAP的炎症反应是研究治疗SAP的热门领域. 不仅可以引发全身炎性反应综合征, 还能导致多器官功能衰竭. 主要的炎症因子有IL、TNF-α、hs-CRP、核因子κB等. IL-6是典型的广谱炎症因子, 可以刺激C反应蛋白等急性期蛋白的合成, 增加免疫球蛋白合成, 还可促进B细胞和T细胞的分化增生, 促进急性期反应, 导致组织损伤[13]. IL-6的体内含量与SAP的治疗

进展密切相关. TNF-α具有多种生物学活性, 也与急性胰腺炎的病变程度密切相关, 主要由被激活的巨噬细胞产生. 急性胰腺炎发生不久后即便可以检测到血清中TNF-α浓度上升, 如果对其升高加以抑制, 可有效减轻SAP病情的严重程度[14]. hs-CRP是一种急性期超敏炎性反应蛋白, 由于其基础值低, 当机体受到疾病影响, 发生炎症、创伤时会迅速急剧升高. 在SAP病程早期, 单核巨噬细胞系统在胰酶刺激下异常激活, hs-CRP快速升高, 升高程度与SAP的严重程度呈正相关[15]. 本次研究, 通过对IL-6、TNF-α、hs-CRP三种衡量炎症活动度的敏感指标的变化, 说明了观察组和对照组从治疗前的无统计学差异到治疗后, 2组的炎症因子浓度均有所降低, 即对SAP的治疗有一定的促进作用, 但是治疗后, 联合用药观察组的三种因子的含量显著低于对照组, 进一步说明了谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP的炎症治疗效果更有效.

总之, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑对SAP患者氨基酸代谢、BT和炎症反应的影响均有所改善, 且改善效果均显著高于对照组, 因此, 谷氨酰胺联合埃索美拉唑的联合治疗对SAP患者的无创治疗康复具有重要的、积极的临床意义.

4 参考文献

1 卢世云, 潘秀珍. 重症急性胰腺炎发病机制研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2421-2425
2 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
3 Wargo KA, Baty SR, Knowles G. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 1716-1718; author reply 1716-1718 [PMID: 15846858 DOI: 10.1056/NEJMoa042087]
4 吴璟奕, 费健, 毛恩强, 汤耀卿, 张圣道. 急性胰腺炎994例病因与治疗分析. 中华胰腺病杂志 2010; 10: 231-234
5 高晓燕. 空肠内营养与全胃肠外营养对重症急性胰腺炎患者临床疗效及免疫功能的影响. 中国全科医学 2013; 16: 3486-3487
6 李云, 杜艳, 段丽平. 急性重症胰腺炎并发感染的诊断新进展. 医学综述 2010; 16: 2959-2961
7 脱红芳, 足亦见裕. 日本急性胰腺炎发病及诊疗现状. 胰腺病学 2004; 4: 254-256
8 张肇达, 严律南, 刘续宝. 急性胰腺炎. 北京: 人民卫生出版, 2004: 122-183
9 赵刚, 吴泽宇, 万进. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎治疗的影响. 实用医学杂志 2008; 24: 1130-1132
10 Li Q, Wang C, Zhang Q, Tang C, Li N, Li J. The role of sphingosine kinase 1 in patients with severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 2012; 255: 954-962 [PMID: 22470075 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824d2ca4]
11 Ohmoto K, Yamamoto S. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 990-994 [PMID: 16001614]
12 Giakoustidis A, Mudan SS, Giakoustidis D. Dissecting the stress activating signaling pathways in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 653-656 [PMID: 20698244]
13 Lindner K, Borchardt C, Schöpp M, Bürgers A, Stock C, Hussey DJ, Haier J, Hummel R. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 73 [PMID: 25175076 DOI: 10.1186/s13046-014-0073-x]
14 Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013; 280: 5052-5064 [PMID: 23937530 DOI: 10.1111/febs.12478]
15 Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 518-530 [PMID: 16607683 DOI: 10.1002/bjs.5316]

同行评价

本文有一定科学意义和临床实用价值, 学术价值较好.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4304

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4304-4310
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值

王培学, 张 怡, 马晶晶, 张红杰

背景资料
不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)的诊治一直都是临床上的难点. 近年来, 随着(capsule endoscopy, CE)和CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)的开展, OGIB的检出率有了很大的提高. CE与CTE有各自的优缺点, 近年来有学者对这两种方法诊断OGIB进行了研究报道, 但结果并不一致.

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科 江苏省南京市 210029

王培学, 在读硕士, 主要从事小肠疾病的临床相关研究.

作者贡献分布: 此课题由张红杰与马晶晶设计; 研究过程、数据收集及分析由王培学与张怡完成; 文章由王培学撰写; 张红杰与马晶晶提供临床资料; 张红杰审阅并指导文稿修改.

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210019, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科. hjzhang06@163.com

收稿日期: 2016-08-24
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding

Pei-Xue Wang, Yi Zhang, Jing-Jing Ma, Hong-Jie Zhang

Pei-Xue Wang, Yi Zhang, Jing-Jing Ma, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu People's Hospital), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu People's Hospital), 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2016-08-24
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To assess the diagnostic value of capsule endoscopy (CE) and computed tomography (CT) enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding (OGIB).

METHODS

We retrospectively analyzed the clinical data for 70 patients with OGIB who underwent capsule endoscopy and CT enteroclysis between January 2011 and June 2016 at Jiangsu People's Hospital. The detection rates, disease diagnosis rates and diagnostic coincidence between the two modalities were analyzed.

RESULTS

The overall detection rate of OGIB by capsule endoscopy was much higher than that by CT enteroclysis [90.00% (63/70) *vs* 22.86% (16/70), $P = 0.000$]. Further study showed that the etiological diagnosis rate of OGIB by capsule endoscopy was higher than that by CT enteroclysis (61.43% *vs* 10.00%, $P = 0.000$). The diagnosis coincidence between these two was only 27.14%. The overall detection rate and etiological diagnosis rate of OGIB by combination capsule endoscopy with CT enteroclysis were slightly superior to capsule endoscopy, but there was no significance ($P > 0.05$). The overall detection rate by capsule endoscopy in patients with overt bleeding was higher than that in patients with occult bleeding (94.83% *vs* 66.67%, $P = 0.015$). The diagnosis of vascular lesions, erosion/ulcer

同行评议者
杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院; 范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

and diverticulum by capsule endoscopy was superior to that of CT enteroclysis. It was worth mentioning that the diagnosis of intestinal tumor by CT enteroclysis was higher than that by capsule endoscopy (4 cases found by CT enteroclysis were confirmed by surgery. Only 2 of them were also found by capsule endoscopy).

CONCLUSION

Both capsule endoscopy and CT enteroclysis are safe and effective in diagnosing OGIB. The diagnostic rate of OGIB by capsule endoscopy is significantly higher than that by CT enteroclysis. Although the value of capsule endoscopy combined with CT enteroclysis is not superior to capsule endoscopy alone, it may be complimentary in some cases when there is no finding checked by capsule endoscopy in OGIB patients, especially in the diagnosis of small intestinal tumors.

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

Key Words: Capsule endoscopy; CT enteroclysis; Obscure gastrointestinal bleeding; Diagnosis

Wang PX, Zhang Y, Ma JJ, Zhang HJ. Diagnostic value of capsule endoscopy and CT enteroclysis in obscure gastrointestinal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4304-4310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4304

摘要

目的

探讨胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)及CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)在不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)中的诊断价值.

方法

回顾性分析2011-01/2016-06在南京医科大学第一附属医院诊断为OGIB且先后接受CE和CTE两项检查的70例患者, 比较CE和CTE在OGIB患者病变检出率、病因诊断率及两者诊断符合率.

结果

(1)CE病变检出率、病因诊断率显著高于CTE(90.00% *vs* 22.86%, $P = 0.000$; 61.43% *vs* 10.00%, $P = 0.000$), 两者病变检出符合率仅为27.14%; (2)CE联合CTE病变检出率及病因诊断率均略高于CE, 但无显著差异($P>0.05$); (3)在显性出血中CE病变检出率高于隐性出血(94.83% *vs* 66.67%, $P = 0.015$); (4)CE对血管性病变、糜烂/溃疡、憩室的诊断高于CTE($P<0.05$), 然而, CTE对肠道肿瘤的检出高于CE(4例CTE提示肿瘤后经手术证实者, 通过CE仅发现其中2例).

结论

CE和CTE均是安全、有效的用于OGIB检查方法, CE在OGIB中的诊断率明显优于CTE, 两者联合应用价值并不明显优于CE, 但对于OGIB患者CE检查无阳性发现者, 行CTE检查可成为有益补充, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

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

关键词: 胶囊内镜; CT小肠造影; 不明原因消化道出血; 诊断

研发前沿

CE与CTE诊断OGIB有各自的优缺点, 如何选择上述两种检查方式及联合检查有何作用, 目前相关的对比研究仍较欠缺.

核心提要: 胶囊内镜与CT小肠造影诊断不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)有各自的优缺点, 二者联合应用在一定程度上可提高OGIB的诊断率及明确OGIB病因, 尤其对于小肠占位性病变.

王培学, 张怡, 马晶晶, 张红杰. 胶囊内镜与CT小肠造影在不明原因消化道出血中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4304-4310 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4304.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4304

0 引言

不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)指常规消化内镜检查(包括检查食管至十二指肠降段的上消化道内镜与肛门直肠至回盲瓣的结肠镜)不能明确病因的持续或反复发作的出血, 临床可分为显性出血(有黑便、血便或呕血)和隐性出血(反复发作的缺铁性贫血和粪隐血试验阳性)[1], 占消化道出血的3%-5%, 其中40%-70%的OGIB位于小肠. 传统的检查技术如推进式小肠镜、肠系膜动脉血管造影、核素扫描和小肠钡剂造影检查等, 存在进镜深度不够、发现病变率低、定位不准确等缺点[2], 使OGIB一直是临床诊断的难点.

近年随着检查技术的发展, 胶囊内镜(capsule endoscopy, CE)的临床应用, 实现了全小肠的检查. 文献[3]报道OGIB最主要的出血

相关报道 国内外关于CE与CTE对OGIB诊断率相关研究结果并不一致. Zhang等认为, CE对OGIB具有较高的检出率和诊断率, 且明显优于CTE; Khalife等却认为两者在其诊断率上无显著差别.

原因为血管性病变, 高达80%左右, 另外肠道肿瘤也为较常见出血原因, 约占5%-10%. 目前CE已成为OGIB 的一线检查手段. 然而, 以往文献表明CE对OGIB的诊断率差异较大, 在38%-83%之间[4-8], 另外CE有胶囊滞留等风险, 且在CE检查阴性的OGIB患者中有近25%患者会再次出血[9]. CT小肠造影(computed tomography enteroclysis, CTE)是一种新兴的消化系统影像学检查技术, 可显示小肠肠腔、肠壁、系膜、血管、后腹膜以及腹腔内实质脏器, 是一项有前景的小肠评价方法, 对于OGIB患者, CTE检查阳性结果能提示消化道出血的来源, 有助于明确诊断[10]. 目前, 国内外已有学者对CE与CTE在OGIB中的诊断价值进行了探讨, 但结论尚不统一[4,11-13].

本文收集了诊断为OGIB且先后接受过CE和CTE两项检查的70例患者病史资料, 分析与总结CE和CTE对OGIB患者病变检出率、病因诊断率、两者诊断符合率及联合应用对病变检出率的影响, 旨在探讨两者在OGIB临床诊断中的应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 2011-01/2016-06在南京医科大学第一附属医院诊断为OGIB且先后接受CE和CTE两项检查的70例患者, 在行CE和CTE检查前均接受过胃镜和结肠镜检查未能明确诊断, 并排除有如下情况: 已知或怀疑胃肠道梗阻、 狭窄以及瘘管; 有心脏起搏器或其他电子仪器植入; 吞咽障碍; 妊娠期妇女[4]; 碘过敏; 严重的心肾功能不全; 甲状腺功能亢进等. 通过查阅电子病历、内镜及影像学检查记录, 回顾性分析70例患者的病例资料, 包括性别、年龄、OGIB出血类型(显性或隐性)及最终诊断等. 比较CE与CTE单独应用及联合应用对OGIB的病变检出率、病因诊断率影响以及CE与CTE两者诊断符合率. 病变检出率为检出病变的病例数与检查总例数的百分比. 病因诊断率为检出可解释出血原因的病变例数与检查总例数的百分比. 诊断符合率为两者检查结果相同病例数与检查总例数的百分比. 最终诊断依据患者临床表现、实验室检查、影像学、内镜及病理组织学结果(内镜下活检或手术切除标本)及临床随访确定[6].

1.2 方法

1.2.1 CE: 采用重庆金山公司OMOM CE或韩国Intro Medic公司生产的Micro Cam CE. CE系统由CE、图像记录仪及影响工作站组成. 鉴于CE检查可能发生胶囊滞留风险, 所有患者在进行检查前均已排除禁忌证且签署检查同意书, 于检查前1 d行流质饮食, 晚餐后开始禁食12 h并使用导泻剂行肠道清洁准备, 术前半小时服用适量祛泡剂, 以减少泡沫对视野的影响. 患者服用胶囊2 h后可饮清水, 4 h后进少许清淡食物[14]. 完成CE检查后, CE图片由我科高年资医生阅片并出具检查报告.

1.2.2 CTE: 采用西门子Somatom Definition AS 64排螺旋CT扫描机(德国西门子公司), 扫描范围从膈顶至耻骨联合. 静脉注射非离子型造影剂碘普罗胺150 mL, 注射速度为4 mL/s. 患者于CTE检查前1 d低渣饮食, 晚餐后开始禁食, 并予2000 mL复方聚乙二醇电解质溶液进行肠道准备. 检查前30-45 min, 嘱患者分次口服1500 mL 2.5%等渗甘露醇溶液, 使远端小肠充盈扩张. 排除相关禁忌后, 检查前10 min肌肉注射山良菪碱20 mg, 再次口服500 mL 2.5%等渗甘露醇溶液, 使近端小肠充盈扩张并减少小肠蠕动. 对每位患者进行平扫、动脉期和静脉期扫描, 横断位扫描5 mm, 重建层厚3 mm, 行冠状位及斜矢状位重建, 显示肠腔、肠壁、肠外系膜区血管、淋巴结、腹腔肿块等.

统计学处理 采用IBM SPSS20.0统计软件进行数据处理, 连续性资料以mean±SD或范围表示, 分类变量资料以百分比表示, 分类变量资料之间的比较采用χ^2检验或Fisher's精确概率法. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入研究的患者临床基本特征 在70例OGIB患者中, 男性38例, 女性32例, 男女之比为1.19∶1; 年龄15-79岁, 平均年龄50.3±16.9岁; 其中伴随乏力13例、腹痛11例、腹泻2例、腹胀2例、消瘦1例、低蛋白血症1例. 入院时血红蛋白波动在37-147 g/L, 平均89.19 g /L±23. 15 g/L, 其中伴贫血者51例; 7例(10.00%)患者住院期间平均输悬浮红细胞3.57单位±0.97单位. 70例OGIB患者中显性出血者58例(82.86%)包括间歇性黑便36例(51.43%), 暗红色血便22例(31.43%), 而隐性出血12例(17.14%). 18例合并高血压, 其中仅合并高血压病12例, 同时合并高血压和冠心病2例, 合并高血压和糖尿病3例, 合并高血压、冠心病及糖

表 1 纳入研究的患者基本临床特征 (n = 70)

参数	数值
年龄(岁)	50.3 ± 16.9(15–79)
性别(男/女, n)	38/32(1.19 : 1)
出血形式n(%)	
显性出血	58(82.86)
隐性出血	12(17.14)
血红蛋白指标(g/L)	89.19 ± 23.15(37–147)
输血史n(%)	7(10.00)
伴随症状(n)	
乏力	13
腹痛	11
腹泻	2
腹胀	2
消瘦	1
低蛋白血症	1
合并症n(%)	
高血压	18(25.71)
冠心病	3(4.29)
糖尿病	5(7.14)
非甾体抗炎药物服用情况	
阿司匹林n(%)	3(4.29)

尿病1例, 单纯合并糖尿病1例; 3例有使用抗血小板聚集药物史(表1).

2.2 CE与CTE对OGIB患者病变检出情况的比较 在70例OGIB患者中, CE共检出病变63例(63/70), 其中血管性病变25例(血管显露或扩张11例、血管畸形12例、静脉瘤2例), 炎症性病变24例(非特异性炎症9例、糜烂8例、浅溃疡7例), 憩室4例, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)3例, 间质瘤、小肠出血及寄生虫病各2例, 息肉1例. CTE共检出病变16例(16/70), 其中炎症性病变9例, CTE表现包括肠壁增厚(>3 mm)、黏膜强化、肠腔狭窄、肠系膜血管“梳状征”、肠系膜周围淋巴结肿大. 此外, 4例患者CTE示小肠肿瘤(后手术证实3例间质瘤, 1例腺癌); 2例示CD; 1例提示小肠活动性出血灶(表2). CE病变检出率显著高于CTE(90.00% *vs* 22.86%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变65例, 其总体病变检出率稍高于CE(92.86% *vs* 90.00%), 但差异无统计学意义(P = 0.500)(表2). 19例(19/70)患者CE与CTE检查结果相同, 诊断符合率为27.14%, 其中两者检查均阴性5例, 炎症性病变9例, 间质瘤及CD各2例, 小肠出血1例. 51例患者CE与CTE检查结果不同(51/70, 72.86%), 其中49例CTE检查阴性的OGIB患者, 通过CE发现血管性病变25例、炎症性病变15例、4例憩室、2例寄生虫病、1例小肠出血、1例息肉及1例CD, 而2例CE检查阴性者, 通过CTE检查发现了小肠肿瘤(表2, 3).

2.3 CE与CTE对OGIB患者病因诊断情况的比较 Sauri等[15]将可解释出血原因的阳性病灶(如血管畸形、静脉瘤、糜烂、溃疡、肿瘤、息肉、憩室、CD、寄生虫病等)定义为病因诊断. 在70例OGIB患者中, 通过CE检查, 建立病因诊断43例, 通过CTE检查, 建立病因诊断7例. 通过CE检查未能建立病因诊断的27例患者中, 有2例CTE病因诊断阳性. 其中1例患者CTE检查示脐下水平近前腹壁处回肠局部见外生的实性结节影, 边缘光整, 直径约1.0 cm, 后行剖腹探查术, 术后病理为胃肠道间质瘤; 1例患者CTE检查示左上腹空肠肠壁局限性增厚, 增强后明显强化, 后行剖腹探查术, 术后病理为低分化腺癌(表4, 5).

CE在OGIB患者中的病因诊断率明显高于CTE(61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000). CE联合CTE病因诊断45例, 其总体病因诊断率稍高于CE(64.29% *vs* 61.43%), 但无显著性差异(P = 0.500). 另外, CE对血管性病变、糜烂/溃疡、憩室的诊断率显著高于CTE(100.0% *vs* 0%, P = 0.0009; 100.0% *vs* 0%, P = 0.02; 100% *vs* 0%, P = 0.04), 对CD、息肉、小肠出血、寄生虫病诊断同样高于CTE(100.0% *vs* 66.7%, P = 0.43; 100.0% *vs* 0%, P = 0.34; 100.0% *vs* 50.0%, P = 0.40; 100.0% *vs* 0%, P = 0.14), 但差异无统计学意义. 然而, CTE对肠道肿瘤的诊断率高于CE(100.0% *vs* 50.0%, P = 0.21)(表5).

2.4 CE与CTE在显性/隐性OGIB中病变检出率及病因诊断率的比较 根据OGIB出血情况分为显性出血(58例)和隐性出血(12例)两个亚组, 在显性出血组, CE共检出病变55例(55/58), CTE共检出病变14例(14/58), CE病变检出率明显高于CTE(94.83% *vs* 24.14%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变57例(57/58), 其病变检出率略高于CE(98.28% *vs* 94.83%), 但差异无统计学意义(P = 0.500). 在隐性出血组, CE共检出病变8例(8/12), CTE共检出病变2例(2/12), CE病变检出率同样明显高于CTE(66.67% *vs* 16.67%, P = 0.000); CE联合CTE共检出病变8例(8/12), 其病变检出率与CE相同(66.67% *vs* 66.67%, P = 1.000). 另外CE及CTE在显性出

创新盘点

本研究将OGIB根据显性/隐性出血加以分类, 分别比较CE与CTE的病变检出率及病因诊断率, 探讨各自的优势及联合应用对OGIB的诊断意义.

应用要点
CE与CTE在OGIB的诊断中各自有其优势, CE仍是OGIB的一线选择, 但CE对肿瘤性病变有一定的漏诊率, CTE可做有益的补充, 在临床上应根据病患的具体情况选择合适的检查方式.

表 2 CE与CTE对OGIB患者病变检出结果 (n = 70)

病变类型	病变例数(n)		出血类型			
			显性出血(58例)		阴性出血(12例)	
	CE	CTE	CE	CTE	CE	CTE
血管性病变	25		23		2	
炎症性病变	24	9	20	8	4	1
肿瘤	2	4	2	4		
息肉	1		1			
憩室	4		4			
小肠出血	2	1	2	1		
克罗恩病	3	2	2	1	1	1
寄生虫	2		1		1	
病变检出数	63	16	55	14	8	2
病变检出率(%)	(90.00)[a]	(22.86)	(94.83)[b]	(24.14)	(66.67)[a]	(16.67)
CE联合CTE病变检出率n(%)	65(92.85)		57(98.28)		8(66.67)	

[a]P<0.05 *vs* CTE, [b]P<0.05 *vs* CTE. CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

表 3 CE与CTE对OGIB患者病变检出情况比较

	CTE检查		合计	P值
	阳性	阴性		
CE检查				
阳性	14	49	63	
阴性	2	5	7	
合计	16	54	70	0.000

CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

血组病变检出率均高于隐性出血组(94.83% *vs* 66.67%, P = 0.015; 24.14% *vs* 16.67%, P = 0.854)(表2). 在显性出血组, 通过CE及CTE检查, 分别建立病因诊断36例(36/58)和6例(6/58), CE病因诊断率显著高于CTE(62.07% *vs* 10.34%, P = 0.000); CE联合CTE建立病因诊断38例(38/58), 其病因诊断率略高于CE(65.52% *vs* 62.07%, P = 0.500). 在隐性出血组, 通过CE及CTE检查, 分别建立病因诊断7例(7/12)和1例(1/12), CE病因诊断率明显高于CTE(58.33% *vs* 8.33%, P = 0.031); CE联合CTE建立病因诊断的7例, 其病因诊断率与CE相同(58.33% *vs* 58.33%, P = 1.000). 另外CE及CTE在显性出血组病因诊断率均略高于隐性出血组(62.07% *vs* 58.33%, P = 0.809; 10.34% *vs* 8.33%, P = 0.833), 但无显著性差异(表2).

2.5 并发症及耐受性 CE最常见的并发症为胶囊滞留, 本研究中共有1例患者因小肠不规则溃疡形成, 周围黏膜充血水肿发生胶囊滞留(1/70), 此患者后转入外科行肠粘连松解术+部分回肠切除吻合术取出胶囊, 胶囊滞留率为1.43%, 余患者均顺利完成了CE和CTE检查, 未发生相关并发症.

3 讨论

本研究发现OGIB病因主要为血管性病变和炎症性病变, CE对OGIB的总病变检出率为90.00%, 与许多其他中心的研究结果相似[15,16]. 消化系肿瘤是OGIB的另一较常见出血原因. 本研究中CE联合CTE共发现4例(4/70), 其中CE与CTE同时诊断出2例, CTE阳性而CE阴性2例, 后经手术证实这2例患者的肿瘤均起源于黏膜下层且为腔外生长, 导致CE阴性的原因可能与肿瘤起源于黏膜下层、向腔外生长导致CE无发现[11].

Saurin等[15]将OGIB患者CE下表现分为高

表 4　CE与CTE对OGIB患者病因诊断分析 (n = 70)

诊断	n	阳性例数(%)		P值
		CE	CTE	
血管性病变	14	14(100)	0	0.0009
糜烂/溃疡	15	15(100)	0	0.02
肿瘤[1]	4	2(50)	4(100)	0.21
憩室	4	4(100)	0	0.04
克罗恩病	3	3(100)	2(66.7)	0.43
息肉	1	1(100)	0	0.34
小肠出血	2	2(100)	1(50)	0.40
寄生虫	2	2(100)	0	0.14
总计	45	43(61.43)	7(10.00)	0.000

[1]均经手术及病理组织学结果证实. CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

表 5　CE与CTE对OGIB患者病因诊断比较

	CTE		合计	P值
	阳性	阴性		
CE	5	38	43	
阳性				
阴性	2	25	27	
合计	7	63	70	0.000

CE: 胶囊内镜; CTE: CT小肠造影; OGIB: 不明原因消化道出血.

名词解释

不明原因消化道出血(OGIB): 指常规消化内镜检查(包括检查食管至十二指肠降段的上消化道内镜与肛门直肠至回盲瓣的结肠镜)不能明确病因的持续或反复发作的出血, 临床可分为显性出血(有黑便、血便或呕血)和隐性出血(反复发作的缺铁性贫血和粪隐血试验阳性).

度出血风险可能(如静脉瘤、血管畸形、溃疡、糜烂、息肉、肿瘤等)、低度出血风险可能(如水肿、红斑等)及阴性结果三个等级, 并将有高度出血风险病变的患者所占总人数的比例定义为病因诊断率. 此分类标准被大多数学者所认可, 按照这一标准, 本研究中OGIB的病因诊断率为59.72%, 与以往文献报道[4-8]的在38%-83%之间的诊断率相符合. 国内外关于CE与CTE对OGIB诊断率相关研究结果并不一致. 多数文献报道[11-13]CE诊断率高于CTE. Khalife等[4]却认为两者在其诊断率上无显著差别. 本文中CE病因诊断率均显著高于CTE(61.43% *vs* 10.00%, P = 0.000), 且CE联合CTE病因诊断率略高于CE(64.29% *vs* 61.43%, P = 0.500), 但差异无统计学意义, 这与Zhang等[11]的结论一致. 进一步分析Khalife等[4]的结果发现, 在其纳入的32例OGIB患者中CE及CTE病因诊断共19例(19/32, 59.38%), 其中9例(9/19, 47.37%)为小肠肿瘤, 而血管性病变及炎症性病变仅6例(6/19, 31.58%). 本文中CE及CTE在OGIB病因诊断中血管性病变及炎症性病变29例(29/45, 64.44%), 而肿瘤为4例(4/45, 8.89%), 这可能是造成我们与Khalife等[4]结果不一致的原因. 但对于CE检查阴性的OGIB者行CTE检查有助于小肠肿瘤的发现, CTE可作为OGIB患者CE检查阴性时寻找出血原因检查的有益补充, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

另外, CE及CTE在显性出血组病变检出率均高于隐性出组, 提示患者出血量及检查时机对病变检出有影响, 尽早完成CE或CTE有助病变的发现.

总之, CE和CTE均是安全、有效地用于OGIB的检查方法, CE在OGIB中的诊断率明显优于CTE, 两者联合应用价值并不明显优于CE, 但对于OGIB患者CE检查无阳性发现者, 行CTE检查有助于明确OGIB的病因, 尤其对于小肠肿瘤的发现.

4　参考文献

1　Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash

同行评价

本文研究设计相对严谨, 结论可靠, 值得推广.

BD, Decker GA, Fanelli RD, Friis C, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Jain R, Jue T, Khan K, Maple JT, Strohmeyer L, Sharaf R, Dominitz JA. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 471-479 [PMID: 20801285 DOI: 10.1016/j.gie.2010.04.032]

2 Pongprasobchai S, Chitsaeng S, Tanwandee T, Manatsathit S, Kachintorn U. Yield, etiologies and outcomes of capsule endoscopy in Thai patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 122-127 [PMID: 23515435 DOI: 10.4253/wjge.v5.i3.122]

3 Van Gossum A. Obscure digestive bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 155-174 [PMID: 11355906]

4 Khalife S, Soyer P, Alatawi A, Vahedi K, Hamzi L, Dray X, Placé V, Marteau P, Boudiaf M. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of 64-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy. *Eur Radiol* 2011; 21: 79-86 [PMID: 20652705 DOI: 10.1007/s00330-010-1896-2]

5 Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Digestion* 2004; 70: 201-206 [PMID: 15627766]

6 Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, Sharma VK. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 671-676 [PMID: 18356113 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.005]

7 柏建英, 王沂芹, 郭红, 张鹏彬, 王雷, 樊超强, 叶秋, 赵晓宴. 354例不明原因消化道出血患者的诊断及病因分析. 重庆医学 2009; 15: 1921-1925

8 Shishido T, Oka S, Tanaka S, Aoyama T, Watari I, Imagawa H, Yoshida S, Chayama K. Diagnostic yield of capsule endoscopy vs. double-balloon endoscopy for patients who have undergone total enteroscopy with obscure gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 955-959 [PMID: 22580642 DOI: 10.5754/hge12242]

9 Cúrdia Gonçalves T, Dias de Castro F, Moreira MJ, Rosa B, Cotter J. Small bowel capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: normalcy is not reassuring. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 927-932 [PMID: 24922357 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000135]

10 中华消化杂志编辑委员会. 不明原因消化道出血诊治推荐流程(2012年3月上海)《修改稿》. 胃肠病学 2012; 17: 426-429

11 Zhang BL, Jiang LL, Chen CX, Zhong BS, Li YM. Diagnosis of obscure gastrointestinal hemorrhage with capsule endoscopy in combination with multiple-detector computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 75-79 [PMID: 19817955 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06016]

12 许菲, 刘曌宇, 廖光全, 胡继芬, 吴小力. CE与小肠结肠双期增强CT对不明原因消化道出血诊断价值的评价. 中国实用医药 2015; 10: 10-12

13 丁元军. 胶囊内镜联合多排螺旋CT诊断不明原因消化道出血的临床研究. 临床消化病杂志 2013; 25: 296-298

14 中华医学会消化内镜学分会. 中国胶囊内镜临床应用指南. 胃肠病学 2014; 19: 606-617

15 Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-584 [PMID: 12822092]

16 Goenka MK, Majumder S, Kumar S, Sethy PK, Goenka U. Single center experience of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 774-778 [PMID: 21390148 DOI: 10.3748/wjg.v17.i6.774]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4311

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4311-4314
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响

彭 军, 彭永剑

彭军, 温岭市第四人民医院儿科 浙江省温岭市 317511

彭永剑, 温岭市第四人民医院消化内科 浙江省温岭市 317511

彭军, 住院医师, 主要从事儿内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由彭军完成; 研究过程由彭军与彭永剑完成; 试剂提供与数据分析由彭军与彭永剑完成; 本论文写作由彭军完成.

通讯作者: 彭军, 住院医师, 317511, 浙江省温岭市松门镇葆春西路158号, 温岭市第四人民医院儿科. 103868393@qq.com
电话: 0576-6640802

收稿日期: 2016-08-24
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-08

Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells

Jun Peng, Yong-Jian Peng

Jun Peng, Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Yong-Jian Peng, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun Peng, Resident Physician, Department of Pediatrics, the Fourth People's Hospital of Wenling, 158 Baochun West Road, Songmen Town, Wenling 317511, Zhejiang Province, China. 103868393@qq.com

Received: 2016-08-24
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-08

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of different treatments in infants with bacterial pneumonia and diarrhea and their impact on immune cells.

METHODS

From January 2015 to July 2016, 60 infants with bacterial pneumonia and diarrhea treated at our hospital were divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The control group was treated with lactobacillus tablets, and the observation group was treated with lactobacillus tablets combined with Smecta. Flow cytometry was used to determine immune indexes. Clinical efficacy and immunity were compared between the two groups.

RESULTS

After 7 d of treatment, the effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% *vs* 70.00%, $P < 0.05$). Times to recovery of normal stool frequency, normal stool characters, normal laboratory values, and disappearance of clinical symptoms were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of IgM, IgG and IgA were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For infants with bacterial pneumonia complicated by diarrhea, lactobacillus tablets combined with Smecta can improve the immune levels and have good efficacy.

背景资料
肺炎、腹泻均为儿科常见的两大疾病, 肺炎合并病毒性腹泻并不常见. 由于腹泻的产生导致患儿营养丢失较多, 造成机体抵抗力下降, 加剧疾病发生, 不利于肺炎的治疗. 因此, 如何更好地选择适合肺炎合并病毒性腹泻患儿的治疗方案在临床中具有重要的意义.

同行评议者
江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

研发前沿
肺炎合并病毒性腹泻的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肺炎合并病毒性腹泻患儿的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

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

Key Words: Bacterial pneumonia; Diarrhea; Treatment; Immune cells; Flow cytometry

Peng J, Peng YJ. Treatment of infants with bacterial pneumonia and diarrhea: Clinical efficacy and impact on immune cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4311-4314 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4311

摘要

目的

观察婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响, 为临床提供依据.

方法

选取2015-01/2016-07诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用乳酸菌片治疗, 观察组联合思密达治疗, 采用流式细胞仪检测免疫指标, 比较2组临床疗效及对细胞免疫的影响.

结果

观察组治疗7 d疗效率显著高于对照组(93.33% *vs* 70.00%, P<0.05); 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05); 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05).

结论

婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能提高患儿T淋巴细胞亚群水平, 值得推广应用.

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

关键词: 婴幼儿细菌性肺炎; 腹泻; 治疗方法; 免疫细胞; 流式细胞仪

相关报道
肺炎合并病毒性腹泻的临床诊断与治疗已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用乳酸菌片联合思密达的方法进行治疗, 更好的提高临床疗效.

核心提要: 临床中对于肺炎合并病毒性腹泻患儿在乳酸菌片联合思密达可以提高其临床治疗有效率. 同时, 在乳酸菌片联合思密达的不良反应方面具有显著的优越性, 临床应用价值高.

彭军, 彭永剑. 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对免疫细胞的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4311-4314 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4311.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4311

0 引言

肺炎是临床上常见的疾病, 该疾病在儿科门诊中发病率较高, 且多数患儿是由于细菌、病原菌等引起, 患儿发病后临床上表现为发热、咳嗽、气促等[1]. 同时, 由于患儿年龄较小, 发病后如果未得到及时有效的治疗, 将会引起患儿食欲不振、呕吐、腹泻等, 进一步加重病情, 影响患儿健康[2]. 常规方法主要以抗生素治疗为主, 该方法虽然能改善患儿症状, 但容易造成患儿肠道抵抗力进一步降低, 且药物对机体T淋巴细胞亚群的影响较大, 难以达到预期的治疗效果. 近年来, 乳酸菌片联合思密达在部分婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿中得到应用, 且效果理想, 但是其临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响缺乏报道[3,4]. 为了探讨婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻治疗方法及对T淋巴细胞亚群的影响. 选取2015-01/2016-07医院诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2016-07医院诊治的婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿60例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为1.0-3.6岁, 平均年龄2.0岁±1.1岁, 病程1-7 d, 平均病程3.4 d±0.9 d. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为1.0岁-3.9岁, 平均年龄2.1岁±1.3岁, 病程1-8 d, 平均病程3.5 d±1.0 d. 入选患者均符合婴幼儿肺炎、腹泻临床诊断标准, 患儿入院后伴有不同程度的腹泻、咳嗽、呈稀水便或稀糊便[5]. 本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义. 药物: 乳酸菌片(北京天施康医药科技发展有限公司; 生产批号: 20100319); 思密达(法国博福益普生制药有限公司, 国药准字: J20090130).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组均给予广谱抗生素对症治疗, 营养支持、纠正酸碱电解质平衡等常规方法治疗. 对照组采用乳酸菌片治疗方法: 每次口服1-2片乳酸菌片, 3次/d, 连续服用7 d(1个疗程)[5,6]. 观察组联合思密达治疗方法: 根据患儿

表 1　2组治疗7 d疗效率比较 (n = 30, n(%))

分组	显效	好转	无效	疗效率
观察组	18(60.00)	10(33.33)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	12(40.00)	9(30.00)	9(30.00)	21(70.00)
χ^2值				5.936
P值				<0.05

表 2　两组症状、体征恢复时间比较 (n = 30, mean ± SD, d)

分组	大便次数恢复正常时间	大便性状恢复正常时间	实验室指标恢复正常时间	临床症状消失时间
观察组	2.4 ± 0.8	3.2 ± 1.2	2.9 ± 1.1	2.4 ± 0.5
对照组	3.8 ± 1.4	4.6 ± 2.0	4.2 ± 1.2	3.5 ± 0.8
t值	20.31	17.48	18.24	21.63
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3　两组细胞免疫指标比较 (n = 30, g/L)

分组	IgM	IgG	IgA
观察组	2.07 ± 0.52	36.70 ± 5.24	1.47 ± 0.44
对照组	1.45 ± 0.6	14.02 ± 4.2	1.35 ± 0.5
t值	15.11	16.65	23.84
P值	<0.01	<0.05	<0.05

年龄给予相应的思密达. 对于1岁或1岁以上者每次服用6-9 g(每袋3 g), 1岁以内每次服用3-6 g, 3次/d, 连续使用7 d[7,8].

1.2.2 观察指标及评定标准: (1)临床疗效. 显效: 症状、体征消失, 腹泻次数明显下降; 好转: 症状、体征得到改善, 腹泻次数<2次/d; 无效: 症状、体征变化不明显或需要调整治疗方案[9]; (2)症状、体征恢复时间. 观察2组治疗7 d大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间; (3)细胞免疫水平. 观察2组治疗后1 wk细胞免疫功能水平, 包括IgM、IgG及IgA. 相关操作步骤必须严格遵循试剂盒及仪器操作说明进行[10].

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗7 d疗效率比较 观察组治疗7 d疗效率显著高于对照组(93.33% *vs* 70.00%, P<0.05)(表1).

2.2 两组症状、体征恢复时间比较 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 2组治疗后1 wk细胞免疫功能水平比较 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

肺炎、腹泻均为儿科常见的两大疾病, 肺炎合并病毒性腹泻并不常见, 但是2种疾病合并后会进一步加剧患儿病情, 严重者将威胁其生命. 由于腹泻的产生导致患儿营养丢失较多, 造成机体抵抗力下降, 加剧疾病发生, 不利于肺炎的治疗[11]. 同时, 腹泻的产生将会产生不同程度的脱水、酸中毒, 电解质紊乱等, 为临床治疗增加困难[12]. 近年来, 乳酸菌片联合思密达在婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组治疗7 d疗效率为93.33%, 显著高于对照组的

创新盘点
本研究对肺炎合并病毒性腹泻患儿的临床治疗方法及效果进行分析, 并且认为乳酸菌片联合思密达治疗的方法在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点
本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肺炎合并病毒性腹泻患儿的临床用药有显著的指导作用, 且临床中应用乳酸菌片联合思密达的用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

细菌性肺炎: 细菌性肺炎是最常见的肺炎, 也是最常见的感染性疾病之一, 他主要包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等肺炎, 对儿童及老年人的健康威胁极大.

70.00%(P<0.05). 思密达是临床上常用的治疗腹泻药物, 药物能对多种病原体产生良好的吸收作用, 药物能被牢牢地固定在肠腔表面[13]. 同时, 患儿用药后药物会随着肠道的蠕动排出体外, 减少了对肠黏膜等损伤和刺激. 此外, 思密达能帮助患儿早期恢复肠道内的菌群, 不断提高机体免疫功能. 乳酸菌片也是常用的治疗药物, 药物能调节机体肠道菌群构成, 提高患儿胃肠道功能, 并且在机体内形成一种保护屏障, 有效的改善患儿症状, 促进患儿早期恢复[14]. 本研究中, 观察组大便次数正常、大便性状正常、实验室指标正常及临床症状消失时间, 显著短于对照组(P<0.05). 临床上, 肺炎继发腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能发挥不同治疗方案优势, 达到优势互补, 不断提高患儿免疫, 提高临床治疗效果[15]. 文献报道显示: 乳酸菌片联合思密达治疗肺炎继发腹泻效果理想, 能提高临床疗效, 改善机体免疫, 促进其早期恢复. 本研究中, 观察组治疗后细胞免疫功能水平IgM、IgG及IgA, 显著高于对照组(P<0.05).

总之, 婴幼儿细菌性肺炎合并腹泻患儿在乳酸菌片基础上联合思密达治疗效果理想, 能提高患儿T淋巴细胞亚群水平, 值得推广应用.

4 参考文献

1 Bagchi AK, Sharma A, Dhingra S, Lehenbauer Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Singal PK. Interleukin-10 activates Toll-like receptor 4 and requires MyD88 for cardiomyocyte survival. *Cytokine* 2013; 61: 304-314 [PMID: 23141143 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.013]

2 赖志珍, 许秀娟, 胡马洪, 陈扬波, 季春莲, 孟建标, 张庚. 持续声门下吸引预防重型颅脑外伤患者呼吸机相关性肺炎的临床研究. 中华医院感染学杂志 2014; 24: 436-437

3 王佩, 杨宝义, 汪蓉, 曹蕾. 持续声门下吸引预防ICU病人呼吸机相关性肺炎发生的临床观察. 护理研究 2013; 27: 2754-2755

4 陶兆武, 赵苏, 杨钢, 王亮朝, 朱珊. 两种声门下滞留物清除方式对呼吸机相关肺炎发生率的影响. 中华结核和呼吸杂志 2014; 37: 283-286

5 王佩, 杨宝义, 汪蓉, 曹蕾. 持续声门下吸引预防ICU病人呼吸机相关性肺炎发生的临床观察. 中国护理研究 2013; 27: 2754-2756

6 Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 140-150 [PMID: 23411419 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebbd0]

7 李青, 赵明峰, 李玉明, 邓琦, 耿莉, 孟娟霞, 柴笑, 崔蕊, 穆娟. 中性粒细胞CD64阳性指数在血液病患者感染诊断中的应用价值. 中华医学杂志 2014; 94: 2386-2388

8 唐义虎, 吴延虎, 刘翔, 朱锦富, 梁永年, 蔡燚. 体外循环术中炎症介质表达与呼吸机相关性肺炎的临床研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2013; 13: 356-359

9 昌盛, 费玉娥, 王莲娥, 林勇, 濮正平. 两种不同营养支持方式对老年重症肺炎患者预后的影响. 浙江实用医学 2014; 14: 107-108

10 刘阳英. 观察使用氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的临床效果. 中国实用医药 2014; 36: 154-155

11 邓丹. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的临床疗效分析. 大家健康(学术版) 2014; 3: 165-166

12 黄葆莹, 何丽仪, 刘明伟, 罗昌寿. 氨溴索联合人免疫球蛋白静脉滴注治疗小儿重症肺炎的疗效观察. 新医学 2014; 10: 198-200

13 彭亿平. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的效果评价. 中国实用护理杂志 2012; 28: 50-51

14 刘桃. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎78例效果观察. 吉林医学 2013; 34: 4704-4705

15 刘柳叶. 氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的效果评价. 吉林医学 2014; 35: 5387-5388

同行评价

本文语言流畅, 内容适用, 有一定的借鉴价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4315

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4315-4318
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习

王 琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段 键, 林 杰, 夏志超, 曾 仲

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032

赵迅冉, 昆明医科大学第一附属医院影像科 云南省昆明市 650032

王琦, 在读硕士, 主要从事肝胆外科疾病的治疗及肝移植的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81360079; 云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2014NS155.

作者贡献分布: 王琦、黄汉飞及李智涛对此文作出主要贡献; 本课题由曾仲设计; 段键、林杰及夏志超收集并整理数据; 黄汉飞、李智涛及王琦统计分析数据; 赵迅冉负责影像学分析; 本论文写作由黄汉飞与王琦完成.

通讯作者: 曾仲, 教授, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心.
zzong@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-08-15
修回日期: 2016-09-02
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review

Qi Wang, Han-Fei Huang, Zhi-Tao Li, Xun-Ran Zhao, Jian Duan, Jie Lin, Zhi-Chao Xia, Zhong Zeng

Qi Wang, Han-Fei Huang, Zhi-Tao Li, Jian Duan, Jie Lin, Zhi-Chao Xia, Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Xun-Ran Zhao, Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360079; and Science and Technology Foundation of Yunnan Provincial Health Department, No. 2014NS155.

Correspondence to: Zhong Zeng, Professor, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zzong@medmail.com.cn

Received: 2016-08-15
Revised: 2016-09-02
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

Liver perivascular epithelioid cell tumor is a rare liver mesenchymal tumor with an insidious onset. This entity is often misdiagnosed due to the lack of typical clinical symptoms and signs and the low diagnosis rate achieved by imaging examinations. Here we report a case of liver perivascular epithelioid cell tumor. We also performed a literature review to summarize and analyze the clinical characteristics and treatment of this disease.

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

Key Words: Liver; Perivascular epithelioid cell tumors; Immunohistochemistry; HMB-45; Melan-A

Wang Q, Huang HF, Li ZT, Zhao XR, Duan J, Lin J, Xia ZC, Zeng Z. Diagnosis and treatment of hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4315-4318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4315.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4315

摘要

肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)是一种罕见

背景资料
肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)作为近年来新发现的一种罕见肿瘤, 引起学者们的广泛关注, 世界范围内目前公开报道的病例不足200例.

同行评议者
蔡建辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 河北省人民医院胃肠外科; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学•中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

研发前沿
肝脏PEComa是一种罕见的肝脏间叶肿瘤, 可分为良性和恶性, 但良性者不排外有潜在恶变的可能性, 起病隐匿, 缺乏典型临床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 病理学检查是目前唯一确诊方法, 治疗以手术切除为主.

的肝脏间叶肿瘤, 起病隐匿, 缺乏典型临床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 结合近期昆明医科大学第一附属医院器官移植中心收治的1例肝脏PEComa患者的病例特点, 并结合既往文献报道, 总结并分析该病的临床特点及诊治方法.

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

关键词: 肝脏; 血管周上皮样细胞肿瘤; 免疫组织化学; HMB-45; Melan-A

核心提要: 本文通过回顾分析1例临床诊断为原发性肝癌, 术后经病理学检查确诊为肝脏血管周上皮样细胞肿瘤患者病例资料, 结合既往文献报道, 总结并分析该病的临床特点及诊治方法.

王琦, 黄汉飞, 李智涛, 赵迅冉, 段键, 林杰, 夏志超, 曾仲. 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤1例诊治体会并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4315-4318 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4315.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4315

0 引言

肝脏血管周上皮样细胞肿瘤(perivascular epithelioid cell tumor, PEComa)作为近年来新发现的一种罕见肿瘤, 引起学者们的广泛关注, 世界卫生组织将其定义为在组织学和免疫组织化学上具有血管周上皮样细胞特征的间叶肿瘤, 该肿瘤细胞特征性地双重表达肌源性(anti-smooth muscle antibody, SMA)及黑色素生成(HMB-45、Melan-A)标记[1]. 世界范围内目前公开报道的病例不足200例[2], 文献中大多指出以现有的临床检查技术在术前难以做出正确诊断, 几乎完全依赖术后病理学检查. 本文旨在提高普外科医生对该病的认识及诊治水平, 希望对临床医生有所帮助, 我们回顾性分析我中心2016-04临床诊断为原发性肝癌, 术后经病理学检查确诊为肝脏PEComa患者病例资料1例, 现报告如下.

相关报道
夏秋媛等报道肝脏PEComa的确诊依赖于病理检查及免疫组织化学, 肿瘤细胞形态多样, 瘤细胞胞质透明或嗜酸性颗粒状; 同时表达黑色素标志物(HMB-45)与平滑肌肌动蛋白是此类肿瘤瘤细胞的特点.

1 病例资料

患者, 女, 39岁, 因体检发现肝占位1年于2016-04-04入住昆明医科大学第一附属医院, 查体未见明显异常, 血常规、肝功能及肿瘤标志物AFP、CEA、CA199、CA125等指标均在正常范围. 入院前曾在外院行上腹部增强核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示: 肝S5段见类圆形稍长T2、T1信号, 扩散加权成像呈高信号, 增强扫描动脉期明显强化, 门脉期及延时期强化减退, 大小约1.4 cm×1.3 cm, 考虑肝Ca可能. 入院后行上腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示: 肝S5段见类圆形稍低密度影, 直径约1.5 cm, 边界清晰, 增强动脉期呈明显强化, 延迟期强化消退, 肝Ca可能性较大. 经评估于2016-04-11行腹腔镜肝S5段肿瘤切除术, 术中于胆囊床右侧见一大小约1.5 cm红色实性肿物, 质软、界清. 距离肿物1 cm电刀烧灼切除线, 以超声刀、电凝钩离断肝组织, 完整切除肿物. 切开肿物见切面红褐色, 质软. 术后石蜡病理学检查确诊为肝脏PEComa, 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)、KI-67(+)、CD34血管(+)、AFP(-)、SYN(-)、CD56(-)、S-100(-)、EMA(-)、CK7(-)、CK19(-). 患者术后恢复良好, 无并发症, 术后第5天出院, 目前随访1 mo未见局部复发及远处转移.

2 讨论

肝脏PEComa是一种起源于血管的罕见的低度恶性肿瘤, 其恶性程度介于血管瘤与血管肉瘤之间, 常见于中年女性, 发病年龄为30-50岁, 与其他肝脏恶性肿瘤相比, 其远处转移率较低(约30%), 主要见于局部淋巴结、肺、腹膜、骨骼、脾和横膈[3-6]. 目前其病因不明, 发病机制尚不十分清楚, 可能与性激素、慢性乙型肝炎病毒感染、酗酒和氯乙烯接触史等因素相关[7]. 患者既往有剖宫产史, 邹晓明等[8]报道中有既往手术史者占75%, 有剖宫产史者占50%, 该病发病原因是否与既往剖宫产史相关, 查阅文献资料未见相关报道, 还需大宗数据进一步研究. 肝脏PEComa起病隐匿且缺乏特异性临床表现, 多数患者因体检发现肝脏占位性病变而入院诊治, 随着肿瘤不断生长可能会产生一系列压迫症状和体征, 如腹胀、腹部包块、肿瘤破裂出血等[9,10]. 影像学检查对肝脏PEComa的诊断有一定意义, 但鉴别诊断比较困难, 有研究[2]表明, CT联合MRI对本病的正确诊断率不太高, 仅有20%, 因此常常误诊为肝脏其他良性或恶性肿瘤. 本病例中CT平扫病灶呈低密度, 界限清晰, 增强扫描动脉期病灶强化明显

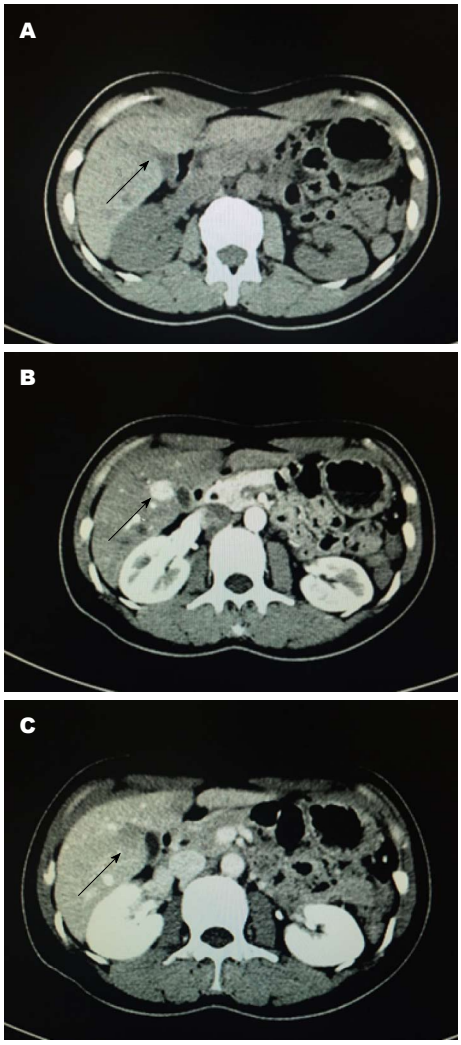


图 1　2016-04-05 CT图像. A: CT平扫显示病灶呈低密度, 圆形、边界清楚, 大小约1.5 cm(箭头所示); B: 动脉期: 病灶强化显著(箭头所示); C: 延迟期: 病灶强化减退(箭头所示).

(图1), MRI平扫长T1、T2信号, 增强动脉期及门脉期不同程度强化且动脉期较门脉期显著, 与相关文献报道[11,12]相符. 肝细胞癌常伴肝炎病毒感染、肝硬化, AFP常升高, 多呈膨胀性生长方式; 转移性肝癌CT平扫多表现为混合不均的等密度或低密度占位, 增强后早期病灶多呈不同程度强化, 延迟期常无强化, 典型表现为牛眼征. 肝脏PEComa的确诊依赖于病理检查及免疫组织化学, 肿瘤细胞形态多样, 主要由上皮样细胞和/或树突状细胞组成, 内部含有黏液玻璃样基质或纤维间质, 瘤细胞胞质丰富, 呈透明或嗜酸性颗粒状, 并可见特征性胞质内血管分化; 同时表达黑色素标志物(HMB-45)与平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)是此类肿瘤瘤细胞的特点.



图 2　2016-04-11手术图像. 术中可见, 病灶位于胆囊床右下方, 色红, 边界清, 病灶孤立, 无周围血管、脏器侵犯(箭头所示).

肝脏PEComa大多数恶性程度较低, 预后较好, 且对放化疗不敏感, 手术是首选的治疗方法[13], 手术方式可根据病灶的位置选择不同的术式, 如规则性肝段、肝叶或半肝切除等, 本病例中肿瘤位于肝S5段, 病灶孤立, 无周围血管、脏器侵犯, 因此我们采用腹腔镜下肿瘤切除术, 手术时间115 min, 术中出血50 mL. 术中可见肿块位于胆囊床右下方, 色红, 边界清, 术中探查肿块质软, 无明显周围侵犯, 完整切除后肉眼观肿物切面红褐色, 质软(图2). 病理检查回报: 肿块为血管周上皮样肿瘤, 体积为1.2 cm×1.2 cm×1.2 cm, HE染色可见肿瘤细胞呈巢状排列, 周围分布血管样结构, 胞浆半透明, 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)(图3), 术后患者恢复良好, 无手术并发症. 有研究[14]指出, 部分患者未采取任何治疗方法而采用定期复查随访的方式, 仍能获得较好的预后, 也有少数报道肝脏PEComa患者出现复发、远处转移导致局部组织破坏、患者死亡. 由于目前世界范围内公开报道的病例较少, 随访时间较短, 因此其是否有恶性生物学行为尚不能完全肯定. Folpe等[15]提出, PEComa良、恶性分类标准: (1)良性肿瘤: 直径<5 cm, 非浸润性生长, 无高的核分级和细胞高密度, 核分裂≤1个/50HPF, 无坏死及血管侵犯; (2)恶性潜能未定: 仅有核的多形性/多核巨细胞或仅肿瘤直径>5 cm; (3)恶性肿瘤: 具有1个或更多下列相关指标: 肿瘤直径>5 cm, 浸润性生长, 高的核分级和细胞高密度, 核分裂≥1个/50HPF, 坏死, 血管侵犯.

总之, 肝脏PEComa是一种罕见的肝脏间叶肿瘤, 可分为良性和恶性, 但良性者不排外有潜在恶变的可能性, 起病隐匿, 缺乏典型临

应用要点

肝脏PEComa是一种起源于血管的罕见的低度恶性肿瘤, 其恶性程度介于血管瘤与血管肉瘤之间, 常见于中年女性, 术后需长期随访, 以便临床医师能够对复发和转移灶及时做出处理.

同行评价

本文总体上具有一定的研究价值, 思路也较清晰. 此为个例报道, 从术前诊断、手术治疗、到术后病理及免疫组织化学诊断, 资料齐全, 该报道对临床及病例收集总结具有一定参考价值.

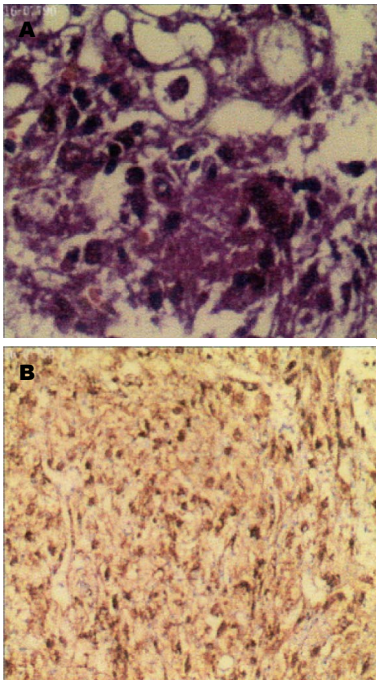


图 3　2016-04-27肿瘤HE染色及免疫组织化学结果. A: HE×40, 肿瘤细胞呈巢状排列, 周围分布血管样结构, 胞浆半透明; B: 免疫组织化学: HMB-45(+)、Melan-A(+)、SMA(+)、PAS(+)、KI-67(+).

床症状、体征, 影像学检查诊断率较低, 病理学检查是目前唯一确诊方法, 治疗以手术切除为主, 术后需长期随访, 以便临床医师能够对复发和转移灶及时做出处理.

3　参考文献

1 夏秋媛, 饶秋, 沈勤, 刘标, 李莉, 石群立, 时姗姗, 余波, 章如松. 血管周上皮样细胞肿瘤免疫表型分析. 中华病理学杂志 2013; 42: 381-385

2 Yang X, Li A, Wu M. Hepatic angiomyolipoma: clinical, imaging and pathological features in 178 cases. *Med Oncol* 2013; 30: 416 [PMID: 23292871 DOI: 10.1007/s12032-012-0416-4]

3 Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, Schirmacher P, Weitz J, Friess H, Buchler MW, Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107: 2108-2121 [PMID: 17019735 DOI: 10.1002/cncr.22225]

4 Lv P, Lin J. MRI findings of a hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Quant Imaging Med Surg* 2012; 2: 237-238 [PMID: 23256087 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2012.07.01]

5 Jurczyk M, Zhu B, Laskin W, Lin X. Pitfalls in the diagnosis of hepatic epithelioid hemangioendothelioma by FNA and needle core biopsy. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 516-520 [PMID: 23288560 DOI: 10.1002/dc.22943]

6 周易, 林江, 曾蒙苏, 石园. 五例肝脏上皮样血管内皮瘤的影像表现与病理对照分析. 中华放射学杂志 2008; 42: 432-434

7 Ji ZF, Shen XZ, Zhang DY, Liu HY, Zhou Y, Guo MY, Dong L. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a report of six patients. *J Dig Dis* 2010; 11: 254-258 [PMID: 20649740 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00447.x]

8 邹晓明, 张生彬. 肝脏血管周上皮样细胞肿瘤的临床特点及诊治. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 855-857

9 Zhao LJ, Yang YJ, Wu H, Huang SM, Liu K. Perivascular epithelioid cell tumor of the liver: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1665-1668 [PMID: 23832736]

10 Selvaggi F, Risio D, Claudi R, Cianci R, Angelucci D, Pulcini D, D'Aulerio A, Legnini M, Cotellese R, Innocenti P. Malignant PEComa: a case report with emphasis on clinical and morphological criteria. *BMC Surg* 2011; 11: 3 [PMID: 21272348 DOI: 10.1186/1471-2482-11-3]

11 Khaja F, Carilli A, Baidas S, Sriharan A, Norford S. PEComa: A Perivascular Epithelioid Cell Tumor in the Liver-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med* 2013; 2013: 904126 [PMID: 24489554 DOI: 10.1155/2013/904126]

12 Tan Y, Xiao EH. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): dynamic CT, MRI, ultrasonography, and pathologic features--analysis of 7 cases and review of the literature. *Abdom Imaging* 2012; 37: 781-787 [PMID: 22278345 DOI: 10.1007/s00261-012-9850-1]

13 Amin S, Chung H, Jha R. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: MR imaging findings. *Abdom Imaging* 2011; 36: 407-414 [PMID: 21079951 DOI: 10.1007/s00261-010-9662-0]

14 Thin LW, Wong DD, De Boer BW, Ferguson JM, Adams L, Macquillan G, Delriviere L, Mitchell A, Jeffrey GP. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: challenges in diagnosis and management. *Intern Med J* 2010; 40: 710-715 [PMID: 19712200 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2009.02043.x]

15 Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-1575 [PMID: 16327428 DOI: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37]

编辑: 马亚娟　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i31.4319

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): 4319-4322
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习

武 军, 田字彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇

武军, 田字彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

武军, 副教授, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗.

作者贡献分布: 武军负责论文的总体设计及书写; 田字彬负责写作指导与审阅; 武军、赵清喜、孔心涓、刘思良及李晓宇参与该患者住院期间的临床治疗、观察与讨论.

通讯作者: 武军, 副教授, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. wujun_qy@sina.com
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2016-08-16
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-08

Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Xin-Juan Kong, Si-Liang Liu, Xiao-Yu Li

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Qing-Xi Zhao, Xin-Juan Kong, Si-Liang Liu, Xiao-Yu Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Wu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. wujun_qy@sina.com

Received: 2016-08-16
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-08

Abstract

Pancreatic carcinoma (PC) is rarely present with acute pancreatitis as the first manifestation. Here we report such a case in a 47-year-old male patient. We also reviewed the relevant literature to summarize the clinical characteristics and diagnostic methods for this rare condition. Clinicians should raise their awareness of the occurrence of acute pancreatitis as the first manifestation of PC.

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

Key Words: Pancreatitis; Pancreatic carcinoma; Diagnosis; Therapy

Wu J, Tian ZB, Zhao QX, Kong XJ, Liu SL, Li XY. Pancreatic carcinoma with acute pancreatitis as the first manifestation: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(31): 4319-4322 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4319

摘要

以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)在临床上比较少见. 我们报道了1例以AP为首发表现的PC患者的临床诊治经过, 并结合相关文献复习, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 临床医生应警惕以AP为首发表现的PC的发生, 及时进行诊治.

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

关键词: 胰腺炎; 胰腺癌; 诊断; 治疗

核心提要: 此文报道了1例少见的以急性胰腺炎

背景资料
胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是一种恶性度很高的消化系肿瘤, 其发病率在全球范围内逐年上升. PC患者预后极差, 5年生存率不到5%. 原因是早期检出率低, PC早期症状隐匿, 缺乏特异性表现, 当出现典型症状时多已属中、晚期. 因此对PC早期诊断极其重要. 以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的PC在临床上比较少见. 本文通过1例以AP为首发表现的PC患者的诊治经过并复习文献, 总结此类少见患者的临床特点, 与临床医师分享经验.

同行评议者
高道键, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 夏时海, 教授, 主任医师, 行政主任, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

研发前沿
如何在MAP患者中发现以AP为首发表现的PC患者, 建议对于反复发作的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 动态监测CA19-9变化, 常规行上腹部增强CT检查, 以尽早发现以AP为首发表现的PC患者.

为首发表现的胰腺癌患者的临床诊治经过, 并结合相关文献, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 提醒临床医生尽早发现并及时进行治疗.

武军, 田宇彬, 赵清喜, 孔心涓, 刘思良, 李晓宇. 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(31): 4319-4322 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i31/4319.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i31.4319

0 引言

多数胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)患者起病隐匿, 早期症状不典型, 可表现为上腹部不适, 隐痛, 消化不良或腹泻, 常易与其他消化系统疾病相混淆[1]. 以急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)为首发表现的PC在临床上比较少见[2,3]. 现将青岛大学附属医院1例以AP为首发症状的PC报道如下.

1 病例报告

患者, 男, 47岁, 因上腹痛5 d于2011-04-01入院. 5 d前进食大量生鱼片后出现上腹痛, 持续性, 阵发性加重, 伴本部放射痛, 无发热、畏寒、寒战, 无恶心、呕吐, 无腹泻, 发病后体质量下降约5公斤. 既往有银屑病史10余年. 入院查体: T 37 ℃ P 80次/分 R 20次/分 BP 124/80 mmHg. 巩膜无黄染, 睑结膜无苍白, 心肺未见异常, 腹平软, 中上腹压痛, 无反跳痛, 肝、脾未触及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音无异常, 双下肢无水肿. 辅助检查: 外院血淀粉酶1300U/L(2011-03-27), 腹部B超示轻度脂肪肝, 胰腺显示欠清晰(2011-03-27), 上腹CT示肝顶低密度灶(2011-03-30). 入院诊断: (1)轻度AP(mild AP, MAP); (2)银屑病. 入院后辅助检查: 血常规: WBC 7.74×10^9/L, N 72.5%, HGB 145 g/L, PLT 288×10^9/L; 血凝常规无异常; 尿酮体2+; 血淀粉酶456 U/L(32-110 U/L); 血CA19-9 61.73 U/mL(0-39 U/mL); 生化全套未见明显异常(2011-04-02). 2011-04-06上腹部CT: 胰腺实质密度均匀, 胰周间隙密度轻度增高、模糊, 左侧肾筋膜轻度增厚, 提示胰腺炎可能性大. 入院后给以禁饮食、抑酸、抗炎、补液及静脉营养支持治疗, 患者腹痛有所减轻, 仍有反复; 2011-04-08诉上腹痛加重, 卧位时著, 坐位减轻, 血淀粉酶487 U/L, 加用奥曲肽皮下注射, 加强静脉营养, 腹痛逐渐减轻, 但仍有腹部不适, 血淀粉酶较前下降, 最低至177 U/L(2011-04-22), 2011-04-14复查上腹部CT: 胰腺实质密度均匀, 胰周间隙密度轻度增高、模糊. 考虑AP可能性大. 住院期间胃镜示慢性浅表萎缩性胃炎. 肠镜示大肠多发息肉, 病理示增生性息肉. 2011-04-25复查血CA19-9 144.60 U/mL, 较前明显升高, 血淀粉酶188U/L(2011-04-25). 建议患者行上腹部增强CT检查, 2011-04-28上腹部增强CT(图1): 胰头部略增大饱满、胰头钩突部可见斑片状异常强化灶、边界不清、三期呈略低密度, 胰头边缘毛糙、后方可见多个轻度肿大淋巴结影, 胰腺体尾部未见明显异常改变. 结论: 胰头异常强化灶并周围改变, 不除外胰头肿瘤合并胰腺炎(图1). 外院PET-CT(2011-05-04): (1)胰头肿大, 代谢活性增高, 延迟显像代谢活性进一步升高, 符合胰头癌表现; (2)胰体、胰尾略肿胀, 延迟显像代谢活性减低, 阻塞性炎症可能; (3)胰管可疑扩张, 胆总管轻度扩张, 胆囊轻度增大. 外院手术病理示(胰腺)中分化腺癌. 最终诊断: PC并AP.

2 讨论

本患者在高蛋白饮食后, 以上腹痛伴背痛急性起病, 血淀粉酶明显升高, 超过正常值3倍以上, 按照2013年中国AP诊治指南[4], MAP诊断明确, 但经常规治疗后, 患者临床症状反复, 血淀粉酶下降速度较慢, 且血CA19-9进行性升高, 上腹部增强CT及PET-CT提示PC并AP, 最终经手术证实.

PC是一种发病隐匿且恶性度很高的消化系统肿瘤, 预后极差, 研究[1]表明, 大约60%的PC患者在确定诊断时已发生远处转移, 25%患者为局部晚期, 不能行根治性切除术, 中位生存期仅为6-9 mo, 能够手术切除的仅15%, 中位生存期15 mo, 5年生存率5%左右. 近年来, PC发病率在国内呈快速上升的趋势[1], 因此对PC早期诊断极其重要.

以AP为首发表现的PC在临床上并不多见, Modolell等[2]报道约3%的PC患者首发表现为AP, 国内孙昌勤等[3]报道约6%的PC患者首发表现为AP; 以AP为首发表现的PC患者的另一临床特征是AP的反复发作, 甚至在胰腺炎治疗期间仍有多次发作, 且多为MAP. Mujika等[5]

相关报道
Mujica等报道以AP为首发表现的PC患者的临床特征是AP的反复发作, 甚至在胰腺炎治疗期间仍有多次发作, 89%的患者为MAP, 患者发病年龄较大, 平均年龄为58岁, 60%的患者为男性. Mujica等并提出PC导致AP的机制可能为: 肿瘤导致胰管的机械性阻塞; 肿瘤引起血管阻塞所致胰腺缺血; 肿瘤组织直接激活胰酶.

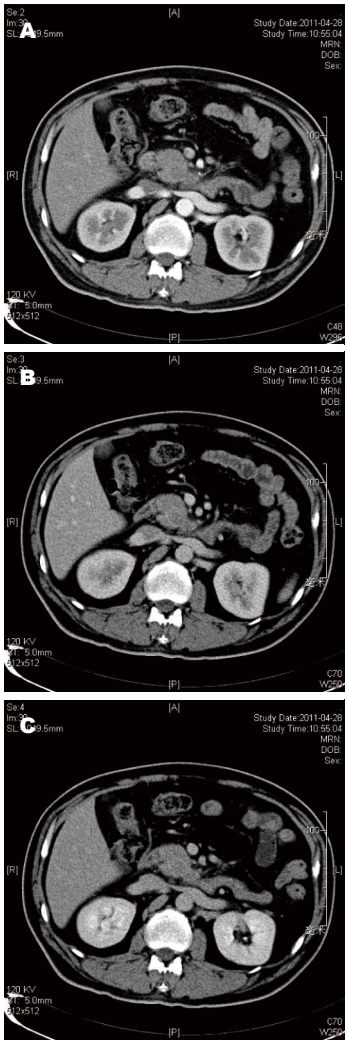


图 1　上腹部增强CT. A: 动脉期; B: 门脉期; C: 延迟期.

报道, 45例继发于PC的AP患者, 在明确PC诊断前AP平均发作2次以上, 最多达15次, 89%的患者为MAP, 且发病年龄较大, 平均年龄为58岁, 60%的患者为男性. Mujika等[5]提出PC可以导致胰腺实质的急性感染, 其机制为: 肿瘤导致胰管的机械性阻塞; 肿瘤引起血管阻塞所致胰腺缺血; 肿瘤组织直接激活胰酶. AP的病因持续存在, 保守治疗不能或仅暂时使胰腺炎症消退, 而使胰腺炎持续或反复发作. 胰腺其他恶性肿瘤亦可以AP为首发表现, 我们曾报道过1例以重度AP为首发表现的胰腺原发T细胞淋巴瘤[6].

CA19-9是目前诊断PC最常用的肿瘤标志物, 并且在评估PC切除性、预测预后及监测疾病进展方面起重要作用, 也可用于作为对化疗的反应及术后再发风险的评估[7]. CA19-9是一种糖蛋白, 属于唾液酸化Lewis血型抗原, 约有5%-10%的人不表达Lewis类抗原, 因此部分PC患者CA19-9的血清浓度不升高[7]. 傅德良等[8]报道CA19-9诊断PC的敏感性为82.8%, 联合CA50、CA125检查时敏感性增至90.2%. 有研究显示, 以AP为首发表现的PC患者的CA19-9水平可以升高也可以正常[9], 对于CA19-9水平升高的AP患者, 虽然要考虑到患PC的可能性, 但对于CA19-9水平正常者也需要结合其他的辅助检查手段来排除PC, 动态监测CAl9-9变化对协助诊断AP为首发表现的PC有着重要的作用[10]. 本病例发病时CA19-9轻度升高, 22天后复查较前明显升高, 提示存在PC可能, 通过上腹部增强CT及PET-CT检查进一步确诊.

影像学检查在PC的诊断中起重要作用. CT薄层动态增强扫描是诊断PC的最常用方法, 典型PC的增强CT扫描动脉期表现为均匀或不均匀的低密度病灶, 边缘呈规则或不规则的环状强化. 研究发现, 增强CT对PC的诊断敏感度为75%, 特异度为72.7%, PET-CT对PC的诊断敏感度为85%, 特异度为81.8%, 均高于增强CT, PET-CT结合增强CT检查PC的灵敏度为100%, 特异度为90.9%. 在PC的分期方面, 增强CT诊断Ⅰ期和Ⅱ期PC的灵敏度高于PET-CT, 但对于Ⅲ期和Ⅳ期PC患者, PET-CT则可发现更多的淋巴结转移和远处转移. 因此, 将PET-CT与增强CT结合是诊断和分期PC的好方法[11]. 内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)对于胆管结石、PC和胰腺囊肿诊断的敏感性和特异性均较高, 在难以确定病因及反复发生的胰腺炎中, 高度怀疑恶性肿瘤时, 应早期行EUS-FNA获取胰腺病理以明确诊断[12].

PC在早期发展过程中即可引起胰管阻塞和胰管内压升高, 此时在诱发因素如酒精、高脂肪及高蛋白饮食作用下, 可能较正常胰腺更易引起AP, 所以AP有可能就成为PC患者的少有的早期临床表现, 此时患者临床表现往往不提示PC的诊断, 行平扫CT检查时, 可能因为急性期炎症渗出造成胰腺实质密度减低, 掩盖了自身表现为低密度的胰腺肿瘤的存在[13], 由于此时多为MAP, 增强CT不是常规检查, 可能会遗漏PC的存在.

因此, 我们必须重视以AP为首发表现的PC患者的临床表现的特点, 对于无胆系结石病史, 有或没有饮食方面诱因的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 常规治疗效果欠佳或症状

创新盘点

作者不仅报道了1例少见的以AP为首发表现的PC患者的临床诊治经过, 并且结合国内外相关文献, 总结此类少见患者的临床特点及诊断方法, 提醒临床医生做到早期发现, 及时进行诊治. 由于大多数以AP为首发表现的PC患者为反复发作的MAP, 中老年男性患者多见, 作者建议对于此类患者应动态监测CAl9-9变化, 常规行上腹部增强CT检查, 以尽早发现以AP为首发表现的PC患者.

应用要点

对于无胆系结石病史, 有或没有饮食方面诱因的MAP患者, 特别是中老年男性患者, 常规治疗效果欠佳或症状反复发作, 应注意监测CA19-9的动态变化, 及时行上腹部增强CT检查, 必要时行PET-CT及EUS-FNA检查, 及早发现以AP为首发表现的PC患者, 做到早期诊断, 早期治疗, 从而达到改善PC预后的目的.

同行评价
本文报道了1例以AP为首发表现的PC的病程及诊断过程, 对广大医生临床的诊断有一定指导意义.

反复发作, 应注意监测CA19-9的动态变化, 及时行上腹部增强CT检查, 必要时行PET-CT及EUS-FNA检查, 做到早期诊断, 早期治疗, 才能达到改善PC预后的目的.

4 参考文献

1 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版). 临床肝胆病杂志 2014; 30: 970-980
2 Modolell I, Guarner L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 82-84 [PMID: 10436792 DOI: 10.1093/annonc/10.suppl_4.S82]
3 孙昌勤, 范耀刚, 陈建勋, 王何斌. 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺癌诊治探讨(附11例报告). 中华肝胆外科杂志 2006; 8: 530-531
4 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
5 Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21: 329-332 [PMID: 11075985 DOI: 10.1097/00006676-200011000-00001]
6 武军, 田字彬, 张翠萍, 赵洪芹. 疑难病例析评第175例腹痛一发热一消瘦一腹部包块. 中华医学杂志 2009; 89: 860-862
7 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021]
8 傅德良, 倪泉兴, 虞先浚, 华宇明, 徐近, 陈炜, 张群华, 张延龄. 血清肿瘤标记物联合检测在胰腺癌诊治中的作用. 外科理论与实践 2001; 6: 82-84
9 王健, 谢敏, 包善华. 以急性胰腺炎为首发表现的胰腺癌—附21例分析. 胰腺病学 2006; 6: 352-354
10 吴坚芳, 陆喜荣, 徐宏伟, 戴彦苗, 许邹华, 徐进康. 以急性胰腺炎为首发症状的胰腺癌三例. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 51-53
11 张森, 李彪, 王华枫, 鲍昭芳, 张敏, 徐昊平, 翟歌. 18F-FDG PET-CT与增强CT在胰腺癌诊断和分期中的价值比较. 诊断学理论与实践 2009; 8: 50-54
12 Brand B, Pfaff T, Binmoeller KF, Sriram PV, Fritscher-Ravens A, Knöfel WT, Jäckle S, Soehendra N. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1221-1228 [PMID: 11145297 DOI: 10.1080/003655200750056736]
13 Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, Fujiwara T, Egashira H, Koizumi K, Saito I, Endo Y, Koizumi S, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Kurata M, Honda G. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 628-633 [PMID: 23494612 DOI: 10.1007/s00534-013-0598-y]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月8日; 24(31): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈绍勤 主任医师
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

陈晓鹏 教授
皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院

邓安梅 教授
第二军医大学长海医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

范辉 副教授
南通市第二人民医院消化科

方哲平 主任医师
江省台州医院肝胆外科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

傅剑华 教授
中山大学附属肿瘤医院胸外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院省肿瘤研究所

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

华海清 教授
解放军第八一医院全军肿瘤中心肿瘤内三科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

黄志刚 主任医师
上海同济大学附属东方医院

霍介格 主任中医师
江苏省中西医结合医院

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

蒋晓东 教授
江苏省连云港市第一人民医院

金博 主任医师
解放军第309医院（总参谋部总医院）消化内科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘宝瑞 教授
南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

芦永福 副教授
青海大学附属医院消化科

志谢

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

邱云峰 主任医师
上海市宝山区大场医院普外科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

谭诗云 教授
武汉大学人民医院消化Ⅱ科

汪昱 主任医师
上海市第六人民医院普外科

王春英 副主任护师
山东省肿瘤医院

王刚 副研究
哈尔滨医科大学附属第一医院

王良静 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院

谢会忠 教授
海南省农垦总医院消化科

张方信 主任医生
兰州军区兰州总医院消化科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 11 月 18 日　第 24 卷　第 32 期　(Volume 24 Number 32)



32/2016

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 32>

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年十一月十八日　第二十四卷　第三十二期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

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

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年11月18日 第24卷 第32期 (总第544期)

述评

4323 中医药治疗反流性食管炎研究近况

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴

4330 胃癌耐药的研究现状及趋势

李勇, 檀碧波

4337 十二指肠镜感染风险与清洗消毒

马久红

4343 肿瘤相关性炎症与结肠癌

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰

4354 肠道微生态在大肠癌精准治疗中作用的研究进展

李豪, 张鹏

基础研究

4362 脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响

吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双

临床研究

4370 蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍

文献综述

4375 心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况

陈广文, 谢胜, 廉永红, 陈家坤

4381 胃癌相关基因研究进展

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍

4389 炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用

张怡, 王培学, 张红杰

4396 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变

刘爱茹, 杜奕奇

临床经验

4404 加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格

4409 小肠间质瘤的临床特点及误诊因素

常勇生, 王进

病例报告

4415 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红

4419 中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道

孟丹, 朱莹杰

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4336　《世界华人消化杂志》栏目设置
4353　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4361　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4369　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4374　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4403　《世界华人消化杂志》参考文献要求
4414　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4418　《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 袁红霞, 教授, 医学博士, 博士生导师, 300193, 天津市南开区玉泉路88号, 天津中医药大学管理学院. 担任中华中医药学会脾胃病分会副主任委员, 天津市中医药学会消化疾病专业委员会主任委员, 荣获首批国家中医药管理局“全国优秀中医临床人才”, “天津市中青年名中医”等称号, 从事中医临床工作30余年, 擅长经方治疗脾胃病及疑难杂症. 主持承担30余项国家及省部级科研课题, 尤其对中药分期论治胃癌前病变有独特见解. 荣获5项省部级科技进步奖, 发表学术论文100余篇, 培养博硕士100余名.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-11-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 32 November 18, 2016

EDITORIAL

4323 Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine

Yuan HX, Tian JJ, Yan ZX

4330 Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer

Li Y, Tan BB

4337 Duodenoscopy related infection risk and duodenoscope cleaning and disinfection

Ma JH

4343 Role of cancer-related inflammation in colon cancer

Cui ML, Zhang MX, Zhang C, Wang JJ

4354 Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer

Li H, Zhang P

BASIC RESEARCH

4362 Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency

Lv L, Wang FY, Tang XD, Ma XX, Yin XL, Shi XS

CLINICAL RESEARCH

4370 Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis

Ge HY, Zhao BS, Zhang SH, Wang LP

REVIEW

4375 Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease

Chen GW, Xie S, Lian YH, Chen JK

4381 Gastric cancer related genes

Yu SR, Huang XJ, Zhang YP

4389 Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease

Zhang Y, Wang PX, Zhang HJ

4396 Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China

Liu AR, Du YQ

CLINICAL PRACTICE

4404 Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury

Hua J, Xu Y, Bao J, Liu XM, Gao SJ, Hou YG

4409 Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis

Chang YS, Wang J

CASE REPORT

4415 Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case

Zhang MQ, Liu KL, Wang YD, Su H, Wu J, Liu H

4419 Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient

Meng D, Zhu YJ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 32 November 18, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong-Xia Yuan, Professor, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Yuquan Road, Nankai District, Tianjin 300193, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4323

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4323-4329
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

中医药治疗反流性食管炎研究近况

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴

袁红霞, 天津中医药大学管理学院 天津市 300193

田晶晶, 天津市南开医院消化内科 天津市 300100

闫早兴, 天津中医药大学 天津市 300193

袁红霞, 教授, 博士生导师, 从事中医脾胃病研究.

作者贡献分布: 查找文献由闫早兴完成; 述评由田晶晶完成; 审校由袁红霞完成.

通讯作者: 袁红霞, 教授, 医学博士, 博士生导师, 300193, 天津市南开区玉泉路88号, 天津中医药大学管理学院.
yhx1877@163.com

收稿日期: 2016-04-22
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-11-18

Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine

Hong-Xia Yuan, Jing-Jing Tian, Zao-Xing Yan

Hong-Xia Yuan, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Jing-Jing Tian, Department of Gastroenterology, Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

Zao-Xing Yan, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Correspondence to: Hong-Xia Yuan, Professor, College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 88 Yuquan Road, Nankai District, Tianjin 300193, China. yhx1877@163.com

Received: 2016-04-22
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-11-18

Abstract

In recent years, treatment of reflux esophagitis (RE) by traditional Chinese medicine, mainly based on the etiology and pathogenesis, has achieved satisfactory results. RE is often associated with improper diet, emotion disorders, and weary internal injuries, and its onset is due to weakness of the spleen and stomach and adverse rising of stomach Qi. Special prescription treatment and syndrome differentiation are often used clinically. Experimental studies with regard to gastrointestinal hormone, inflammatory factors and proteins, and lower esophageal sphincter calcium channel have been carried out to clarify the mechanisms of RE. In this paper, we make a brief review of the related studies, and summarize our strategy for the treatment of RE, in order to offer reference for clinicians.

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

Key Words: Reflux esophagitis; Etiology and pathogenesis; TCM treatment

Yuan HX, Tian JJ, Yan ZX. Advances in management of reflux esophagitis by traditional Chinese medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4323-4329
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4323.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4323

摘要

近年来, 中医药治疗反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)多从病因病机、临床治疗及实验研究等方面开展, 取得了可喜的成绩,

背景资料
近年来, 随着人们生活习惯的改变, 饮食结构的调整, 反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)发病率呈逐年上升的趋势. 在欧洲和北美等发病率可高达15.0%-27.8%, 亚洲相对低一些, 日本发病率达14.9%, 中国发病率大概在5%-10%之间. 其病情复杂, 迁延不愈, 甚者可导致食管狭窄及食管腺癌等, 给患者带来巨大的经济负担和精神压力, 严重影响患者的生活质量, 成为目前亟待解决的一种消化系统慢性疾病.

同行评议者
胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 张艳丽, 副主任医师, 中日友好医院消化内科

研发前沿
近年来中医药对RE的发病机制, 临床治疗及相关实验研究等方面均进行研究, 为RE的临床治疗提供了充足的理论指导, 在中医理论指导下. 从多种不同角度开展中医药对RE的作用机制研究, 是探索中医药治疗RE的新思路、新方法、新途径.

认为RE多与饮食不节、情志不畅、劳倦内伤有关, 因脾胃虚弱、胃气上逆而发病; 临床上采用专方治疗及辨证施治; 并且从胃肠道激素、相关炎性因子与蛋白、下食管括约肌钙通道等方面开展RE作用机制的实验研究, 本文对相关研究做了简要的述评, 同时将我们治疗RE的策略进行详细的总结论述, 以供同道参考.

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

关键词: 反流性食管炎; 病因病机; 中医药治疗

核心提要: 作者结合三十余年的临床实践, 充分发挥中医整体观念及辨证论治的优势, 在中医“气机升降”理论指导下, 提出反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的病因病机, 通过大量的临床研究观察旋覆代赭汤治疗RE的疗效, 并从多角度探讨开展旋覆代赭汤治疗RE作用机制的实验研究, 取得了一定的成果.

袁红霞, 田晶晶, 闫早兴. 中医药治疗反流性食管炎研究近况. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4323-4329 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4323.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4323

0 引言

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是一种内镜下黏膜损害的胃食管反流病, 由于胃和/或十二指肠内容物反流入食管, 引起食管黏膜的损伤, 进而导致食管糜烂、溃疡等形成, 属于消化系统常见病、多发病, 临床上以胸骨后不适、烧心反酸、咽部异物感、腹胀等为主要症状. 近年来, 随着人们生活习惯的改变, 饮食结构的调整, RE发病率呈逐年上升的趋势. 在欧洲和北美等发病率可高达15.0%-27.8%[1], 亚洲相对低一些, 日本发病率达14.9%, 中国发病率大概在5%-10%之间[2,3]. 其病情复杂, 迁延不愈, 甚者可导致食管狭窄及食管腺癌等, 给患者带来巨大的经济负担和精神压力, 严重影响患者的生活质量, 成为目前亟待解决的一种消化系统慢性疾病. 现代医学对于RE的治疗以对症以及定期随访为主, 在一定程度上可以改善反流等症状, 但是复发率较高, 尤其是重度RE[4], 近年来, 中医药在治疗RE方面越来越显示出其优势性, 不仅价格低廉, 缓解患者经济压力, 而且可以有效改善症状, 降低复发率, 明显提高患者生存质量. 故本文将近年来中医药治疗RE的作用机制及治疗策略总结述评如下.

1 中医对RE病因病机的认识

祖国医学并无RE病名, 根据症状将其归属于“吞酸”、“噎膈”、“反胃”、“嘈杂”、“痞满”、“梅核气”等范畴. 早在《内经》、《伤寒杂病论》中就有关于RE病名的记载, 如《素问•至真要大论》记载: “诸呕吐酸, 暴注下迫, 皆属于热”; 《灵枢》曰: “饮食不下, 隔塞胃”; 《金匮要略•呕吐哕下利病脉证并治》曰: “胃反, 吐而渴欲饮水.” 但本病作为独立病名最早见于隋•巢元方的《诸病源候论•噫醋候》: “噫醋者, 由上焦有停痰, 脾胃有宿冷, 故不能消谷, 谷不消则胀满而气逆, 所以好噫而吞酸, 气息醋臭.” 这些记载君可以体现古代医家对本病相关症状病名的初步认识. 现代医家大多根据各自的临床经验, 对RE的病因病机进行总结并提出自己的观点.

病因方面: 冯永华[5]认为RE是由于饮食不节, 七情失调导致肝胃郁热而发病; 王国庆[6]认为本病与情志及饮食有关, 情志不畅, 七情失和, 或因饮食不节, 致使肝胃失和, 气机升降失调, 胃气壅塞, 郁而化热而发病; 沈洪等[7]认为RE发病以脾胃虚弱为其本, 痰、气、瘀、热为其标. 谢艳丽[8]认为RE的病因为气、火、痰、瘀, 单一或合而交阻胸膈而发病; 程华军等[9]认为RE发病多与饮食不节、情志不遂及劳欲久病相关, 久之则痰淤损伤胃脾, 气郁食阻. 姜璇等[10]认为情致失调、饮食不节, 或素体禀赋不足、劳倦内伤、久病不愈等, 均可导致脾胃虚弱、胃气因虚上逆而发病. 师宁等[11]认为本病的发生是因外邪侵袭、情志失调、饮食不节、久病体虚等引起. 张平[12]认为RE是因感受外邪、情志不畅、饮食积滞等导致脾胃虚弱、胃失和降而发病. 可见虽然诸多医家对于RE的病因认识各不相同, 但是却有明显的相同之处, 均认为饮食不节、情志不畅、劳倦内伤等于RE发病相关.

病机方面: 诸多医家认为RE为本虚标实之病, 杨毅勇等[13]认为本病病机主要为寒热错杂、胃失和降、浊气上逆. 肖礼军等[14]认为肝胃不和, 郁而化热, 胃气上逆而致RE的发生. 汤建光[15]认为本病属本虚标实, 虚实夹杂, 本虚则脾胃气虚, 标实则痰瘀互结于食管, 胃气上

逆. 潘桂英等[16]根据RE的临床表现总结其病机为肝气不舒, 脾胃气机升降失常, 胃气上逆. 戴高中等[17]提出, RE主要病机为气机升降失调, 胃失和降, 胃气上逆. 夏东俊等[18]认为本病病位在食管、胃, 与肝、脾相关. RE的主要病机为饮食及劳倦等损伤脾胃, 导致脾胃气虚弱, 气机升降失常, 胃气上逆所致. 王之通等[19]认为RE的病因病机主要涉及到瘀血、热毒、肝郁、脾虚、气滞、气逆, 以脾失健运、胃气上逆及肝胃不和常见.

总之, 诸多医家根据临床症状及经验对RE的病机进行了总结及归纳, 但对于脾胃虚弱, 胃气上逆此发病机制是一致的. 我们在中医理论指导下, 依据自己的临床经验提出 “脾胃虚弱”为RE的发病基础, “胃虚气逆”为RE的病机关键[20-22], 饮食不节、情志不畅、劳倦过度、或久病等因素首先伤及中焦脾胃之气, 中焦脾胃气机升降失常, 痰随胃气上逆而发为RE. 脾胃是气机升降的枢纽. 脾主运化, 主升清, 胃主受纳, 主降浊, 二者同居中焦, 属土. 二者相反相成, 对立统一. 脾胃气机升降失常在RE的发病病机中占有重要的地位, 是其病机的关键所在, 故提出“脾胃虚弱”为RE的发病基础, “胃虚气逆”为RE的病机关键, 食管为胃所主, 脾胃共为后天之本, 气血生化之源, 脾气以升为健, 胃气以降为和. 此外, 二者同居中焦, 能够交通上下, 斡旋上下气机之升降, 相济为用, 使全身气机升降协调. 饮食不节、情志不畅、劳倦过度、或久病等因素首先伤及中焦脾胃之气, 脾气因虚不能健升, 胃气因虚而不能降浊, 故中焦脾胃气机升降失常, 痰随胃气上逆而发为RE.

目前认为RE属于胃肠动力障碍性疾病, 下食管括约肌(lower esophageal sphincter, LES)压力下降, 食管抗反流屏障功能降低、食管廓清能力减弱、胃十二指肠功能失常等上消化道动力障碍, 导致胃和/或十二指肠内容物反流进入食管而引起黏膜损伤形成RE. 胃肠道节律运动失调, 是胃失和降的体现, 其主要根源则在于脾失升清. 食管通过蠕动将食物团运进胃, 其态中空, 其气主降, 故属胃所主. 若胃气虚弱, 通降之力下降, 反而上逆, 则出现恶心、呕吐、嗳气、呃逆、反酸等症, 而胃受纳功能失常, 胃气上逆, 则又使脾之运化乏源, 从而影响脾升清的功能, 脾胃虚弱更加明显. 可见, “脾胃虚弱”为RE发病基础、“胃虚气逆”为RE的病机关键与现代医学所对于RE发病机制相吻合.

创新盘点
本文不仅将近年来中医药治疗RE多从病因病机、临床治疗及实验研究等方面的研究进行了述评, 同时将作者采用中医药治疗RE的策略进行详细的总结论述, 以供同道参考.

2 中医药治疗RE的临床研究

2.1 专方治疗 专方治疗即诸位医家根据自己的临床经验结合对RE的认识, 制定治法, 并选用经方、时方或自拟方剂进行治疗.

经方治疗: 王国庆[6]采取半夏泻心汤加味治疗RE, 结果显示中药组在中医症候疗效总有效率及内镜疗效总有效率方面高于西药组, 复发率明显低于西药组. 吴丽辉[23]运用小柴胡汤加减治疗RE, 临床总有效率中药组明显优于西药组, 而半年后复发情况比较, 中药组则低于西药对照组. 廖毅敏[24]运用加味四逆散治疗RE, 结论为加味四逆散联合针灸疗法治疗RE可以有效缩短患者的治愈时间, 提高临床疗效, 明显降低不良反应, 各方面疗效均显著单纯西药治疗组. 高玉杰[25]将确诊为RE的128例患者, 治疗组用半夏厚朴汤加味治疗, 对照组采用西药治疗. 结果显示总有效率为92.6%, 明显优于西药治疗组.

时方治疗: 季艳华[26]临床收集RE患者82例, 治疗组采用柴胡疏肝散, 治疗组胃镜检查的总有效率及临床总有效率均高于西药对照组, 认为柴胡疏肝散治疗RE治疗效果显著, 且安全可靠. 陈思宇等[27]运用启膈散加减治疗RE, 结果发现中药组GERD-HRQL症状评分明显降低, 且总有效率高于西药对照组, 可见启膈散加减治疗RE可明显改善临床症状, 疗效显著. 李虹英[28]采用左金丸联合四君子汤治疗RE患者55例, 结果显示总有效率为84.54%, 明显优于西药治疗组.

自拟方治疗: 医家所用自拟方剂多以疏肝理气、和胃降逆为主, 许渠等[29]采用疏肝清胃汤治疗30例RE患者, 结果认为疾病疗效及内镜疗效总有效率中药组均优于西药组, 疗效明显. 陈静杰[30]用自拟四味汤治疗RE患者50例, 中药组在临床疗效及胃镜疗效均优于西药对照组, 且无不良反应. 乔美洁等[31]采用舒肝平逆方为基本方辨证加减治疗RE患者76例, 结果显示中药组总有效率明显高于西药组, 疗效明显. 付琳[32]采用疏肝和胃降逆汤治疗18例RE患者, 中药组临床治疗总有效率及随访6 mo复发率均优于西药对照组. 刘云翔[33]用疏

应用要点
作者提出的“脾胃虚弱”为RE的发病基础, “胃虚气逆”为RE的病机关键, 临证以旋覆代赭汤为基础方, 对RE进行辨证论治, 临床疗效显著, 可广泛应用于临床.

肝降逆汤治疗RE患者50例, 结果显示临床总有效率中药组优于西药组, 结果表明疏肝降逆汤治疗RE确有良效.

我们在临床上法宗“脾胃虚弱”之发病基础, 谨守“胃虚气逆”之病机关键, 选用伤寒论中名方旋覆代赭汤作为基础方加减, 治疗各种类型的RE, 均取得明显疗效[34-36].

2.2 辨证论治 辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则, 即把四诊所收集的资料、症状和体征, 通过分析概括为某种证, 从而确定相应的治疗方法, 是中医药治疗的特色. 故诸位医家通过辨证论治RE亦取得了明显疗效. 刘婷[37]临床收集RE病例130例运用SPSS20.0统计软件运用因子分析法统计, 得出RE常见的中医证侯类型为: 类肝气郁滞证、类脾胃虚弱证、类肝胃气滞证、类脾虚湿热证. 其中肝胃气滞证(69%)和脾虚湿热证(27.69%)所占比例比较大. 禹承伶[38]将RE分为六型: (1)饮食内停型, 方用左金丸合保和丸加减, 消食和胃, 行气消痞; (2)痰热中阻型, 方用黄连温胆汤加减, 清热化痰, 行气降逆; (3)肝胃不和型, 方用柴胡疏肝散加减, 疏肝理气, 和胃降逆; (4)脾胃阳虚型, 方用香砂六君子汤合理中丸加减, 温中散寒, 行气降逆; (5)胃阴不足型, 方用玉女煎加减以养阴和胃; (6)瘀血内阻型, 方用失笑散加减, 活血化瘀, 行气降逆. 刘子丹等[39]根据徐景藩的临床经验, 总结以下四个证型: (1)肝气郁结型, 病机为肝气不畅, 气机郁结, 治以理气解郁, 和胃降逆, 方用解郁合欢汤化裁; (2)肝胃郁热型: 病机为肝热犯胃, 胃失和降, 治以清泄肝胃, 和胃降逆, 方用左金丸合济生橘皮竹茹汤化裁; (3)痰气交阻型, 病机为痰气互结, 阻于食管, 治以理气解郁, 化痰散结, 方用半夏厚朴汤化裁; (4)气滞血瘀型, 病机为气滞血瘀, 治以行气化瘀, 方用血府逐瘀汤化裁. 陈庭明[40]认为RE可分为4型: (1)肝胃不和型, 治以疏肝理气, 和胃降逆; (2)脾胃湿热型, 治以清热化湿, 和胃降逆; (3)气虚血瘀型, 治以宜通补为要, 并加入通调气机、活血化瘀之品; (4)胃阴不足型, 治以滋阴养胃, 和胃降逆.

我们认为RE症状多变, 病机复杂, 故临床当谨守本病之病机, 法宗“脾胃虚弱”之发病基础及“胃虚气逆”之病机关键, 临证以旋覆代赭汤为基础方, 对RE进行辨证论治, 均取得确切的临床疗效[41], 辨证分型及治法如下: (1)胃虚兼寒热错杂型, 治以益气和胃, 平调寒热, 方用旋覆代赭汤合半夏泻心汤加减; (2)胃虚兼少阳不和型, 治以益气和胃, 和解少阳, 方用旋覆代赭汤合小柴胡汤加减; (3)胃虚兼肝胃郁热型, 治以益气和胃, 疏肝泄热, 方用旋覆代赭汤、丹栀逍遥散与左金丸加减; (4)胃虚兼痰热内扰型, 治以益气和胃, 清热化痰, 方用旋覆代赭汤合十一味温胆汤加减; (5)胃虚兼痰瘀交阻型, 治以益气和胃, 祛痰化瘀, 方用旋覆代赭汤合启膈散加减; (6)胃虚兼胃阴不足型, 治以益气和胃, 养阴生津, 方用旋覆代赭汤合沙参麦冬汤加减.

3 中医药治疗RE的实验研究

近年来有关中医药治疗RE的实验研究也开展得如火如荼, 从胃肠道激素、相关炎性因子及蛋白、LES钙通道等方面入手, 进一步探讨中医药治疗RE的作用机制, 指导临床研究.

胃肠道激素: 赵艳等[42]证实了化浊解毒方能够降低大鼠食管黏膜血管活性肠肽表达, 升高血清胃泌素和胃动素水平及黏膜P物质表达, 修复大鼠食管黏膜, 从而说明本方可能通过双向调控机体内正负相关因子, 达到治疗RE的效果. 王欣[43]通过实验研究证明RE患者存在不同程度的胃肠激素分泌水平, 运用辛开苦降方对RE患者的临床症状、精神及心理状态均有明显的改善, 推断可能的作用机制是通过升高食管黏膜胃肠激的分泌水平来实现的.

炎性因子及蛋白: 叶蔚等[44]认为和胃降逆法能明显改善RE患者组织的病理学积分, 降低RE患者食管黏膜组织环氧合酶-2的表达, 升高黏膜组织E-钙黏蛋白的表达, 从而达到治疗RE的目的. 赵东梅等[45]认为半夏厚朴汤可能通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体及低氧诱导因子的表达, 改善食管黏膜缺氧微环境, 从而缓解RE临床症状, 治疗本病. 刘炳辉等[46]证实六君疏肝汤可以降低RE大鼠模型食管增殖细胞核抗原的高表达, 改善胃食管的反流症状, 减轻食管黏膜的炎性表现, 治疗RE. 赵艳等[47]观察化浊解毒方对浊毒内蕴型RE大鼠超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)的影响. 结果认为化浊解毒方可以改善RE大鼠食管黏膜组织病理变化, 提高SOD活性, 降低MDA含量, 保护食管黏膜, 减少炎性反应, 治疗RE. 叶蔚等[48]认为

和胃降逆法能明显缓解RE患者的临床症状, 改善其组织病理学积分, 同时降低RE患者食管黏膜CyclinD1、CKD4的表达, 治疗RE.

LES钙通道: 张俊杰等[49]通过实验研究旋覆代赭汤对RE家兔食管下括约肌受体操纵性钙通道(receptor-operated calcium channel, ROCC)的调控, 结果表明该方可以通过调控ROCC, 增加胞浆中的钙离子浓度, 提高食管下括约肌环形肌张力, 改善症状治疗RE. 张俊杰等[50]认为RE模型家兔LES下级与钙离子通道功能的障碍相关, 旋覆代赭汤可以通过调控L型钙通道而提高LES环行肌的张力, 在拆方组中以甘升组的作用最明显.

我们从LES压力、食管黏膜屏障功能、胆碱能抗炎通路、线粒体能量代谢等多条途径探讨中医经典方剂旋覆代赭汤治疗RE的作用机制研究, 证实了旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降提高LES压力, 改善食管黏膜的屏障功能、激活胆碱能抗炎通路功能, 增加线粒体能量代谢治疗RE.

4 我们对旋覆代赭汤治疗RE作用机制的认识

旋覆代赭汤是《伤寒论》中治疗胃虚气逆的经典方剂, 脾胃气机升降理论在其组方配伍中有很好的诠释, 旋覆花下气消痰、降逆除噫, 代赭石善镇冲逆; 生姜和中降逆, 温通化饮, 半夏降逆和胃化痰, 姜夏二者升降相因, 同俱升、降之性, 人参、大枣、炙甘草三者相合补益脾气, 使脾气得升则健, 胃气得降则和. 全方标本兼顾, 升降兼施, 共奏“益气健脾, 和胃降逆”之功, 与RE病机相吻合, 故旋覆代赭汤治疗RE的关键在于对脾胃气机的有效调节.

目前认为RE的发病机制主要是由于食管抗反流防御机制下降和反流物对食管黏膜攻击作用增强所致, 因此, 我们基于脾胃气机升降理论从LES压力、食管黏膜屏障功能、胆碱能抗炎通路及线粒体能量代谢角度多系统、多指标、多方位地揭示了旋覆代赭汤治疗RE的作用机制: (1)LES压力: 旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降改善RE模型大鼠食管黏膜损伤及黏膜病理学表现, 提高食管下段黏膜的pH值, 调节大鼠离体食管肌条收缩活动, 增加胃窦黏膜胃动素和血清胃泌素的水平的表达, 降低食管下段一氧化氮(nitric oxide, NO)含量, 从而改善LES功能的恢复, 增加LES压力, 促进胃排空, 防止酸反流, 达到治疗RE的目的[51-55]; (2)食管黏膜屏障功能: 旋覆代赭汤通过调节脾胃气机升降可抑制RE模型大鼠食管黏膜下端PCNA、CyclinD1的表达, 缩小食管黏膜细胞间隙, 明显降低食管黏膜的通透性, 从而提高RE模型大鼠食管黏膜的屏障功能[56-58]; (3)胆碱能抗炎通路: 旋覆代赭汤可通过提高RE模型大鼠食管组织中抗炎因子白介素(interleukin, IL)-10的含量, 降低促炎因子IL-6及肿瘤坏死因子-α的含量, 抑制食管组织细胞中的环氧合酶-2表达, 调节RE模型大鼠延髓神经核团c-fos蛋白含量的表达, 改善食管局部及外周炎症反应、激活胆碱能抗炎通路. 同时通过调节食管组织及血浆中迷走神经所释放的最主要的兴奋性和抑制性神经递质(NO合成酶及胆碱乙酰转移酶)的活力, 影响食管的舒缩功能. 综合中枢神经系统、外周炎症细胞因子和神经递质合成酶活性的连锁效应, 可以推断旋覆代赭汤可能通过调节脾胃气机升降主动影响胆碱能抗炎通路功能, 提高其应急能力和活性, 干预机体神经-免疫抗炎机制, 对RE起到治疗作用[59-66]; (4)线粒体能量代谢: 旋覆代赭汤能够通过调节脾胃气机升降上调RE模型大鼠血清T3、T4、FT3、FT4、的含量, 降低TSH含量, 提高Na^+-K^+-ATP酶及Ca_2^+-Mg_2^+-ATP酶的活性, 降低食管组织AMPK含量, 调节线粒体能量代谢, 促进机体细胞新陈代谢和损伤的修复, 改善食管下括约肌的舒缩功能, 减少胃和十二指肠内容物反流的发生, 从而减少炎症因子刺激, 促进食管黏膜损伤的恢复[67-70].

上述实验从不同角度揭示了旋覆代赭汤治疗RE的作用机制, 可见, 旋覆代赭汤治疗RE关键是对脾胃气机升降的有效调节, 我们通过拆方研究证实甘补组(即人参、炙大枣、甘草)或全方倍用甘补组(加大甘补组药物用量)在提高LES压力, 改善食管黏膜的屏障功能、激活胆碱能抗炎通路功能, 增加线粒体能量代谢方面均优于其他组, 进一步验证了“脾胃虚弱”为RE的发病基础.

5 结论

总之, 近年来中医药对RE的发病机制, 临床治疗及相关实验研究等方面均进行了深入的研究, 并取得了可喜的成绩, 为RE的临床治疗提供了充足的理论指导, 为深化RE的研究奠定了

同行评价

本文全面总结了RE的中医病因、病机与治疗, 对RE的临床治疗及实验研究具有较重要的意义.

坚实的基础及较高的平台, 我们根据临床经验总结RE的基本病机, 选用经方治疗取得了确切的临床疗效, 同时开展多角度的实验研究进行验证, 证实了RE的发病机制主要是脾胃气机升降失常, 中医药治疗要通过调节脾胃气机的升降来达到治疗RE的目的, 同时期望年轻中医学者们在以后的RE研究中, 采用中医的思维方式, 结合整体观念及辨证论治, 对RE的病因病机, 辨证分型等进行不断深入的研究, 多发现问题, 解决问题. 在临床研究的基础上, 在中医理论指导下, 从多种不同角度开展中医药对RE的作用机制研究, 并在此基础上不断加深对RE的认识, 探索中医药治疗RE的新思路、新方法、新途径, 为中医药治疗RE提供更有力的理论指导.

6 参考文献

1 El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880 [PMID: 23853213 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269]
2 张小雨, 王发渭. 中医药治疗反流性食管炎研究进展. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 99-101
3 Inamori M, Togawa J, Nagase H, Abe Y, Umezawa T, Nakajima A, Saito T, Ueno N, Tanaka K, Sekihara H, Kaifu H, Tsuboi H, Kayama H, Tominaga S, Nagura H. Clinical characteristics of Japanese reflux esophagitis patients as determined by Los Angeles classification. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 172-176 [PMID: 12542602 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02932.x]
4 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. 胃肠病学 2015; 20: 155-168
5 冯永华. 半夏厚朴汤加味治疗反流性食管炎的效果观察. 中国中医药 2014; 12: 141-143
6 王国庆. 半夏泻心汤加味治疗反流性食管炎的疗效探讨. 中外医疗 2016; 1: 150-151
7 沈洪, 周春祥, 李大卓. 孟河医派传人: 单兆伟医疗经验集. 南京: 东南大学出版社, 2011: 26
8 谢艳丽. 中西医结合治疗反流性食管炎58例观察. 基层医学论坛 2015; 19: 74-75
9 程华军, 朱恒泉. 中西医结合治疗对反流性食管炎患者临床症状及生活质量的影响. 浙江中西医结合杂志 2015; 25: 1037-1039
10 姜璇, 袁红霞, 丁沛, 张鹏, 贾瑞明. 从“脾胃气机”角度浅探旋覆代赭汤治疗反流性食管炎作用机理. 辽宁中医杂志 2013; 40: 2460-2462
11 师宁, 丁霞, 杭海燕, 刘敏, 陈润花, 陈亮. 反流性食管炎中医证候分布特点的文献研究. 中华中医药杂志 2012; 27: 1174-1176
12 张平. 旋覆代赭汤加减联合西药治疗反流性食管炎40例观察. 实用中医药杂志 2014; 30: 736-737
13 杨毅勇, 陈英群, 吴婷婷. 半夏泻心汤合四逆散治疗反流性食管炎临床观察. 上海中医药杂志 2015; 49: 34-36
14 肖礼军, 郭琳. 栀子甘草豉汤加味治疗肝胃郁热型反流性食管炎临床观察. 湖北中医药大学学报 2014; 16: 75-76
15 宋俊健. 汤建光教授治疗反流性食管炎经验简析. 实用中医内科杂志 2007; 21: 23-24
16 潘桂英, 马莉. 疏肝和胃降逆法治疗反流性食管炎疗效观察. 世界中西医结合杂志 2012; 7: 413-414
17 戴高中, 沙玲. 中医药治疗胃食管反流病的体会和思考. 江苏中医药 2012; 44: 10-12
18 夏东俊, 李天望. 中西医结合治疗反流性食管炎43例疗效观察. 湖南中医杂志 2013; 29: 45-46
19 王之通, 耿琦, 崔晨, 陈文文, 吴雨, 李敬伟, 蒋健. 蒋健治疗反流性食管炎验案举隅. 成都中医药大学学报 2015; 38: 108-111
20 刘清君, 刘彩梅, 黄霞. 袁红霞辨治反流性食管炎经验初探. 辽宁中医杂志 2010; 37: 15-16
21 张鹏, 于盼盼, 袁红霞. 袁红霞教授治疗反流性食管炎用药特色. 辽宁中医药大学学报 2013; 15: 92-94
22 杜昕, 史业骞, 仇涓蓉, 袁红霞. 袁红霞辨证分型治疗反流性食管炎86例. 辽宁中医杂志 2011; 38: 111-112
23 吴丽辉. 小柴胡汤加减治疗反流性食管炎疗效观察. 陕西中医 2014; 35: 418-419
24 廖毅敏. 加味四逆散联合针灸疗法在反流性食管炎中的应用. 中医药信息 2016; 33: 92-93
25 高玉杰. 半夏厚朴汤加味治疗反流性食管炎68例. 山西中医 2013; 29: 23-24
26 季艳华. 柴胡疏肝散治疗反流性食管炎82例的疗效观察. 中国医药科学 2015; 5: 26-27
27 陈思宇, 鲁宏. 启膈散加减治疗反流性食管炎40例. 河南中医 2016; 35: 184-185
28 李虹英. 左金丸联合四君子汤辨证加减治疗反流性食管炎效果的临床观察. 中国医药指南 2015; 13: 230-231
29 许渠, 朱迪. 疏肝清胃汤治疗反流性食管炎30例临床观察. 湖南中医杂志 2015; 31: 42-43
30 陈静杰. 自拟四味汤治疗反流性食道炎的临床观察. 中国中医药科技 2015; 22: 84-85
31 乔美洁, 唐燕, 朱杰. 舒肝平逆方治疗反流性食管炎76例临床观察. 湖南中医杂志 2014; 30: 41-42
32 付琳. 疏肝和胃降逆汤治疗反流性食管炎的疗效评价. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 76-77
33 刘云翔. 疏肝降逆汤治疗反流性食管炎50例. 福建中医药 2015; 46: 29-30
34 杜昕, 袁红霞, 檀金川. 旋覆代赭汤加减治疗反流性食管炎临床研究. 时珍国医国药 2013; 24: 162-163
35 于强, 袁红霞. 旋覆代赭汤加减治疗反流性食管炎88例疗效观察. 天津中医药 2006; 23: 82
36 施伟东, 赵会银, 袁红霞. 旋覆代赭汤加减治疗反流性食管炎43例. 新中医 2009; 41: 67-68
37 刘婷. 反流性食管炎的中医证候、证素分布特点研究. 北京: 北京中医药大学, 2015
38 禹承伶. 金小晶教授治疗反流性食管炎的经验总结. 南京: 南京中医药大学, 2011
39 刘子丹, 耿燕楠, 宋红春, 陆为民. 徐景藩诊治反流性食管炎经验. 时珍国医国药 2014; 25: 956-957
40 陈庭明. 反流性食管炎分型辨证论治4例. 成都中医药大学学报 2011; 34: 15-16, 35
41 刘清君, 刘彩梅, 黄霞, 巩婷, 袁红霞. 袁红霞辨治反流性食管炎经验初探. 辽宁中医杂志 2010; 37: 15-16
42 赵艳, 冯玉彦. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠黏膜脑肠肽及胃肠激素的影响. 中成药 2014; 36: 1739-1741
43 王欣. 辛开苦降方治疗反流性食管炎与胃肠激素GAS、MOT、SP表达的相关性研究. 北京: 北京中医药大学, 2015
44 叶蔚, 刘彬彬, 姚嘉明, 刘庆生, 王小奇. 和胃降逆法对反流性食管炎患者食管黏膜环氧合酶-2、E-钙黏

蛋白表达的影响. 中国中医药科技 2015; 22: 128-129
45 赵东梅, 赵艳红, 张涛. 反流性食管炎PPARγ, HIF-1α表达意及半夏厚朴汤干预研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 783-784
46 刘炳辉, 高烨, 李英奇. 六君疏肝汤对反流性食管炎大鼠模型食管增殖细胞核抗原(PCNA)表达的影响. 中国民族民间医药 2009; 18: 51
47 赵艳, 霍永利, 冯玉彦, 张纨. 化浊解毒方对浊毒内蕴型反流性食管炎大鼠超氧化物歧化酶及丙二醛的影响. 河北中医 2015; 37: 1360-1362
48 叶蔚, 刘彬彬, 刘庆生, 任兴昌, 王小奇. 和胃降逆法对反流性食管炎患者食管黏膜cyclinD1, CKD4表达的影响. 中国中医药科技 2015; 22: 363-365
49 张俊杰, 吴茂申. 旋覆代赭汤对反流性食管炎家兔食管下括约肌受体操纵性钙通道调控作用的研究. 浙江中医杂志 2014; 49: 640-642
50 张俊杰, 吴茂申. 旋覆代赭汤对反流性食管炎家兔食管下括约肌L型钙通道的作用研究. 浙江中医药大学学报 2014; 38: 1007-1011
51 杨幼新, 袁红霞, 魏爱勤, 代二庆, 马艳. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜组织形态影响的实验研究. 天津中医药 2008; 25: 484-486
52 袁红霞, 于强, 崔乃强. 旋覆代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠食管下段黏膜pH值的影响. 中国中西医结合消化杂志 2003; 11: 197-199
53 于强, 袁红霞, 郭世铎. 旋复代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠胃窦黏膜胃动素表达的影响. 四川中医 2006; 24: 8-10
54 于强, 袁红霞, 崔乃强. 旋复代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠血清胃泌素水平的影响. 天津中医药 2003; 20: 45-47
55 代二庆, 李海英, 刘子泉, 王义和, 赵占考, 袁红霞. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜一氧化氮的影响. 现代中西医结合杂志 2004; 13: 1425-1426
56 袁红霞, 于强, 崔乃强. 旋复代赭汤对酸性反流性食管炎模型大鼠食管黏膜通透性的影响. 北京中医药大学学报 2003; 26: 56-59
57 杨幼新, 袁红霞, 马艳, 韩顺平, 魏爱勤, 潘淼, 徐军娟. 旋覆代赭汤对混合性反流性食管炎模型大鼠CyclinD1表达的影响. 天津中医药 2010; 27: 50-52
58 唐丽明, 曹丽霞, 袁红霞, 杨幼新, 魏爱勤. 旋覆代赭汤对混合性反流性食管炎模型大鼠PCNA表达的影响. 上海中医药杂志 2009; 43: 53-55
59 史业骞, 刘清君, 杜昕, 梁新生, 袁红霞. 旋覆代赭汤对混合性反流性食管炎模型大鼠IL-10的影响. 辽宁中医杂志 2011; 38: 2480-2482
60 袁红霞, 张鹏, 杨幼新, 贾瑞明, 刘清君. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管及血浆TNF-α的影响. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 5-6
61 袁红霞, 杨胜兰, 史业骞, 刘清君, 杨幼新. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠IL-6及TNF-α的影响. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 243-246
62 杨幼新, 袁红霞, 韩顺平, 马艳, 曹丽霞, 王志刚. 旋覆代赭汤及其拆方对反流性食管炎模型大鼠COX-2表达的影响. 上海中医药杂志 2011; 45: 63-65
63 梁新生, 刘清君, 袁红霞. 旋覆代赭汤及其倍用甘补方对混合性反流性食管炎模型大鼠延髓神经核团c-Fos蛋白表达的影响. 山西中医 2011; 2: 37-39
64 赵强, 宋宁, 袁红霞. 旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠食管组织舒缩神经递质的影响. 辽宁中医杂志 2012; 39: 2086-2089
65 田晶晶, 胡蓆宝, 袁红霞. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜组织及血浆NOS活力的影响. 实用中西医结合临床 2012; 12: 1-4
66 袁红霞, 杨幼新, 贾瑞明, 刘清君. 旋覆代赭汤对反流性食管炎模型大鼠神经递质合成酶活力的影响. 辽宁中医杂志 2012; 39: 1439-1440
67 崔含, 袁红霞, 杨幼新, 张鹏, 贾瑞明, 于强. 旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠血清FT4、TSH的影响. 辽宁中医杂志 2014; 41: 813-816
68 田晶晶, 胡蓆宝, 袁红霞, 贾瑞明. 食管康颗粒对反流性食管炎模型大鼠血清T3、T4的影响. 四川中医 2015; 33: 49-52
69 唐丽明, 张鹏, 贾瑞明, 戚经天, 袁红霞. 旋覆代赭汤对RE模型大鼠食管黏膜Na-K-ATP酶及Ca2-Mg2-ATP酶的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 220-224
70 田晶晶, 杨幼新, 袁红霞, 马艳, 许云娇. 基于气机升降理论观察旋复代赭汤及其拆方对RE模型大鼠AMPK的影响. 新中医 2016; 48: 230-234

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4330

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4330-4336
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胃癌耐药的研究现状及趋势

李 勇, 檀碧波

■背景资料
胃癌对化疗药物、靶向药物都可以产生抵抗, 这是胃癌治疗效果不理想的重要原因. 故本文对胃癌化疗耐药、靶向治疗耐药的机制进行了综述. 然后对胃癌耐药的研究现状进行了总结, 并对今后发展的方向进行了预测.

李勇, 檀碧波, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目, No. H2016206173; 河北省科技支撑基金资助项目, No. 14277779D; 河北省卫生和计划生育委员会医学重点研究课题基金资助项目, Nos. 20150340, 20160176.

作者贡献分布: 李勇负责本文的设计、文献收集及论文撰写工作; 檀碧波负责本文的文献收集及英文摘要撰写工作.

通讯作者: 李勇, 教授, 主任医师, 050011, 石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. li_yong_hbth@126.com
电话: 0311-86095678

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-11-18

Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer

Yong Li, Bi-Bo Tan

Yong Li, Bi-Bo Tan, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hebei Province, No. H2016206173; Science and Technology Project of Hebei Province, No. 14277779D; Medical Project of Health Department of Hebei Province, Nos. 20150340 and 20160176.

Correspondence to: Yong Li, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. li_yong_hbth@126.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-11-18

Abstract
Drug resistance of gastric cancer cells is one of the main reasons that lead to failure of chemotherapy in gastric cancer. Gastric cancer cells can be resistant to chemotherapeutic drugs and targeted drugs, which leads to poor therapeutic effects. Although the mechanisms of drug resistance of gastric cancer cells have long been investigated, no effective drug that can reverse the drug resistance of gastric cancer cells has been found. Therefore, it is important to reverse the drug resistance of gastric cancer cells to improve the prognosis of gastric cancer. In this paper, we review the mechanisms of drug resistance of gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs and targeted drugs, summarize current situation for research of drug resistance of gastric cancer cells, and discuss the future development direction in this field.

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

Key Words: Gastric cancer; Drug resistance; Chemotherapeutic drugs; Targeted drugs

Li Y, Tan BB. Current situation and trend of research for drug resistance in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4330-4336 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4330.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4330

摘要
胃癌细胞药物抵抗的存在是导致治疗失败

■同行评议者
李正荣, 副主任医师, 副教授, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区)

的重要原因. 胃癌对化疗药物、靶向药物都可以产生抵抗, 导致药物作用效果降低. 胃癌耐药的机制已研究多年并已取得很多研究成果, 但迄今没有有效的药物能用于临床对胃癌的耐药特性进行逆转. 因此在胃癌化疗药物及靶向药物耐药领域进行深入研究并实现胃癌耐药的有效逆转可能改善胃癌的预后, 有重要的现实意义. 为引起本领域研究者的重视, 本文对胃癌化疗耐药、靶向治疗耐药的机制进行了综述. 然后对胃癌耐药的研究现状进行了总结, 并对今后发展的方向进行了预测.

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

关键词: 胃癌; 耐药; 化疗药物; 靶向药物

核心提要: 多种相关分子参与了胃癌对化疗药物及靶向药物的耐药形成, 深入了解胃癌耐药形成的机制对于改善胃癌药物治疗效果, 从而改善胃癌整体预后有重要意义.

李勇, 檀碧波. 胃癌耐药的研究现状及趋势. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4330-4336 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4330.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4330

0 引言

胃癌是我国高发的恶性肿瘤, 进展快、预后差, 对人民健康危害极大. 虽经多年进展, 胃癌的治疗效果一直不能令人满意. 胃癌的治疗是综合治疗, 包括手术、化疗、放疗、生物治疗及近年来已逐渐在临床推广的靶向药物治疗. 由于胃癌患者就诊时多已处于进展期, 仅依靠手术很难达到根治. 因此, 其他治疗措施在胃癌综合治疗中还是有重要意义的. 这些治疗措施中最主要的是化疗, 在胃癌治疗中是除了手术之外最重要的措施, 但由于胃癌细胞对化疗药物存在多药耐药性(multiple drug resistance, MDR), 因而化疗的有效率并不理想. 近年来随着靶向药物不断应用于肿瘤治疗, 以HER-2等药物靶点检测结果为依据对胃癌进行靶向治疗的工作已在临床开始应用. 在应用过程中, 学者们同样发现靶向药物在胃癌治疗中也存在明显的耐药问题. 寻找有效措施逆转胃癌对化疗药物及靶向药物的耐药性对改善胃癌治疗效果有重要的意义. 本文根据近年来的研究报道, 对胃癌耐药的机制及相关逆转措施进行了总结及评价, 旨在引起研究者对胃癌耐药的关注并积极参与其中寻找解决问题的对策.

研发前沿
胃癌细胞对化疗药物或靶向药物的耐药形成是肿瘤复发转移的重要原因, 而目前还没有有效的措施能预防或逆转胃癌耐药. 因此, 探讨胃癌耐药形成的机制并寻找新药用于耐药逆转具有重要临床意义.

1 胃癌常用化疗药物耐药形成的相关机制

有关胃癌对化疗药物耐药形成的机制研究[1-3]已开展多年, 对部分耐药分子如P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)[4]、多药耐药蛋白-1(multidrug resistance protein-1, MRP-1)[5]、肺耐药蛋白[6]等的作用机制研究已取得很大进展, 但这些分子在胃癌化疗药物的耐药形成中发挥的作用是有限的. 胃癌常用的化疗药物为铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物, 这些药物的耐药机制更为复杂, 而目前机制较为明确的耐药分子其相关药物多为蒽环类药物、生物碱类和鬼臼碱类药物, 这些药物在胃癌化疗中并不常用, 因而深入探讨铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物的耐药机制对胃癌化疗更具有现实意义.

1.1 胃癌对铂类药物耐药形成的机制 胃癌化疗常用的铂类化疗药物有顺铂(Cisplatin, CDDP)及奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP), 这些药物为胃癌化疗的一线药物, 属于胃癌化疗的主要药物. 铂类药物主要作用于癌细胞的DNA, 导致DNA的功能发生障碍, 从而引起细胞死亡. 铂类药物的作用主要是诱导肿瘤细胞凋亡, 与凋亡有关的基因在铂类药物的作用过程中发挥了重要作用, 这些基因的表达表达变化在铂类药物耐药形成中发挥了重要作用. 在CDDP、L-OHP的作用机制中, 肿瘤细胞对药物诱导凋亡的效果会逐渐产生耐受, 因而出现MDR. 在此过程中, 已发现B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关x蛋白(bcl-associated x protein, Bax)、生存素、凋亡抑制蛋白家族等均参与CDDP、L-OHP的耐药形成[7,8], 类似的基因相关报道目前已较为多见. 本课题组前期研究[9]发现锌指蛋白139(zinc finger protein 139, ZNF139)在胃癌耐药形成中发挥了重要作用. 近年来随着微小RNA(microRNA, miRNA)研究进展, 已发现miRNA-101[10]、miRNA-103/107[11]、miRNA-503[12]、miRNA-1271[13]、miRNA27a[14]等均在胃癌铂类药物耐药形成中发挥了作用. Li等[10]研究发现血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, *VEGF-C*)是受miRNA-101直接调控的靶基因, 当miRNA-101

创新盘点
本文除了探讨常用化疗药物的耐药形成外, 还对近年来广受关注的靶向药物的耐药形成进行了分析; 在分析耐药形成机制时, 除了分析了耐药相关基因的作用外, 还对miRNA、lncRNA在胃癌耐药形成中的作用进行了分析. 这两点在其他文献中不多见.

表达增高时VEGF-C表达明显受到抑制, 此时CDDP作用后引起胃癌细胞株SGC7901的凋亡增多, 增强了CDDP的效果; 反之当miRNA-101表达受到抑制时, CDDP导致胃癌细胞株SGC7901的凋亡也明显减弱, 说明miRNA-101参与了胃癌细胞对CDDP得的耐药形成. 其他研究也得到了类似结果. Hong等[15]还对参与胃肠道癌的miRNA进行了总结综述. miRNA由于分子量小, 功能明确, 易于作为治疗的靶点而受到了关注. 最近受到关注的长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)也被证实与胃癌对铂类药物的耐药形成有关. lncRNA指不能翻译为蛋白的功能性RNA分子, 其长度超过200个核苷酸, 在多种生命活动中发挥了重要作用[16]. 研究表明lncRNA在胃癌铂类药物耐药过程中也发挥了重要作用. 研究已发现lncRNA PVT1[17]、AK022798[18]均参与了胃癌铂类药物耐药形成. Zhang等[17]的研究发现lncRNA PVT1在对CDDP存在抵抗的患者胃癌组织中及胃癌CDDP耐药细胞株BGC823/DDP和SGC7901/DDP中表达增高, 抑制lncRNA PVT1表达后CDDP对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强. 这些研究为胃癌对铂类药物耐药形成的机制提供了新的思路及方向, 可能为胃癌铂类药物耐药逆转提供新的治疗靶点.

1.2 胃癌对氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制 氟尿嘧啶类药物是胃癌化疗的另一类一线药物, 其基本药物为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu). 5-Fu在体内的代谢产物可模拟尿嘧啶核苷酸, 影响蛋白质合成; 也可抑制胸苷酸合成酶, 阻断肿瘤细胞DNA复制而发挥作用. 自从20世纪50年代投入临床应用以来, 5-Fu一直是胃癌化疗最常用药物[19,20]. 在应用过程中, 已有多种同类的改进药物应用于胃癌患者的治疗, 这些药物包括替加氟、卡培他滨、替吉奥(S-1)等[21,22]. 这些药物延长了作用时间, 减轻了不良反应, 但基本原理与5-Fu是类似的. 氟尿嘧啶类药物在胃癌的治疗应用过程中同样也出现了明显的耐药现象. 关于氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制, 目前发现胃癌细胞对氟尿嘧啶产生耐药的机制与*MDR-1*/*P-gp*、*MRP-1*、*Bcl-2*/*Bax*等基因有关[9], 还与环氧合酶-2[23]、p53通路[24]等多种基因的参与有关. 研究也发现胃癌细胞对氟尿嘧啶的耐药形成中miRNA、lncRNA同样发挥了作用. Xiong等[25]研究发现miRNA-197可逆转胃癌细胞株SGC7901对氟尿嘧啶的耐药性. Smid等[26]发现miRNA-150、miRNA-192、miRNA-224、miRNA-375、miRNA-342-3p等均与胃癌氟尿嘧啶类药物化疗效果有关. lncRNA HOTAIR、LEIGC被证实与胃癌氟尿嘧啶类药物化疗效果有关[27,28]. 这些研究表明, 胃癌对氟尿嘧啶类药物产生耐药的机制与铂类药物的耐药形成既有联系又有区别. 联系在于一些相同的基因、miRNA、lncRNA在胃癌对氟尿嘧啶类药物和铂类药物的耐药形成中均发挥了作用; 区别在于铂类药物的耐药与凋亡相关的通路关系密切, 而氟尿嘧啶类药物耐药形成的机制则更为复杂, 与经典耐药途径、p53通路、凋亡相关途径均有关系. 由于这两类药物常在同一化疗方案中出现, 因此寻找共同的耐药机制有可能对改善化疗效果有益.

1.3 胃癌对紫杉类药物耐药形成的机制 紫杉类药物用于胃癌化疗的时间较短, 目前主要用于分期较晚的胃癌化疗[29]. 紫杉类药物杀伤癌细胞的主要机制在于影响细胞的有丝分裂, 从而对细胞的增殖能力产生抑制作用, 还可促进肿瘤细胞凋亡[30]. 紫杉类药物主要耐药相关机制已有一些报道. 有研究[31]发现β-tubulin、MAPT、生存素参与了胃癌细胞对紫杉醇的耐药形成; 还有研究[32]表明阻断VEGFR-1、VEGFR-2可以改善胃癌对紫杉醇的敏感性. 同样miRNA、lncRNA在胃癌对紫杉类药物的耐药形成中发挥了作用. 研究[14,33-35]发现miRNA27a、miRNA21、miRNA23a、miRNA-34c-5p都在胃癌紫杉耐药中发挥了作用, 可能成为逆转胃癌紫杉耐药的靶点. 对lncRNA的研究[36]表明, PVT1与胃癌紫杉醇耐药有关, 但相关研究还不多见, 具体机制也有待深入研究.

1.4 胃癌对其他化疗药物耐药形成的机制 虽有许多其他药物用于胃癌化疗, 但目前应用并不广泛. 这些药物包括表阿霉素[37]、伊立替康[38]、丝裂霉素[39]、足叶乙甙[40]等. 这些药物也存在明显的耐药现象, 一些耐药基因参与了胃癌对这些药物耐药的形成. 对于这些药物, 许多相关基因发挥了作用. 这些耐药机制与铂类药物、氟尿嘧啶类药物及紫杉类药物的耐药机制既有差异也有相同之处. 因此, 改善化疗效果的思路应在于确定关键的耐药分子并给予

干预, 从而从根本上改善胃癌耐药情况.

2 胃癌常用靶向药物耐药形成的相关机制

近年来靶向药物已用于临床胃癌的治疗并取得了一定效果. 用于胃癌治疗的靶向药物主要有以下几类: 针对人类表皮生长因子受体的靶向药物, 这类药物针对Her-2受体发挥作用, 以曲妥珠单抗(赫赛汀)为代表[41]; 抗表皮生长因子受体靶向治疗的药物, 此类药物以西妥昔单抗为代表[42]; 针对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的靶向药物, 以贝伐单抗为代表[43]; 针对VEGF的新型药物还有阿帕替尼[44]. 研究表明, 这些药物应用于晚期胃癌患者, 对延长生存期有一定效果. 另外还有针对c-MET靶向治疗药物(如Rilotumumab)[45]、针对mTOR通路的靶向药物(如依维莫司)[46], 但从临床实际来看, 这些药物的预期效果并不令人满意. 另外新近研究表明, 在此类药物的应用中同样出现了耐药现象. 如Yang等[47]研究发现胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药形成与IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch正反馈回路的激活有关, 研究者认为应用Notch或STAT3抑制剂有可能延缓胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药形成. Zhang等[48]研究发现PTEN缺陷可作为进展期胃癌对曲妥珠单抗耐药的预测指标. 但目前这些研究基本都处于基础研究阶段, 相关成果应用于临床还有大量工作需要完成.

3 胃癌耐药研究中存在的问题及展望

胃癌对药物的耐药形成给胃癌的综合治疗带来了很大困难, 严重影响了胃癌的治疗效果. 有关胃癌对化疗药物耐药的研究已开展多年, 一直是胃癌研究中的热点领域. 胃癌靶向药物耐药的研究在近年来也已受到关注. 关于胃癌耐药的机制研究已较为深入, 已发现许多基因及信号通路参与胃癌耐药性的形成, 且已找到一些药物在体外研究及体内实验中都取得了较好的逆转耐药的效果, 如本课题组研究发现粉防己碱能通过抑制ZNF139下调MDR-1、MRP-1的表达, 从而逆转胃癌耐药细胞MDR表型[49]. 其他研究发现苦参碱[50]、白藜芦醇[51]等也对逆转胃癌的耐药有效. 但迄今还没有在临床应用效果确切的药物对胃癌的耐药性进行逆转. 我国传统的中药及提取物在胃癌耐药性逆转中被证实具有一定效果, 中药用于胃癌耐药逆转已受到关注. 但这方面的研究也存在临床效果不确切的问题, 而且中药成分繁多, 作用机制复杂, 因而距临床大规模推广仍有许多工作需要完成. 由于种种困难存在, 胃癌的综合治疗效果并没有得到显著改善, 胃癌仍是威胁我国人民健康的主要疾病之一.

从目前胃癌预防及治疗的综合措施来看, 由于我国胃镜检查还不普及, 早期胃癌就诊率一直在总患者数的10%左右, 进展期胃癌达到90%[52]. 胃癌的手术方式及手术设备在近年来已有很大进步, 切除原发肿瘤已不再是胃癌手术的障碍. 但由于大多胃癌在较早的阶段已有转移存在, 手术很难达到彻底根治, 故围手术期药物的应用仍具有重要的意义. 因而在胃癌化疗药物及靶向药物耐药领域进行深入研究并实现胃癌耐药的有效逆转可能改善胃癌的预后, 有重要的现实意义.

对于胃癌耐药的逆转大多研究关注于化疗药物的耐药逆转, 迄今已有不少研究成果, 有一些药物已用于临床, 但其效果还不完全肯定. 如韩晓鹏等[53]应用塞来昔布联合FOLFOX4方案治疗胃癌根治术后患者, 认为效果较单用化疗方案好, 能提高有效率, 且有助于减少复发转移. 但该研究为单中心研究, 入组患者较少, 具体的情况还有待证实. 胃癌靶向药物的耐药是近年来新近发现的现象, 对这些药物的耐药研究还不充分. 中医药对胃癌耐药的影响也已受到关注, 一些药物已被证实对胃癌耐药表型逆转有效. 但实际用于临床对于胃癌耐药逆转有效的药物迄今还没有大规模应用. 关于胃癌靶向药物耐药是近年来新出现的问题, 机制研究还不完善, 对耐药逆转的研究也不够深入. 中医药在包括胃癌在内的许多肿瘤的综合治疗中发挥了重要作用. 中医药治疗胃癌的重要机制在于中药对于胃癌细胞的耐药特征有良好的效果. 如已经发现人参皂甙可以通过调控一些与凋亡、耐药均有关的基因而促进胃癌细胞凋亡[54,55], 因而推测人参皂甙对逆转胃癌耐药有效, 但具体情况如何还有待大规模临床研究证实.

4 结论

胃癌耐药是治疗中存在的较为棘手的问题, 其机制复杂, 相关研究是本领域的热点. 由于一

应用要点

本文对胃癌耐药形成的机制进行了较为广泛的分析和总结, 使相关领域的医师对胃癌耐药的现状能有较为全面的认识, 从而为临床应用提供一定理论依据.

名词解释
多药耐药(MDR): MDR是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药产生耐药性的同时, 对其他结构不同、作用靶点相异的抗肿瘤药也产生交叉性耐药的现象. MDR包括原发性(先天性)耐药和继发性耐药.

直没有突破性进展, 所以研究仍在进展中. 但胃癌耐药的逆转对该病的综合治疗效果改善有重要意义, 因此深入研究胃癌耐药机制及逆转措施有重大的临床价值.

5 参考文献

1 Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, Briz O, Bujanda L, Banales JM, Macias RI. Mechanisms of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16: 318-334 [PMID: 26234359 DOI: 10.2174/1871520615666150803125121]

2 Kuo HY, Yeh KH. Molecular-targeted therapy for chemotherapy-refractory gastric cancer: a case report and literature review. *Anticancer Res* 2014; 34: 3695-3699 [PMID: 24982389]

3 Pietrantonio F, De Braud F, Da Prat V, Perrone F, Pierotti MA, Gariboldi M, Fanetti G, Biondani P, Pellegrinelli A, Bossi I, Di Bartolomeo M. A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 1257-1266 [PMID: 23564763]

4 Rocco A, Compare D, Liguori E, Cianflone A, Pirozzi G, Tirino V, Bertoni A, Santoriello M, Garbi C, D'Armiento M, Staibano S, Nardone G. MDR1-P-glycoprotein behaves as an oncofetal protein that promotes cell survival in gastric cancer cells. *Lab Invest* 2012; 92: 1407-1418 [PMID: 22751348 DOI: 10.1038/labinvest.2012.100]

5 Ge J, Chen Z, Huang J, Chen J, Yuan W, Deng Z, Chen Z. Upregulation of autophagy-related gene-5 (ATG-5) is associated with chemoresistance in human gastric cancer. *PLoS One* 2014; 9: e110293 [PMID: 25329677 DOI: 10.1371/journal.pone.0110293]

6 Zhang KG, Qin CY, Wang HQ, Wang JX, Wang QM. The effect of TRAIL on the expression of multidrug resistant genes MDR1, LRP and GST-π in drug-resistant gastric cancer cell SGC7901/VCR. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2672-2676 [PMID: 23178631 DOI: 10.5754/hge11850]

7 Li Y, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Liu Y, Hao YJ, Zhao XF. Tumor chemosensitivity is correlated with expression of multidrug resistance associated factors in variously differentiated gastric carcinoma tissues. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 213-216 [PMID: 22945336]

8 Tan B, Li Y, Zhao Q, Fan L, Liu Y, Wang D, Zhao X. Inhibition of Vav3 could reverse the drug resistance of gastric cancer cells by downregulating JNK signaling pathway. *Cancer Gene Ther* 2014; 21: 526-531 [PMID: 25430880 DOI: 10.1038/cgt.2014.59]

9 Li Y, Tan BB, Zhao Q, Fan LQ, Liu Y, Wang D. Regulatory mechanism of ZNF139 in multi-drug resistance of gastric cancer cells. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 3603-3610 [PMID: 24515389 DOI: 10.1007/s11033-014-3224-4]

10 Li G, Yang F, Gu S, Li Z, Xue M. MicroRNA-101 induces apoptosis in cisplatin-resistant gastric cancer cells by targeting VEGF-C. *Mol Med Rep* 2016; 13: 572-578 [PMID: 26573417 DOI: 10.3892/mmr.2015.4560]

11 Zhang Y, Qu X, Li C, Fan Y, Che X, Wang X, Cai Y, Hu X, Liu Y. miR-103/107 modulates multidrug resistance in human gastric carcinoma by downregulating Cav-1. *Tumour Biol* 2015; 36: 2277-2285 [PMID: 25407491 DOI: 10.1007/s13277-014-2835-7]

12 Wang T, Ge G, Ding Y, Zhou X, Huang Z, Zhu W, Shu Y, Liu P. MiR-503 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R and BCL2. *Chin Med J* (Engl) 2014; 127: 2357-2362 [PMID: 24931256]

13 Yang M, Shan X, Zhou X, Qiu T, Zhu W, Ding Y, Shu Y, Liu P. miR-1271 regulates cisplatin resistance of human gastric cancer cell lines by targeting IGF1R, IRS1, mTOR, and BCL2. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 884-891 [PMID: 24875127 DOI: 10.2174/1871520614666140528161318]

14 Huang D, Wang H, Liu R, Li H, Ge S, Bai M, Deng T, Yao G, Ba Y. miRNA27a is a biomarker for predicting chemosensitivity and prognosis in metastatic or recurrent gastric cancer. *J Cell Biochem* 2014; 115: 549-556 [PMID: 24122958 DOI: 10.1002/jcb.24689]

15 Hong L, Han Y, Yang J, Zhang H, Zhao Q, Wu K, Fan D. MicroRNAs in gastrointestinal cancer: prognostic significance and potential role in chemoresistance. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1103-1111 [PMID: 24707835 DOI: 10.1517/14712598.2014.907787]

16 Li J, Meng H, Bai Y, Wang K. Regulation of lncRNA and Its Role in Cancer Metastasis. *Oncol Res* 2016; 23: 205-217 [PMID: 27098144 DOI: 10.3727/096504016X14549667334007]

17 Zhang XW, Bu P, Liu L, Zhang XZ, Li J. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 227-232 [PMID: 25956062 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.121]

18 Hang Q, Sun R, Jiang C, Li Y. Notch 1 promotes cisplatin-resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 632-640 [PMID: 25763542 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000227]

19 Pandey K, Dubey RS, Prasad BB. A Critical Review on Clinical Application of Separation Techniques for Selective Recognition of Uracil and 5-Fluorouracil. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31: 3-12 [PMID: 26855482 DOI: 10.1007/s12291-015-0482-4]

20 Wang WB, Yang Y, Zhao YP, Zhang TP, Liao Q, Shu H. Recent studies of 5-fluorouracil resistance in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15682-15690 [PMID: 25400452 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15682]

21 Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A. Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 42-48 [PMID: 21487460 DOI: 10.1159/000325069]

22 Sato Y, Fujiwara T, Mine T, Shomura H, Homma S, Maeda Y, Tokunaga N, Ikeda Y, Ishihara Y, Yamada A, Tanaka N, Itoh K, Harada M, Todo S. Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in combination with a

5-fluorouracil derivative (TS-1) for advanced gastric or colorectal carcinoma patients. *Cancer Sci* 2007; 98: 1113-1119 [PMID: 17459063 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00498.x]
23 Qiu ZQ, Qiu ZR. Sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapy drugs in elderly patients and its correlation with cyclooxygenase-2 expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 3447-3450 [PMID: 25921160 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3447]
24 Endo F, Nishizuka SS, Kume K, Ishida K, Katagiri H, Ishida K, Sato K, Iwaya T, Koeda K, Wakabayashi G. A compensatory role of NF-κB to p53 in response to 5-FU-based chemotherapy for gastric cancer cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e90155 [PMID: 24587255 DOI: 10.1371/journal.pone.0090155]
25 Xiong HL, Zhou SW, Sun AH, He Y, Li J, Yuan X. MicroRNA-197 reverses the drug resistance of fluorouracil-induced SGC7901 cells by targeting mitogen-activated protein kinase 1. *Mol Med Rep* 2015; 12: 5019-5025 [PMID: 26151540 DOI: 10.3892/mmr.2015.4052]
26 Smid D, Kulda V, Srbecka K, Kubackova D, Dolezal J, Daum O, Kucera R, Topolcan O, Treska V, Skalicky T, Pesta M. Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. *Int J Oncol* 2016; 48: 2693-2703 [PMID: 27081844 DOI: 10.3892/ijo.2016.3484]
27 Zhao W, Dong S, Duan B, Chen P, Shi L, Gao H, Qi H. HOTAIR is a predictive and prognostic biomarker for patients with advanced gastric adenocarcinoma receiving fluorouracil and platinum combination chemotherapy. *Am J Transl Res* 2015; 7: 1295-1302 [PMID: 26328013]
28 Han Y, Ye J, Wu D, Wu P, Chen Z, Chen J, Gao S, Huang J. LEIGC long non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer* 2014; 14: 932 [PMID: 25496320 DOI: 10.1186/1471-2407-14-932]
29 Izuishi K, Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25: 87-94 [PMID: 27014758 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.rv2]
30 Sakamoto J, Matsui T, Kodera Y. Paclitaxel chemotherapy for the treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 69-78 [PMID: 19562460 DOI: 10.1007/s10120-009-0505-z]
31 He W, Zhang D, Jiang J, Liu P, Wu C. The relationships between the chemosensitivity of human gastric cancer to paclitaxel and the expressions of class III β-tubulin, MAPT, and survivin. *Med Oncol* 2014; 31: 950 [PMID: 24722794 DOI: 10.1007/s12032-014-0950-3]
32 Hwang JE, Lee JH, Park MR, Kim DE, Bae WK, Shim HJ, Cho SH, Chung IJ. Blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 enhances paclitaxel sensitivity in gastric cancer cells. *Yonsei Med J* 2013; 54: 374-380 [PMID: 23364970 DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.374]
33 Jin B, Liu Y, Wang H. Antagonism of miRNA-21 Sensitizes Human Gastric Cancer Cells to Paclitaxel. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 275-282 [PMID: 27040946 DOI: 10.1007/s12013-014-0450-2]
34 Liu X, Ru J, Zhang J, Zhu LH, Liu M, Li X, Tang H. miR-23a targets interferon regulatory factor 1 and modulates cellular proliferation and paclitaxel-induced apoptosis in gastric adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e64707 [PMID: 23785404 DOI: 10.1371/journal.pone.0064707]
35 Wu H, Huang M, Lu M, Zhu W, Shu Y, Cao P, Liu P. Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1159-1171 [PMID: 23423488 DOI: 10.1007/s00280-013-2108-y]
36 Ding J, Li D, Gong M, Wang J, Huang X, Wu T, Wang C. Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1625-1630 [PMID: 25258543 DOI: 10.2147/OTT.S68854]
37 Teker F, Yilmaz B, Kemal Y, Kut E, Yucel I. Efficacy and safety of docetaxel or epirubicin, combined with cisplatin and fluorouracil (DCF and ECF), regimens as first line chemotherapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis from Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6727-6732 [PMID: 25169516 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.16.6727]
38 Wang W, Huang J, Tao Y, Lyu X, Yang L, Wu D, Tian Y. Phase II and UGT1A1 Polymorphism Study of Two Different Irinotecan Dosages Combined with Cisplatin as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer. *Chemotherapy* 2016; 61: 197-203 [PMID: 26872008 DOI: 10.1159/000442787]
39 Kang YK, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Zang DY, Kim GY, Yang DH, Jang SJ, Park YS, Lee JL, Kim TW, Oh ST, Park BK, Jung HY, Kim BS. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201). *Br J Cancer* 2013; 108: 1245-1251 [PMID: 23449357 DOI: 10.1038/bjc.2013.86]
40 Shulman K, Haim N, Wollner M, Bernstein Z, Abdah-Bortnyak R, Bar-Sela G. Postoperative chemotherapy in gastric cancer, consisting of etoposide, doxorubicin and cisplatin, followed by radiotherapy with concomitant cisplatin: A feasibility study. *Oncol Lett* 2012; 3: 1154-1158 [PMID: 22783410]
41 Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, Wang J, Xu N, Cheng Y, Bai Y, Liu W, Wang L, Shen L. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 68 [PMID: 26857702 DOI: 10.1186/s12885-016-2092-9]
42 Shi M, Ji J, Wu J, Ma T, Liu Y, Zhou CF, Su Y, Ye ZB, Zhang J, Zhu ZG. Cetuximab combined with FOLFOX4 as the first-line treatment for advanced gastric cancer: report of 25 cases from a single institution. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1054-1058 [PMID: 22281975 DOI: 10.5754/hge11874]
43 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J,

同行评价
本文论述较全面, 具有一定价值.

Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]

44 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 117-122 [PMID: 25420417 DOI: 10.1517/14656566.2015.981526]

45 Doshi S, Gisleskog PO, Zhang Y, Zhu M, Oliner KS, Loh E, Perez Ruixo JJ. Rilotumumab exposure-response relationship in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2453-2461 [PMID: 25712685 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1661]

46 Shen YC, Li CP, Yen CJ, Hsu C, Lin YL, Lin ZZ, Chen LT, Su WC, Chao Y, Yeh KH, Cheng AL. Phase II multicentered study of low-dose everolimus plus cisplatin and weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2014; 87: 104-113 [PMID: 25011938 DOI: 10.1159/000362671]

47 Yang Z, Guo L, Liu D, Sun L, Chen H, Deng Q, Liu Y, Yu M, Ma Y, Guo N, Shi M. Acquisition of resistance to trastuzumab in gastric cancer cells is associated with activation of IL-6/STAT3/Jagged-1/Notch positive feedback loop. *Oncotarget* 2015; 6: 5072-5087 [PMID: 25669984 DOI: 10.18632/oncotarget.3241]

48 Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, Rha SY, Kim HS. PTEN deficiency as a predictive biomarker of resistance to HER2-targeted therapy in advanced gastric cancer. *Oncology* 2015; 88: 76-85 [PMID: 25300346 DOI: 10.1159/000366426]

49 李勇, 赵群, 檀碧波, 范立侨, 刘庆伟, 焦志凯, 赵雪峰, 郝英杰. 粉防己碱对人胃癌耐药细胞锌指蛋白139、多药耐药基因表达的影响. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 66-70

50 李海龙, 陈兆峰, 刘敏, 杨雅丽, 王晶, 吴红彦. 苦参碱对胃癌SGC7901/DDP细胞耐药相关miRNA表达的影响和靶点分析. 中国老年学杂志 2015; 35: 4746-4748

51 侯魁元, 费洪新, 孙丽慧, 卢勇. 白藜芦醇对人胃癌耐药细胞SGC7901/DDP及亲代细胞作用的研究. 齐齐哈尔医学院学报 2008; 29: 129-130, 133

52 Li Y, Zhao Q, Fan LQ, Tan BB, Zhang ZD, Liu Y. Analysis of lymph node dissection range-related factors for early gastric cancer operation. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 971-974 [PMID: 23321121 DOI: 10.5754/hge12937]

53 韩晓鹏, 刘宏斌, 李洪涛, 朱万坤, 苏琳, 周海存. 塞来昔布联合化疗对腹腔镜胃癌根治术患者的临床疗效. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 789-793

54 Kim BJ, Nah SY, Jeon JH, So I, Kim SJ. Transient receptor potential melastatin 7 channels are involved in ginsenoside Rg3-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 109: 233-239 [PMID: 21443732 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00706.x]

55 Jang HJ, Han IH, Kim YJ, Yamabe N, Lee D, Hwang GS, Oh M, Choi KC, Kim SN, Ham J, Eom DW, Kang KS. Anticarcinogenic effects of products of heat-processed ginsenoside Re, a major constituent of ginseng berry, on human gastric cancer cells. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 2830-2836 [PMID: 24666263 DOI: 10.1021/jf5000776]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4337

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4337-4342
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

十二指肠镜感染风险与清洗消毒

马久红

马久红, 南昌大学第一附属医院消化内镜中心 江西省南昌市 330006

马久红, 副主任护师, 主要从事内镜感染控制的研究.

作者贡献分布: 本文由马久红完成.

通讯作者: 马久红, 副主任护师, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内镜中心.
majiuh@126.com
电话: 0791-88694784

收稿日期: 2016-05-02
修回日期: 2016-05-13
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-18

Duodenoscopy related infection risk and duodenoscope cleaning and disinfection

Jiu-Hong Ma

Jiu-Hong Ma, Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Jiu-Hong Ma, Associate Chief Nurse, Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. majiuh@126.com

Received: 2016-05-02
Revised: 2016-05-13
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-18

Abstract

With the development of minimally invasive techniques, duodenoscope, as an instrument for diagnosis and treatment of pancreaticobiliary diseases, has been gradually applied in clinical practice. Iatrogenic infection caused by duodenoscopy is a well-documented complication, which has gained extensive attention especially in duodenoscope cleaning and disinfecting. It has been postulated that the complexity in design of duodenoscope makes cleaning difficult and poses a risk for nosocomial infections. As such, it is of positive practical significance to analyze the factors that affect cleaning and disinfecting and to take effective measures to do them better, in order to prevent nosocomial infection. This paper briefly reviews the cleaning and sterilizing of duodenoscope and the risk of infection associated with duodenoscopy.

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

Key Words: Duodenoscope; Cleaning; Disinfection; Infection

Ma JH. Duodenoscopy related infection risk and duodenoscope cleaning and disinfection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4337-4342 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4337.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4337

摘要

随着内镜微创技术的发展, 十二指肠镜作为诊断和治疗胆胰疾病不可缺少的设备已广泛应用于临床. 近年来, 关于十二指肠镜引起的感染爆发事件报道, 使得十二指肠镜清洗消毒方面的关注度不断提高. 十二指肠镜由于本身的结构设计复杂, 与其他多个工作部件和管腔相联, 所有的部件与孔道必须经过细致的清洗消毒过程, 否则容易导致清洗消

■背景资料
随着内镜微创技术的发展, 十二指肠镜作为诊断和治疗胆胰疾病不可缺少的设备已广泛应用于临床. 近年来尤其在2014-2015年关于十二指肠镜引起的感染爆发事件的不断报道, 使得十二指肠镜清洗消毒方面的关注度不断提高. 分析影响十二指肠镜清洗消毒效果的因素, 采取有效措施, 做好内镜清洗消毒工作, 防止院内感染事件发生, 具有积极的现实意义.

■同行评议者
蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

研发前沿
专门针对十二指肠内镜清洗消毒以及监测方面的研究，控制相关感染.

毒的失败，并引发医院感染事件的爆发，从而威胁患者生命安全. 因此分析影响十二指肠镜清洗消毒效果的因素，采取有效措施，做好内镜清洗消毒工作，防止院内感染事件发生，具有积极的现实意义. 本文就十二指肠的感染风险与清洗消毒相关问题进行简要论述.

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

关键词: 十二指肠镜; 清洗; 消毒; 感染

核心提要: 十二指肠镜规范的清洗消毒是预防和控制内镜相关感染的关键，是内镜工作者必须高度重视的问题.

马久红. 十二指肠镜感染风险与清洗消毒. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4337-4342 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4337.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4337

0 引言

十二指肠镜是一种重复性使用的精密器械[1]，属于危险类医疗器械[2]. 特别是内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗中需突破人体黏膜屏障，加之其复杂的结构[3]及特有的抬钳器腔道[4,5]、先端部架构极易导致内镜清洗和消毒不彻底，造成微生物[6]残留，从而引起医院感染的发生[7].

1 有关十二指肠镜感染的报道

从1996-2015年，根据国外有关感染事件[8]报道，统计有1389例做过ERCP或十二指肠镜检查的患者中发现有32例患者感染克隆株多重耐药性大肠杆菌，7例者在31 d死亡具体原因被确定，16例患者致死的确切原因目前还不清楚[9]；其中2013年有9例行ERCP手术史，且感染细菌[10]为同一菌种；佛罗里达州7例患者都在60 d内于同一家医院进行ERCP手术后发现耐碳青霉烯克雷伯菌[11]感染；伊利诺伊斯州有6例行ERCP术后被感染[12,13]；宾夕法尼亚州一家三级教学医疗中心发生一系列内镜相关的耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)感染致患者腹腔内实质性器官的感染发生，并在十二指肠镜中培养出耐碳青霉烯克雷伯菌；患者使用的十二指肠镜抬钳器腔道内检测菌种与患者血培养菌种相同，感染细菌均来源于十二指肠镜的CRE感染有39例[14]；2014-2015年报道加州大学洛杉矶医疗中心进行ERCP患者发生从污染内镜获得的CRE感染：2例患者死亡，7例患者确诊为CRE感染阳性，超过170例患者因为ERCP诊疗的原因暴露在感染风险下[14].

2 十二指肠镜的感染风险因素分析

以上十二指肠镜的感染报道，据美国有关机构分析十二指肠镜感染的28例报告可能是因为再清洗处理不足引起[15,16]. 造成这些感染的主要原因有：十二指肠镜抬钳器腔道的冲洗不足；十二指肠镜先端部的刷洗不充分；先端帽的清洗不彻底；十二指肠镜的消毒时间不足；十二指肠镜的抬钳器腔道无法充分消毒及干燥[17]；对患者未使用免疫抑制疗法[18]；由于清洗人员对内镜结构的相关知识缺乏[19]、人员数量不足、内镜的快速周转需求影响了对十二指肠镜的清洗消毒[20]. 临床上，即使严格遵照处理规程进行清洗消毒，仍有2%立即可用的内镜带菌，细菌[21]生物膜[6,22]的形成[23]可能是解释这种持续带菌的因素[24].

3 应采取有效预防的措施

3.1 严格遵守十二指肠镜清洗消毒的流程 中国《内镜清洗消毒技术操作规范》[25]，美国胃肠病学护士学会(Society of Gastroenterology Nurses and Associates, SGNA)在《复杂的消化内镜的再处理指南(2013)》和《SGNA标准的感染预防胃肠病学(2015)》[20]指出适当的再处理内窥镜及配件是患者的安全和成功治疗的关键，其中内镜清洗消毒的流程[26]包括：预清洗、测漏、手工清洗、清洗后冲洗[27]、目视检查、高水平消毒或灭菌(手工或自动[28])、高水平消毒后冲洗、干燥(酒精和压缩空气)、存储.

3.2 重视十二指肠镜的手工清洗和刷洗 由于十二指肠镜的钳子管路、抬钳器腔道、先端部很难进行常规有效的清洁，因此需要严格刷洗. 所有内窥镜的通道，内部和外部表面[1]及其可拆卸的部件和所有辅助通道，必须彻底刷洗和清洗.

3.2.1 选择合适正确的内镜清洗刷: 清洗刷一般可选择一次性或可重复使用的内镜专用清洗毛刷，可重复使用清洗刷要做到一用一消，清洗刷的刷毛必须严密接触管壁以去除污物，海

绵清洗刷对于内镜生物膜细菌的清除效果并不显著, 而塑料片清洗刷对内镜生物膜的清除效果明显优于毛刷和海绵刷. 对内镜管道重复清洗2次或3次对内镜生物膜细菌的清除效果都比仅清洗1次更为优异, 但是重复清洗2次与3次之间的效果无差异[29].

3.2.2 重视十二指肠镜先端帽的清洗: 必须拆卸下先端帽进行细致的刷洗, 先端帽在流动水下彻底刷洗, 然后进入洗涤液清洗, 彻底清洗内外表面, 最后进行3-5 min超声清洗.

3.2.3 重视十二指肠镜抬钳器腔道的冲洗: 取20 mL空针抽取适量的清水注入抬钳器的孔道, 每次注入的同时需要抬起并放下抬钳器最少3次.

3.2.4 重视十二指肠镜先端部的刷洗: 手工清洗中使用不同型号的清洗刷对先端部进行刷洗, 同时抬起并放下抬钳器. 重点洗刷部位: 刷洗导丝锁定槽、凹槽及钳子管道出口; 刷洗抬钳器两侧和内部凹槽. 清洗刷需插入内镜先端部的钳子管道开口来回刷洗抬钳器钢丝及钳子管道开口凹槽, 直到清除所有碎屑.

3.3 重视十二指肠镜的高水平消毒及灭菌

3.3.1 十二指肠镜高水平消毒与灭菌: 中国《内镜清洗消毒技术操作规范》[25], 美国SGNA在《复杂的消化内镜的再处理指南(2013)》和《SGNA标准的感染预防胃肠病学(2015)》[20]均规定, 凡是穿破黏膜的内镜必须进行高水平消毒[30-32]及灭菌[31]. 我国采用2%碱性戊二醛[33-35]对十二指肠镜浸泡不少于10 h[36]行灭菌; 目前国内已生产和引进过氧乙酸[24,37-39]对十二指肠镜进行灭菌. 用消毒剂浸泡的纱布和刷子清洗所有腔道3 min后, 再将消毒剂注入各腔道并浸泡5 min[38]. 根据美国SGNA的消毒灭菌相关指南[40]中提到, 使用过氧乙酸灭菌具有灭菌周期短及低温浸泡的优点, 灭菌只需30-45 min, 消毒液温度达到50-55 ℃即可. 其次, 使用过氧乙酸灭菌可以有效杀灭细菌孢子, 清除生物膜[41], 避免了耐药菌的产生. 同时过氧乙酸作为环保的副产品, 在正常的工作状态下对环境及人们的身体健康不存在不良影响[42].

3.3.2 手工浸泡消毒的要点: 采用全管道灌流器向抬钳器管道注入消毒液, 同时确认内镜先端部无气泡冒出, 向抬钳器周围注入消毒液, 确认所有气泡已排出.

3.4 重视十二指肠镜的干燥处理 十二指肠镜储存前的干燥也是一个重要的预防疾病传播和院内感染的关键步骤, 在干燥的步骤中, 十二指肠镜抬钳器通道必须按制造商相关说明进行手动干燥. 研究指出, 内镜与压缩空气干燥2 min, 经过48 h的存储, 有超过1000万单位的革兰氏阴性细菌, 但内镜在经历了10 min的强制空气干燥, 经过48 h后在进行检测则没有微生物的增长. 美国疾病控制预防中心的监测临时草案[42]提到在干燥这一环节要确保各腔道储存前彻底干燥.

3.5 重视十二指肠镜的存储 为了保持了内窥镜干燥和无微生物污染, 内镜必须存储在洁净、通风良好[43]、无尘的环境. 目前主要有两类存储方式: 传统橱柜和干燥柜. SGNA认为只要按规定进行内镜再加工和存储, 存储间隔时间可以达7 d[20].

《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》[44]中指出, 我国内镜储存内镜清洗消毒后应使用70%-90%的乙醇或异丙醇, 对内镜各管道进行灌注, 压缩空气吹干后储存保管; 当日不再使用的内镜干燥后储存于镜库内; 镜体应垂直悬挂[6], 弯角固定钮应置于自由位, 并将取下的各类按钮和阀门单独储存; 镜库每周2次用0.05%(500 mg/L)有效氯溶液对内镜储存库壁进行擦拭, 污染时随时处理; 经高水平消毒后, 一般认为10-14 d的存储期内再次使用是安全的, 但尚无充分数据明确软式消化内镜消毒处理后可存储的最长时间. 一些指南认为安全的存储时间应更短. 推荐存储超过24 h后再次使用时需要重新洗消, 每日首次使用前应进行消毒[22]、漂洗及干燥; 灭菌后的内镜、附件及相关物品应当遵循无菌物品储存要求进行储存.

3.6 十二指肠的自动清洗消毒的注意要点 严格遵照清洗消毒机的使用要求; 正确连接灌流管路, 仔细检查; 要注意监测洗消阶段的结果. 《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》[44]中提到内镜自动清洗消毒首先应按照手工清洗消毒流程完成测漏、清洗、漂洗后将内镜装入自动清洗消毒机内进行自动清洗消毒, 不能省略手工清洗步骤. 如自动清洗消毒机工作过程中断, 则消毒效果不能保障, 应重新开始新的全过程洗消程序.

创新盘点

对十二指肠镜如何清洗消毒的步骤及程序及相关监测进行研究, 使其相关方面更加具有明确性, 更加细化.

应用要点
十二指肠镜清洗消毒的步骤、程序、注意要点及微生物的监测将对相关诊疗及感染控制具有潜在的应用背景.

4 重视十二指肠镜的清洗消毒的相关监测

4.1 十二指肠镜的目视监测 美国疾病控制预防中心的监测临时草案[43]是关于十二指肠镜再处理后监测细菌的污染情况的协议, 与内镜有关的细菌感染的爆发往往归咎于不正确的内镜再处理. 其中提到十二指肠镜再处理的目视监测中十二指肠镜人工清洗的所有步骤都应经过检查: 确保其先端部彻底清洁且无任何可见的杂物. 可见检查是必须要做的, 尤其在抬钳器管道及先端部的位置.

依据《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》[44]指出首先应采用目测方法对每条内镜及其附件进行检查. 内镜、附件的外表面及关节处应光洁, 无血渍、污渍、水垢等残留物质和锈斑, 功能完好无损. 清洗质量不合格的, 应重新处理; 内镜有损坏应及时维修或报废, 损坏的附件不应维修, 宜及时弃用.

4.2 十二指肠镜的微生物监测

4.2.1 监测的方法: 《中国消化内镜清洗消毒专家共识意见》[44]提到我国使用定期微生物监测法对十二指肠镜进行监测. 而国外使用培养法对十二指肠镜经再处理后进行微生物检测, 目前只能使用非常有限的信息用来指导使用培养法监测内镜, 监测培养结果后用来评估内镜的再处理情况. 尤其是最近与十二指肠镜相关的疫情已导致美国的相关机构考虑定期监测, 以评估十二指肠镜再处理的充分性.

目前国内可采用2种试验来监测内镜清洗的效果, 可以利用残留组织(血液、蛋白质、各种有机物)检测的“通道检测”试验, 有条件的使用采用ATP生物荧检测试验[45].

4.2.2 监测的时间: 内镜微生物监测的最佳间隔时间尚未确立. 国际准则推荐间隔时间从每4 wk到每年. 一些设施也可以选择每周进行十二指肠镜的微生物监测, 还可以选择在每次再处理后进行监测.

4.2.3 监测的部位: 针对十二指肠再处理(干燥后)的再培养应监测的部位至少应包括器械腔道和十二指肠的先端(即升降部及抬钳器凹槽与密封抬钳器用的钢丝绳腔道, 抬钳器腔道).

4.2.4 监测的注意事项: 应对使用中的消毒剂进行定期生物学检测; 每1或3 mo[46]要对消毒的十二指肠镜进行生物学检测, 记录每次微生物监测的结果, 并对其进行分析观察, 对结果进行相应处理[46]; 监测时必须对活检腔道、抬钳器腔道以及先端部进行监测; 对清洗消毒机的出水口进行定期的监测; 并对十二指肠镜使用后的患者进行随访, 并进行相应的跟踪监测[41]记录.

5 重视人员的培训

重视对从事内镜清洗人员进行专业知识的培训[32], 对十二指肠镜清洗消毒[47-49]技术实践能力的培训, 尤其注重责任心的培养. 应每年对员工的能力进行评估考核, 并进行相关的专业认证[50,51].

6 结论

我国对于由十二指肠镜污染而导致的感染事件报道鲜见, 但国外诸多感染事件报道告诉我们应该高度重视此问题, 必须对十二指肠镜使用前后的患者有无感染进行多中心的跟踪观察和监测, 并使其常规化; 为随后制定十二指肠镜的清洗消毒监测指南提供有力数据基础.

7 参考文献

1 楼玉英, 张周娟, 蒋月芳. 加强内镜清洗消毒的规范化管理. 中华医院感染学杂志 2008; 18: 1116-1117
2 刘枫, 何利平. 内镜清洗消毒规范制定及内镜消毒操作技术的历史进程. 2011全国消化内镜学术大会暨第七届中日消化内镜学术研讨会资料汇编, 2011: 4
3 Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related "superbugs" during gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 457-474 [PMID: 25324917 DOI: 10.4253/wjge.v6.i10.457]
4 Petersen BT. Duodenoscope reprocessing: risk and options coming into view. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 484-487 [PMID: 26279349 DOI: 10.1016/j.gie.2015.07.004]
5 Alsaffar L, McCrudden PR, Hayter R, Kavanagh M. Duodenoscope decontamination validation study. *J Hosp Infect* 2016; 92: 110-111 [PMID: 26386729 DOI: 10.1016/j.jhin.2015.08.006]
6 Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of infection by flexible gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 231-254 [PMID: 23554415 DOI: 10.1128/CMR.00085-12]
7 Ofstead CL, Dirlam Langlay AM, Mueller NJ, Tosh PK, Wetzler HP. Re-evaluating endoscopy-associated infection risk estimates and their implications. *Am J Infect Control* 2013; 41: 734-736 [PMID: 23318092 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.10.008]
8 Armstrong D, Barkun A, Bridges R, Carter R, de Gara C, Dube C, Enns R, Hollingworth R, Macintosh D, Borgaonkar M, Forget S, Leontiadis G, Meddings J, Cotton P, Kuipers EJ. Canadian Association of Gastroenterology consensus guidelines on safety and quality indicators in endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 17-31 [PMID: 22308578 DOI: 10.1155/2012/173739]

9 Ross AS, Baliga C, Verma P, Duchin J, Gluck M. A quarantine process for the resolution of duodenoscope-associated transmission of multidrug-resistant Escherichia coli. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 477-483 [PMID: 26092616 DOI: 10.1016/j.gie.2015.04.036]

10 黄加国, 刁兴元, 韩帅. 内镜逆行胰胆管造影患者术后胆道感染的病原学分析及治疗. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 689-691

11 Sanderson R, Braithwaite L, Ball L, Ragan P, Eisenstein L. An outbreak of carbapenem-resistant klebsiellapneumoniaeinfections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedures at a hospital. *Am J Infect Control* 2010; 38: e141 [DOI: 10.1016/j.ajic.2010.04.191]

12 Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, Frias M, Guh AY, Laufer AS, Black S, Pacilli M, Moulton-Meissner H, Rasheed JK, Avillan JJ, Kitchel B, Limbago BM, MacCannell D, Lonsway D, Noble-Wang J, Conway J, Conover C, Vernon M, Kallen AJ. New Delhi metallo-β-lactamase-producing carbapenem-resistant Escherichia coli associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA* 2014; 312: 1447-1455 [PMID: 25291580 DOI: 10.1001/jama.2014.12720]

13 Smith ZL, Oh YS, Saeian K, Edmiston CE, Khan AH, Massey BT, Dua KS. Transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae during ERCP: time to revisit the current reprocessing guidelines. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1041-1045 [PMID: 25638508 DOI: 10.1016/j.gie.2014.11.006]

14 Martinez M, Lah K, Tamura T. UCLA hospital cites medical scopes in superbug CRE outbreak. CNN, 2015 Available from: http://whnt.com/2015/02/20/ucla-hospital-cites-medical-scopes-in-superbug-cre-outbreak/

15 Dirlam Langlay AM, Ofstead CL, Mueller NJ, Tosh PK, Baron TH, Wetzler HP. Reported gastrointestinal endoscope reprocessing lapses: the tip of the iceberg. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1188-1194 [PMID: 24021660 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.04.022]

16 李六亿. 内镜医院感染现状、存在问题与管理对策. 中华医院感染学杂志 2005; 15: 423-425

17 Roberts CG. The role of biofilms in reprocessing medical devices. *Am J Infect Control* 2013; 41: S77-S80 [PMID: 23622755 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.008]

18 Orlicka K, Barnes E, Culver EL. Prevention of infection caused by immunosuppressive drugs in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 167-185 [PMID: 23819020 DOI: 10.1177/2040622313485275]

19 Calderwood AH, Chapman FJ, Cohen J, Cohen LB, Collins J, Day LW, Early DS. Guidelines for safety in the gastrointestinal endoscopy unit. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 363-372 [PMID: 24485393 DOI: 10.1016/j.gie.2013.12.015]

20 Society of Gastroenterology Nurses and Associates. Standards of infection control in reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 293-303 [PMID: 23899491 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31829c6d5b]

21 Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM, Harmsen WS, Mandrekar J, Berbari EF. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastroduodenoscopy with biopsy. *Acta Orthop* 2013; 84: 82-86 [PMID: 23350577 DOI: 10.3109/17453674.2013.769079]

22 陆烨, 虞晓珍, 陆龙喜. 内镜中铜绿假单胞菌生物膜对消毒剂抗性研究. 中国卫生检验杂志 2008; 18: 1348-1349

23 Society of Gastroenterology Nurses and Associates, Inc. Guidelines for the use of high-level disinfectants and sterilants for reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2004; 27: 198-206 [PMID: 15326411 DOI: 10.1097/00001610-200407000-00014]

24 Bisset L, Cossart YE, Selby W, West R, Catterson D, O'hara K, Vickery K. A prospective study of the efficacy of routine decontamination for gastrointestinal endoscopes and the risk factors for failure. *Am J Infect Control* 2006; 34: 274-280 [PMID: 16765205 DOI: 10.1016/j.ajic.2005.08.007]

25 中华人民共和国卫生部. 内镜清洗消毒技术操作规范. 中国护理管理 2004; 4: 11-13

26 Funk SE, Reaven NL. High-level endoscope disinfection processes in emerging economies: financial impact of manual process versus automated endoscope reprocessing. *J Hosp Infect* 2014; 86: 250-254 [PMID: 24661789 DOI: 10.1016/j.jhin.2014.01.007]

27 Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 421-427 [PMID: 1833259 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70773-6]

28 Alfa MJ. Monitoring and improving the effectiveness of cleaning medical and surgical devices. *Am J Infect Control* 2013; 41: S56-S59 [PMID: 23622750 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.12.006]

29 黄茜. 软式内镜清洗刷对生物膜清除效果的调查与实验研究. 广州: 南方医科大学, 2012

30 Hookey L, Armstrong D, Enns R, Matlow A, Singh H, Love J. Summary of guidelines for infection prevention and control for flexible gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 347-350 [PMID: 23781518 DOI: 10.1155/2013/639518]

31 Petersen BT, Chennat J, Cohen J, Cotton PB, Greenwald DA, Kowalski TE, Krinsky ML, Park WG, Pike IM, Romagnuolo J, Rutala WA. Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes: 2011. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1075-1084 [PMID: 21628008 DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1183]

32 Petersen BT, Adler DG, Chand B, Conway JD, Croffie JM, Disario JA, Mishkin DS, Shah RJ, Somogyi L, Tierney WM, Wong Kee Song LM. Automated endoscope reprocessors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 771-776 [PMID: 19327470 DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.037]

33 Brock AS, Steed LL, Freeman J, Garry B, Malpas P, Cotton P. Endoscope storage time: assessment of microbial colonization up to 21 days after reprocessing. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1150-1154 [PMID: 25484321 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.053]

同行评价

本文就十二指肠的感染风险与清洗消毒相关问题进行简要论述, 具有一定的学术价值.

34 叶桂美, 张琼. 4种低温灭菌法在内镜灭菌中的效果探讨. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 995-996
35 王书智, 龚彪, 胡冰, 陆蕊, 马建霞. 消化内镜及其附件消毒方法的改进. 护理学杂志: 综合版 2002; 17: 886-888
36 孔金艳, 唐平, 张修礼. 82所医疗机构消化内镜清洗消毒现状调查分析. 中华医院感染学杂志 2010; 20: 2795-2797
37 Kampf G, Fliss PM, Martiny H. Is peracetic acid suitable for the cleaning step of reprocessing flexible endoscopes? *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 390-406 [PMID: 25228941 DOI: 10.4253/wjge.v6.i9.390]
38 Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. International Labour Review 2008; 148: 93-122. Available from: http://hica.jp/cdcguideline/dsguide.pdf
39 何献忠. 内窥镜消毒和灭菌方法的调查研究. 长沙: 中南大学, 2010
40 SGNA Practice Committee 2013–14. Guideline for use of high-level disinfectants and sterilants for reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes. *Gastroenterol Nurs* 2015; 38: 70-80 [PMID: 25636016 DOI: 10.1097/SGA.0000000000000092]
41 Ren W, Sheng X, Huang X, Zhi F, Cai W. Evaluation of detergents and contact time on biofilm removal from flexible endoscopes. *Am J Infect Control* 2013; 41: e89-e92 [PMID: 23663861 DOI: 10.1016/j.ajic.2013.01.027]
42 Department of Health and Human Services Centers For Disease Control and Prevention. Interim protocol for healthcare facilities regarding surveillance for bacterial contaminationof duodenoscopes after reprocessing. CDC Interim Duodenoscope Sampling Algorithm, 2015 Available from: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/interim-duodenoscope-surveillance-Protocol.pdf
43 张亚琴. 内镜清洗消毒与持续改进. 消毒供应中心(室)建设与管理高级研修班暨学术会论文集, 2008: 9
44 中华医学会消化内镜分会清洗与消毒学组. 中国消化内镜清洗消毒专家共识意见. 中国消化内镜杂志 2014; 31: 617-623
45 Mccool S, Querry A, Muto C. 1384High level disinfection failure in gastrointestinal scopes with elevator channels - is it time to switch to ethylene oxide (ETO) sterilization? IDWeek 2014 Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2014 Available from: http://myendosite.com/articles/UPMC2.pdf.
46 Beilenhoff U, Neumann CS, Biering H, Blum R, Schmidt V, Rey JF. ESGE/ESGENA guideline for process validation and routine testing for reprocessing endoscopes in washer-disinfectors, according to the European Standard prEN ISO 15883 parts 1, 4 and 5. *Endoscopy* 2007; 39: 85-94 [PMID: 17252467 DOI: 10.1055/s-2006-945191]
47 荣秋华, 郭玉玲, 李晶, 张秋成. 内镜消毒剂的研究进展. 中华医院感染学杂志 2010; 20: 1199-1200
48 Weber DJ, Rutala WA. Assessing the risk of disease transmission to patients when there is a failure to follow recommended disinfection and sterilization guidelines. *Am J Infect Control* 2013; 41: S67-S71 [PMID: 23622753 DOI: 10.1016/j.ajic.2012.10.031]
49 陆烨, 胡国庆, 陆龙喜, 王笑笑. 新型消毒剂对内镜消毒效果的研究. 中华医院感染学杂志 2012; 22: 2598-2600
50 张艳芳. 医院消毒供应室消毒、清洗设备的管理与维护. 中国卫生产业 2013; 17: 169
51 黄茜, 马久红, 龚琳, 阳桂红, 刘林林. 模拟训练器在内镜护理临床教学中的应用. 护士进修杂志 2014; 29: 1276-1277

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4343

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4343-4353
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肿瘤相关性炎症与结肠癌

崔曼莉, 张明鑫, 张 超, 王景杰

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰, 第四军医大学唐都医院消化内科 陕西省西安市 710038

张明鑫, 副教授, 副主任医师, 主要从事消化系早癌诊治及基础相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81302055.

作者贡献分布: 崔曼莉主要负责文献的收集与初稿的撰写; 张明鑫负责文献的系统分析与文稿的审校; 张超参与文献的收集与整理; 王景杰负责文稿的审校.

通讯作者: 张明鑫, 副教授, 副主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路569号, 第四军医大学唐都医院消化内科. zmx3115@163.com
电话: 029-84717402

收稿日期: 2016-05-08
修回日期: 2016-06-02
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-18

Role of cancer-related inflammation in colon cancer

Man-Li Cui, Ming-Xin Zhang, Chao Zhang, Jing-Jie Wang

Man-Li Cui, Ming-Xin Zhang, Chao Zhang, Jing-Jie Wang, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302055.

Correspondence to: Ming-Xin Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, 569 Xinsi Road, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. zmx3115@163.com

Received: 2016-05-08
Revised: 2016-06-02
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-18

Abstract

Chronic inflammation is one of the important mechanisms for the development of colon cancer, and the role of cancer-related inflammation (CRI) in tumor development is a hot research topic in recent years. Therefore, it is very important to clarify the effect and regulation of CRI in colon cancer. Accumulating evidence indicates that transcription factors, cytokines, chemokines, cyclooxygenase-2 and microRNAs play key roles in CRI. This review focuses on the research progress about these molecules in colon cancer.

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

Key Words: Cancer-related inflammation; Colon cancer; Regulation

Cui ML, Zhang MX, Zhang C, Wang JJ. Role of cancer-related inflammation in colon cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4343-4353 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4343.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4343

摘要

慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一, 而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题. 因此, 明确CRI在结肠癌中的作用及调控具有重要意义. 转录因子、细胞因子、趋化因子、环氧合酶-2以及微小RNA等是CRI中重要的信号通路. 本文仅就上述信号通路在结肠癌中的研究进展进行述评.

■背景资料
肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)既完善了人类对肿瘤特征的认知, 又进一步为改进肿瘤诊断、治疗、预后提供了新的靶点. 而炎症与结肠癌的发生、发展及预后高度相关. 因此, 明确CRI在结肠癌中作用将为结肠癌的诊治提供研究思路和靶点.

■同行评议者
贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

研发前沿
炎症指标升高的炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险显著增加; 而在没有肠道炎症的原发性结肠癌研究中发现, 肿瘤组织仍有炎性细胞的浸润, 故炎症与结肠癌的关系密切, 研究意义重大.

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

关键词: 肿瘤相关性炎症; 结肠癌; 调控

核心提要: 慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一, 而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题. 因此, 明确CRI在结肠癌中的作用及调控具有重要意义.

崔曼莉, 张明鑫, 张超, 王景杰. 肿瘤相关性炎症与结肠癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4343-4353 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4343.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4343

0 引言

结肠癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一. 随着生活水平的提高、饮食结构的变化, 近年我国结直肠癌发病率呈上升趋势, 故研究其发病机制对提高生存率、改善预后意义重大[1]. 众所周知, 慢性炎症是结肠癌发病的重要机制之一, 而肿瘤相关性炎症(cancer related inflammation, CRI)在肿瘤发生发展中的重要作用是近年来研究的热点问题[2]. 炎症与肿瘤之间的关系最先由Rudolf Virchow提出, 经过一个多世纪的不断研究证实, CRI被认为是长期炎性刺激(炎性因子或炎性细胞)所致细胞内的信号通路异常[3]. CRI的揭示及明确意义重大, 既完善了人类对肿瘤特征的认知, 又进一步为改进肿瘤诊断、治疗、预后提供了新的靶点. CRI在多种肿瘤如食管癌、胃癌、肝癌、乳腺癌发挥重要作用, CRI在结肠癌中研究亦有报道[4]. 炎症指标升高的炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险显著增加[5]; 而在没有肠道炎症的原发性结肠癌研究中发现, 肿瘤组织仍有炎性细胞的浸润, 炎症因子表达水平明显升高, 且炎症性肠病明显增加了罹患结肠癌的风险, 故炎症与结肠癌的发生、发展及预后高度相关[6]. 本文对CRI在结肠癌中作用进行综述, 以期为结肠癌的诊治提供研究思路和靶点.

1 CRI

炎症与肿瘤相互关系的研究始于19世纪, 流行病学研究证实25%的肿瘤由炎症发展而来. 近年来, 越来越多的证据表明炎症与肿瘤的发生具有相关性: (1)炎症性疾病能够增加多种肿瘤的发生风险; (2)非类固醇类抗炎药物可以降低某些肿瘤的发病率和死亡率; (3)所有早期肿瘤微环境中均可以发现炎性细胞、细胞因子及趋化因子; (4)靶向炎症相关的炎性介质、转录因子可以降低肿瘤的发生及扩散; (5)增加炎症相关因子的表达可以促进肿瘤进展. 基于上述发现, 2009年Colotta等[7]将CRI定义为继自给自足的生长信号、抗生长信号的不敏感、回避凋亡、潜力无限的复制能力、持续的血管生成、组织浸润和转移后等6大特征后, 肿瘤的第七个特征. 2011年CRI被Hanahan等[8]纳入重新定义的肿瘤十大特征之一.

CRI有两个明确的通路, 即外源性通路和内源性通路. 外源性通路由增加特定器官肿瘤进展发生风险的炎症或感染所介导; 内源性通路主要由导致肿瘤的癌基因激活, 包括致癌基因突变、染色体重排或扩增、肿瘤抑制基因的失活等(图1). 两种途径均可以导致肿瘤细胞中一系列转录因子的转录激活, 进而导致细胞因子、趋化因子以及其他炎症相关因子的表达增加, 这些转录因子主要包括核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)、信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、低氧诱导因子-1α (hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α). 激活的转录因子进一步诱导生长因子、细胞因子、趋化因子、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2). 进而募集异常炎性细胞[如肿瘤相关性巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAM); 肿瘤浸润性白细胞; 肿瘤相关树突状细胞], 从而激活炎症细胞、基质细胞和同样在肿瘤细胞中发挥作用的转录因子, 进一步引起炎症介质的产生, 与上述转录因子相关作用、级联放大, 形成肿瘤相关的炎症微环境, 发挥促癌作用(图2)[3].

近年来的研究提示, 除了炎性细胞和各种炎症因子外, CRI更多的是炎性介质所致的遗传不稳定性, 这些炎性介质除了本身就是致癌原外, 很多都参与了DNA损伤修复途径和细胞周期检测点途径, 导致肿瘤基因组失稳, 从而继发的肿瘤信号通路异常. 这些异常的信号通路在结肠癌的发生发展中亦发挥重要作用.

2 转录因子与结肠癌

转录因子是一组能够调控基因表达的蛋白: 活化后从胞质转位至胞核, 通过识别和结合基因

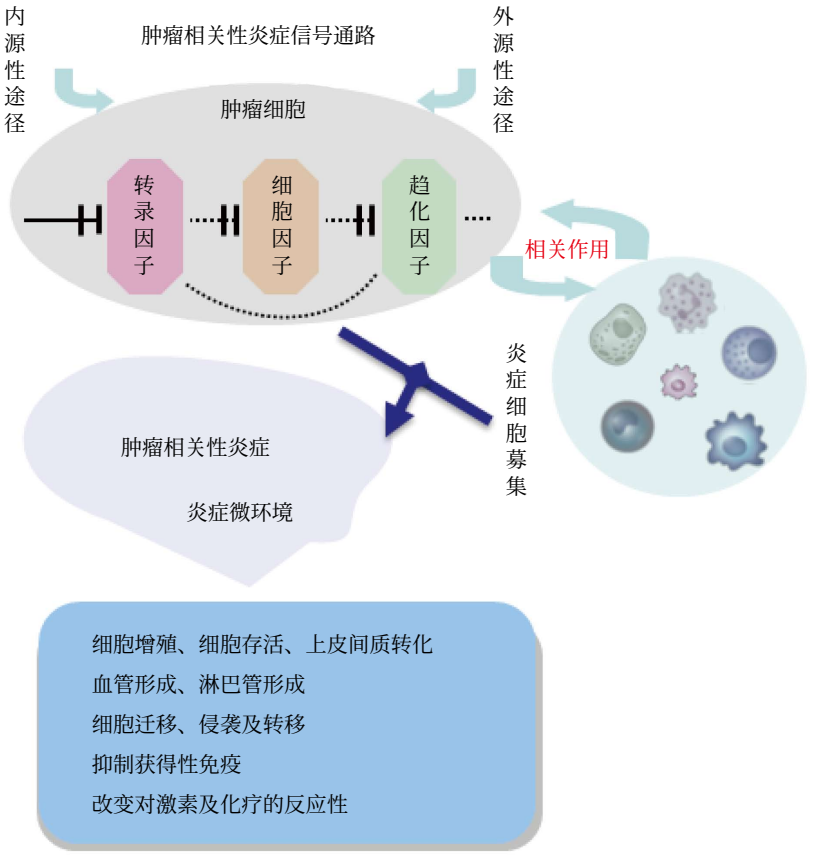


图 1　CRI的信号通路. CRI: 肿瘤相关性炎症.

相关报道
CRI在多种肿瘤如结肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌发挥重要作用, CRI关键途径如转录因子、细胞因子、趋化因子等在结肠癌中的作用亦有相关综述, 但仍缺乏系统性归纳, 尤其是结肠癌中CRI的调控.

启动子区的顺式作用元件, 启动和调控基因表达. 在CRI中, NF-κB、STAT3、HIF1α是最为重要的转录因子, 通过调控一系列炎症相关基因的表达, 调控CRI信号通路.

2.1 NF-κB 作为调控炎症反应的关键转录因子, NF-κB在炎症相关性肿瘤中的作用也十分明确. 在肿瘤细胞中, NF-κB调控的一系列基因发挥促进增殖、抑制凋亡、增加转移以及诱导耐药的作用[9]. 在慢性结肠炎及炎症性肠病中, NF-κB的表达上调[10], 从息肉到结肠腺癌的进展过程中, NF-κB的表达水平持续上调, 且通过抑制凋亡参与了结肠癌的发展[11]. 此外, NF-κB还和结肠癌的治疗反应相关, 其既可降低结肠癌细胞对化疗药物的敏感性, 还可以介导对肿瘤坏死因子-α(tumor-necrosis factor-α, TNF-α)诱导凋亡的耐受[12-14]. 同时, 抑制NF-κB的激活可抑制结肠癌的转移, 还可以影响TAMs由促癌的M2型向抑癌的M1型转化, 并在动物实验中抑制了结肠癌的腹膜转移; 而激活NF-κB则可以促进基质金属蛋白酶的表达及结肠癌的转移[15-17]. 在对炎症相关性结肠癌研究中发现, 通过不同物质抑制炎症反应后炎症因子表达下降, 而NF-κB失活, 最终抑制肿瘤细胞的生长[18,19]; 而抑制NF-κB活化后, 观察到细胞凋亡启动, 明显减低结肠炎向结肠癌转换的概率[20].

2.2 STAT3 STAT3是STAT家族的一员, 在细胞对细胞因子及生长因子的反应中发挥重要作用. 常规情况下, STAT3定位于细胞质, 一旦激活, 磷酸化的STAT3移位至细胞核, 激活一系列靶基因的表达参与多种生物学过程, 主要包括细胞周期(如CyclinD1/D2)、细胞存活(如Survivin)、血管生成(如血管内皮生长因子)以及细胞凋亡(如B淋巴细胞瘤-2)[21]. STAT3还是肿瘤诱导的免疫耐受中的关键调控因子, 一方面调控一系列基因表达参与免疫耐受, 另一方面负性调节Th1细胞介导的炎症反应[22]. STAT3在结肠癌中持续激活, 并能够促进细胞增殖, 且是不良预后的独立风险因子[23-25]. 抑制STAT3活性可以抑制结肠癌细胞的细胞活力、克隆形成及迁徙能力, 调控STAT3/白介素(interleukin, IL)-6信号途径可以抑制结肠炎相关的结肠癌发生[26,27]. 结肠癌中STAT3调控的炎症指标主要有IL-6、ROS、IL-22等, 但STAT3在结肠炎相关的肿瘤中的精确作用还

创新盘点

本文就CRI中重要信号通路如转录因子、细胞因子、趋化因子、Cox2以及miRNAs等在结肠癌中的研究进展进行总结和综述.

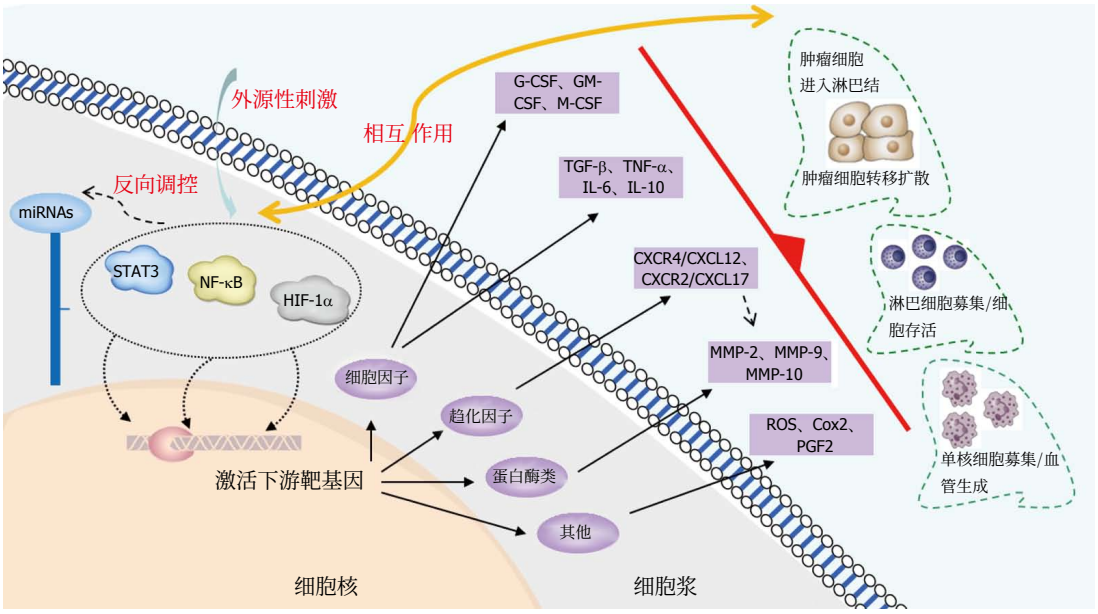


图 2　结肠癌中的CRI的信号通路. 外源性刺激可激活转录因子(如NF-κB、STAT3、HIF-1α)异位至细胞核, 激活下游靶基因如细胞因子、趋化因子、蛋白酶类及其他, 从而形成炎症微环境, 募集肿瘤相关的淋巴细胞、单核细胞, 可促进肿瘤细胞的扩散、存活及血管生成, 也反过来与转录因子发生cross-talk; 而miRNAs可转录后调控转录因子或者其关键信号途径因子的表达, 从而调控CRI, 已有研究证实, CRI信号通路亦可调控一些miRNAs的表达. CRI: 肿瘤相关性炎症; NF-κB: 核因子-κB; STAT3: 信号传导与转录激活因子3; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; TGF-β: 转化生长因子-β; COX-2: 环氧合酶-2; IL: 白介素.

有待进一步的研究[28-30]. 而且, STAT3与NF-κB相互作用, 在结肠癌中发挥重要作用[31,32].

2.3 HIF-1α 乏氧是肿瘤最常见的特征, 常激活HIF-1的过度表达, 从而激活一系列下游基因表达, 使肿瘤适应乏氧环境, 进一步增殖、生长、转移及化疗耐受[33]. 乏氧和肠道炎症关系密切, 而肠道炎症可以促进结肠癌, 故HIF-1在炎症与结肠癌中发挥桥梁作用, 通过调控代谢、血管发生、上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)、侵袭、治疗耐受参与CRI[34,35]. HIF1是由氧调节的α亚基和非氧调节的β亚基组成的异二聚体, 人类共有三种α亚基成员(HIF-1α、HIF-2α、HIF-3α), 各自在肿瘤中的功能因肿瘤类型各异[36]. HIF-1α可以促进结肠癌细胞株SW480的生长, 而HIF-2α则抑制其生长[37]. 研究[38,39]发现, 在结肠癌发生早期便有HIF-1α的表达, 在侵袭阶段表达达到顶峰, 且参与了炎性调控, 而HIF-1α缺乏鼠结肠癌模型中炎症水平明显下调, 均说明了HIF-1α参与了CRI的调控. HIF-1α参与了结肠癌的化疗耐药、增殖、转移, 且能够调控TAMs发挥促癌作用[40-42]. 越来越多的研究发现, HIF-1α、STAT3以及NF-κB在肿瘤中相关关联, 共同发挥作用, 尤其是在CRI中, 一方面是因为他们可能有共同的下游靶基因, 或者下游靶基因相关作用; 另外一方面可能是因为他们有共同的上游调控机制. 我们将在下面进一步阐述.

3 细胞因子与结肠癌

细胞因子分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子, 在CRI中均发挥重要的作用. 在结肠癌中研究较为广泛的细胞因子, 又大致分为两类, 一类是集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)家族, 主要包括粒细胞CSF(G-CSF)、巨噬细胞CSF(M-CSF)以及粒细胞-巨噬细胞CSF(GM-CSF), 另外一类是其他细胞因子, 主要有TNF-α、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)以及IL家族(IL-6、IL-10、IL-17等). CSF可在部分结肠癌中高表达, 并通过调控骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的迁徙、增殖及分化[43]; 通过免疫抑制在结肠炎相关的结肠癌中发挥促癌作用, 抗CSF治疗可诱导抗肿瘤免疫反应, 降低了AOM/DSS结肠癌造模的成瘤数量及大小[44]. 有关TNF-α、TGF-β以及IL在结肠癌细胞增殖、转移、EMT等发生发展中的作用已有过详细

综述[45-47]. 这些细胞因子或为上述转录因子的下游靶基因, 或与上述转录因子相互作用, 在CRI中发挥重要的调节作用. 大量研究尝试通过抑制上述细胞因子(如抗TNF单抗、抗IL-6R抗体以及IL-23、IL-17A抗体)抑制炎症反应, 从而抑制肿瘤的发生[48-50]. 尤其是抗TNF单抗, 在IBD中的作用已明确且应用广泛, 但是他们在肿瘤中的作用却较弱, 应与化疗药物或者抗VEGF抗体、抗EFG抗体联合应用.

4 趋化因子与结肠癌

趋化因子受体及配体在炎性环境下大量表达, 越来越多的证据表明, 趋化因子在CRI参与了肿瘤增殖、血管生成、凋亡、转移等的调控, 并可作为治疗靶点. 在众多趋化因子中, 以CXCR4/CXCL12和CXCR2/CXCL17在结肠癌中研究最为广泛. CXCR4/CXCL12参与了淋巴细胞的募集, 因此, 其在结肠癌微转移中的发挥作用[51]. CXCR4/CXCL12的表达比例以及CXCL12的表达水平是TNM分期Ⅱ期结肠癌5年无进展生存期的独立预后因子; 低分子肝素可通过作用于CXCR4/CXCL12降低结肠癌肝转移的发生率[52,53]. 此外, LPS可诱导CXCR4的表达上调, 进一步通过NF-κB途径诱导结肠癌细胞EMT, 进而促进转移; 而化疗药物则可通过降低结肠癌细胞细胞表面CXCR4的表达, 抑制CXCL12依赖的转移[54,55]. 下调CXCR4/CXCL12可通过激活Wnt/β-catenin途径抑制结肠癌的生长及转移[56]. 与CXCR4/CXCL12一样, CXCR2/CXCL7在结肠癌具有预测预后的价值, 结肠癌肝转移中CXCR2/CXCL7高表达患者无病生存期及总生存期均缩短[57]. 表达CXCR2的MDSCs在结肠炎相关的结肠进展中起关键作用, 可通过抑制$CD8^+$ T细胞的细胞毒活性促进结肠癌生长[58].

5 CRI其他因子与结肠癌

5.1 COX-2 在正常结肠上皮中, COX-2并不是持续表达的, 但是研究[59,60]发现, 在90%的结肠癌以及40-90%的结肠腺瘤息肉中COX-2过表达. COX-2的抑制使结肠息肉的产生减少, 应用COX-2选择性抑制剂, 还可以改变结肠息肉到结肠癌转变过程中一系列基因的表达, 从而可能发挥化学防癌的作用[61,62]. 应用姜黄素可通过抑制COX-的表达而化学预防结肠癌的发生, 并与NF-κB密切相关[63]. 进一步的研究[64]发现, COX-2和NF-κB均在结肠癌中同时表达上调, 此外, COX-2与STAT3、HIF1α信号通路均有一定的相关性, 但在结肠癌CRI中的作用及调控仍待进一步研究.

5.2 PGE2 PGE2是在结肠癌CRI中发挥重要作用, 且与COX-2关系密切的一种因子, 他的产生依赖于COX-2, 所以常常和COX-2共同研究[65]. PGE2可激活结肠上皮细胞以及结肠癌中一系列细胞因子的表达, 从而调控炎症; 其与IL-6的相互作用可调控TAMs的M1与M2的相关转化, 在结肠炎相关性结肠癌中发挥作用[66,67]. PGE2在结肠癌组织中的含量与肿瘤细胞及基质细胞的生长关系密切[68], 并且参与了谷胱甘肽还原酶X2、Toll样受体4等介导的结肠炎相关性结肠癌的发生[69,70]; 还能够促进结肠癌干细胞的扩增与转移, 而选择性抑制PGE2可以抑制结肠癌并且调控黏膜免疫[71,72]. 近期Montrose等[73]详细探讨了PGE2在肠道炎症及结肠癌发生中的机制, 明确了其在肠道稳态中的意义, 进一步证实了CRI在结肠癌中的调控作用.

应用要点
本文揭示了CRI中重要信号通路在结肠癌发生、发展、诊断、预后中的作用、意义及可能机制, 为结肠癌的诊治提供研究思路和靶点.

6 CRI的调控

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是近来发现的能够在转录后水平调控基因表达的非编码小分子RNA, miRNAs可以靶向多个靶基因, 因此在一系列生物过程及疾病中发挥重要作用, 尤其是在肿瘤中研究更为广泛, 发挥抑癌基因及癌基因功能. 如果miRNAs可以靶向CRI中多个重要的信号通路分子, 则可以实现对CRI的调控. Zhang等[74]探讨了miRNAs和炎症结直癌的最新进展, 但不够全面. 表1是不同miRNAs通过靶向多个基因通过影响不同的CRI信号通路在IBD相关性结肠癌、炎症相关性结肠癌、炎症细胞调控中发挥多种功能[75-92]. 而且, 进一步的研究还发现, CRI中的炎症因子或者转录因子亦可以影响miRNAs来进一步调控炎症在结肠癌发生发展发挥作用[76]. 所以miRNAs在肿瘤CRI中的调控是研究的热点和难点问题, 也是我们课题组研究的方向之一. 除此之外, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200个核苷酸的非编码RNA[93]. 研究[94]表明, lncRNA在表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多生命活动中发挥重要作用: BC012900作为溃疡性结肠炎特异性

同行评价

文章述评了肠道慢性炎症与结肠癌发病之间的关系. 肿瘤相关炎症在结肠癌中的作用和调控机制. 文章内容详实, 全面系统地讲述了CRI的发生与发展和结肠癌的相关性. 选题科学, 具有一定前瞻性, 逻辑清晰, 语言表达明确.

表 1 结肠癌中CRI相关的miRNAs

miRNAs	结肠癌中的表达变化	功能/作用	可能/明确的炎症靶基因	CRI通路	参考文献
miRNA-21	高表达	预测预后	IL-12A	/	[74]
miRNA-21/miRNA-181b-1	/	炎症相关性结肠癌死亡率	PETN/CYLD	STAT3/NF-κB	[75]
miRNA-31	高表达	IBD相关性肿瘤	FIH1	HIF-1α	[76]
miRNA-215/miRNA-708/miRNA-31/miRNA-135b	低/高/高/高表达	结肠上皮细胞的恶性转化	/	MAPK/PI3K/WNT/TGF-β	[77]
miRNA-143/miRNA-145	低表达	溃疡性结肠炎中调控炎症及癌基因	IRS-1/K-RAS/API5/MEK-2	/	[78]
miRNA-21/miRNA-155	高表达	促进结肠癌生长	PTEN/SOCS1	NF-κB	[79]
miRNA-224	高表达	IBD相关性癌症	p21	/	[80]
miRNA-126	/	抗炎抑制结肠癌发生	VCAM-1/PI3K	NF-κB	[81]
miRNA-133a/miRNA-143/miRNA-145	低表达	调控炎症向结肠癌的转化	PI3K/Akt	/	[82]
miRNA-223	高表达	调控炎症向结肠癌的转化	IGF-1R	/	[83]
miRNA-101b/miRNA-455	/	抗炎并抑制结肠癌发生	/	IL-6/TNF-α/COX-2	[83]
miRNA-324-5p	高表达	巨噬细胞功能	CUEDC2	IL-4	[84]
miRNA-138/miRNA-145/miRNA-146a/miRNA-150	低表达	调控结肠炎的恶性转化	/	细胞因子	[85]
miRNA-1297	低表达	抑制增殖、侵袭及转移	COX-2	COX-2	[86]
miRNA-128/miRNA-134/miRNA-330	/	抑制增殖、侵袭及转移	MMP-3/MMP-10/MMP-13	/	[87]
miRNA-124	高表达	促进溃疡性结肠炎向结肠癌进展	PTEN/PDLIM2	STAT3/NF-κB	[88]
miRNA-26b	高表达	促进溃疡性结肠炎向结肠癌进展	DIP1/MDM2/CREBBP/BRCA1	/	[89]
miRNA-155	高表达	炎症相关性结肠癌的发生	RPS6KA3/SGK3/RHEB/KRAS	TGF-β/SMAD	[90]
miRNA-34a	/	炎性刺激诱导的结肠癌干细胞分化	Numb	/	[91]

CRI: 肿瘤相关性炎症; NF-κB: 核因子-κB; TNF-α: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; STAT3: 信号传导与转录激活因子3; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; COX-2: 环氧合酶-2; TGF-β: 转化生长因子-β; IGF-1: 胰岛素样生长因子1.

的lncRNA, 可调控肠道上皮细胞的凋亡, 提示lncRNA在结肠癌CRI中亦可能发挥调控作用, 值得进一步研究.

7 结论

结肠癌是炎症相关性肿瘤, 无论是从腺瘤到结肠癌的转变还是IBD到结肠癌的转变, CRI中的转录因子、细胞因子、趋化因子等均发挥重要作用, 涉及到结肠癌增殖、凋亡、侵袭、耐药, 还牵涉到信号通路的交互作用, 研究方法和作用模式已日渐清晰. 随着miRNAs研究的不断深入, 越来越多的miRNAs被发现参与了CRI的调控, miRNAs通过靶向多个参与CRI信号通路的靶基因, 实现对CRI的全面调控, 从而成为结肠癌CRI研究中的热点问题, 而lncRNA的研究也将不断深入, CRI中的信号通路又反过来影响miRNAs或者lncRNA的表达. 明确CRI在结肠癌中的作用、意义及调控, 将有助于结肠炎和IBD的药物选择、结肠癌的化学预防、结肠癌的早期筛查及治疗靶点选择, 从而改善不良预后.

8 参考文献

1 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

2 Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15: e493-e503 [PMID:

25281468 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3]
3 Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436-444 [PMID: 18650914 DOI: 10.1038/nature07205]
4 Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22: 33-40 [PMID: 22210179 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005]
5 Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Murphy SN, Kohane I, Liao KP. Serum inflammatory markers and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1342-1348.e1 [PMID: 24407106 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.030]
6 Ning Y, Manegold PC, Hong YK, Zhang W, Pohl A, Lurje G, Winder T, Yang D, LaBonte MJ, Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models. *Int J Cancer* 2011; 128: 2038-2049 [PMID: 20648559 DOI: 10.1002/ijc.25562]
7 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-1081 [PMID: 19468060 DOI: 10.1093/carcin/bgp127]
8 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
9 Schmid RM, Adler G. NF-kappaB/rel/IkappaB: implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2000; 118: 1208-1228 [PMID: 10833496 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70374-X]
10 Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008; 263: 591-596 [PMID: 18479258 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x]
11 Hardwick JC, van den Brink GR, Offerhaus GJ, van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. NF-kappaB, p38 MAPK and JNK are highly expressed and active in the stroma of human colonic adenomatous polyps. *Oncogene* 2001; 20: 819-827 [PMID: 11314016 DOI: 10.1038/sj.onc.1204162]
12 Han SY, Choung SY, Paik IS, Kang HJ, Choi YH, Kim SJ, Lee MO. Activation of NF-kappaB determines the sensitivity of human colon cancer cells to TNFalpha-induced apoptosis. *Biol Pharm Bull* 2000; 23: 420-426 [PMID: 10784420 DOI: 10.1248/bpb.23.420]
13 Chen Y, Wang Z, Chang P, Xiang L, Pan F, Li J, Jiang J, Zou L, Yang L, Bian Z, Liang H. The effect of focal adhesion kinase gene silencing on 5-fluorouracil chemosensitivity involves an Akt/NF-kappaB signaling pathway in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2010; 127: 195-206 [PMID: 19904749 DOI: 10.1002/ijc.25025]
14 Kim SM, Lee SY, Yuk DY, Moon DC, Choi SS, Kim Y, Han SB, Oh KW, Hong JT. Inhibition of NF-kappaB by ginsenoside Rg3 enhances the susceptibility of colon cancer cells to docetaxel. *Arch Pharm Res* 2009; 32: 755-765 [PMID: 19471891]
15 Scaife CL, Kuang J, Wills JC, Trowbridge DB, Gray P, Manning BM, Eichwald EJ, Daynes RA, Kuwada SK. Nuclear factor kappaB inhibitors induce adhesion-dependent colon cancer apoptosis: implications for metastasis. *Cancer Res* 2002; 62: 6870-6878 [PMID: 12460901]
16 Ryan AE, Colleran A, O'Gorman A, O'Flynn L, Pindjacova J, Lohan P, O'Malley G, Nosov M, Mureau C, Egan LJ. Targeting colon cancer cell NF-κB promotes an anti-tumour M1-like macrophage phenotype and inhibits peritoneal metastasis. *Oncogene* 2015; 34: 1563-1574 [PMID: 24704833 DOI: 10.1038/onc.2014.86]
17 Zhang XW, Bu P, Liu L, Zhang XZ, Li J. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 462: 227-232 [PMID: 25956062 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.121]
18 Qian Z, Wu Z, Huang L, Qiu H, Wang L, Li L, Yao L, Kang K, Qu J, Wu Y, Luo J, Liu JJ, Yang Y, Yang W, Gou D. Mulberry fruit prevents LPS-induced NF-κB/pERK/MAPK signals in macrophages and suppresses acute colitis and colorectal tumorigenesis in mice. *Sci Rep* 2015; 5: 17348 [PMID: 26615818 DOI: 10.1038/srep17348]
19 Lin L, Sun Y, Wang D, Zheng S, Zhang J, Zheng C. Celastrol Ameliorates Ulcerative Colitis-Related Colorectal Cancer in Mice via Suppressing Inflammatory Responses and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol* 2015; 6: 320 [PMID: 26793111 DOI: 10.3389/fphar.2015.00320]
20 Kim SL, Liu YC, Seo SY, Kim SH, Kim IH, Lee SO, Lee ST, Kim DG, Kim SW. Parthenolide induces apoptosis in colitis-associated colon cancer, inhibiting NF-κB signaling. *Oncol Lett* 2015; 9: 2135-2142 [PMID: 26137027 DOI: 10.3892/ol.2015.3017]
21 Hirao A, Oiso N, Tsurutani J, Kimura M, Watatani M, Nakagawa K, Kawada A. Transient effectiveness of an oral 5-Fluorouracil derivative, s-1, for epirubicin, cyclophosphamide and Paclitaxel refractory skin metastases from possible occult breast cancer in a male. *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 42-48 [PMID: 21487460 DOI: 10.1159/000325069]
22 Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 41-51 [PMID: 17186030 DOI: 10.1038/nri1995]
23 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschläger P, Schütz A, Halbhuber KJ, Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 2005; 7: 545-555 [PMID: 16036105 DOI: 10.1593/neo.04571]
24 Endo F, Nishizuka SS, Kume K, Ishida K, Katagiri H, Ishida K, Sato K, Iwaya T, Koeda K, Wakabayashi G. A compensatory role of NF-κB to p53 in response to 5-FU-based chemotherapy for gastric cancer cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e90155 [PMID: 24587255 DOI: 10.1371/journal.pone.0090155]
25 Artaş G, Ozercan HI. The expression of STAT3, BCL-

XL and MMP-2 proteins in colon adenocarcinomas and their relationship with prognostic factors. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30: 178-183 [PMID: 25110240 DOI: 10.5146/tjpath.2014.01269]
26 Zhao C, Wang W, Yu W, Jou D, Wang Y, Ma H, Xiao H, Qin H, Zhang C, Lü J, Li S, Li C, Lin J, Lin L. A novel small molecule STAT3 inhibitor, LY5, inhibits cell viability, colony formation, and migration of colon and liver cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 12917-12926 [PMID: 26883202 DOI: 10.18632/oncotarget.7338]
27 Do EJ, Hwang SW, Kim SY, Ryu YM, Cho EA, Chung EJ, Park S, Lee HJ, Byeon JS, Ye BD, Yang DH, Park SH, Yang SK, Kim JH, Myung SJ. Suppression of colitis-associated carcinogenesis through modulation of IL-6/STAT3 pathway by balsalazide and VSL#3. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1453-1461 [PMID: 26711554 DOI: 10.1111/jgh.13280]
28 Kim DH, Park KW, Chae IG, Kundu J, Kim EH, Kundu JK, Chun KS. Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells. *Mol Carcinog* 2016; 55: 1096-1110 [PMID: 26152521 DOI: 10.1002/mc.22353]
29 Jiang R, Wang H, Deng L, Hou J, Shi R, Yao M, Gao Y, Yao A, Wang X, Yu L, Sun B. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer* 2013; 13: 59 [PMID: 23379788 DOI: 10.1186/1471-2407-13-59]
30 Han J, Theiss AL. Stat3: friend or foe in colitis and colitis-associated cancer? *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2405-2411 [PMID: 25185686 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000180]
31 Fan Y, Mao R, Yang J. NF-κB and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein Cell* 2013; 4: 176-185 [PMID: 23483479 DOI: 10.1007/s13238-013-2084-3]
32 De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, Sica GS, Sileri P, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G, Stolfi C. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF-α synergistically activate STAT3 and NF-kB to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene* 2015; 34: 3493-3503 [PMID: 25174402 DOI: 10.1038/onc.2014.286]
33 Monti E, Gariboldi MB. HIF-1 as a target for cancer chemotherapy, chemosensitization and chemoprevention. *Curr Mol Pharmacol* 2011; 4: 62-77 [PMID: 20958262 DOI: 10.2174/1874467211104010062]
34 Liu X, Ru J, Zhang J, Zhu LH, Liu M, Li X, Tang H. miR-23a targets interferon regulatory factor 1 and modulates cellular proliferation and paclitaxel-induced apoptosis in gastric adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e64707 [PMID: 23785404 DOI: 10.1371/journal.pone.0064707]
35 Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer. *Int J Cancer* 2016; 138: 1058-1066 [PMID: 25784597 DOI: 10.1002/ijc.29519]
36 Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1α and HIF2α: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 12: 9-22 [PMID: 22169972 DOI: 10.1038/nrc3183]
37 Imamura T, Kikuchi H, Herraiz MT, Park DY, Mizukami Y, Mino-Kenduson M, Lynch MP, Rueda BR, Benita Y, Xavier RJ, Chung DC. HIF-1alpha and HIF-2alpha have divergent roles in colon cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 763-771 [PMID: 19030186 DOI: 10.1002/ijc.24032]
38 Simiantonaki N, Taxeidis M, Jayasinghe C, Kurzik-Dumke U, Kirkpatrick CJ. Hypoxia-inducible factor 1 alpha expression increases during colorectal carcinogenesis and tumor progression. *BMC Cancer* 2008; 8: 320 [PMID: 18983642 DOI: 10.1186/1471-2407-8-320]
39 Mladenova DN, Dahlstrom JE, Tran PN, Benthani F, Bean EG, Ng I, Pangon L, Currey N, Kohonen-Corish MR. HIF1α deficiency reduces inflammation in a mouse model of proximal colon cancer. *Dis Model Mech* 2015; 8: 1093-1103 [PMID: 26183215 DOI: 10.1242/dmm.019000]
40 Krishnamachary B, Berg-Dixon S, Kelly B, Agani F, Feldser D, Ferreira G, Iyer N, LaRusch J, Pak B, Taghavi P, Semenza GL. Regulation of colon carcinoma cell invasion by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res* 2003; 63: 1138-1143 [PMID: 12615733]
41 Mu L, Wang J, Chen Y, Li L, Guo X, Zheng S, Jing C. Hypoxia-inducible factor-1α and semaphorin4D genes involved with tumor-associated macrophage-induced metastatic behavior and clinical significance in colon cancer. *Chin Med J* (Engl) 2014; 127: 3568-3575 [PMID: 25316231]
42 Chen J, Ding Z, Peng Y, Pan F, Li J, Zou L, Zhang Y, Liang H. HIF-1α inhibition reverses multidrug resistance in colon cancer cells via downregulation of MDR1/P-glycoprotein. *PLoS One* 2014; 9: e98882 [PMID: 24901645 DOI: 10.1371/journal.pone.0098882]
43 Li W, Zhang X, Chen Y, Xie Y, Liu J, Feng Q, Wang Y, Yuan W, Ma J. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers. *Protein Cell* 2016; 7: 130-140 [PMID: 26797765 DOI: 10.1007/s13238-015-0237-2]
44 Geng R, Li J. Apatinib for the treatment of gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 117-122 [PMID: 25420417 DOI: 10.1517/14656566.2015.981526]
45 Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res* 2015; 128: 173-196 [PMID: 26216633 DOI: 10.1016/bs.acr.2015.04.014]
46 Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Cytokines, IBD, and colitis-associated cancer. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 409-418 [PMID: 25563695 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000236]
47 Antoniou E, Margonis GA, Angelou A, Zografos GC, Pikoulis E. Cytokine networks in animal models of colitis-associated cancer. *Anticancer Res* 2015; 35: 19-24 [PMID: 25550530]
48 Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 736-746 [PMID: 12951580 DOI: 10.1038/nrd1175]
49 Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 763-776 [PMID: 23023676 DOI: 10.1038/nrd3794]

50 Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22: 347-352 [PMID: 20410258 DOI: 10.1093/intimm/dxq030]

51 Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. The chemokine receptor CXCR4 is required for outgrowth of colon carcinoma micrometastases. *Cancer Res* 2003; 63: 3833-3839 [PMID: 12839981]

52 Stanisavljević L, Aßmus J, Storli KE, Leh SM, Dahl O, Myklebust MP. CXCR4, CXCL12 and the relative CXCL12-CXCR4 expression as prognostic factors in colon cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 7441-7452 [PMID: 26678887]

53 Ma L, Qiao H, He C, Yang Q, Cheung CH, Kanwar JR, Sun X. Modulating the interaction of CXCR4 and CXCL12 by low-molecular-weight heparin inhibits hepatic metastasis of colon cancer. *Invest New Drugs* 2012; 30: 508-517 [PMID: 21080209 DOI: 10.1007/s10637-010-9578-0]

54 Liu WT, Jing YY, Yan F, Han ZP, Lai FB, Zeng JX, Yu GF, Fan QM, Li R, Zhao QD, Wu MC, Wei LX. LPS-induced CXCR4-dependent migratory properties and a mesenchymal-like phenotype of colorectal cancer cells. *Cell Adh Migr* 2016; 10: 1-11 [PMID: 26745593 DOI: 10.1080/19336918.2015.1134404]

55 Cutler MJ, Lowthers EL, Richard CL, Hajducek DM, Spagnuolo PA, Blay J. Chemotherapeutic agents attenuate CXCL12-mediated migration of colon cancer cells by selecting for CXCR4-negative cells and increasing peptidase CD26. *BMC Cancer* 2015; 15: 882 [PMID: 26552750 DOI: 10.1186/s12885-015-1702-2]

56 Song ZY, Gao ZH, Chu JH, Han XZ, Qu XJ. Downregulation of the CXCR4/CXCL12 axis blocks the activation of the Wnt/β-catenin pathway in human colon cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2015; 71: 46-52 [PMID: 25960214 DOI: 10.1016/j.biopha.2015.01.020]

57 Desurmont T, Skrypek N, Duhamel A, Jonckheere N, Millet G, Leteurtre E, Gosset P, Duchene B, Ramdane N, Hebbar M, Van Seuningen I, Pruvot FR, Huet G, Truant S. Overexpression of chemokine receptor CXCR2 and ligand CXCL7 in liver metastases from colon cancer is correlated to shorter disease-free and overall survival. *Cancer Sci* 2015; 106: 262-269 [PMID: 25580640 DOI: 10.1111/cas.12603]

58 Katoh H, Wang D, Daikoku T, Sun H, Dey SK, Dubois RN. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell* 2013; 24: 631-644 [PMID: 24229710 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.009]

59 Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107: 1183-1188 [PMID: 7926468 DOI: 10.1016/0016-5085(94)90246-1]

60 Chapple KS, Cartwright EJ, Hawcroft G, Tisbury A, Bonifer C, Scott N, Windsor AC, Guillou PJ, Markham AF, Coletta PL, Hull MA. Localization of cyclooxygenase-2 in human sporadic colorectal adenomas. *Am J Pathol* 2000; 156: 545-553 [PMID: 10666384 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64759-1]

61 Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809 [PMID: 8945508 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81988-1]

62 Galamb O, Spisák S, Sipos F, Tóth K, Solymosi N, Wichmann B, Krenács T, Valcz G, Tulassay Z, Molnár B. Reversal of gene expression changes in the colorectal normal-adenoma pathway by NS398 selective COX2 inhibitor. *Br J Cancer* 2010; 102: 765-773 [PMID: 20087348 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605515]

63 Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 1999; 18: 6013-6020 [PMID: 10557090 DOI: 10.1038/sj.onc.1202980]

64 Abdullah M, Rani AA, Sudoyo AW, Makmun D, Handjari DR, Hernowo BS. Expression of NF-kB and COX2 in colorectal cancer among native Indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. *Acta Med Indones* 2013; 45: 187-192 [PMID: 24045388]

65 Xue X, Shah YM. Hypoxia-inducible factor-2α is essential in activating the COX2/mPGES-1/PGE2 signaling axis in colon cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 163-169 [PMID: 23042097 DOI: 10.1093/carcin/bgs313]

66 Yu Y, Chadee K. Prostaglandin E2 stimulates IL-8 gene expression in human colonic epithelial cells by a posttranscriptional mechanism. *J Immunol* 1998; 161: 3746-3752 [PMID: 9759900]

67 Zhao H, Zhang X, Chen X, Li Y, Ke Z, Tang T, Chai H, Guo AM, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, blocks M2 macrophage polarization in colitis-associated tumorigenesis through downregulating PGE2 and IL-6. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 279: 311-321 [PMID: 25026504 DOI: 10.1016/j.taap.2014.07.001]

68 Cahlin C, Lönnroth C, Arvidsson A, Nordgren S, Lundholm K. Growth associated proteins in tumor cells and stroma related to disease progression of colon cancer accounting for tumor tissue PGE2 content. *Int J Oncol* 2008; 32: 909-918 [PMID: 18360718 DOI: 10.3892/ijo.32.4.909]

69 Banning A, Florian S, Deubel S, Thalmann S, Müller-Schmehl K, Jacobasch G, Brigelius-Flohé R. GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1491-1500 [PMID: 18479189 DOI: 10.1089/ars.2008.2047]

70 Hernandez Y, Sotolongo J, Breglio K, Conduah D, Chen A, Xu R, Hsu D, Ungaro R, Hayes LA, Pastorini C, Abreu MT, Fukata M. The role of prostaglandin E2 (PGE 2) in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated colitis-associated neoplasia. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 82 [PMID: 20637112 DOI: 10.1186/1471-230X-10-82]

71 Nakanishi M, Menoret A, Tanaka T, Miyamoto S, Montrose DC, Vella AT, Rosenberg DW. Selective PGE(2) suppression inhibits colon carcinogenesis

and modifies local mucosal immunity. *Cancer Prev Res* (Phila) 2011; 4: 1198-1208 [PMID: 21576350 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0188]
72 Wang D, Fu L, Sun H, Guo L, DuBois RN. Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice. *Gastroenterology* 2015; 149: 1884-1895.e4 [PMID: 26261008 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.064]
73 Montrose DC, Nakanishi M, Murphy RC, Zarini S, McAleer JP, Vella AT, Rosenberg DW. The role of PGE2 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 116-117: 26-36 [PMID: 25460828 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2014.10.002]
74 Zhang L, Fan XM. The pathological role of microRNAs and inflammation in colon carcinogenesis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 174-179 [PMID: 25154001 DOI: 10.1016/j.clinre.2014.06.013]
75 Schetter AJ, Nguyen GH, Bowman ED, Mathé EA, Yuen ST, Hawkes JE, Croce CM, Leung SY, Harris CC. Association of inflammation-related and microRNA gene expression with cancer-specific mortality of colon adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5878-5887 [PMID: 19737943 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0627]
76 Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, Bulyk ML, Struhl K. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer. *Mol Cell* 2010; 39: 493-506 [PMID: 20797623 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.023]
77 Olaru AV, Selaru FM, Mori Y, Vazquez C, David S, Paun B, Cheng Y, Jin Z, Yang J, Agarwal R, Abraham JM, Dassopoulos T, Harris M, Bayless TM, Kwon J, Harpaz N, Livak F, Meltzer SJ. Dynamic changes in the expression of MicroRNA-31 during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 221-231 [PMID: 20848542 DOI: 10.1002/ibd.21359]
78 Necela BM, Carr JM, Asmann YW, Thompson EA. Differential expression of microRNAs in tumors from chronically inflamed or genetic (APC(Min/+)) models of colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e18501 [PMID: 21532750 DOI: 10.1371/journal.pone.0018501]
79 Pekow JR, Dougherty U, Mustafi R, Zhu H, Kocherginsky M, Rubin DT, Hanauer SB, Hart J, Chang EB, Fichera A, Joseph LJ, Bissonnette M. miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 94-100 [PMID: 21557394 DOI: 10.1002/ibd.21742]
80 Bakirtzi K, Hatziapostolou M, Karagiannides I, Polytarchou C, Jaeger S, Iliopoulos D, Pothoulakis C. Neurotensin signaling activates microRNAs-21 and -155 and Akt, promotes tumor growth in mice, and is increased in human colon tumors. *Gastroenterology* 2011; 141: 1749-1761.e1 [PMID: 21806946 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.038]
81 Olaru AV, Yamanaka S, Vazquez C, Mori Y, Cheng Y, Abraham JM, Bayless TM, Harpaz N, Selaru FM, Meltzer SJ. MicroRNA-224 negatively regulates p21 expression during late neoplastic progression in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 471-480 [PMID: 23399735 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827e78eb]
82 Banerjee N, Kim H, Talcott S, Mertens-Talcott S. Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR. *Carcinogenesis* 2013; 34: 2814-2822 [PMID: 23996930 DOI: 10.1093/carcin/bgt295]
83 Josse C, Bouznad N, Geurts P, Irrthum A, Huynh-Thu VA, Servais L, Hego A, Delvenne P, Bours V, Oury C. Identification of a microRNA landscape targeting the PI3K/Akt signaling pathway in inflammation-induced colorectal carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G229-G243 [PMID: 24464560 DOI: 10.1152/ajpgi.00484.2012]
84 Altamemi I, Murphy EA, Catroppo JF, Zumbrun EE, Zhang J, McClellan JL, Singh UP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of microRNAs in resveratrol-mediated mitigation of colitis-associated tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 99-109 [PMID: 24817032 DOI: 10.1124/jpet.114.213306]
85 Chen Y, Wang SX, Mu R, Luo X, Liu ZS, Liang B, Zhuo HL, Hao XP, Wang Q, Fang DF, Bai ZF, Wang QY, Wang HM, Jin BF, Gong WL, Zhou T, Zhang XM, Xia Q, Li T. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep* 2014; 7: 1982-1993 [PMID: 24882011 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.05.007]
86 Bao Y, Guo Y, Li Z, Fang W, Yang Y, Li X, Li Z, Xiong B, Chen Z, Wang J, Kang K, Gou D, Yang W. MicroRNA profiling in Muc2 knockout mice of colitis-associated cancer model reveals epigenetic alterations during chronic colitis malignant transformation. *PLoS One* 2014; 9: e99132 [PMID: 24941171 DOI: 10.1371/journal.pone.0099132]
87 Chen P, Wang BL, Pan BS, Guo W. MiR-1297 regulates the growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting cyclo-oxygenase-2. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9185-9190 [PMID: 25422199 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.21.9185]
88 Ai F, Zhang X, Li X, Qin Z, Ye Q, Tian L, Tang A, Li N, Li G, Ma J, Shen S. Up-regulation of matrix metalloproteinases in a mouse model of chemically induced colitis-associated cancer: the role of microRNAs. *Oncotarget* 2015; 6: 5412-5425 [PMID: 25742789 DOI: 10.18632/oncotarget.3027]
89 Polytarchou C, Hommes DW, Palumbo T, Hatziapostolou M, Koutsioumpa M, Koukos G, van der Meulen-de Jong AE, Oikonomopoulos A, van Deen WK, Vorvis C, Serebrennikova OB, Birli E, Choi J, Chang L, Anton PA, Tsichlis PN, Pothoulakis C, Verspaget HW, Iliopoulos D. MicroRNA214 Is Associated With Progression of Ulcerative Colitis, and Inhibition Reduces Development of Colitis and Colitis-Associated Cancer in Mice. *Gastroenterology* 2015; 149: 981-992.e11 [PMID: 26055138 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.057]
90 Benderska N, Dittrich AL, Knaup S, Rau TT, Neufert C, Wach S, Fahlbusch FB, Rauh M, Wirtz

RM, Agaimy A, Srinivasan S, Mahadevan V, Rümmele P, Rapti E, Gazouli M, Hartmann A, Schneider-Stock R. miRNA-26b Overexpression in Ulcerative Colitis-associated Carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2039-2051 [PMID: 26083618 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000453]

91 Velázquez KT, Enos RT, McClellan JL, Cranford TL, Chatzistamou I, Singh UP, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Fan D, Murphy EA. MicroRNA-155 deletion promotes tumorigenesis in the azoxymethane-dextran sulfate sodium model of colon cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G347-G358 [PMID: 26744471 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2015]

92 Bu P, Wang L, Chen KY, Srinivasan T, Murthy PK, Tung KL, Varanko AK, Chen HJ, Ai Y, King S, Lipkin SM, Shen X. A miR-34a-Numb Feedforward Loop Triggered by Inflammation Regulates Asymmetric Stem Cell Division in Intestine and Colon Cancer. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 189-202 [PMID: 26849305 DOI: 10.1016/j.stem.2016.01.006]

93 Yang G, Lu X, Yuan L. LncRNA: a link between RNA and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839: 1097-1109 [PMID: 25159663 DOI: 10.1016/j.bbagrm.2014.08.012]

94 Wu F, Huang Y, Dong F, Kwon JH. Ulcerative Colitis-Associated Long Noncoding RNA, BC012900, Regulates Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 782-795 [PMID: 26937624 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000691]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4354

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4354-4361
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠道微生态在大肠癌精准治疗中作用的研究进展

李豪, 张鹏

背景资料
目前, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全世界恶性肿瘤发病率中排在第3位, 全世界每年有超过140万新发病例. 近来, 大量研究揭示了肠道微生态在CRC发生发展中的作用. 同时也有部分研究发现在CRC相关精准治疗中, 肠道微生态起到了关键作用, 但机制仍未完全厘清.

李豪, 南京医科大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

李豪, 张鹏, 同济大学附属第十人民医院普外科 上海市 200072

张鹏, 副研究员, 主治医师, 硕士生导师, 主要从事大肠癌诊治的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81302066; 上海市科委自然科学基金青年项目, No.13ZR1459500; 高等学校博士学科点专项科研基金, No. 20130072120047.

作者贡献分布: 本文由李豪在张鹏指导下完成; 张鹏审校.

通讯作者: 张鹏, 副研究员, 主治医师, 硕士生导师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院普外科.
ppcon@126.com
电话: 021-66301362

收稿日期: 2016-05-09
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-18

Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer

Hao Li, Peng Zhang

Hao Li, First Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hao Li, Peng Zhang, Department of General Surgery, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81302066; Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Commission, No. 13ZR1459500; Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education, No. 20130072120047.

Correspondence to: Peng Zhang, Associate Researcher, Department of General Surgery, Tenth People's Hospital of Tongji University, 301 Middle Yanchang Road, Shanghai 200072, China. ppcon@126.com

Received: 2016-05-09
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-18

Abstract
Recently, the role of intestinal microecology in diseases has attracted increasing attention. Some progress has been achieved in the study of the colorectum, which is the carrier of intestinal microecology, and the role of intestinal microecology in colorectal cancer (CRC) formation and progression has been clarified gradually. More and more studies show that intestinal microecology plays a key role in CRC related precision treatments, such as tumor immunotherapy, chemotherapy and probiotic intervention, which have achieved certain curative effects in clinical treatment, although the mechanism still needs further study. This review briefly discusses the intestinal microecology related precision treatments for CRC and their potential mechanisms.

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

Key Words: Colorectal cancer; Intestinal microecology; Precision treatment

Li H, Zhang P. Role of intestinal microecology in precision treatment of colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4354-4361 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4354.htm

同行评议者
邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4354

摘要

近年来, 肠道微生态在疾病中的作用日益得到关注, 尤其是在作为肠道微生态载体的结直肠(大肠)中的研究, 更是取得了一定进展, 肠道微生态在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生、发展过程中的作用逐步被阐明. 越来越多的研究表明肠道微生态在临床已取得一定疗效的CRC相关精准治疗方式如肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等方法中发挥关键作用, 其机制仍有待进一步探索. 本文就CRC中与微生态相关的精准治疗方式及其潜在机制进行简要综述.

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

关键词: 大肠癌; 肠道微生态; 精准治疗

核心提要: 近来研究表明肠道微生态在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)相关精准治疗方式如肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等方法中发挥关键作用, 其机制有待进一步探索. 本文就CRC中与微生态相关的精准治疗方式及其潜在机制进行简要综述.

李豪, 张鹏. 肠道微生态在大肠癌精准治疗中作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4354-4361 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4354.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4354

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)目前在全世界恶性肿瘤发病率中排在第3位, 全世界每年有超过140万新发病例[1]. 随着患者对术后生活质量的要求越来越高, 对CRC的研究也一直是医学热点. 近年来, 大量研究揭示了肠道微生态在CRC发生发展中的作用[2-5], 同时也有部分研究发现在CRC相关精准治疗中, 肠道微生态起到了关键作用[6-11], 但机制仍未完全理清. CRC的精准治疗包括免疫疗法、化学疗法、益生菌疗法等[12-14]. 近来有研究报道抗肿瘤免疫疗法中免疫哨卡抑制剂效用的发挥有赖于肠道微生态. 而化学疗法中常用药物铂类化疗药物的抗癌疗效受到肠道菌群的调节. 另外, 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)在肠道菌群代谢产物的影响下, 能加强对CRC细胞的杀灭作用. 益生菌的使用则通过多种途径防治CRC(图1). 本文就上述微生态相关精准治疗方式及相关机制进行一综述, 旨在引起读者对该领域的兴趣.

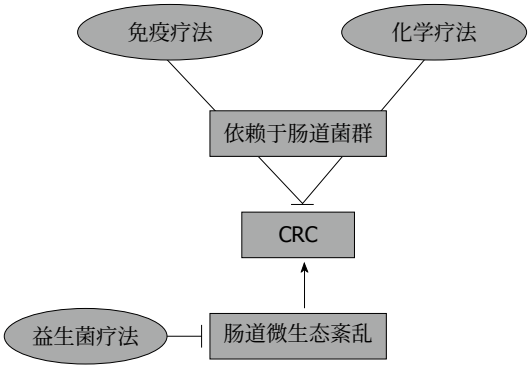


图 1 大肠癌微生态相关精准治疗. CRC: 结直肠癌.

研发前沿

热点、重点: 抗肿瘤免疫疗法中免疫哨卡抑制剂效用的发挥有赖于肠道微生态; 化学疗法中常用药物如铂类化疗药物的抗癌疗效受到肠道菌群的调节; 益生菌的使用则通过多种途径防治CRC. 亟待研究的问题: 是否可以通过针对诸如具核梭杆菌等肠道致病菌的干预从而防治CRC, 以及如何进行干预.

1 肠道微生态在CRC免疫疗法中的作用研究

现代肿瘤免疫疗法主要包括非特异性的免疫调节剂治疗、肿瘤疫苗治疗、过继性免疫治疗以及免疫结合点阻断治疗等方法[15-20]. 而经由微生物治疗癌症的免疫治疗早在19世纪末就有研究报道: 用热灭活化脓性链球菌和沙雷氏菌的混合物治疗肉瘤患者能有效增加其生存率, 1000例患者中80%患者5年生存率增加. 研究者猜测该混合物诱导了持久免疫反应从而发挥抗肿瘤作用[1]. 最近则有研究表明肠道菌群的组成可以很好地预测同种异体干细胞移植的疗效[21], 证实肠道微生物在形成全身免疫应答过程中扮演了重要角色[22-24]. 以上研究皆显示, 通过微生物来调控患者的免疫系统从而治疗肿瘤是肿瘤免疫疗法的关键机制途径之一.

目前的肿瘤免疫研究治疗研究更多聚焦在免疫结合点阻断治疗, 较为成熟的干预机制包括针对细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的抗体, 以及针对$CD8^+$ T细胞程序性死亡因子PD-1/PD-L1的抗体, 两者常被称为免疫哨卡抑制剂[25]. 虽然已经确认微生物在肿瘤免疫中存在有利影响, 但对于共生微生物是否会影响自发免疫反应来抵抗肿瘤, 从而影响诸如免疫哨卡抑制剂此类免疫干预物治疗活性的问题直到最近才逐渐被阐明. 近日, *Science*

相关报道
2015年*Science*上报道了Ayelet Sivan的研究. 研究发现在小鼠中, 双歧杆菌与抗肿瘤效果有关: 单独口服双歧杆菌就能达到相当于使用PD-L1抑制剂的肿瘤控制效果, 联合双歧杆菌及PD-L1抑制剂治疗则几乎完全抑制肿瘤生长. 这对益生菌在CRC肿瘤免疫疗法中的作用作了新的探索.

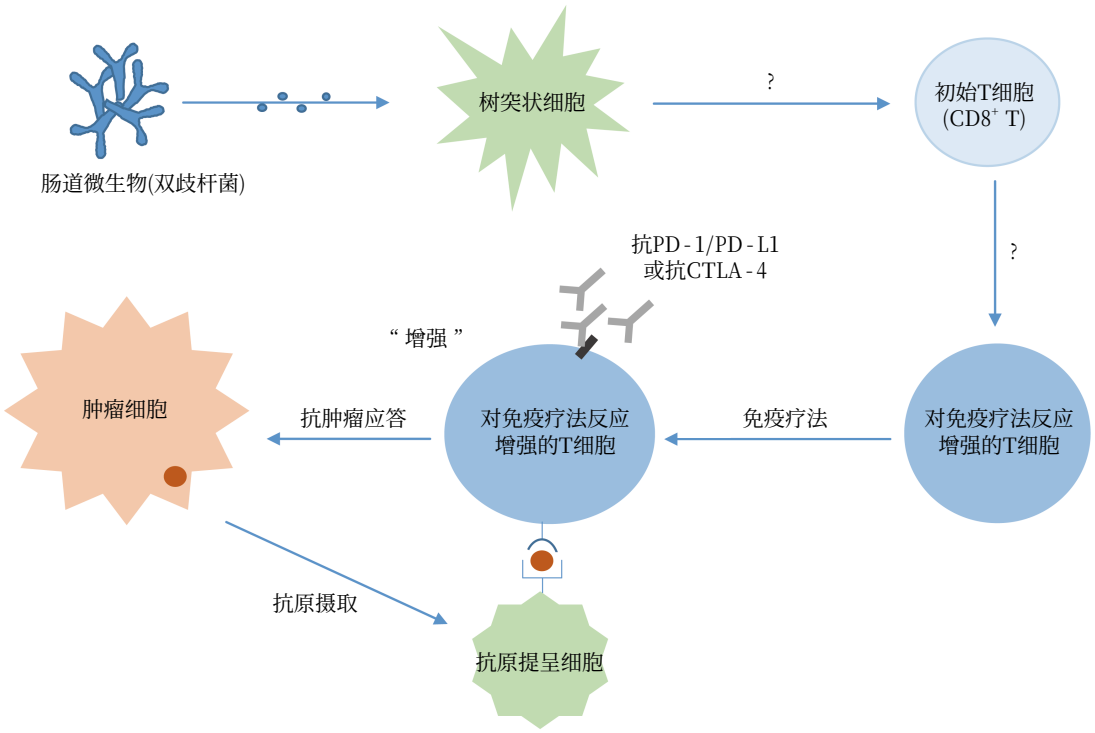


图 2　肠道微生物影响免疫疗法效果. CTLA-4: 细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4.

上的两篇研究从不同角度给出了类似答案.

Sivan等[26]研究发现在小鼠中, 双歧杆菌与抗肿瘤效果有关: 单独口服双歧杆菌就能达到相当于使用PD-L1抑制剂的肿瘤控制效果, 联合双歧杆菌及PD-L1抑制剂治疗则几乎完全抑制肿瘤生长. 进一步研究发现是功能增强的树突状细胞提高了$CD8^+$ T细胞的启动以及在肿瘤微环境聚集从而介导了上述效果(图2), 但其中的具体机制仍有待探索. 本研究证实了双歧杆菌能增强抗肿瘤免疫力, 促进抗PD-L1免疫疗法的效率. 研究者进一步提出假设: 实体瘤中, 增强T细胞渗透的一个可能要素是肠道菌群.

Vétizou等[27]研究证实CTLA-4抑制剂抗肿瘤作用依赖拟杆菌. 在小鼠和人中, T细胞对于多形拟杆菌或脆弱拟杆菌的响应同CTLA-4抑制剂的抗癌效率有关. 另外, 用抗生素处理过的小鼠或者无菌鼠体内的肿瘤对CTLA-4抑制剂不响应, 而填喂脆弱类拟杆菌、使用多糖免疫或移植特异性T细胞后, 肿瘤对CTLA-4抑制剂恢复响应. 最后, 研究者将黑色素瘤患者粪菌移植给小鼠, 证明CTLA-4抑制剂促进脆弱类拟杆菌生长. 本研究说明了肠道菌之一拟杆菌在CTLA-4抑制剂疗法中的免疫刺激作用.

以上研究皆显示肠道微生物在免疫哨卡抑制剂治疗癌症中作用关键, 但我们认为仍有值得商榷改进之处. 首先, 研究未讨论其他除双歧杆菌和拟杆菌之外的肠道菌群对于抗肿瘤免疫是否具有调节作用, 相似的研究可以在PD-1/PD-L1及CTLA-4通路中展开. 其次, 小鼠模型中的实验结果无法直接应用于临床治疗, 相关结论有待在临床试验中加以验证并逐步过渡至临床实际应用. 最后, 以上研究目标肿瘤多为黑色素瘤, 而非本文关注焦点CRC, 究其主要原因是因为一直以来都认为CRC对免疫治疗不敏感. 但近来, Lee等[28]的研究证实有基因错配修复缺陷的癌症对PD-1抑制剂有良好反应, 其中就包括CRC: 基因错配修复缺陷的CRC患者使用PD-1抑制剂肿瘤控制率达到62%, 相比之下, 基因错配修复完善的CRC患者只有16%. 因此, 以上研究确实为利用肠道微生物进行癌症治疗提供思路-改变肠道菌群的组成可能提升肿瘤免疫疗法的疗效, 为含有基因错配修复缺陷的CRC患者的免疫精准治疗打下基础, 显示良好前景.

2 肠道微生态在CRC化学疗法中的作用研究

CRC化学疗法常用于术后辅助治疗或CRC晚

期患者的治疗, 常用药物包括铂类药物、氟尿嘧啶及其衍生物等. 近来, 越来越多研究证明各类化疗药物的抗肿瘤活性受到肠道微生物影响. 如Viaud等[29]及Iida[30]近期在*Science*杂志分别发表的两个研究证明在癌症环境中, 肠道微生物可对常用于其他肿瘤化疗的烷基化抗癌剂环磷酰胺和CRC常用铂类化疗药物奥沙利铂产生应答从而介导免疫激活影响药物抗肿瘤活性. 另有González-Sarrías等[31]研究则提示, 肠道菌群代谢产物能加强5-Fu对CRC细胞的杀灭作用.

化学药物环磷酰胺通过刺激抗肿瘤免疫应答来介导其抗肿瘤活性[32], 其通过诱导免疫源性癌症细胞死亡[33,34]、破坏免疫抑制性T细胞[35]、促进Th1和Th17细胞[36]来控制肿瘤生长. Viaud等[29]进一步研究了环磷酰胺对小肠菌群的影响以及对抗肿瘤免疫反应的后续影响. 通过老鼠模型实验, 研究者证实环磷酰胺能够改变小鼠小肠中菌群的组成并诱导某些革兰氏阳性菌向次级淋巴器官转移, 而这些在次级淋巴器官处的细菌能够刺激宿主产生一群特殊的“致病性”的Th17细胞(pTh17)以及Th1记忆细胞的免疫应答. 最后, 在无菌小鼠或用抗生素杀死革兰氏阳性菌的小鼠中, 研究者发现存在pTh17反应减弱现象, 同时这些小鼠的肿瘤对环磷酰胺治疗产生抵抗, 而当研究者将pTh17过继转移到这些小鼠中则改善了环磷酰胺的抗肿瘤疗效. 以上研究[29]表明肠道菌群有助于化疗药物环磷酰胺的抗肿瘤免疫应答.

Noriho Iida的研究则显示破坏肠道菌群会导致奥沙利铂治疗皮下肿瘤的疗效受损. 奥沙利铂的作用机制虽然尚未完全阐明, 但有研究[37]表明, 奥沙利铂通过作用于DNA形成加合物和链内交联, 从而抑制DNA合成, 产生细胞毒作用和抗肿瘤活性. 另外, 在奥沙利铂使用后, 活性氧产物的生成也是DNA损伤和细胞凋亡的原因之一[38]. 通过小鼠实验, 研究者发现抗生素鸡尾酒疗法能在已经形成部分DNA加合物后, 通过减少活性氧产物阻止奥沙利铂诱发的DNA损伤和细胞凋亡, 需要指出的是, 实验数据表明: 在体内, 奥沙利铂的基因毒性所需的活性氧大多是来自肿瘤相关炎性细胞. 这表明, 肠道菌群通过影响相关炎性细胞, 进一步影响活性氧的生成, 从而影响奥沙利铂的抗肿瘤活性. 除了铂类化疗药物, 研究者推测, 以生成活性氧作为部分抗肿瘤活性的其他化疗药物, 如蒽环类化疗剂、烷化剂类药物、足叶草毒素、喜树碱等可能受到同样的调控. 因此, 本研究得出结论: 共生菌通过调节肿瘤微环境以控制癌症对治疗响应[30].

González-Sarrías等[31]发现由人体肠道菌群分解膳食中多酚鞣花酸产生的尿石素A能增强5-Fu对CRC细胞的影响. 这表明, 使用更低剂量的5-Fu就能达到相似的疗效, 减少了可能产生的不良反应.

上述研究虽然有许多机制仍未阐明, 但从不同角度阐述了肠道菌群在癌症化学精准治疗中的可能作用. 值得注意的是, 对于环磷酰胺和奥沙利铂, 其疗效都是通过免疫途径与肠道微生物相关联, 与上文已经提到的肠道菌群在免疫疗法中的作用有相似之处, 即“肠道菌群-免疫应答-相关干预(如使用化疗药物、免疫哨卡抑制剂等)抑癌效应增强”这一通路. 这提示免疫可能在肠道微生态与各种癌症干预手段之间起到桥梁作用. 另外, 鉴于5-Fu、奥沙利铂是CRC临床治疗常用化疗药物, 肠道微生态稳定在使用化疗药物过程中所起的作用需引起临床医生的关注, 并由此加强扰乱肠道微生态药物如抗生素的规范使用.

3 益生菌疗法在CRC治疗中的应用

益生菌及益生元国际科学协会将益生菌定义为“活的微生物, 适量服用给予宿主健康益处”[39]. 服用益生菌的益处包括抵抗肠道病原微生物、调节免疫系统、降低血液胆固醇水平、减少肠道炎症、预防CRC、调节宿主能量代谢等[11,40]. 相比于免疫及化学疗法, 益生菌疗法更多侧重于CRC的预防. 其预防CRC作用可以总结于以下几点: (1)使突变剂或致癌剂失活; (2)降低肠道pH; (3)免疫调节效应; (4)肠道微生物调节; (5)细胞凋亡和分化的调节; (6)抑制酪氨酸激酶信号通路[41](图3).

益生菌疗法防治CRC的效用已在相关试验中得到证实. Ishikawa等[42]证实口服活代田菌(*L. casei Shirota*, LcS)能抑制CRC患者肿瘤异型性. 同时, Aso等[43]的研究证实LcS能够阻止表浅性膀胱癌的复发. Hatakka等[44]则报道了使用*L. rhamnosus* LC705和*P. freudenreichii sp.*

创新盘点
本文较为全面的总结了近年来与肠道微生态相关的精准治疗方式, 结合全世界最新的研究进展, 对各类治疗方式的潜在机制进行了简要综述, 在同类文章中尚有较好的创新性和可读性.

应用要点

临床医生在诊疗CRC患者时, 可尝试将评估患者肠道微生态情况纳入诊疗范围; 在治疗过程中谨慎、严格用药: 规范使用可能破坏、影响肠道微生态正常平衡的药物, 如抗生素; 可使用益生菌制剂维护和改善肠道微生态从而防治CRC.

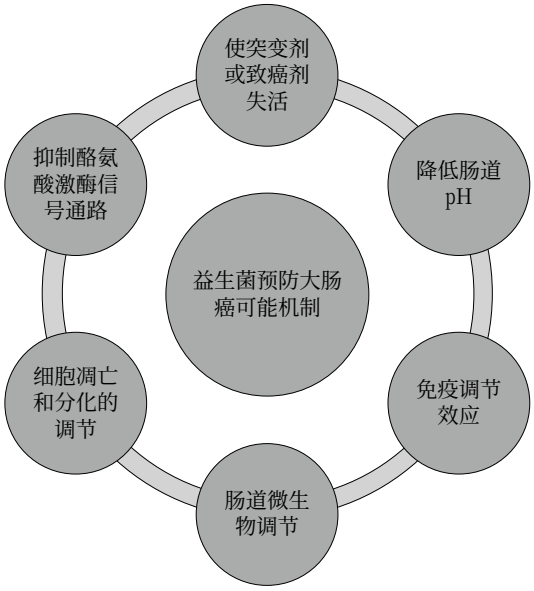


图 3 益生菌预防大肠癌可能机制.

shermanii JS能降低粪便中β-葡萄糖苷酶活性并调控肠道微生态, 有利于防治CRC.

此外, 最新研究[45-48]表明肠道致病菌具核梭杆菌(*fusobacterium nucleatum*, *Fn*)同CRC发生发展乃至预后都息息相关, 但关于是否可以通过针对*Fn*进行干预从而防治CRC的研究暂时还未见报道, 同时, 如何进行*Fn*干预也是难点之一. *Fn*作为口腔常见致病菌会导致口臭问题, 运用益生菌对其进行干预从而防治口臭的研究国内外均已有报道. 研究者[49,50]研究发现运用益生菌*Weissella cibaria*可以减少*Fn*所产生的挥发性硫化物, 而可能原因就是*Weissella cibaria*产生的过氧化氢产物能有效抑制*Fn*. 另外, 杨雯洁等[51]发现益生菌*Lactobacillus delbrueckii subsp*和*Streptococcus salivarius*对*Fn*的生长有显著拮抗作用, 能有效抑制口臭. 以上研究提示: 针对*Fn*进行益生菌干预是CRC防治的可能措施之一, 显示了益生菌在CRC防治中潜在机制的多样性.

免疫疗法和化学疗法是部分抗肿瘤效果依赖于肠道微生态, 不同的是, 益生菌疗法本身就是对肠道微生态的直接改变. 在健康人群中, 益生菌的服用在CRC中主要起到预防效果, 但在CRC患者中, 直接补充益生菌一方面能调节肠道微生态, 另一方面能促进CRC相关治疗方式的效果, 如双歧杆菌的摄入能加强PD-L1抑制剂的肿瘤控制功效. 因此, 益生菌疗法也是CRC微生态相关精准治疗方式之一.

4 结论

经典的临床指南已明确CRC的肿瘤本身治疗方式以手术治疗为主, 而肿瘤的全身治疗方案不一而足. 本文主要讨论肠道微生态在CRC精准治疗方法中作用及应用. 纵观目前研究, 肠道微生态在CRC的常见相关精准治疗作用机制中起到关键作用, 肠道微生态的失调会影响到免疫疗法、化学疗法等主要精准治疗手段及药物的疗效, 导致免疫制剂、或者化学药物用量的增加, 不仅会增加患者出现不良反应的可能, 更会加重患者经济负担, 降低患者依从性, 甚至导致治疗失败. 因此, 肠道微生态在CRC及其他肿瘤治疗过程中发挥的关键作用及机制研究不仅提示临床医生在诊疗CRC患者时, 可尝试将充分评估患者的肠道微生态情况纳入诊疗范围, 并且在治疗过程中谨慎、严格用药, 包括规范使用抗生素等辅助治疗手段, 避免使用可能破坏、影响肠道微生态正常平衡的药物; 而且进一步提示临床医师尝试使用益生菌制剂等维护和改善肠道微生态, 以期通过多种作用机制途径预防CRC, 同时可能通过免疫、细菌代谢产物这些桥梁对免疫疗法、化学疗法起到推波助澜的功效, 甚至可能直接在肠道黏膜癌变过程中起消灭肿瘤细胞的效用. 此外, 针对诸如*Fn*等肠道致病菌的微生态精准治疗有望成为CRC防治手段之一.

5 参考文献

1 Hold GL. Gastrointestinal Microbiota and Colon Cancer. *Dig Dis* 2016; 34: 244-250 [PMID: 27028619 DOI: 10.1159/000443358]
2 Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, Kroemer G. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med* 2015; 7: 271ps1 [PMID: 25609166 DOI: 10.1126/scitranslmed.3010473]
3 Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015; 348: 80-86 [PMID: 25838377 DOI: 10.1126/science.aaa4972]
4 Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Wong SH, Wu WK, Ng SC, Tsoi H, Dong Y, Zhang N, He Y, Kang Q, Cao L, Wang K, Zhang J, Liang Q, Yu J, Sung JJ. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 8727 [PMID: 26515465 DOI: 10.1038/ncomms9727]
5 Flemer B, Lynch DB, Brown JM, Jeffery IB, Ryan FJ, Claesson MJ, O'Riordain M, Shanahan F, O'Toole PW. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer. *Gut* 2016 Mar 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26992426 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595]

6 Ohtani N. Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 65-72 [PMID: 25404117 DOI: 10.1007/s00281-014-0457-1]
7 Zhong L, Zhang X, Covasa M. Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7878-7886 [PMID: 24976724 DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7878]
8 Underwood MA. Intestinal dysbiosis: novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev Med* 2014; 65: 133-137 [PMID: 24857830 DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.05.010]
9 Tojo R, Suárez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15163-15176 [PMID: 25386066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163]
10 Irrazábal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell* 2014; 54: 309-320 [PMID: 24766895 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.039]
11 Raman M, Ambalam P, Kondepudi KK, Pithva S, Kothari C, Patel AT, Purama RK, Dave JM, Vyas BR. Potential of probiotics, prebiotics and synbiotics for management of colorectal cancer. *Gut Microbes* 2013; 4: 181-192 [PMID: 23511582 DOI: 10.4161/gmic.23919]
12 Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2015; 66: 83-95 [PMID: 25341011 DOI: 10.1146/annurev-med-051513-102539]
13 Amin M, Lockhart AC. The potential role of immunotherapy to treat colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 329-344 [PMID: 25519074 DOI: 10.1517/13543784.2015.985376]
14 Dinu D, Birla R, Caragui A, Constantinoiu S. Therapeutic strategies in colonic cancer. *Chirurgia* (Bucur) 2014; 109: 741-746 [PMID: 25560495]
15 Wang L, Ren F, Wang Q, Baldridge LA, Monn MF, Fisher KW, Sheng W, Zhou X, Du X, Cheng L. Significance of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Immunohistochemical Expression in Colorectal Cancer. *Mol Diagn Ther* 2016; 20: 175-181 [PMID: 26891728 DOI: 10.1007/s40291-016-0188-1]
16 Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, Ito-Inoda S, Takahashi A, Mariya T, Asanuma H, Tamura Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Kubo T, Kutomi G, Mizuguchi T, Terui T, Ishitani K, Hashino S, Kondo T, Minagawa N, Takahashi N, Taketomi A, Todo S, Asaka M, Sato N. Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3298-3309 [PMID: 26861454 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-1709]
17 Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 16-18 [PMID: 25583798 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1397]
18 Suri A, Jagadish N, Saini S, Gupta N. Targeting cancer testis antigens for biomarkers and immunotherapy in colorectal cancer: Current status and challenges. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 492-502 [PMID: 26691579 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i12.492]
19 Stern C, Kasnitz N, Kocijancic D, Trittel S, Riese P, Guzman CA, Leschner S, Weiss S. Induction of CD4(+) and CD8(+) anti-tumor effector T cell responses by bacteria mediated tumor therapy. *Int J Cancer* 2015; 137: 2019-2028 [PMID: 25868911 DOI: 10.1002/ijc.29567]
20 Singh PP, Sharma PK, Krishnan G, Lockhart AC. Immune checkpoints and immunotherapy for colorectal cancer. *Gastroenterol Rep* (Oxf) 2015; 3: 289-297 [PMID: 26510455 DOI: 10.1093/gastro/gov053]
21 Snyder A, Pamer E, Wolchok J. IMMUNOTHERAPY. Could microbial therapy boost cancer immunotherapy? *Science* 2015; 350: 1031-1032 [PMID: 26612936 DOI: 10.1126/science.aad7706]
22 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268-1273 [PMID: 22674334 DOI: 10.1126/science.1223490]
23 Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 496-508 [PMID: 23084918 DOI: 10.1016/j.chom.2012.09.009]
24 McAleer JP, Kolls JK. Maintaining poise: commensal microbiota calibrate interferon responses. *Immunity* 2012; 37: 10-12 [PMID: 22840839 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.001]
25 Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 235-247 [PMID: 26965203 DOI: 10.1038/nrd.2015.35]
26 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
27 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamaillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
28 Lee V, Le DT. Efficacy of PD-1 blockade in tumors with MMR deficiency. *Immunotherapy* 2016; 8: 1-3 [PMID: 26643016 DOI: 10.2217/imt.15.97]
29 Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, Enot DP, Pfirschke C, Engblom C, Pittet MJ, Schlitzer A, Ginhoux F, Apetoh L, Chachaty E, Woerther PL, Eberl G, Bérard M, Ecobichon C, Clermont D, Bizet C, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Opolon P, Yessaad N, Vivier E, Ryffel B, Elson CO, Doré J, Kroemer G, Lepage P, Boneca IG, Ghiringhelli F, Zitvogel L. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of

名词解释

精准治疗: 精准治疗属于精准医疗的一部分, 常包括分子靶向药物、抗体药物和抗体偶联药物等, 本文精准治疗指与CRC治疗相关的肿瘤免疫疗法、肿瘤化学疗法、肿瘤益生菌干预等治疗方法.

同行评价

本文对肠道微生态的变化影响CRC的免疫治疗、化学治疗效果及机制进行专题综合描述, 具有一定的深度, 能反映出该课题的研究现状和发展趋势, 具有较高的学术价值, 有助于临床医生提高CRC治疗的理论水平.

cyclophosphamide. *Science* 2013; 342: 971-976 [PMID: 24264990 DOI: 10.1126/science.1240537]

30 Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, Molina DA, Salcedo R, Back T, Cramer S, Dai RM, Kiu H, Cardone M, Naik S, Patri AK, Wang E, Marincola FM, Frank KM, Belkaid Y, Trinchieri G, Goldszmid RS. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342: 967-970 [PMID: 24264989 DOI: 10.1126/science.1240527]

31 González-Sarrías A, Tomé-Carneiro J, Bellesia A, Tomás-Barberán FA, Espín JC. The ellagic acid-derived gut microbiota metabolite, urolithin A, potentiates the anticancer effects of 5-fluorouracil chemotherapy on human colon cancer cells. *Food Funct* 2015; 6: 1460-1469 [PMID: 25857357 DOI: 10.1039/c5fo00120j]

32 Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 51-72 [PMID: 23157435 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008]

33 Schiavoni G, Sistigu A, Valentini M, Mattei F, Sestili P, Spadaro F, Sanchez M, Lorenzi S, D'Urso MT, Belardelli F, Gabriele L, Proietti E, Bracci L. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis. *Cancer Res* 2011; 71: 768-778 [PMID: 21156650 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2788]

34 Sistigu A, Viaud S, Chaput N, Bracci L, Proietti E, Zitvogel L. Immunomodulatory effects of cyclophosphamide and implementations for vaccine design. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 369-383 [PMID: 21611872 DOI: 10.1007/s00281-011-0245-0]

35 Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004; 34: 336-344 [PMID: 14768038 DOI: 10.1002/eji.200324181]

36 Viaud S, Flament C, Zoubir M, Pautier P, LeCesne A, Ribrag V, Soria JC, Marty V, Vielh P, Robert C, Chaput N, Zitvogel L. Cyclophosphamide induces differentiation of Th17 cells in cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71: 661-665 [PMID: 21148486 DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-1259]

37 Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7265-7279 [PMID: 14576837 DOI: 10.1038/sj.onc.1206933]

38 Ozben T. Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *J Pharm Sci* 2007; 96: 2181-2196 [PMID: 17593552 DOI: 10.1002/jps.20874]

39 Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514 [PMID: 24912386 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66]

40 Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 167-199 [PMID: 24696432 DOI: 10.1128/cmr.00080-13]

41 Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 119-131 [PMID: 27048903 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.009]

42 Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, Ishiguro S, Miyaoka E, Sobue T, Kakizoe T. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005; 116: 762-767 [PMID: 15828052 DOI: 10.1002/ijc.21115]

43 Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a Lactobacillus casei preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 1995; 27: 104-109 [PMID: 7744150]

44 Hatakka K, Holma R, El-Nezami H, Suomalainen T, Kuisma M, Saxelin M, Poussa T, Mykkänen H, Korpela R. The influence of Lactobacillus rhamnosus LC705 together with Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS on potentially carcinogenic bacterial activity in human colon. *Int J Food Microbiol* 2008; 128: 406-410 [PMID: 18945506 DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.09.010]

45 Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, Qian ZR, Yamauchi M, Inamura K, Kim SA, Masuda A, Nowak JA, Nosho K, Kostic AD, Giannakis M, Watanabe H, Bullman S, Milner DA, Harris CC, Giovannucci E, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Chan AT, Garrett WS, Huttenhower C, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 653-661 [PMID: 26181352 DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1377]

46 Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, Yang J, Dou R, Masugi Y, Song M, Kostic AD, Giannakis M, Bullman S, Milner DA, Baba H, Giovannucci EL, Garraway LA, Freeman GJ, Dranoff G, Garrett WS, Huttenhower C, Meyerson M, Meyerhardt JA, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S. Fusobacterium nucleatum in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 2015 Aug 26. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26311717 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101]

47 Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, Clancy TE, Chung DC, Lochhead P, Hold GL, El-Omar EM, Brenner D, Fuchs CS, Meyerson M, Garrett WS. Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013; 14: 207-215 [PMID: 23954159 DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007]

48 Bashir A, Miskeen AY, Bhat A, Fazili KM, Ganai BA. Fusobacterium nucleatum: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev*

2015; 24: 373-385 [PMID: 25569450 DOI: 10.1097/cej.0000000000000116]
49 Kang MS, Kim BG, Chung J, Lee HC, Oh JS. Inhibitory effect of Weissella cibaria isolates on the production of volatile sulphur compounds. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 226-232 [PMID: 16489950 DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00893.x]
50 Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Probiotic treatment in the oral cavity: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e677-e680 [PMID: 20173706]
51 杨雯洁, 叶玮. 2种益生菌对口臭致病菌抑菌作用的体外研究. 口腔医学 2015; 35; 179-182

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4362

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4362-4369
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响

吕 林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双

背景资料
自从出现中医脾虚证与线粒体能量代谢相关学说后, 脾虚证处于功能性疾病阶段的研究尚未见有报道, 因此采用病证结合的方式对三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的关键酶-异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)在病证结合动物模型中的表达及健脾中药的影响进行观察.

吕林, 中国中医科学院西苑医院博士后流动站 北京市 100091

王凤云, 唐旭东, 中国中医科学院西苑医院消化科 北京市 100091

马祥雪, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

尹晓岚, 石啸双, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700

吕林, 在站博士后, 医师, 主要从事中医药治疗功能性胃肠病的研究.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703; 国家自然科学基金资助项目, No. 81503567; 中国博士后科学基金资助项目, Nos. 2015M1227, 2016T90195.

作者贡献分布: 吕林负责研究过程、数据分析及论文写作; 马祥雪、尹晓岚及石啸双负责研究过程; 王凤云与唐旭东负责课题设计.

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院消化科. txdly@sina.com.cn
电话: 010-62835678

收稿日期: 2016-08-05
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-18

Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency

Lin Lv, Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Xiang-Xue Ma, Xiao-Lan Yin, Xiao-Shuang Shi

Lin Lv, Post-Doctoral Research Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Feng-Yun Wang, Xu-Dong Tang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Xiang-Xue Ma, Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Xiao-Lan Yin, Xiao-Shuang Shi, Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Supported by: National Key Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703; National Natural Science Foundation of China, No. 81503567; China Postdoctoral Science Foundation, Nos. 2015M1227 and 2016T90195.

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com.cn

Received: 2016-08-05
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of isocitrate dehydrogenase (IDH) protein and mRNA in liver tissue of functional dyspepsia (FD) rats with spleen deficiency after intervention with Pixu 1 recipe.

METHODS

Seventy 10-day-old male SD rat pups were randomly divided into a normal control group (n = 10), an FD model group (n = 10), and an FD with spleen deficiency model group (n = 50). The normal control group was gavaged with 0.2 mL of 2% sucrose, and the FD model group and FD with spleen deficiency model group were gavaged with 0.2 mL of 0.1%

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

iodacetamide in 2.0% sucrose, for 6 d. From the postnatal age of 43 d, the FD with spleen deficiency model group was given modified multiple platform method (MMPM), 14 h every day, for 14 d. The FD with spleen deficiency model group was then randomly divided into an FD with spleen deficiency model group (n = 10), a western medicine group (n = 10), a low-dose Chinese herbs group (n = 10), a medium-dose Chinese herbs group (n = 10), and a high-dose Chinese herbs group (n = 10), which were gavaged with 1 mL/100 g•d of distilled water, 0.3125 mg/100 g•d of domperidone, 0.1275 g/100 g•d of Pixu 1 recipe, 0.255 g/100 g•d of Pixu 1 recipe, and 0.51 g/100 g•d of Pixu 1 recipe, for 14 d, respectively. IDH protein and mRNA expression in liver tissues was detected by Western blot, immunohistochemistry and RT-PCR.

RESULTS

Compared with the FD with spleen deficiency model group, IDH protein expression detected by immunohistochemistry was significantly higher in the normal group, FD model group, domperidone group, low-, medium-, and high-dose Pixu 1 recipe groups (P < 0.05 or P < 0.01); IDH protein expression detected by Western blot was significantly higher in the normal group, domperidone group, high-dose Pixu 1 recipe group and FD model group (P < 0.05 or P < 0.01); IDH mRNA expression detected by RT-PCR was significantly higher in the normal group, FD model group, domperidone group, high-dose Pixu 1 recipe group (P < 0.01).

CONCLUSION

FD rats with spleen deficiency have reduced energy metabolism, and Pixu 1 recipe improves spleen deficiency probably by increasing the expression of IDH protein and mRNA in FD rats with spleen deficiency.

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

Key Words: Spleen deficiency syndrome; Functional dyspepsia; Isocitrate dehydrogenase; Traditional Chinese medicine

Lv L, Wang FY, Tang XD, Ma XX, Yin XL, Shi XS. Effect of Pixu 1 recipe on isocitrate dehydrogenase expression in liver tissue of functional dyspepsia rats with spleen deficiency. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4362-4369 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4362.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4362

摘要

目的

探讨脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠肝组织异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)蛋白、mRNA表达及脾虚一号方干预.

方法

70只10日龄♂SD大鼠随机分为正常对照组(n = 10)、FD模型组(n = 10)、脾虚型FD模型组(n = 50). 正常组给予2%蔗糖溶液灌胃, 0.2 mL/只•d, 连续6 d; FD模型组、脾虚证FD模型组给予0.1%蔗糖碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃, 0.2 mL/只•d, 连续6 d. 脾虚证FD模型组正常饲料喂养至6周龄后叠加改良小平台站立, 连续14 d. 造模结束后随机分为脾虚证FD模型组(n = 10)、多潘立酮组(n = 10)、中药低、中、高剂量组(各10只), 连同正常组、FD模型组, 分别给予蒸馏水1 mL/100 g•d、多潘立酮0.3125 mg/100 g•d、脾虚一号方0.1275 g/100 g•d、0.255 g/100 g•d、0.51 g/100 g•d, 灌胃14 d. 采用RT-PCR、Western blot和免疫组织化学方法检测肝脏组织IDH蛋白、mRNA表达量.

结果

与双模型组相比, 免疫组织化学中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组IDH蛋白平均光密度值均明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01); Western-blot方法检测中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组、单模型组IDH蛋白表达量升高, 差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01); RT-PCR方法检测正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组IDH mRNA升高最显著, 差异有统计学意义(P<0.01).

结论

脾虚型FD大鼠存在能量代谢降低现象, 脾虚一号方改善脾虚情况可能是通过提高IDH蛋白及mRNA的表达, 增加脾虚证大鼠能量代谢.

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

关键词: 脾虚证; 功能性消化不良; 异柠檬酸脱氢酶; 中医

核心提要: 中医脾与线粒体关系密切, 脾虚涉及能量代谢, 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate

研发前沿

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病机制涉及胃动力障碍, 胃平滑肌收缩需要能量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 而中医脾与线粒体物质能量代谢密切相关, 涉及TCA, 因此有必要明确IDH在脾虚型FD大鼠中的表达及健脾中药干预情况.

相关报道
既往研究发现FD患者存在胃排空延迟现象, 脾胃气虚患者较正常人血清IDH水平降低, 给予香砂六君子汤治疗后能够较之前升高. 补肾填精中药和健脾中药对骨骼及骨骼肌中IDH的表达都有不同程度的影响.

dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的关键酶, 中医健脾方治疗脾虚型功能性消化不良大鼠可能是通过增加IDH蛋白及基因表达发挥作用.

吕林, 王凤云, 唐旭东, 马祥雪, 尹晓岚, 石啸双. 脾虚一号方对脾虚型FD大鼠肝脏异柠檬酸脱氢酶的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4362-4369 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4362.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4362

0 引言

中医学认为“脾为后天之本”, 是气血生化之源、人体赖以生存的仓廪, 脾虚证的现代研究一直是学术界所瞩目的热点. 脾主运化, 主要体现在纳运水谷和化生精微, 这一过程就伴随着不断的消耗能量和产生能量; 脾主肌肉, 主要依靠脾主运化的功能来实现, 现代医学认为肌肉的舒缩功能正常与否与能量代谢密切相关[1]. 上世纪八十年代, 刘友章教授首次提出了“中医脾-线粒体相关”学说, 认为线粒体的功能特点与脾的生理功能有着多方面的共通之处[2-4]. 线粒体是细胞内氧化磷酸化和形成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的主要场所[5], 中医“气”的物质属性可能是线粒体[6]. 线粒体产生ATP, 推动机体的生命活动, 是整个细胞乃至生命体进行各项生命功能活动的枢纽和核心, 中医脾与线粒体的功能在某种程度上是协调一致的[7]. 机体三大营养物质糖、脂肪和蛋白质在分解代谢过程都先生成乙酰辅酶A, 乙酰辅酶A与草酰乙酸结合进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)而彻底氧化, 最终产生ATP, 提供能量, 因此TCA是人体获取能量的重要途径. 由于异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是TCA中的关键限速酶, 本研究以脾虚型功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)大鼠模型为研究对象, 从物质能量角度对脾虚一号方对IDH蛋白及基因水平的影响进行了研究.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)实验动物: SPF级SD♂乳鼠70只, 7日龄, 带母鼠, 每只母鼠带10只幼鼠, 为其提供母乳. 母鼠与所带幼鼠为一笼, 饲养于清洁级动物房, 12 h节律, 室温22 ℃±2 ℃, 湿度: 60%-70%. 母鼠以全价颗粒饲料喂养, 自由饮水. 实验动物均由斯贝福(北京)实验科技有限公司提供. 许可证号: SYXK(京)2013-0012, 合格证号: 11401500004829; (2)试剂及仪器: 兔抗IDH单克隆抗体, 型号: ab172964, 艾博抗(上海)贸易有限公司; HRP标记的山羊抗兔IgG型号: Sc-2004, 圣克鲁斯生物技术公司; 超纯RNA提取试剂盒, 型号: Cat# CW0581, CWbio.Co.Ltd; HiFi-MMLV cDNA第一链合成试剂盒, 型号: Cat# CW0744, CWbio.Co.Ltd; UltraSYBR Mixture(With ROX), 型号: Cat# CW0956, CWbio.Co.Ltd; DNase 1, 型号: Cat# CW2090, CWbio.Co.Ltd; 5x RNA Loading Buffer, 型号: Cat# CW0611A, CWbio.Co.Ltd; 涡旋振荡仪, 型号: QL-902, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司; 分光光度计, 型号: NANODROP 2000, 赛默飞世尔科技公司; 荧光定量PCR仪, 型号: ABI7500, 美国应用生物系统公司; 酶标仪, 型号: MULTISKAN MK3, 赛默飞世尔科技公司; 电泳仪, 型号: VE-180, 上海天能科技有限公司; 转膜仪, 型号: VE-186, 上海天能科技有限公司; 凝胶成像仪, 型号: 6100, 赛智科技(杭州)有限公司. Image-pro Plus 6图形处理软件; (3)实验药物: 碘乙酰胺, 批号: 1001437587, 西奥格玛公司; 蔗糖, 拜尔迪公司, 批号: 0552C003; 多潘立酮片批号: 141124263, 西安杨森制药有限公司; 脾虚一号方(香砂六君子汤加减), 由中国中医科学院西苑医院药剂科制作.

1.2 方法

1.2.1 分组与造模: (1)取清洁级♂SD大鼠70只, 根据体质量随机分成正常组(n = 10)、FD模型组(单模型组, n = 10)、脾虚型FD模型组(双模型组, n = 50). 造模结束后, 将脾虚型FD大鼠随机分为双模型组(n = 10)、多潘立酮组(n = 10)、中药低剂量组(n = 10)、中药中剂量组(n = 10)、中药高剂量组(n = 10); (2)健康♂SD大鼠(乳鼠)70只, SPF级, 出生7 d, 带母鼠, 每只母鼠带10只乳鼠[8]. 购进动物先进行3 d适应性饲养. 40 W日光灯照射(8:00-20:00), 室内温度控制在22-24 ℃, 保持安静, 每只笼内放一只母鼠带10只乳鼠. 常规鼠类饲料喂养母鼠. 实验分组: (1)正常组(n = 10): 出生10 d SD♂乳鼠, 每日2%蔗糖溶液灌胃, 每只0.2 mL, 连续灌胃6 d; (2)碘乙酰胺组加小平台站立组(双模型组, n = 50); (3)碘乙酰胺组(单模型组, n = 10): 出生10 d SD♂乳鼠, 每日0.1%蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃, 每只0.2 mL, 连续灌胃6 d; 大鼠3周龄时, 剔除母鼠,

分笼, 每笼5只, 正常鼠饲料喂养, 至大鼠6周龄后. 出生第43 d, 正常组(n = 10): 之前蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养; 碘乙酰胺组(n = 10): 之前给予碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养; 碘乙酰胺加小平台站立组(n = 50): 之前给予碘乙酰胺蔗糖溶液灌胃大鼠, 继续给予正常鼠饲料喂养, 同时叠加改良小平台法; (4)改良小平台法[9]: 向小平台站立箱水槽中注水, 水温控制在22 ℃±2 ℃, 注水量以水面达到小平台台面下2.0 cm为宜. 大鼠在小平台上可以自由活动, 一旦进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中, 不能休息, 以此造成大鼠劳倦. 每日17:00-7:00进行小平台站立, 持续14 h, 连续14 d.

1.2.2 给药与取材: 脾虚一号方高、中、低剂量组按照大鼠用药剂量 = g/60 kg×6.25公式计算, 60 kg成人使用脾虚一号方的原生药量为125 g, 对应大鼠生药用量为: 125 g/60 kg×6.25 = 1.3 g/100 g, 按照1 g颗粒剂含有5.1 g生药计算, 每只大鼠灌胃给药量为0.255 g/100 g, 按照每只大鼠100 g灌胃1 mL溶液计算, 中剂量每只大鼠灌胃0.255 g/100 g•d、低剂量为0.1275 g/100 g•d、高剂量为0.51 g/100 g•d, 1次/d; 按照多潘立酮成人每次1片, 3次/d, 60 kg成人使用量是30 mg/60 kg, SD大鼠使用量为: 30 mg/60 kg×6.25 = 0.3125 mg/100 g•d; 正常组、双模型组、单模型组灌服蒸馏水量为1 mL/100 g•d, 每日上午灌胃给药1次, 连续用药14 d. 在末次给药禁食不禁水12 h, 麻醉前1 h称质量, 7%水合氯醛(0.5 mL/100 g)麻醉开腹, 剪取肝脏组织约2.0 cm×1.5 cm长度, 4 ℃生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 放入液氮中, 然后转移到-80 ℃冰箱中保存待测. 另剪取肝脏组织约1.0 cm×1.5 cm大小, 以4 ℃生理盐水冲洗, 滤纸吸干后, 置入4%多聚甲醛固定液中, 脱水, 石蜡包埋, 切片, 备用.

1.2.3 RT-PCR法检测IDH mRNA表达: 从-80 ℃超低温冰箱取出肝脏组织, 在研磨器中研磨裂解后, 离心. 肝脏组织总RNA的提取严格按试剂盒说明进行, 所提总RNA经核酸测定仪测定样品RNA含量和纯度. 根据总RNA的含量逆转录为cDNA, 以此cDNA为模板进行PCR扩增, IDH及GAPDH特异性引物由北京亿鸣复兴生物科技有限公司设计合成, 引物序列: 上游引物: 5'-AGATGGTAAGACGGTAGAAGCAGAG-3', 下游引物: 5'-CAAGCAGCCAAGTCCTTAGTCATAA-3', 扩增片段长度243 bp; GAPDH的上游引物: 5'-TGGAGTCTACTGGCGTCTT-3', 下游引物为5'-TGTCATATTTCTCGTGGTTCA-3', 扩增片段长度138 bp. 反应条件如下: 先94 ℃预变性5 min, 后94 ℃变性30 s, 57 ℃退火30 s, 72 ℃延伸10 s, 总共36个循环, 最后72 ℃延长5 min. 2%琼脂糖凝胶电泳后采用Tanon 1600凝胶成像分析软件分析, 记录每条扩增条带的灰度值, 将目的基因扩增条带的灰度值与参照基因*GAPDH*扩增条带灰度值的比值作为目的基因mRNA的半定量指标.

1.2.4 Western blot检测IDH蛋白表达: 将肝脏样本低温研磨, 加入RIPA裂解液, 碧云天BCA工作液于紫外分光光度仪上测定蛋白浓度. 样品上样, 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 半干电转膜仪转膜. 封闭后按照一抗: 封闭液 = 1∶10000的比例配置一抗孵育液, 4 ℃过夜. 洗膜3次, 加入HRP标记的山羊抗兔抗体, 振荡. 将PVDF膜于室温下振荡温育. ECL显色, X线胶片曝光, 经显影、定影、扫描后观察结果. 应用Quantity one软件对扫描图像的目的条带进行吸光度分析, 各目的条带与GAPDH的吸光度比值为目的蛋白的相对表达量.

1.2.5 免疫组织化学法测定大鼠肝脏组织中IDH1表达量: 取肝脏组织石蜡切片常规脱蜡水化, PBS(pH 7.4)冲洗3 min×3次; 滴加50 μL过氧化酶阻断溶液, 室温孵育10 min; PBS冲洗3 min×3次; 滴加50 μL一抗, 4 ℃过夜, PBS冲洗3 min×3次; 滴加50 μL生物素标记的二抗, 室温孵育10 min, PBS冲洗3 min×3次; 滴加5 μL链霉素抗生物素-过氧化物酶溶液, 室温孵育10 min, PBS冲洗3 min×3次; DAB显色, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. Image-pro Plus 6图形处理软件分析, 高倍显微镜(200×)下观察肝脏组织横断面单位面积上IDH的表达量, 每张切片随机观察5个视野, 分别统计, 然后求取每组大鼠IDH表达量的平均值.

统计学处理 应用SPSS20.0统计软件, 数据以mean±SD表示, 数据分析时先进行正态性检验, 然后进行单因素方差分析. 若满足方差齐性, 用*LSD*法和*Dunnett*进行分析; 若方差不齐, 则用*Tamhane's T2*进行分析. P<0.05表示差

创新盘点

本文采用处于功能性疾病阶段脾虚证病证结合动物模型, 从TCA角度对FD的胃动力障碍、脾虚证与线粒体物质能量代谢以及健脾中药对IDH的影响进行了研究.

应用要点
健脾中药能够改善脾虚、提高FD胃肠动力. 本文发现中药健脾方能够从改善能量代谢的角度发挥治疗FD作用, 丰富了中医脾胃学说, 并为临床运用提供了实验依据.

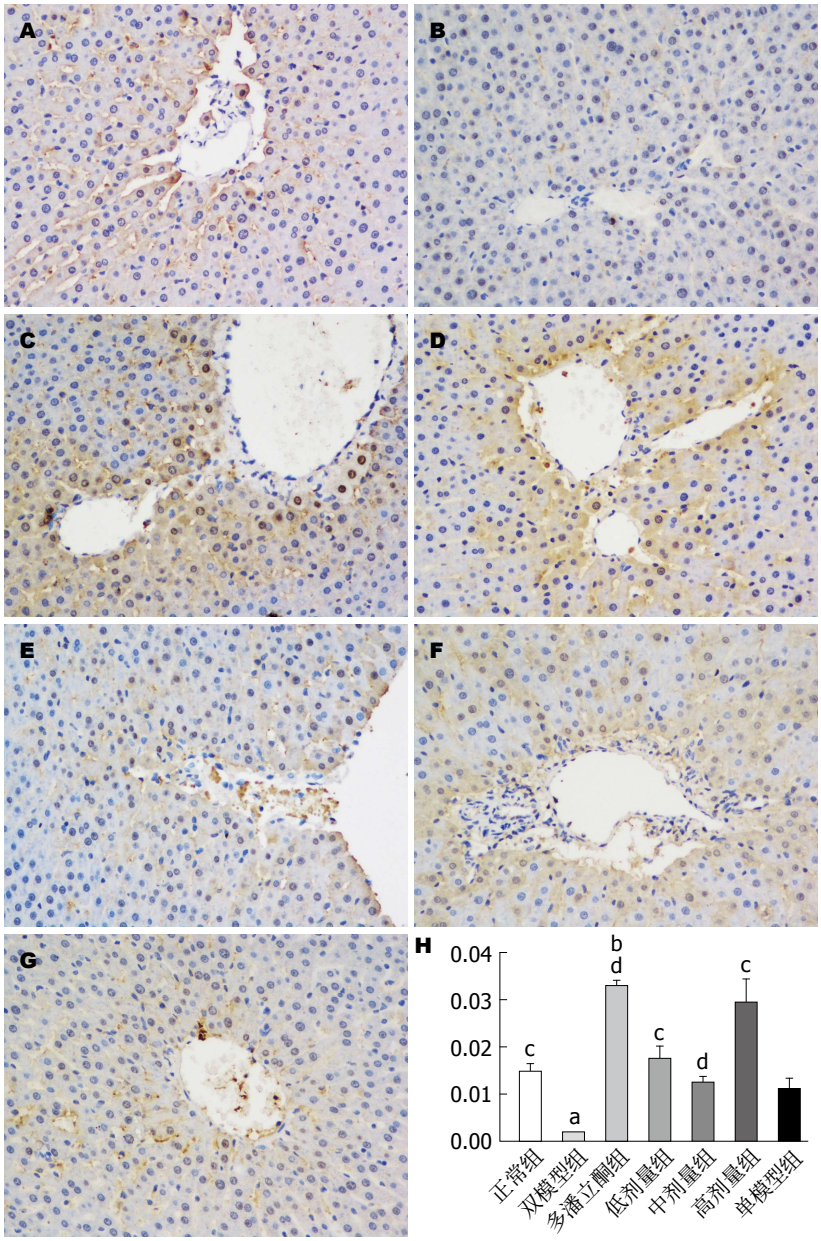


图 1　大鼠肝脏组织IDH免疫组织化学(×200). A: 正常组对照组; B: 双模型组(脾虚型FD模型组); C: 多潘立酮组; D: 脾虚一号方低剂量组; E: 脾虚一号方中剂量组; F: 脾虚一号方高剂量组; G: 单模型组(FD模型组); H: 各组IDH蛋白平均光密度值的比较. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 双模型组. IDH: 异柠檬酸脱氢酶; FD: 功能性消化不良.

异有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学结果 各组大鼠肝细胞胞浆可见棕黄色颗粒, 与对照组相比, 双模型组、脾虚一号方中剂量组、单模型组IDH蛋白平均光密度值降低, 而多潘立酮组、脾虚一号方低、高剂量组则升高, 其中模型组和多潘立酮组有统计学意义(P<0.05, P<0.01). 与双模型组相比, 各组IDH蛋白平均光密度值均有不同程度升高, 其中以正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组最显著, 差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01, 图1).

2.2 Westren blot检测IDH蛋白表达量 与对照组相比, 双模型组、脾虚一号方低、中、高剂量组、单模型组IDH蛋白表达量有所降低, 其中脾虚一号方低、中剂量组、单模型组差异有统计学意义(P<0.01, P<0.05), 多潘立酮组则IDH蛋白表达量明显升高, 差异有统计学意义(P<0.05). 与双模型组相比, 正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组IDH蛋白表达量均有不同程度升高, 其中脾虚一号方

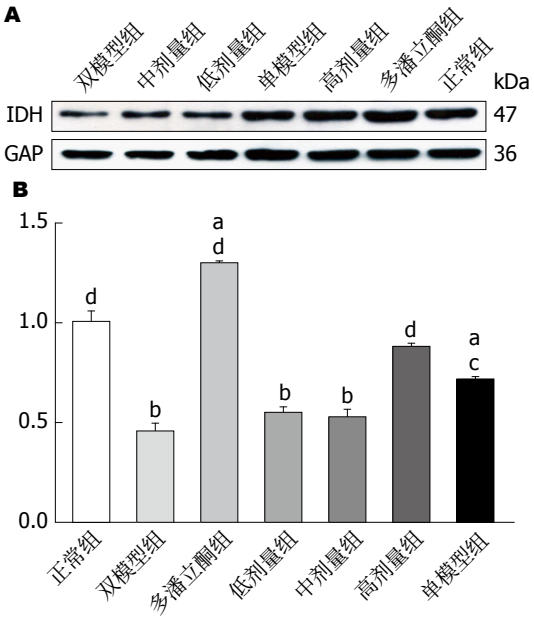


图 2 大鼠肝脏组织IDH表达Western blot检测结果. A: 各组IDH蛋白电泳; B: 各组IDH蛋白灰度值比较. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 双模型组. IDH: 异柠檬酸脱氢酶.

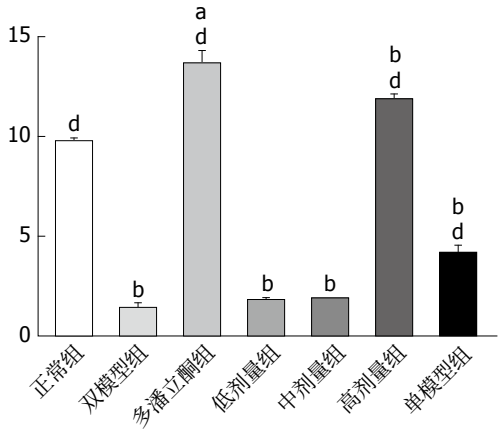


图 3 大鼠肝脏组织IDH表达mRNA检测结果. [a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 对照组; [d]P<0.01 *vs* 双模型组. IDH: 异柠檬酸脱氢酶.

低、中剂量组差异无统计意义(P<0.05), 而正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组、单模型组差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01, 图2).

2.3 PCR检测IDH mRNA表达量 与对照组相比, 多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组IDH mRNA表达量升高, 差异有统计学意义(P<0.01), 脾虚一号方低、中剂量组、单模型组IDH mRNA表达量则明显降低, 差异有统计学意义(P<0.01). 与双模型组相比, 正常组、多潘立酮组、脾虚一号方低、中、高剂量组、单模型组IDH mRNA表达量均有不同程度升高, 其中正常组、多潘立酮组、脾虚一号方高剂量组最显著, 差异有统计学意义(P<0.01, 图3).

3 讨论

TCA是生物体内普遍存在的代谢途径, 是由一系列酶促反应构成的循环反应系统. 由于乙酰辅酶A进入线粒体与草酰乙酸缩合成含有3个羧基的柠檬酸, 该步骤为TCA最重要的不可逆反应, 因此TCA又称为柠檬酸循环. IDH是细胞质中的一种酶, 辅酶II的参与下, 它催化来自线粒体的异柠檬酸氧化脱羧生成草酰琥珀酸, 后者立即转化为α-酮戊二酸, 进而进入粒线体继续氧化释放能量(ATP), 供机体需要, 同时生成的还原型辅酶II供机体合成脂肪酸用. “脾主运化”是脾的主要生理功能, “脾主运”是指脾对水谷精微的消化、吸收和转运过程, 即营养物质的吸收; “脾主化”是指脾将吸收的水谷精微, 通过气化作用, 化生精、气、血、津液以利于营养全身的过程, 即物质间的转化及物质转变为能量的过程[10]. 由于能量代谢是在细胞线粒体中完成, 因此作为细胞生物氧化的主要场所、与能量代谢密切相关的线粒体, 与中医“脾”存在一定的相关性[11]. 已有研究[12]显示脾气虚患者或模型鼠心肌、肝、胃黏膜、骨骼肌和小肠细胞线粒体含量减少, 形状结构异常(肿胀、缩小、嵴断裂、嵴突消失、膜破裂), 基质改变(变淡)或成空泡样变.

FD是一种常见的临床慢性疾病, FD患者约占普通内科门诊的10%, 占消化内科门诊的50%[13]. 病理机制主要涉及胃动力障碍占23%, 内脏高敏感占35%, 胃容受性舒张障碍为40%[14-16]. FD亚型餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)患者胃电节律紊乱可能与腹胀、腹部不适、早饱等消化不良症状有关, 其机制可能是胃电节律紊乱引起胃部肌肉收缩异常、胃排空障碍或胃动力低下[17,18]. 部分FD患者存在胃排空和/或胃内食物分布异常, 其中胃内食物分布异常与消化不良症状的严重程度之间存在一定的关系[19]. 我们先前研究也发现PDS患者液体食物分布在最大饱腹感时远端胃容积>近端胃容积, 这可能是导致其近端胃排空率下降的原因, 近端胃对PDS

名词解释
异柠檬酸脱氢酶(IDH): TCA是三大营养素的最终代谢通路, 又称为柠檬酸循环. IDH是细胞质中的一种酶, 在柠檬酸循环中起到限速酶作用, 进入体内的营养成分在糖酵解→柠檬酸循环→电子传递等一系列呼吸作用下得到分解, 产生能量(ATP).

同行评价
本文采用病症结合模型, 对脾虚证功能性疾病阶段从能量代谢角度进行了研究, 研究了肝脏组织中IDH在蛋白及基因层面的表达情况, 并观察中药健脾方的干预作用, 对提高中医脾虚证的认识具有一定的意义.

患者胃动力影响较大[20]. FD归属于中医“痞满”、“嘈杂”、“胃脘痛”范畴, 其病机均不外乎中焦脾胃升降失常所致. 无论寒热虚实, 均需以调理中焦为主, 然脾胃同居中焦, 尤以脾脏功能最为重要, 故从脾论治FD可取得事半功倍的效果[21-23]. 在对中药健脾方治疗FD的研究中发现四君子汤是通过调节PDS患者液体食物在胃中分布来促进胃排空发挥健脾促胃动力作用[24]. 为了进一步明确中药健脾方治疗FD的作用机制, 以脾虚型FD动物模型为研究对象, 从线粒体物质能量角度进行研究.

本次研究发现脾虚型FD模型(双模型)和FD疾病模型(单模型)不论在IDH蛋白和基因水平均较正常组降低, 其中以脾虚型FD模型最明显, 并且在RT-PCR和Western blot检测中两者差异有统计意义, 提示FD存在能量代谢缓慢现象, FD患者存在胃动力障碍可能是由于ATP供应不足导致平滑肌收缩减弱, 中医脾虚则更明显地降低能量代谢, 导致疲倦、乏力等症状产生. 正如《素问•太阴阳明论》“今脾病不能为胃行其津液, 四肢不得禀水谷气, 气日以衰, 脉道不利, 筋骨肌肉, 皆无气以生, 故不用焉”. 临床上常见脾虚患者乏力、四肢倦怠、形体消瘦, 而健脾益气药能够增强脾虚患者肌力, 同时也能增强肌肉的抗疲劳能力[25]. 一项Meta分析[26]发现中医为主要治疗措施治疗FD的复发率较西药治疗组低. 王清云等[27]发现脾胃气虚患者较正常人血清IDH水平降低, 给予香砂六君子汤治疗后能够较之前升高, 尽管尚未恢复到正常水平. 本次使用的脾虚一号方是在六君子汤的基础上加延胡索、神曲、枳壳等药物组成, 临床上治疗脾虚气滞证FD治疗有很好的疗效. 在一项随机对照实验[28]中发现中医辩证治疗FD具有良好的安全性、依从性和满意度, 存在复发率低及成本-效益优势. 本次研究各模型组给予药物干预后, 多潘立酮组在IDH蛋白定位、定量、定性中均有明显升高. 这可能是因为其是一种具有抗呕吐作用的多巴胺受体拮抗剂, 不易通过血脑屏障进入大脑, 选择性阻断多巴胺2受体, 后者是胃肠道的主要受体, 因此可减少多巴胺介导的胃平滑肌松弛有关. 研究[29]表明多潘立酮可以通过促进胃上皮细胞能量代谢治疗FD. 脾虚一号方干预后, 虽然IDH蛋白和基因水平均较双模型组有所升高, 但是在RT-PCR和Western blot检测中, 仅脾虚一号方高剂量组存在统计学差异; 在蛋白定位免疫组织化学中, 脾虚一号方低、中、高剂量均出现了统计学差异, 提示脾虚一号方具有改善脾虚证FD大鼠能量代谢. 也有研究[30]发现补肾填精中药和健脾中药对骨骼及骨骼肌中IDH的表达都有不同程度的影响, 进而调节骨的代谢状态. 这些都支持中药健脾方健脾促动力的作用机制可能是通过改善机体能量代谢来发挥作用.

本研究表明, 尽管FD属于功能性疾病, 但是FD动物模型中存在能量代谢降低现象, 并且中医脾虚证能够进一步降低能量代谢, 这些情况可能导致了FD患者胃平滑肌收缩减弱, 胃动力障碍, 胃排空延迟, 产生诸多FD临床症状, 并且脾虚证则进一步导致患者纳差、乏力、疲倦症状. 多潘立酮和中药健脾方能够从改善能量代谢的角度发挥治疗FD作用, 丰富了中医脾胃学说, 并为临床运用提供了实验依据.

4 参考文献

1 刘友章, 刘江凯, 弓淑珍, 侯丽颖. 中医“脾主肌肉”与骨骼肌舒缩运动中能量代谢关系的探讨. 江苏中医药 2009; 41: 5-7
2 刘友章, 宋雅芳, 劳绍贤, 邓铁涛, 王建华. 胃脘痛患者胃黏膜超微结构研究及中医“脾-线粒体相关”理论探讨. 中华中医药学刊 2007; 25: 2439-2442
3 侯丽颖, 刘友章, 贺松其, 黄晓燕, 阮氏秋河. 中医脾与线粒体功能相关性探讨. 上海中医药杂志 2008; 42: 3-4
4 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 刘静, 刘兆周, 欧志穗, 金友. 长期脾虚模型大鼠细胞线粒体的研究. 中华中医药学刊 2006; 24: 391-394
5 van der Giezen M, Tovar J. Degenarate mitochondria. *EMBO Report* 2005; 6: 525-530 [DOI: 10.1038/sj.embor.7400440]
6 林飞, 郭丽丽, 王阶. 基于线粒体的功能性阐释中医“气”的作用. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 903-906
7 胡奇, 宋雅芳, 孙莹. 中医“脾主肌肉”与线粒体生物合成中能量代谢的相关性探讨. 时珍国医国药 2014; 25: 1018-1020
8 Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, Song GQ, Chen JD, Pasricha PJ. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterology* 2008; 134: 2070-2079 [PMID: 18448102 DOI: 10.1053/j.gastro]
9 Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav* 2000; 68: 309-316 [PMID: 10716540]
10 刘毅, 冯晓桃, 王文健. “脾主运化”理论再认识—“脾主运”与“脾主化”之辨析. 中医杂志 2011; 15: 1264-1266
11 郑敏麟, 阮诗玮. 中医藏象实质细胞生物学假说之一“脾”与线粒体. 中国中医基础医学杂志 2002; 8: 10-12

12 宋雅芳, 王晓燕, 刘友章, 王汝俊, 徐升. 健脾益气中药对脾虚大鼠骨骼肌、胃黏膜线粒体超微结构的影响. 中药药理与临床 2009; 25: 6-8
13 刘文忠. 幽门螺旋杆菌感染与非溃疡性消化不良. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 91-97
14 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
15 邓莉, 柯美云, 姚树坤, 王智凤, 孙晓红, 方秀才, 朱丽明. 功能性消化不良及其不同亚型近端胃功能评估. 中华消化杂志 2014; 34: 374-378
16 Van Oudenhove L, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Fischler B, Tack J. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2007; 69: 455-463 [PMID: 17556644 DOI: 10.1097/PSY.0b013e3180600a4a]
17 俞媛洁, 陈继红, 于文蓁, 谭诗云, 罗和生. 功能性消化不良餐后不适综合征患者体表胃慢波信号特征. 武汉大学学报(医学版) 2014; 35: 787-800
18 Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2012; 47: 862-871 [DOI: 10.1007/s00535-012-0625-9]
19 唐海英, 王英德, 张廷军, 解静慧. 功能性消化不良患者的胃排空和胃内食物分布. 世界华人消化杂志 2006; 14: 350-353
20 吕林, 王静, 唐旭东, 黄穗平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 功能性消化不良餐后不适综合征患者52例胃中液体食物分布特点. 中华消化杂志 2015; 35: 455-458
21 吕林, 黄穗平, 唐旭东, 王凤云, 王静, 罗仕娟, 康楠. 功能性消化不良从脾论治理论探讨. 中医杂志 2014; 55: 383-385
22 王俊, 张翼宙. 基于量化分析的功能性消化不良中医病因病机研究. 中华中医药学刊 2014; 32: 300-302
23 廖建良. 功能性消化不良中医病因病机探析. 实用中医内科杂志 2012; 26: 66-67
24 吕林, 唐旭东, 王静, 黄穗平, 王凤云, 康楠, 陈婷, 朱恩林, 王晓鸽. 四君子汤对功能性消化不良餐后不适综合征患者胃中液体食物分布的影响. 中华中医药杂志 2015; 30: 4318-4323
25 侯丽颖, 季幸姝, 曾常春. 从脾功能不同角度探讨脾虚病证线粒体改变意义. 北京中医药大学学报 2011; 34: 92-94
26 陈苏宁, 史亚东, 马丽, 高宪新. 中医为主要措施治疗功能性消化不良复发率的Meta分析. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2938-2941
27 王清云, 孙红光, 赵君玫, 张亚冰. 脾胃气虚与异柠檬酸脱氢酶和肾上腺髓质激素的关系. 中国中西医结合杂志 1987; 7: 426
28 范一宏, 蔡利军, 徐国萍, 冯雯, 金曼, 吕宾, 姜宁, 乔樵. 中医辩证治疗功能性消化不良的随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1592-1597
29 刘燕君, 佟丽, 鲁思凡, 刘亭亭, 常玉娟, 张平, 刘涛, 史海霞, 周Aimin, 魏茹涵, 陈建德, 李搏灵, 魏玮. 胃康宁对人胃黏膜上皮细胞电压依赖性阴离子通道沉默与过表达后细胞能量代谢的作用. 中医杂志 2016; 57: 332-336
30 李佳, 杨芳, 郑洪新, 王拥军. 补肾健脾中药对骨质疏松症小鼠骨骼、骨骼肌异柠檬酸脱氢酶影响的研究. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 1341-1343

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4370

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4370-4374
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍

背景资料
我国酒精性肝病的发病率逐年增加, 在部分地区已成为仅次于病毒性肝病的第二大肝病. 由各种原因引起的肝病在转变为肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 而肝纤维化早期是可逆的, 是阻止其发展为肝硬化过程中唯一可靠的治疗时机. 因此, 临床中加强肝纤维化阶段的治疗具有重要的意义.

戈宏焱, 赵百岁, 内蒙古民族大学附属医院消化内科 内蒙古自治区通辽市 028000

戈宏焱, 赵百岁, 内蒙古民族大学临床医学院 内蒙古自治区通辽市 028000

张仕华, 内蒙古民族大学 内蒙古自治区通辽市 028000

王丽萍, 内蒙古医科大学附属医院消化内科 内蒙古自治区呼和浩特市 010050

戈宏焱, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的诊断与治疗研究.

基金项目: 内蒙古自然科学基金面上项目, No. 2015MS0805.

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程及审阅由戈宏焱完成; 临床病例收集、数据处理由张仕华与赵百岁共同完成; 论文修改由戈宏焱与张仕华共同完成.

通讯作者: 王丽萍, 主治医师, 010050, 内蒙古呼和浩特市回民区通道北街1号, 内蒙古医科大学附属医院消化内科.
gehongyan_1999@126.com
电话: 0471-3451751

收稿日期: 2016-09-05
修回日期: 2016-09-23
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-18

Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Shi-Hua Zhang, Li-Ping Wang

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Hong-Yan Ge, Bai-Sui Zhao, Clinical Medicine College of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Shi-Hua Zhang, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 02800, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Li-Ping Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Inner Mongolia Natural Science Foundation Surface Project, No. 2015MS0805.

Correspondence to: Li-Ping Wang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huiming District, 1 Tongdao North Street, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. gehongyan_1999@126.com

Received: 2016-09-05
Revised: 2016-09-23
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in the treatment of patients with alcoholic liver fibrosis.

METHODS

Sixty-seven male patients with alcoholic liver fibrosis treated at the Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities from June 2013 to May 2016 were divided into either an experimental group (n = 34) or a control group (n = 33). The experimental group was given oral Qinggan Jiuwei San (3 g each time, once a day) for a total of 12 wk. The control group was given reduced glutathione tablets (0.4 g each time, 3 times/d) for the same duration. Both groups abstained alcohol and other drugs during the experimental period. There was no statistically significant difference

同行评议者
秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院; 金海燕, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

in general data (P > 0.05) between the two groups.

RESULTS

Qinggan Jiuwei San was superior to reduced glutathione in improving the FibroTest (FT) value and reducing collagen Ⅳ(CⅣ) and laminin (LN) indexes. Both Qinggan Jiuwei San and reduced glutathione showed good efficacy in reducing serum liver fibrosis indexes hyaluronan (HA) and procollagen Ⅲ peptide (PⅢP). Qinggan Jiuwei San was significantly better than reduced glutathione in reducing HA, PCⅡ, CⅣ and LN.

CONCLUSION

Qinggan Jiuwei San can improve the FT value of patients with alcoholic liver fibrosis, and reduce the degree of hepatic fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Mongolian drug; FibroTest

Ge HY, Zhao BS, Zhang SH, Wang LP. Clinical efficacy of Qinggan Jiuwei San, a Mongolian drug, in treatment of alcoholic liver fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4370-4374 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4370.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4370

摘要

目的

研究蒙药清肝九味散对酒精性肝纤维化患者的治疗作用.

方法

收集内蒙古民族大学附属医院消化内科2013-06/2016-05门诊治疗的酒精性肝纤维化患者67例. 实验组34例, 均为男性, 给予蒙药清肝九味散3 g/次, 1次/d, 口服, 共治疗12 wk; 对照组33例, 均为男性, 给予还原型谷胱甘肽片0.4 g/次, 3次/d, 口服, 共治疗12 wk. 实验组和对照组患者在治疗期间均严格戒酒且不给予其他药物治疗, 两组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05).

结果

蒙药清肝九味散改善FT值、降低Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, CⅣ)、层粘连蛋白(laminin, LN)指标优于常规西药还原型谷光氨肽片; 在降低血清中肝纤维化指标透明质酸(hyaluronan, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ peptide, PⅢP)两组患者均有较好疗效; 组间比较, 治疗后蒙药组较常规西药还原型谷光氨肽在减低HA、PCⅡ、CⅣ、LN血清学指标均较明显, 差异有统计学意义.

结论

蒙药清肝九味散可以明显改变酒精性肝纤维化患者的FT值, 降低肝纤维化血清学指标.

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

关键词: 肝纤维化; 蒙药; FibroTest

核心提要: 酒精性肝病导致的肝硬化逐年增加, 肝纤维化阶段是其治疗的关键时机, 临床中应用蒙药清肝九味散治疗效果显著, 可以改善肝功能及肝纤维化程度, 对于酒精性肝纤维化的治疗有着重要的临床意义, 值得进一步的探索研究.

戈宏焱, 赵百岁, 张仕华, 王丽萍. 蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效观察. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4370-4374 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4370.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4370

0 引言

在我国, 虽然病毒性肝炎所致的各种肝病仍然占主要地位, 但是随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变, 酒精消耗不断量增加, 近年来我国酒精性肝病患者日益增多[1]. 酒精性肝纤维化(alcohoic liver fibrosis, ALF)是酒精性肝病向肝硬化发展的一个重要病理过程, 在该阶段积极有效的治疗是阻断其向肝硬化发展的关键. 目前对肝纤维化的诊断主要靠病理穿刺, 但因其为有创检查, 常并发出血、疼痛, 甚至可能会损伤体内重要脏器等, 不易被患者接受. 瞬时弹性成像(transient elastography, FibroScan)是目前比较推崇的诊断肝纤维的无创检查之一. 近年来, 也有新的研究[2]表明, 根据患者年龄、性别、载脂蛋白A1(apolipoprotein AⅠ, apoAⅠ)、α2-巨球蛋白(α2-macroglobulin, α2-MG)、结合珠蛋白(haptoglobin, HP)、胆红素(total bilirubin, TBil)值计算出FT值作为评价肝纤维化诊疗的疗效, 被多数学者认为是较为可靠的检测指标, 已逐渐被应用于临床, 并作为治疗肝纤维化疗效的

研发前沿

各种原因引起的肝病在转变为肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 大量研究表明如在酒精性肝纤维化时期及早干预则可以延缓向肝硬化转变的进程. 近年酒精性肝纤维化病例日益增多, 引起了临床医生们的高度关注, 酒精性肝病在肝纤维化阶段及早的治疗至关重要.

相关报道

蒙药治疗非酒精性脂肪性肝病在临床中已经有相关的报道, 但在酒精性肝纤维中的应用还未有更深入的探讨. 本文就蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维的效果进行探讨, 旨在更好的研究其临床疗效及作用机制.

创新盘点
本文对蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化的疗效进行探讨, 重点分析其与目前常用西药还原型谷光氨肽相比较在治疗酒精性肝纤维化中的优越性, 从血清学指标进行分析, 说明蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化患者有较好的疗效.

评估指标. 此次研究, 我们通过观察蒙药清肝九味散治疗酒精性肝纤维化前后FibroTest及肝纤维化血清学指标的变化, 对该药物治疗该病进行临床评估.

1 材料和方法

1.1 材料 收集内蒙古民族大学附属医院消化内科2013-06/2016-05酒精性肝纤维化患者67例(均为门诊患者, 已排除不遵医嘱及脱落病例), 所选取的患者日饮酒量为80-500 g, 平均160 g, 饮酒年限5-20年, 平均16年. 按照随机数字表法将所选取患者分为实验组和对照组, 实验组34例, 均为男性, 年龄38-52岁, 平均年龄为44.2岁±4.7岁, 给予清肝九味散3 g/次, 1次/d, 口服, 共治疗12 wk. 蒙药清肝九味散(批准文号: 哲卫准字9804-76号)处方为: 牛黄、瞿麦、五灵脂各50 g, 蓝盆花、木香、木鳖子或波棱瓜子(制)各25 g, 地格达35 g, 川木通4.5 g, 西红花2.5 g. 以上9味药物, 除牛黄、西红花各自另研细末外, 其余7味药物共研细末, 加牛黄、西红花粉末, 混匀, 制成散剂. 对照组33例, 均为男性, 年龄37-49岁, 平均年龄为43.1岁±4.4岁, 给予还原型谷胱甘肽片0.4 g/次, 3次/d, 口服, 共治疗12 wk. 实验组和对照组患者在治疗期间均严格戒酒且不给予其他药物治疗, 实验组和对照组一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05).

1.2 方法

1.2.1 病例选择: 诊断标准: (1)有长期饮酒史, 一般超过5年[3], 折合酒精量男性>40 g/d; (2)出现肝损伤的临床表现且影像学检查FibroScan的检测值>10.6 kPa(提示显著性肝纤维化)以上者[4]; (3)超声检查: 肝外形和体积明显改变; 肝实质回声增强; 门静脉主干内径>13 mm, 脾静脉内径>8 mm且排除测量时的影响因素外有门脉高压者[5].

排除标准: (1)血清HBsAg阳性, HBV-DNA阳性者; (2)血清学检测证实有HCV感染、自身免疫性肝炎、淤胆性肝炎或隐源型肝炎者; (3)合并肝癌、肝性脑病、水电解质及酸碱平衡紊乱、消化道出血、感染等严重并发症者; (4)已经明确诊断为肝硬化的患者; (5)原发性和/或继发性心脑血管、肺、肾、内分泌、神经和血液系统疾病者; (6)精神异常不能表达自身感受者; (7)合并有其他系统严重的疾病者; (8)谷丙转氨酶过高可能对血清学检测和FibroScan检测造成影响者.

应用要点
本文发现蒙药清肝九味散对酒精性肝纤维化患者的肝功能、肝纤维化血清学指标均有明显的改善, 在临床中有较高的实用价值, 为该药物的进一步开发和应用提供了理论依据.

1.2.2 血清纤维化指标: 肝纤维化的早期阶段无特征性的临床改变, 可通过血清肝纤维化指标(肝纤4项)包括透明质酸(hyaluronan, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ peptide, PⅢP)、Ⅳ型胶原(collagen Ⅳ, CⅣ)等纤维化指标反映[6]. 分别在患者治疗前后留取不抗凝血液5 mL, 4000 r/min, 5 min分离血清, 对于可能影响检测结果的标本如黄疸、溶血等剔除或重新采血, 所有标本均严格按照质量管理手册留取. 采用化学发光法(化学发光仪郑州安图生物LUMO, 检测过程中所使用的试剂、校正液和质控品均由郑州安图生物配套提供)检测HA、LN、PⅢP、CⅣ的表达水平. 观察两组患者治疗前后各指标的变化情况及各项指标之间的差异.

1.2.3 FibroTest值测定: FT值计算: 患者于治疗前后分别采集血液, 分离血清. 采用德国西门子公司生产BNP生化分析仪检测apoA Ⅰ、α2-MG、HP的值. TBil和GGT检测采用全自动生化分析仪贝克曼(AU5800). 同时收集患者年龄和性别数据, 计算公式: FT值 = 4.467×log(α2-MG)-1.357×log(HP)+1.017×log(γ-GGT)+0.0281×(年龄)+1.737×log(TBil)-1.184×(apoA Ⅰ)+0.301×(性别, 男 = 1、女 = 0)-5.540. 观察两组患者治疗前后FT值的变化及组间差异.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析, 对正态分布的计量资料进行分析, 以mean±SD表示, 采用t检验, 以P<0.05界值作为差异有统计学意义.

2 结果

两组患者治疗前后FT值和血清肝纤维化指标的比较: 实验组患者治疗前后FT值比较差异有显著性意义(P<0.01), 对照组患者治疗前后FT值改变无统计学意义.

两组患者治疗前后血清中肝纤维化指标HA、PⅢP均较治疗前明显改善(P<0.01, 表1); CⅣ、LN对照组患者治疗前后比较差异有统计学意义(P<0.05, 表1); 治疗组患者治疗前后比较改善有显著性差异(P<0.01, 表1);

组间比较, 治疗后两组患者FT值改变有显著性意义(P<0.01, 表1); 实验组患者HA、PⅢP

表 1 两组患者治疗前后FT值与HA、PIIIP、LN、CIV之间的比较

分组	FT	HA	PIIIP	LN	CIV
对照组					
治疗前	2.59±0.94	354.2±128.7	179.3±89.5	168.6±53.9	149.3±45.8
治疗后	2.18±1.19	127.3±38.9[b]	109.5±41.3[b]	141.2±51.7[a]	132.7±49.8[a]
实验组					
治疗前	2.67±0.95	361.2±138.5	184.7±101.5	164.8±49.5	157.4±56.7
治疗后	0.46±1.01[bd]	98.7±32.1[bc]	93.7±50.4[bc]	91.8±30.8[bd]	96.5±34.6[bd]

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* 治疗前; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 对照组. FT: FibroTest; HA: 透明质酸; PIIIP: Ⅲ型前胶原; LN: 层黏连蛋白; CIV: Ⅳ型胶原.

血清学指标与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05, 表1); 实验组患者CIV、LN血清学指标改善与对照组比较, 有显著性差异(P<0.01, 表1).

3 讨论

随着社会的发展, 人们生活水平的提高, 饮酒量的增加, 我国酒精性肝病的发病率逐渐升高, 部分地区已经成为终末期肝病的首要原因[7]. 酒精性肝病患者因长期摄入大量乙醇, 肝脏在乙醇代谢产物刺激下, 肝组织内弥漫性细胞外基质(特别是胶原)过度沉积, 使肝内皮细胞窗孔直径减小, 导致肝毛细血管化, 主要病变是不同程度的窦周纤化和终末静脉纤维化加重肝中央小静脉缺氧并加速肝纤维化的形成[8]. 虽然肝活体组织病理学检查仍是目前诊断肝纤维化和肝硬化的“金标准”. 但该技术尚存在可重复性差、有创检查、取材范围小、不同观察者之间存在差异、价格昂贵等局限性, 使得其很难在临床上普遍开展[9], 加之酒精性肝病患者依从性往往比较差, 因此, 临床实践中迫切要求开展无创性检查判断肝纤维化程度, FT值和血清肝纤维化指标就是其中的代表项目, 其中血清肝纤维化4项指标检测常常被用来判断患者肝纤维化的程度, 评价诊疗的疗效, 被多数学者认为是较为可靠的检测指标[10]. FibroTest通过α2-MG、HP、GGT、TBiL和apoA Ⅰ 5项联合检测, 再通过年龄和性别进行调整, 通过计算公式可得FT数值, 该值可预示肝纤维化的程度和发展过程, 明显提高诊断的准确性[11]. FT值能通过无创性诊断肝纤维化, 更容易被多数患者所接受[12]. 两项指标联合检测能更好地为临床对肝纤维化患者进行诊断和疗效评价, 此次研究我们即采取了上述两种方法来评估治疗前后患者肝纤维改善程度. 由各种原因引起的肝病在发展成肝硬化之前, 都要经历肝纤维化这一病理过程, 目前研究[13]表明, 肝纤维化早期经积极有效的治疗, 肝纤维化这一病理过程是可逆的, 而这些治疗药物大多是中药或植物类药物. 因此, 在酒精性肝纤维化阶段寻求积极有效的治疗是阻断酒精性肝炎向肝硬化发展的关键[14]. 目前西药对肝纤维化的治疗主要针对纤维化过程的某个或某些重要环节用药物进行干预, 虽然获得了一定的疗效, 但不能完全逆转肝纤维化, 且目前大多数化学药物仍处在动物实验或临床试验阶段, 尚缺乏理想的药物和方法[8]. 在长期的临床工作中我们发现蒙药清肝九味散在治疗酒精性肝病中有较好的疗效. 为此我们对相关酒精性肝纤维化患者应用蒙药清肝九味散进行了入组分析, 发现应用清肝九味散治疗后患者的FT值和肝纤四项均有较好的改善而对照组应用还原型谷光氨肽治疗后FT值改变无统计学意义. 与目前其他研究结果相一致, 说明常规保肝药物还原型谷光氨肽对逆转肝纤维化作用不理想. 与对照组相比较FT值改变有显著性差异(P<0.01); 在改善患者血清肝纤维指标HA、PIIIP、CIV、LN治疗组优于对照组, 且治疗组患者较对照组血清学指标(CIV、LN)改善有显著性差异(P<0.01). 上述实验结果表明蒙药清肝九味散有助于酒精性肝炎患者肝细胞的修复, 有较好的保肝作用, 在一定程度上降低患者血清HA、PIIIP、CIV、LN水平, 为该药治疗酒精性肝纤维化提供一定的实验基础.

名词解释

肝纤维化: 肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变, 主要是由于细胞外基质, 特别是胶原的沉积与降解失衡导致的一种病理状态;
蒙药: 蒙药和中药一样有着悠久的历史, 其种类繁多, 资源丰富, 分布广, 为蒙医所常用, 主要来源于自然界的植物、动物和矿物, 且以植物药为主, 在蒙古族聚集地区应用广泛, 治疗各种系统疾病也有显著的效果.

4 参考文献

1 赵洁, 雷金艳. 酒精性肝病的研究进展. 北京中医药 2009; 28: 907-908
2 周文策, 王芳红, 李莹. 肝纤维化诊疗方法的研究进展. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1032-1037

同行评价
本文内容能较好的反映抗肝纤维化临床治疗, 有一定新意.

3 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志 2010; 18: 167-170
4 张世雄. 彩色多普勒超声及FibroScan技术对慢性肝纤维化疾病评价. 辽宁省: 大连医科大学, 2014
5 陈国凤, 李冰, 陈松海. 肝纤维化无创性诊断的研究进展. 医学研究杂志 2011; 4: 15-18
6 Roth N, Kanel G, Kaplowitz N. Alcoholic foamy degeneration and alcoholic fatty liver with jaundice: Often overlooked causes of jaundice and hepatic decompensation that can mimic alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015; 6: 145-148 [DOI: 10.1002/cld.520]
7 张岱, 王炳元. 酒精性肝病常见临床综合征. 临床肝胆病杂志 2014; 2: 121-128
8 潘洁, 万德芬, 吴小友, 胡红丁, 冯耀, 万莉萍. β胡萝卜素对酒精性肝纤维化的防治效果. 世界华人消化杂志 2011; 19: 800-806
9 郭争捷, 常建东, 王卫民, 陈洁, 张力, 张艳平, 许梅娜. 声触诊组织量化技术诊断肝纤维化. 中国介入影像与治疗学 2012; 9: 718
10 申晓敏, 王春妍, 程晓静. FibroTest与肝纤维化 4项指标评价慢性乙型肝炎纤维化的研究. 天津医科大学学报 2015; 21: 507-509
11 Patel K, Bedossa P, Castera L. Diagnosis of liver fibrosis: present and future. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 166-183 [PMID: 25974902 DOI: 10.1055/s-0035-1550059]
12 纪冬, 陈国凤. 肝纤维化无创诊断研究进展及其临床应用. 传染病信息 2013; 26: 190-194
13 Hong M, Li S, Tan HY, Wang N, Tsao SW, Feng Y. Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28705-28745 [PMID: 26633388 DOI: 10.3390/ijms161226126]
14 李严严, 姜颖. 肝星型细胞分离方法和功能研究进展. 生物工程学报 2014; 7: 1059-1072

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_2^1, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4375

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4375-4380
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况

陈广文, 谢 胜, 廉永红, 陈家坤

陈广文, 陈家坤, 广西中医药大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530001

谢胜, 廉永红, 广西中医药大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530001

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460723.

作者贡献分布: 本文综述写作由陈广文完成; 谢胜与廉永红指导论文写作方向及思路; 文献查阅由陈家坤完成.

通讯作者: 谢胜, 教授, 主任医师, 530001, 广西壮族自治区南宁市园湖路2号, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科.
xsh6566@163.com
电话: 0771-5862003

收稿日期: 2016-08-13
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-18

Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease

Guang-Wen Chen, Sheng Xie, Yong-Hong Lian, Jia-Kun Chen

Guang-Wen Chen, Jia-Kun Chen, Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Sheng Xie, Yong-Hong Lian, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460723.

Correspondence to: Sheng Xie, Professor, Chief Physician, Department of Spleen-Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, 2 Yuanhu Road, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. xsh6566@163.com

Received: 2016-08-13
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-18

Abstract

Non-erosive reflux disease (NERD) is an independent subtype of gastroesophageal reflux disease, and it is often concomitant with anxiety and/or depression, which seriously influence the patient's quality of life. This article summarizes the research progress of NERD with regard to the pathogenesis of NERD and NERD with anxiety and/or depression, the effect of common treatments on NERD, and psychological intervention for auxiliary treatment of NERD (including establishing a good relationship between doctors and patients, psychological hints, health education, social support and so on). Some deficiencies in the understanding and treatment of NERD are pointed out. In addition, the following suggestions are put forward: more attention should be paid to the psychological factors of patients and psychological intervention should be adopted in the clinical practice and study of NERD; further research should be made on the mechanism of psychological intervention so as to form a unified understanding; epidemiological research and evidence-based medicine research should be carried out to explore the psychological intervention norms on NERD with anxiety and/or depression, in order to improve the curative effect of NERD and the quality of life of patients.

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

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Psychological status; Anxiety and/or depression; Psychological intervention

■背景资料
非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)常合并焦虑和/或抑郁状态, 对目前常规药物仍以抑酸药和胃肠动力药物为主的治疗疗效并不理想, 在实际的临床工作中, 尤其是在综合医院非心理专业科室, 仍然重视的是患者疾病的躯体症状而忽略患者的心理问题, 重视药物治疗而忽略心理疏导治疗.

■同行评议者
牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外儿科

研发前沿
本文所研究的NERD患者常合并焦虑和/或抑郁的状况的发病机制及心理干预对NERD的可能作用机制是功能性胃肠病研究的热点、难点. 精神心理因素和胃肠功能及通过脑-肠轴相互影响的机制还有待进一步深入研究.

Chen GW, Xie S, Lian YH, Chen JK. Psychological intervention for auxiliary treatment of non-erosive reflux disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4375-4380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4375.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4375

摘要
非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)是胃食管反流病的一个独立亚型, 常合并焦虑和/或抑郁状态, 严重影响NERD患者的生活质量. 本文从NERD的发病机制、NERD伴焦虑和/或抑郁状态的发病及治疗情况、心理干预辅助治疗(包括建立良好的治疗关系、心理暗示、健康教育、社会支持等方法)等方面总结了NERD的研究概况, 并指出目前对NERD的认识及治疗存在的不足, 提出在对NERD的临床及研究中, 应注意患者的精神心理因素并进行干预; 对心理干预的作用机制深入研究, 形成统一认识; 进行必要流行病学及循证医学研究以探讨NERD伴焦虑和/或抑郁状态心理辅助干预规范, 从而提高NERD治疗效果, 改善患者生活质量.

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

关键词: 胃食管反流病; 心理状况; 焦虑和/或抑郁状态; 心理干预

核心提要: 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者常伴有焦虑、抑郁等负性情绪, 心理行为因素是影响患者症状严重程度和就诊频率的重要因素, 进而影响卫生资源的利用和患者的生活质量. 心理干预辅助治疗NERD, 能帮助患者达到生理、心理和情绪的统一, 有效缓解焦虑、抑郁等心理状态, 提高生活质量.

陈广文, 谢胜, 廉永红, 陈家坤. 心理干预辅助治疗非糜烂性反流病的概况. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4375-4380 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4375.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4375

相关报道
袁媛等发现, 甘丙肽与5-羟色胺存在负相关, 焦虑、抑郁症状越严重, 5-羟色胺越低, 甘丙肽越高. Koloski等认为精神心理因素是影响NERD患者症状严重程度和就诊频率的重要因素.

0 引言
胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是以反流、反酸、烧心、胸骨后疼痛等症状为主的症候群, 严重影响患者的生活质量[1,2]. 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)是GERD一个独立亚型, 其发病由多种因素引起, 但食管动力学的改变、酸反流、食管高敏感性、食管黏膜的损伤等都不能完全有效地解释其有症状而无黏膜损伤[3-5]. 近年来研究[6]发现NERD占GERD的50%-81%. 亚太地区, NERD约占GERD的50%-70%[7].

1 NERD的发病机制及治疗
NERD病理生理机制复杂, 普遍认为其属于食管动力障碍性疾病, 食管动力异常(包括LES压力低下、TLESR和食管持久收缩等)、食管内脏高敏感性、HP感染、食管黏膜屏障异常和食管黏膜细胞间隙增宽的超微结构改变可能在NERD的发病中起着一定的作用[8,9], 但85%的NERD患者无食管动力异常[10], 40%-65%无病理性酸反流[11-13]. 近年来研究发现精神心理因素在NERD发病过程中的作用更为突出, 但临床上缺乏足够的重视.

目前, GERD诊治共识主张采用抑制胃酸分泌、促动力抗反流等药物进行治疗, 但大量的临床研究发现, NERD患者对抑酸治疗的疗效并不理想, 并不能有效缓解所有的反流症状[14], 几乎50%的NERD患者对其无治疗反应[15], 且治愈后极易复发. 对于PPI治疗失败的患者可行腹腔镜下Nissen胃底折叠术治疗, 其可通过加强抗反流的解剖机制, 可减少酸反流[16,17], 但目前尚存较多争议, 且有研究表明手术的远期疗效并不乐观, 因此是否行手术治疗NERD需要谨慎考虑.

近年来国内外学者对NERD患者合并焦虑和/或抑郁的状况越来越多的重视, 将各种精神心理量表应用到对NERD的研究, 发现NERD并非完全由食管反流所致, 其还与患者的焦虑、抑郁等心理应激状态密切相关. 张艳丽等[18]选取门诊符合入选标准的GERD患者278例, 接受问卷调查, 结合胃镜检查结果诊断并对所有患者进行生活质量评价及精神心理状态评定, 结果278例GERD患者中, NERD患者169例(60.8%), NERD组患者生活质量所有维度和综合评分均显著下降, 合并精神心理异常的比例达71.0%, 有明显的抑郁倾向、更易合并抑郁状态. 陈仕武等[19]对727例NERD患者应用综合医院焦虑、抑郁量表(HADS)进行心理测评, 727例患者中, 单纯抑郁症状136例, 单纯焦虑症状129例, 抑郁症状并有焦

虑症状118例, 抑郁和或焦虑症状的患病率为52.68%(383/727).

2 心理干预辅助治疗

目前国内外学者普遍认识到本病是一种多因素的身心疾病. Koloski等[20]认为精神心理因素是影响患者症状严重程度和就诊频率的重要因素. 因此对NERD患者在抑制胃酸分泌、促动力抗反流的同时进行心理干预治疗的重要性也得到了国内外学者的认可[21,22]. 心理干预治疗是以临床心理学理论为指导, 以良好医患关系为桥梁, 运用临床心理学的技术和方法诊疗患者的过程. 具体方法为医生与患者建立良好的医患关系, 主动关心患者, 积极与患者沟通, 引导患者及其家属倾吐心声, 共同探讨产生负性情绪的根源, 并深入浅出疏导不良情绪, 引导患者对自己进行客观的分析评判, 并改善日常不良生活习惯, 安慰疏导、鼓励患者, 激发其战胜疾病的斗志, 以乐观的态度面对疾病.

2.1 心理干预辅助常规药物治疗 目前治疗NERD常规药物仍以抑酸药和胃肠动力药物为主, 然只能改善患者部分消化道症状, 对食管外症状, 特别是心理、睡眠障碍改善作用不明显[23]. 随着健康理念和生物医学模式的转变, NERD患者的情志症状和心理问题受到越来越多临床医生的关注. 林丽嫚等[24]将40例NERD患者随机分成观察组和对照组各20例, 对照组用埃索美拉唑和多潘立酮治疗, 按照一般护理常规进行护理, 观察组在此基础上实行心理、认知、行为护理干预. 治疗后评估结果显示: 观察组显效率52%, 总有效率87%. 陶楠[25]将64例伴有焦虑的NERD患者随机分为对照组及实验组, 对照组予常规护理, 实验组在对照组基础上予针对性的护理干预, 治疗2 wk后, 实验组汉密尔顿焦虑量表评分均较对照组明显降低. 潘莉萍[26]将NERD患者62例, 按入院先后顺序分为干预组和对照组. 对照组采取常规治疗, 干预组在常规治疗的基础上应用认知、情绪、行为、社会支持等方法进行心理干预, 干预组治疗后SAS、SDS低于对照组, GQOLI中的躯体功能、心理功能、社会功能、物质功能和总分明显高于对照组. 祁丽丽等[27]为探讨心理干预辅助治疗NERD伴心理精神障碍的临床疗效, 选择90项症状自评量表评分高于正常模式的82例NERD患者, 随机分为两组, 两组均口服奥美拉唑, 治疗组在此基础上对患者进行心理干预, 疗程8 wk, 治疗组显效率52%, 总有效率87%. 陈小燕等[28]应用埃索美拉唑联合心理干预治疗伴有焦虑症的NERD患者, 结果显示患者胃食管反流症状明显缓解, 疗效明显优于单独应用埃索美拉唑治疗. 别小芹等[29]采用心理暗示联合音乐疗法治疗NERD伴焦虑抑郁患者, 结果显示心理暗示联合音乐疗法能有效改善胃食管反流症状, 缓解焦虑、抑郁等心理状态, 提高患者生活质量.

通过对上述临床观察结果分析, 心理干预包括建立良好的治疗关系、心理暗示、健康教育、社会支持等有助于NERD患者改变不良生活方式、饮食习惯、消除恐惧心理, 帮助患者达到生理、心理和情绪的统一, 有效改善患者的焦虑、抑郁状态, 并使治疗作用持续存在, 使NERD患者在停药以后长期缓解.

2.2 心理干预结合抗抑郁药物辅助治疗 NERD患者往往伴有抑郁、焦虑症状, 抗焦虑和抗抑郁药物辅助治疗NERD有助于缓解患者焦虑或抑制症状, 故越来越多学者主张在常规抑酸干预的基础上, 应用抗焦虑、抑郁药物进行治疗[30]. 赵昌东等[31]等观察确诊为NERD合并不同程度的精神心理学障碍的患者84例, 将其随机分为干预组、对照组, 干预组予心理干预、黛力新、雷贝拉唑钠肠溶片治疗, 对照组予雷贝拉唑钠肠溶片治疗. 结果显示: 干预组治疗总有效率显著高于对照组, 心理干预联合黛力新治疗NERD合并精神心理障碍患者能够显著提高治疗效果, 降低复发率. 刘勇等[32]抽取120例NERD伴抑郁和/或焦虑状态患者随机分成治疗组和对照组, 对照组单纯予雷贝拉唑、枸橼酸莫沙比利、黛力新治疗, 治疗组在对照组用药基础上给予心理干预, 治疗组NERD总有效率达到95%, 其抑郁、焦虑等症状也均得到显著的改善. 张淑芹等[33]收集在消化内科门诊就诊符合NERD诊断标准者152例进行回顾性分析, 随机分为对照组和治疗组. 对照组予奥美拉唑、吗丁啉药物治疗, 治疗组在此基础上予氟西汀治疗并同时进行心理干预. 结果显示: 治疗组的有效率及抑郁状态改善率在治疗4、8 wk及停药周后均明显高于对照组.

通过以上临床观察分析, 均证实心理干预结合抗抑郁药物治疗NERD伴焦虑和/或抑郁状态患者, 能明显缓解其临床症状, 改善生活

创新盘点

NERD的治疗目标是缓解症状, 提高患者的生存质量. 本文在前人研究基础上, 提出在治疗NERD时, 应注意患者的精神心理因素, 首先予以心理干预, 对于常规治疗无效的顽固性患者, 可合理应用抗焦虑抑郁药.

应用要点
文章在前人研究基础上, 总结NERD及NERD伴焦虑和/或抑郁状态的发病机制及治疗概况. 提出除本病还需进一步深入研究外, 尚可进行必要流行病学及循证医学研究以探讨NERD伴焦虑和/或抑郁状态心理辅助干预规范.

质量. 但随着抗焦虑抑郁药物的广泛使用[34], 而目前国内临床医生对焦虑、抑郁等情绪障碍的识别率不足15%[35], 从而会造成药物滥用, 此类药物的不良反应不容忽视, 且长期反复使用可出现耐受性和依赖性[36]. 因此, 大部分学者[37,38]认为, 心理治疗和抗抑郁药对NERD有疗效. 心理干预医疗成本低, 效果明显且无不良反应应广泛推广, 而抗抑郁药的适应证目前仅限于常规治疗无效的顽固性患者.

2.3 心理干预对NERD的可能作用机制 临床观察显示心理干预辅助治疗NERD的疗效肯定, 然心理干预究竟通过什么机制来影响NERD患者的症状, 并无定论. 脑-肠轴概念的提出为认识精神心理因素对胃肠道病理生理的影响提供了理论基础. 多数国内外学者[39-41]认为中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统的联系是双向通路, 外在刺激与内在信息通过神经链接与高级神经中枢相连, 胃肠功能与内脏感知皆受大脑皮质调控. 焦虑、抑郁等负性情绪通过下丘脑-垂体-肾上腺轴使脑区活跃程度异常增强, 刺激中枢神经系统影响内分泌系统分泌(胃肠激素)或直接释放一些神经递质(甘丙肽、5-羟色胺等), 使交感神经兴奋, 迷走神经张力降低, 食管运动功能改变, 食管敏感度异常增高, 内脏敏感度放大, 从而产生烧心、反酸及胸骨后疼痛的病态反应[42-48].

心理干预(包括疏导、鼓励、同情、解释、安慰、支持等正性刺激)通过脑-肠途径将NERD患者胃肠道功能与情感认知中枢联系, 对中枢神经系统中的大脑边缘系统和脑干网状结构产生直接或间接作用, 以影响胃肠感觉、动力和分泌, 促进胃的排空, 减少酸反流, 降低食管的酸敏感性. 临床研究证实抗抑郁药物治疗可明显改善NERD的焦虑或抑制症状, 目前研究较多的新型抗抑郁药物氟哌噻吨美利曲辛片其可同时提高突触间隙多巴胺、去甲肾上腺素及5-羟色胺三种神经递质的含量, 调节中枢痛觉传导通路及提高内脏感觉阈值, 同时也有助于改善食管下段括约肌功能, 有效改善精神感知异常[30,49,50].

3 结论

NERD是一种身心疾病, 易反复发作. 大多数NERD患者常伴有严重的心理精神异常及生活质量损害, NERD患者中焦虑、抑郁情绪与生活质量具有相关性, 而且NERD患者的焦虑、抑郁情绪越重, 生活质量越差. 国外研究显示, 心理因素对NERD患者康复及生活质量的影响较其他慢性疾病, 如冠心病、糖尿病等更为严重[51]. 目前临床研究充分肯定了心理干预辅助治疗NERD的疗效, 能全面改善患者临床症状, 提高其生活质量. 然仍存在以下不足: (1)NERD患者有较高的抑郁和/或焦虑症状, 但缺乏相关诊断及治疗指南; (2)缺乏严格设计、大样本、多中心的临床试验评价精神心理治疗的疗效及其机制; (3)精神心理因素和胃肠功能及通过脑-肠轴相互影响的机制需进一步探讨; (4)NERD合并焦虑或抑郁状态患者, 精神专科就诊率低; (5)在实际的临床工作中, 尤其是在综合医院非心理专业科室, 仍然重视的是患者疾病的躯体症状而忽略患者的心理问题, 重视药物治疗而忽略心理疏导治疗.

现代医学模式已经转化为“生物-心理-社会医学模式”, 期望在今后的工作中临床工作者能加大对心理干预的研究及应用力度, 在治疗NERD时, 应首先注意患者的精神心理状况, 把心理干预作为一种常规的辅助治疗手段, 对于常规治疗无效的顽固性患者, 可合理应用抗焦虑抑郁药物.

4 参考文献

1 Kulich KR, Malfertheiner P, Madisch A, Labenz J, Bayerdörffer E, Miehlke S, Carlsson J, Wiklund IK. Psychometric validation of the German translation of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in patients with reflux disease. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 62 [PMID: 14613560 DOI: 10.1186/1477-7525-1-62]

2 Madisch A, Kulich KR, Malfertheiner P, Ziegler K, Bayerdörffer E, Miehlke S, Labenz J, Carlsson J, Wiklund IK. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 1137-1143 [PMID: 14661122 DOI: 10.1055/s-2003-45277]

3 Takeshima F, Hashiguchi K, Onitsuka Y, Tanigawa K, Minami H, Matsushima K, Akazawa Y, Shiozawa K, Yamaguchi N, Taura N, Ohnita K, Ichikawa T, Isomoto H, Nakao K. Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors and the Effects of Switching to 20 mg Esomeprazole on Reflux Symptoms and Quality of Life. *Med Sci Monit* 2015; 21: 4111-4121 [PMID: 26719012 DOI: 10.12659/MSM.895346]

4 Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil*

2010; 16: 8-21 [PMID: 20535321 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8]
5 Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GN, Tack J, Heading RC, Holtman G, Moss SF. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 2009; 80: 74-88 [PMID: 19546560 DOI: 10.1159/000219365]
6 Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-137 [PMID: 17245209 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d]
7 Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 Suppl 3: S22-S25 [PMID: 15324378 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03591.x]
8 陈文科, 邹兵, 郑爱萍, 郭海. 光学显微镜下非糜烂性反流病食管远端上皮细胞间隙的变化. 中国实用医药 2016; 7: 19-20
9 李仁君, 侯晓华. NERD患者症状与食管鳞状上皮细胞间隙关系的研究. 胃肠病学 2012; 10: 601-604
10 Hong SJ, Ko BM, Jung IS, Ryu CB, Moon JH, Cho JY, Kim JO, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. Relevance of ineffective esophageal motility and hyperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1662-1665 [PMID: 17559356 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04987.x]
11 Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1506-1512 [PMID: 17934853 DOI: 10.1007/s10620-007-0059-z]
12 Gutschow CA, Bludau M, Vallböhmer D, Schröder W, Bollschweiler E, Hölscher AH. NERD, GERD, and Barrett's esophagus: role of acid and non-acid reflux revisited with combined pH-impedance monitoring. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3076-3081 [PMID: 18438712 DOI: 10.1007/s10620-008-0270-6]
13 王凡, 丁燕, 钱冬梅, 万晓萍, 谢新纪, 展玉涛. 非糜烂性反流病与反流性食管炎症状及食管酸暴露情况. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 6: 557-560
14 Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 747-757, e350 [PMID: 22309489 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x]
15 Kasugai K, Funaki Y, Ebi M, Ogasawara N, Sasaki M. [Non-erosive reflux disease: NERD]. *Nihon Rinsho* 2015; 73: 1105-1109 [PMID: 26165065]
16 刘晋黎, 陈顾委, 李元红, 段万明, 李新明. 腹腔镜Nissen胃底折叠术治疗胃食管返流病的长期效果. 腹腔镜外科杂志 2009; 9: 654-659
17 吴继敏, 汪忠镐, 季锋, 张普德, 来运钢, 刘永飞, 申海涛, 高翔, 陈秀. 腹腔镜Nissen胃底折叠术治疗胃食管反流病. 中国普通外科杂志 2009; 10: 1055-1058
18 张艳丽, 孙晓红, 陈春晓, 柯美云, 王智凤, 方秀才. 反流性食管炎和非糜烂性反流病患者症状谱、生活质量和精神心理状态调查. 胃肠病学 2008; 2: 82-86
19 陈仕武, 黄海燕, 崔桂林, 殷先锋. 抑郁、焦虑症状对非糜烂性胃食管反流病生活质量影响及治疗效果观察. 实用预防医学 2010; 6: 1074-1077
20 Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1340-1349 [PMID: 11374666 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03789.x]
21 Maradey-Romero C, Kale H, Fass R. Nonmedical therapeutic strategies for nonerosive reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 584-589 [PMID: 25000345 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000125]
22 Feng Z, Huang J, Xu Y, Zhang M, Hu S. Dissociative disorder induced by clarithromycin combined with rabeprazole in a patient with gastritis. *J Int Med Res* 2013; 41: 239-243 [PMID: 23569151 DOI: 10.1177/0300060513475384]
23 周晓玲, 谢胜, 侯秋科, 韦金秀, 张越, 刘园园, 税典奎, 梁谊深, 徐宏, 颜春艳. 背俞指食针疗法对GERD伴心理、睡眠障碍的治疗探讨. 辽宁中医药大学学报 2014; 8: 106-108
24 林丽嫚, 杨婷, 杨清秀, 汤红玲, 李佩. 护理干预对非糜烂性反流病患者生活质量的影响. 齐鲁护理杂志 2011; 15: 15-17
25 陶楠. 护理干预在非糜烂性反流病伴焦虑症状中的作用. 内蒙古中医药 2014; 33: 113
26 潘莉萍. 心理行为干预对胃食管反流病患者心理状况和生活质量的影响. 中国康复理论与实践 2012; 11: 1091-1092
27 祁丽丽, 董世光. 心理干预辅助治疗非糜烂性胃食管反流病疗效观察. 吉林医学 2011; 1: 36-37
28 陈小燕, 闫峻, 裴继华, 夏宣平, 郑君杰, 薛战雄. 心理疏导辅助治疗伴有焦虑症的胃食管反流病的疗效. 新医学 2010; 6: 400-402
29 别小芹, 刘红. 心理暗示联合音乐疗法对胃食管反流病患者症状及焦虑抑郁情绪的影响. 现代医学 2015; 7: 854-857
30 徐杲, 华娴, 徐希, 龚菲. 氟哌噻吨美利曲辛联合质子泵抑制剂对伴焦虑抑郁的非糜烂性胃食管反流病的临床疗效. 医学研究杂志 2016; 1: 138-140
31 赵昌东, 张小节, 张辉, 曹金霞. 心理干预联合黛力新治疗非糜烂性反流病伴精神心理障碍的临床研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 10: 1152-1154
32 刘勇, 王斌, 陈思思. 心理疏导联合抗抑郁及焦虑治疗伴焦虑及抑郁症状的NERD的疗效. 中国老年保健医学 2012; 5: 13-15
33 张淑芹, 严宏彬, 房体静. 心理干预联合抗抑郁药治疗非糜烂性反流病疗效观察. 河北医药 2011; 19: 2981-2982
34 王映辉, 张俊芳, 佃少娜. 某“三甲”医院2006-2011年抗抑郁药应用分析. 中国药房 2013; 6: 500-502
35 黄耀星, 贾林. 心身疾病的研究概况及广州地区诊治现状. 广州医药 2005; 3: 4-5
36 Mahtani-Chugani V, Sanz EJ. Users perception of risk and benefits of mood modifying drugs. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6: 108-114 [PMID: 21592064]
37 Reed-Knight B, Claar RL, Schurman JV, van Tilburg MA. Implementing psychological therapies for functional GI disorders in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 981-984 [PMID: 27356273 DOI: 10.1080/17474124.2016.1207524]
38 Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 208-216; quiz e22-e23 [PMID: 23103907 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.031]

名词解释

焦虑和/或抑郁状态: 患者常反复陈述躯体不适症状, 或即使存在某些身体疾病, 但其症状的性质和严重程度并不能以此来解释. 患者常反复就医, 各种医学检查阴性和医生的解释均不能打消其疑虑, 常伴有紧张、不安、恐惧、失眠等症状.

同行评价
该文章作者阅读量大, 从胃食管反流病的一个独立亚型阐述其发病机制、治疗方法及效果, 具有新颖性和可读性.

39 Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 738-748 [PMID: 27090305 DOI: 10.1038/mp.2016.50]

40 Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 667-672 [PMID: 23041079 DOI: 10.1016/j.coph.2012.09.010]

41 Keightley PC, Koloski NA, Talley NJ. Pathways in gut-brain communication: evidence for distinct gut-to-brain and brain-to-gut syndromes. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 207-214 [PMID: 25710826 DOI: 10.1177/0004867415569801]

42 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]

43 Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 58-65 [PMID: 17919274 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03537.x]

44 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]

45 Siwiec RM, Babaei A, Kern M, Samuel EA, Li SJ, Shaker R. Esophageal acid stimulation alters insular cortex functional connectivity in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 201-211 [PMID: 25367277 DOI: 10.1111/nmo.12464]

46 Liu HN, Ohya S, Nishizawa Y, Sawamura K, Iino S, Syed MM, Goto K, Imaizumi Y, Nakayama S. Serotonin augments gut pacemaker activity via 5-HT3 receptors. *PLoS One* 2011; 6: e24928 [PMID: 21949791 DOI: 10.1371/journal.pone.0024928]

47 Zhang Z, Sheng S, Guo L, Li G, Zhang L, Zhang L, Shi M, Bo P, Zhu Y. Intracerebroventricular administration of galanin antagonist sustains insulin resistance in adipocytes of type 2 diabetic trained rats. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 361: 213-218 [PMID: 22564511 DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.012]

48 袁媛, 刘恒旸, 陈阳, 肖茹萍, 卜平. 胃食管反流病患者甘丙肽、5-羟色胺的表达及其与精神心理因素的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 8: 1247-1251

49 李彩虹, 沙正凯, 孙国胜. 黛力新与奥美拉唑及莫沙比利联合治疗顽固性胃食管反流病疗效观察. 中国误诊学杂志 2008; 6: 1326-1327

50 郭林林, 唐捷. 氟哌噻吨美利曲辛治疗伴焦虑或抑郁的非糜烂性胃食管反流病的疗效观察. 中国执业药师 2016; 3: 9-12

51 Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Bianchi Porro G, Drossman DA. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1031-1038 [PMID: 14621276 DOI: 10.1080/00365520310004524]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4381

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4381-4388
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

胃癌相关基因研究进展

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍, 兰州大学第二医院消化科 甘肃省兰州市 730030

于尚睿, 主要从事消化系肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 本文由于尚睿与张亚萍完成; 黄晓俊审校.

通讯作者: 黄晓俊, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门80号, 兰州大学第二医院消化内科. huangxj62@163.com
电话: 0931-8942731

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-13
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-18

Gastric cancer related genes

Shang-Rui Yu, Xiao-Jun Huang, Ya-Ping Zhang

Shang-Rui Yu, Xiao-Jun Huang, Ya-Ping Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 80 Cuiying Door, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. huangxj62@163.com

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-13
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors. In addition to environmental, socioeconomic, and dietary factors, hereditary factors also play an important role in the development of gastric cancer. Although some driver genes have been identified in gastric cancer, the molecular compositions of gastric cancer have not been fully understood. Genome-wide association studies, copy number variations and next-generation sequencing provide systematic methods to identify all genetic alterations in the cancer genome, especially in the field of mutation detection. Here we make a brief review of the current status of research on gastric cancer genetics.

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

Key Words: Gastric cancer; Genetic studies; Genome-wide association studies; Copy number variations; Next-generation sequencing

Yu SR, Huang XJ, Zhang YP. Gastric cancer related genes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4381-4388 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4381.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4381

摘要

胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一, 除了与环境、饮食、社会经济等因素有关外, 遗传因素也起着重要的作用. 尽管有些基因在胃癌中已经确定, 但胃癌的遗传因素尚未得到充分的认识. 全基因组关联分析、拷贝数变异分析、二代基因测序技术提供了系统化的方法来识别癌症基因组所有的基因变异, 特别是在突变检测领域. 本文就胃癌目前遗传学研究现状作一简要综述.

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

背景资料
胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一, 每年新发人数约为952000人(占所有恶性肿瘤的7%), 死亡人数约为723000(占所有恶性肿瘤9%), 70%-85%的患者死于诊断的5年内. 研究胃癌的相关发病基因对胃癌的诊断、治疗、预防有重大意义.

同行评议者
李正荣, 副教授, 副主任医师, 南昌大学附属第一医院胃肠外科(普六病区); 邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

■研发前沿
胃癌的发生是一个多因素参与的过程, 目前除已经明确部分基因与胃癌的发病有关, 胃癌的遗传相关性仍未阐明, 通过对其相关基因研究, 有助于提高对胃癌发病机制的认识, 进而其诊断与治疗也将迈上新台阶.

关键词: 胃癌; 遗传学研究; 全基因组关联分析; 拷贝数变异分析; 二代基因测序技术

核心提要: 胃癌的遗传因素在胃癌的发生中起着重要的作用. 尽管有些基因在胃癌中已经确定, 但胃癌的遗传因素尚未得到充分的认识. 全基因组关联分析、拷贝数变异分析、二代基因测序技术提供了系统化的方法来识别癌症基因组的基因变异, 特别是在突变检测领域.

于尚睿, 黄晓俊, 张亚萍. 胃癌相关基因研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4381-4388 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4381.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4381

0 引言

胃癌是世界最常见恶性肿瘤之一, 每年新发人数约为952000人(占所有恶性肿瘤的7%), 死亡人数约为723000(占所有恶性肿瘤9%), 70%-85%的患者死于诊断的5年内[1,2]. 幽门螺杆菌是胃癌的明确危险因素, 吸烟、盐渍饮食也可增加胃癌风险, 与此同时遗传因素已经被视为胃癌发病的重要组成部分. 到目前为止, 与胃癌相关的确切遗传因素一直没能完全明确. 在过去几年中, 通过易感基因研究、全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)、拷贝数变异分析(copy number variations, CNVs)、二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)等方法, 我们对胃癌研究有了更进一步的认识.

1 常见易感基因

1.1 E-钙粘蛋白基因 1998年, Guilford等[3]研究了3个新西兰毛利血统家系共98人, 其中28人患有胃癌, 通过遗传学分析首次揭示遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)呈现常染色体显性遗传且与E-钙粘蛋白(E-cadherin, CDH1)基因突变密切相关. *CDH1*基因位于16号染色体的长臂上, 即16q22.1, 其全长约100 kb, 包含16个外显子, 转录生成4.5 kb mRNA, 最终编码E-钙黏蛋白[4]. E-钙黏蛋白是一种钙依赖性蛋白, 是Ⅰ型钙黏蛋白超家族的跨膜糖蛋白分子, 主要是表达在上皮细胞基底外侧膜, 由3部分组成: 胞内区、跨膜区以及胞外区, 其主要功能是介导细胞间黏连和抑制入侵[5]. 该基因的突变主要影响胞内与胞外蛋白质, 进而影响蛋白质完整性, 导致上皮组织细胞-细胞黏连受到干扰, 增加细胞运动性并对肿瘤浸润与转移能力起到加强作用[6]. 2010年国际胃癌联合会证实, 对数百位满足HDGC的诊断标准的先证者进行了CDH1突变测试, 其中大约40%被发现携带的遗传基因发生改变. 目前已明确CDH1基因突变与HDGC相关.

1.2 *MAP3K6*基因 促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)级联由一个激酶模块构成: MAPK、MAPK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MKK)及MKK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K). MAPK级联中信号从细胞表面到达细胞核, 从而形成基因转录. MAP3K6是c-Jun氨基末端激酶(c-jun n-terminal kinase, JNK)与p38信号级联的组成部分, 主要表达于皮肤、胃肠道及肺[7,8]. MAP3K6与其同源的MAP3K5形成异聚复合体, 通过他们的卷曲螺旋域, 阻止MAP3K6降解并促进其自身磷酸化和活化[7]. 在氧化应激与活性氧诱导下, 活化磷酸化的MAP3K6激活JNK和p38信号级联并促进细胞凋亡, MAP3K6的促凋亡、抑制肿瘤的作用和MAP3K5的促炎/抗凋亡作用保持严格的平衡[7-9]. 所以MAP3K6突变可能使个体易患胃癌[10]. 虽然MAP3K6突变在胃癌中作用尚不十分明确, 但越来越多的研究证明MAP3K6在癌症发病机制中起重要作用.

1.3 *SMAD4*基因 1996年Hahn等[11]发现*SMAD4*基因, 其位于18号染色体, 即18q22.1, 包括11个外显子, 其功能在调节转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)转录活性中起着关键作用. SMAD4是TGF-β信号转录所需的常见SMAD蛋白[12]. SMAD4的突变失活可导致TGF-β反应迟钝, Kim等[13]指出, 在T细胞中的SMAD4依赖性信号的选择性丧失导致小鼠胃肠道自发上皮癌, 而结肠、直肠、十二指肠、胃及口腔肿瘤与大量浆细胞浸润相关. SMAD4可能参与HDGC, Takaku等[14]敲除位于小鼠SMAD4上的一个等位基因, 从而在小鼠的胃黏膜组织中可见印戒细胞癌巢, Caspase 10为胃癌的另一候选基因, 其突变可能导致凋亡功能的丧失. 有报告[15]表明在HDGC患者中发现该基因编码区突变以及杂合性缺失分别为3%和15%. 上述结果提示SMAD4与Caspase 10可能与胃癌存在一定相关性.

1.4 其他相关基因 家族性胃癌除了可能与

上述基因相关外, 有报道表明β-环连蛋白基因、*HPP1*基因、*BRCA2*基因、*MET*基因、*RUNX3*基因的改变也与胃癌相关[16].

2 全基因组关联发现的有意义的胃癌易感位点和/或区域

2.1 染色体8q24的SNP位点rs6983267以及rs2294008 染色体8q24是一个已经被确认与包括胃癌在内的多器官癌症相关的风险基因位点, 其与前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肾细胞癌、葡萄胎、胰腺癌、结肠直肠癌的发病相关[17,18]. 研究[19]表明, 染色体8q24的一个功能性SNP位点rs6983267和MYC之间存在功能链接, 其影响Wnt信号调节转录因子7-like 2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2), 且rs6983267变体是一个转录增强子, 其不仅能差异结合TCF7L2, 而且该危险区域可以与MYC原癌基因相互作用. 染色体8q24上的增强子可以与MYC形成一个染色质环. MYC增强区域可以与非编码RNA *CARLO-5*启动子的活性调节区相互作用, 从而调控CARLO-5的表达[20], 上述研究表明rs6983267等位基因与癌症易感性的增加相关. 此外, 前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, *PSCA*)基因定位于常染色体8q24上, 其编码的PSCA多肽是一种含123个氨基酸残基的糖基磷脂酰肌醇锚定的细胞表面蛋白. GWAS研究[21]发现*PSCA*基因的一个功能性SNP位点rs2294008(C/T)影响PSCA的转录活性, 该rs2294008决定翻译起始密码子的位置, 基因突变导致起始密码子位置的变化. 研究[22]表明, rs2294008的T等位基因与胃癌相关, 而C等位基因增加十二指肠溃疡风险. 此外, 有研究[23]表明*PSCA*基因rs2294008多态性与白种人胃癌发病风险无统计学意义, 但与亚洲胃癌发病明显相关.

2.2 染色体1q22的SNP位点rs12904 EFNA1是糖基磷酯酰肌醇锚定的配体, 定位于染色体1q22上, 由205个氨基酸构成, 其细胞-细胞接触时优先结合到受体酪氨酸激酶(the receptor tyrosine kinase, RTK)的EphA2上, 他们在发育过程中发挥重要作用, 并且参与许多不同类型的肿瘤的发生、发展[24]. GWAS研究[25]发现*EFNA1*基因的一个功能性SNP位点rs12904(G/A)与胃癌发病风险密切相关. 研究[25]表明, rs12904位于*EFNA1*基因的3'UTR, 从G到A的突变可导致在荧光素酶表达下的miR-200c(是miR-200家族中最重要组成部分, 在抑制在上皮-间充质转化与肿瘤细胞的黏附、侵袭、转移中发挥关键作用)的调控改变, 并且基因表达分析表明胃癌组织中, rs12904基因型突变改变了EFNA1的表达水平. 此外, ICSNPathway分析表明, *EFNA1*基因与肝配蛋白受体结合途径可能在增加胃癌易感性上发挥重要作用[26]. 这些研究结果为研究癌症发病机制及EFNA1的生理病理功能开辟了新的道路.

2.3 染色体1q21的SNP位点rs4072037 全基因组关联研究报道定位于染色体1q21上*MUC1*基因的一个功能性SNP位点rs4072037与胃癌发生密切相关. *MUC1*基因编码的MUC1多肽是黏蛋白家族中的一种膜结合蛋白, 可分为N-末端和C-末端两个亚基, 两个亚单位由非共价结合并定位于细胞膜顶侧上皮细胞, 他可以阻挡外源损伤, MUC1-N存在于细胞表面上具有多个糖基化位点, 对细胞起保护作用, MUC1-C具有跨膜结构域和胞质尾, 其涉及细胞信号转导, 目前MUC1一直被认为是一个癌蛋白[27]. 该SNP rs4072037位于MUC1第二外显子, 并且A等位基因与MUC1的生理功能减低有关, 其引起第二外显子5'区的选择性剪接, 从而导致胃黏膜的生理保护功能降低, 胃癌易感性增加[28,29].

2.4 其他相关位点 近年来通过GWAS和高通量遗传分析已经确定了与胃癌相关的几个位点, 如3q13.31、5p13.1、10q23及20p13等.

3 基因CNVs下发现的有意义的常见基因

3.1 染色体8q24上MYC及TNFRSF11B 最近的研究[30]显示位于染色体8q24上的基因拷贝数增加是胃癌多级发病的早期事件, 并且与胃癌患者低生存率相关. 研究[31]表明使用基于芯片的比较基因组杂交技术加上患者的临床资料发现染色体8q24的MYC和TNFRSF11B在胃癌患者中出现明显扩增. MYC是某些原发性肿瘤发生的原癌基因[32], 且与迟发性肠型晚期肿瘤和胃癌远处转移相关[33]. TNFRSF11B位于染色体8q24, 其编码的骨保护素(osteoprotegerin, OPG), 是肿瘤坏死因子受体超家族的一员, OPG已被认为是多种癌症的一个预后标志物. 大量的研究[34]表明, OPG保护肿瘤细胞免受肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体影响, 并且可

相关报道 近年来随着分子生物学发展, 全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)、拷贝数变异分析(copy number variations, CNVs)、二代基因测序技术(next-generation sequencing, NGS)等技术越来越多地应用于肿瘤突变基因检测上, 与胃癌相关的许多位点被发现, 为胃癌遗传学的进一步研究提供了方向.

创新盘点
本文综述了GWAS、CNVs、NGS等不同检测方式下的常见突变基因.

以通过Wnt/β-联蛋白途径驱动OPG的表达促进癌变和肿瘤细胞产生. 此外统计分析表明, MYC和TNFRSF11B的共同增益与肿瘤深度浸润、淋巴结转移和TNM分期密切相关[31].

3.2 染色体7q21上MET 定位于7q21染色体的MET编码肝细胞生长因子受体, 肝细胞生长因子/MET途径在胃癌及其他癌症中可见功能障碍, MET通路的激活主要是由于MET扩增, 从而增强的肿瘤细胞的生长、入侵[35,36]. 此外, 最近的报告[37]显示*MET*基因扩增与mRNA过表达以及胃癌患者低生存率显著相关. *MET*基因拷贝数扩增也与肿瘤的浸润、转移相关, 表明其可以作为预后指标比蛋白质过表达更有价值[38]. MET扩增的临床影响与MET作为胃癌的功能性驱动基因相关. MET CNVs可以用作选择标记, 作为MET抑制剂治疗, 但仍需进一步探索[35].

3.3 染色体17p13.1上TP53 *TP53*基因是目前研究最为广泛的抑癌基因之一, 位于17p13.1上, 通过影响细胞的应激调控机制以诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老、DNA修复或代谢变化[39]. 在胃癌致癌过程中, *TP53*基因座的缺失是这一基因功能障碍最常见的机制, 其频繁见于胃癌组织中[40,41]. 有研究[32]表明, 胃癌组织样本相比非肿瘤性胃样本, TP53 mRNA水平大幅下降, 杂合性丢失和突变可能导致Tp53功能的丧失. 此外研究表明, TP53缺失和胃癌癌前病变显著相关, 上述研究表明TP53 CNV可以是胃癌的早期分子事件[42].

3.4 染色体20q13上AURKA与20q13上C20orf11 中心体相关极光激酶A(aurora kinase A, *AURKA*)基因位于20q13染色体基因座上, 其编码的AURKA蛋白被广泛表达, 具有调节细胞周期(S期晚期-M期)的功能[43]. 此外, AURKA过度表达可以激活多个致癌途径, 包括PI3K/AKT、β-catenin、NF-κB及JAK2-STAT3[44]. 多项研究[45,46]表明, *AURKA*基因拷贝数增加及过表达常见于胃癌组织中且其与恶性程度相关. AURKA扩增和肿瘤发展相关表明AURKA可能具有预后意义[35]. 研究[35,47]表明位于20q13.33染色体上的*C20orf11*基因的扩增可区分低分化胃癌和中度分化胃癌, 其在中分化胃癌中过表达, 并且C20orf11 CNV与TNM分期和胃癌的组织学亚型相关.

3.5 其他与胃癌相关基因 有报道表明染色体1q、5p、7、8、13、20的扩增和染色体1p、3p、4、5q、9P、17P、18q、19p、21、22.41的缺失与胃癌相关, 同时, 许多基因的扩增或缺失也与胃癌相关, 如*PIK3CA*、*TNK2*、*APC*、*HER2*、*KRAS*、*FGFR2*等基因[40,48-55].

4 NGS发现的胃癌相关基因或途径

4.1 RTK RTK超家族对生长发育的调节至关重要, RTK信号通路的异常激活涉及到包括胃癌在内的许多癌症的发展, PLK通路是RTK通路的一主要下游通路, PI3K蛋白是激活配体和下游信号的关键分子[56]. PI3K蛋白由两个亚基构成: 催化亚基主要由PIK3CA编码, 调节亚基主要由PIK3R1编码[57]. PIK3CA突变广泛存在于多种人类癌症[58]. 谷氨酸542赖氨酸, 谷氨酸545赖氨酸, 和组氨酸1047精氨酸是三种最常见的突变, 比野生型PIK3CA具有更强的激酶活性和致癌性[57,59]. 人第10号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是PIK通路的负性调节因子. *PTEN*基因失活突变常见于胃癌[58,60]. 研究[61]表明, PIK通路抑制剂对于癌症有一定缓解作用.

4.2 RHOA RHOA属于的Rho GTP酶家族, 该家族几乎参与每一个生物学过程, 最主要的是调控肌动蛋白骨架[62,63]. RHOA编码小GTP酶能加速肌动蛋白聚合, 促进细胞周期[63]. 在胃癌相关研究中, 发现存在RHOA基因突变, 其突变率为6.5%-25.3%[48,62,64]. RHOA被报道参与包括胃癌在内的许多肿瘤的发生和发展[63]. 在胃癌中RHOA的突变热点主要为精氨酸5、甘氨酸17、络氨酸42和亮氨酸57, 这些突变分布在RHOA与GTP结合区[48,62]. RHOA野生型细胞不影响细胞的生长, 而在RHOA突变细胞中RHOA的基因沉默显著抑制细胞增殖[62]. 此外, 细胞RHOA络氨酸42胱氨酸或亮氨酸57缬氨酸突变多表达有较强的抗失巢凋亡能力[48]. 有研究发现野生型RHOA抑制增殖和Jurkat细胞的G_1-S期细胞周期, 而RHOA甘氨酸17缬氨酸突变型则无此作用, 并且有研究还发现, 与RHOA甘氨酸17缬氨酸, 酪氨酸42胱氨酸, 或亮氨酸57缬氨酸突变型与GTP结合能力比野生型RHOA更弱, 说明存在RHOA信号缺陷[62,65-67]. 但RHOA如何参与胃癌发生和发展有待进一步研究.

4.3 其他与胃癌相关基因 DNA的甲基化, JAK2、PD-L1和PD-L2的扩增, PKHD1、CTNNA2、BRCA2均有报道与胃癌相关[68-71].

5 结论

目前除已经明确部分基因与胃癌的发病有关, 胃癌的遗传相关性仍未阐明, 其发病机制还需进一步研究. 所以通过对其相关基因进行研究, 以期能够达到早期诊断及早期治疗的目的. 相信随着分子生物学的发展, 胃癌遗传学基础及具体发病机制终将被揭示, 其诊断与治疗也将迈上新台阶.

6 参考文献

1 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403 [PMID: 23485231 DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027]

2 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e60-e70 [PMID: 25638682 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2]

3 Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-405 [PMID: 9537325 DOI: 10.1038/32918]

4 Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, van Roy F. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics* 1995; 26: 281-289 [PMID: 7601454 DOI: 10.1016/0888-7543(95)80212-5]

5 Vermeulen S, Van Marck V, Van Hoorde L, Van Roy F, Bracke M, Mareel M. Regulation of the invasion suppressor function of the cadherin/catenin complex. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 694-707 [PMID: 8880870 DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80091-4]

6 Mateus AR, Simões-Correia J, Figueiredo J, Heindl S, Alves CC, Suriano G, Luber B, Seruca R. E-cadherin mutations and cell motility: a genotype-phenotype correlation. *Exp Cell Res* 2009; 315: 1393-1402 [PMID: 19268661 DOI: 10.1016/j.yexcr.2009.02.020]

7 Takeda K, Shimozono R, Noguchi T, Umeda T, Morimoto Y, Naguro I, Tobiume K, Saitoh M, Matsuzawa A, Ichijo H. Apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 2 functions as a mitogen-activated protein kinase kinase kinase in a heteromeric complex with ASK1. *J Biol Chem* 2007; 282: 7522-7531 [PMID: 17210579 DOI: 10.1074/jbc.M607177200]

8 Iriyama T, Takeda K, Nakamura H, Morimoto Y, Kuroiwa T, Mizukami J, Umeda T, Noguchi T, Naguro I, Nishitoh H, Saegusa K, Tobiume K, Homma T, Shimada Y, Tsuda H, Aiko S, Imoto I, Inazawa J, Chida K, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y, Matsuzawa A, Ichijo H. ASK1 and ASK2 differentially regulate the counteracting roles of apoptosis and inflammation in tumorigenesis. *EMBO J* 2009; 28: 843-853 [PMID: 19214184 DOI: 10.1038/emboj.2009.32]

9 Eto N, Miyagishi M, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Mitogen-activated protein 3 kinase 6 mediates angiogenic and tumorigenic effects via vascular endothelial growth factor expression. *Am J Pathol* 2009; 174: 1553-1563 [PMID: 19246638 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080190]

10 Gaston D, Hansford S, Oliveira C, Nightingale M, Pinheiro H, Macgillivray C, Kaurah P, Rideout AL, Steele P, Soares G, Huang WY, Whitehouse S, Blowers S, LeBlanc MA, Jiang H, Greer W, Samuels ME, Orr A, Fernandez CV, Majewski J, Ludman M, Dyack S, Penney LS, McMaster CR, Huntsman D, Bedard K. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004669 [PMID: 25340522 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004669]

11 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353 [PMID: 8553070 DOI: 10.1126/science.271.5247.350]

12 Shioda T, Lechleider RJ, Dunwoodie SL, Li H, Yahata T, de Caestecker MP, Fenner MH, Roberts AB, Isselbacher KJ. Transcriptional activating activity of Smad4: roles of SMAD hetero-oligomerization and enhancement by an associating transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9785-9790 [PMID: 9707553 DOI: 10.1073/pnas.95.17.9785]

13 Kim BG, Li C, Qiao W, Mamura M, Kasprzak B, Anver M, Wolfraim L, Hong S, Mushinski E, Potter M, Kim SJ, Fu XY, Deng C, Letterio JJ. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006; 441: 1015-1019 [PMID: 16791201 DOI: 10.1038/nature04846]

14 Takaku K, Miyoshi H, Matsunaga A, Oshima M, Sasaki N, Taketo MM. Gastric and duodenal polyps in Smad4 (Dpc4) knockout mice. *Cancer Res* 1999; 59: 6113-6117 [PMID: 10626800]

15 Park WS, Lee JH, Shin MS, Park JY, Kim HS, Lee JH, Kim YS, Lee SN, Xiao W, Park CH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY. Inactivating mutations of the caspase-10 gene in gastric cancer. *Oncogene* 2002; 21: 2919-2925 [PMID: 11973654 DOI: 10.1038/sj/onc/1205394]

16 Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 25-30 [PMID: 17513507 DOI: 10.1136/jcp.2006.043679]

17 Taeb J, Asgari M, Abolhasani M, Farajollahi MM, Madjd Z. Expression of prostate stem cell antigen (PSCA) in prostate cancer: a tissue microarray study of Iranian patients. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 18-23 [PMID: 24183365 DOI: 10.1016/j.prp.2013.09.012]

18 Tarleton HP, Chang SC, Park SL, Cai L, Ding B, He N, Hussain SK, Jiang Q, Mu LN, Rao J, Wang H, You NC, Yu SZ, Zhao JK, Zhang ZF. Genetic variation at 8q24, family history of cancer, and

应用要点

本文就近年来常见胃癌基因进行归纳, 使读者在胃癌基因研究方面有进一步的了解.

名词解释

单核苷酸多态性(SNP): 是分子遗传标记;
全基因组关联分析(GWAS): 是应用基因组中数以百万计的SNP, 进行全基因组水平上的对照分析或相关性分析, 通过比较发现影响复杂性状的基因变异的一种新策略.

upper gastrointestinal cancers in a Chinese population. *Fam Cancer* 2014; 13: 45-56 [PMID: 24030569 DOI: 10.1007/s10689-013-9673-4]

19 Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, Herman P, Verzi MP, Doddapaneni H, Beckwith CA, Chan JA, Hills A, Davis M, Yao K, Kehoe SM, Lenz HJ, Haiman CA, Yan C, Henderson BE, Frenkel B, Barretina J, Bass A, Tabernero J, Baselga J, Regan MM, Manak JR, Shivdasani R, Coetzee GA, Freedman ML. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat Genet* 2009; 41: 882-884 [PMID: 19561607 DOI: 10.1038/ng.403]

20 Kim T, Cui R, Jeon YJ, Lee JH, Lee JH, Sim H, Park JK, Fadda P, Tili E, Nakanishi H, Huh MI, Kim SH, Cho JH, Sung BH, Peng Y, Lee TJ, Luo Z, Sun HL, Wei H, Alder H, Oh JS, Shim KS, Ko SB, Croce CM. Long-range interaction and correlation between MYC enhancer and oncogenic long noncoding RNA CARLo-5. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 4173-4178 [PMID: 24594601 DOI: 10.1073/pnas.1400350111]

21 Saeki N, Ono H, Sakamoto H, Yoshida T. Genetic factors related to gastric cancer susceptibility identified using a genome-wide association study. *Cancer Sci* 2013; 104: 1-8 [PMID: 23057512 DOI: 10.1111/cas.12042]

22 Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, Kook MC, Lee JY, Kim BC, Ryu KH, Nam SY, Kim YW. Risk factors associated with gastric cancer in patients with a duodenal ulcer. *Helicobacter* 2010; 15: 516-523 [PMID: 21073608 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00805.x]

23 Gu X, Zhang W, Xu L, Cai D. Quantitative assessment of the influence of prostate stem cell antigen polymorphisms on gastric cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 2167-2174 [PMID: 24146278 DOI: 10.1007/s13277-013-1287-9]

24 Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 165-180 [PMID: 20179713 DOI: 10.1038/nrc2806]

25 Li Y, Nie Y, Cao J, Tu S, Lin Y, Du Y, Li Y. G-A variant in miR-200c binding site of EFNA1 alters susceptibility to gastric cancer. *Mol Carcinog* 2014; 53: 219-229 [PMID: 23065816 DOI: 10.1002/mc.21966]

26 Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Genetic variants and risk of gastric cancer: a pathway analysis of a genome-wide association study. *Springerplus* 2015; 4: 215 [PMID: 25992311 DOI: 10.1186/s40064-015-1005-8]

27 Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 339-353 [PMID: 11547902]

28 Zheng L, Zhu C, Gu J, Xi P, Du J, Jin G. Functional polymorphism rs4072037 in MUC1 gene contributes to the susceptibility to gastric cancer: evidence from pooled 6,580 cases and 10,324 controls. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5791-5796 [PMID: 24072653 DOI: 10.1007/s11033-013-2682-4]

29 Kupcinskas J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, Kevalaite G, Leja M, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Kupcinskas L, Malfertheiner P. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are associated with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34: 7167-7175 [PMID: 25503145]

30 Kang JU. Chromosome 8q as the most frequent target for amplification in early gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2014; 7: 1139-1143 [PMID: 24944681 DOI: 10.3892/ol.2014.1849]

31 Wang X, Liu Y, Shao D, Qian Z, Dong Z, Sun Y, Xing X, Cheng X, Du H, Hu Y, Li Y, Li L, Dong B, Li Z, Wu A, Wu X, Bu Z, Zong X, Zhu G, Ji Q, Wen XZ, Zhang LH, Ji JF. Recurrent amplification of MYC and TNFRSF11B in 8q24 is associated with poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2016; 19: 116-127 [PMID: 25618371 DOI: 10.1007/s10120-015-0467-2]

32 Calcagno DQ, Freitas VM, Leal MF, de Souza CR, Demachki S, Montenegro R, Assumpção PP, Khayat AS, Smith Mde A, dos Santos AK, Burbano RR. MYC, FBXW7 and TP53 copy number variation and expression in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 141 [PMID: 24053468 DOI: 10.1186/1471-230X-13-141]

33 de Souza CR, Leal MF, Calcagno DQ, Costa Sozinho EK, Borges Bdo N, Montenegro RC, Dos Santos AK, Dos Santos SE, Ribeiro HF, Assumpção PP, de Arruda Cardoso Smith M, Burbano RR. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications. *PLoS One* 2013; 8: e64420 [PMID: 23717612 DOI: 10.1371/journal.pone.0064420]

34 De Toni EN, Thieme SE, Herbst A, Behrens A, Stieber P, Jung A, Blum H, Göke B, Kolligs FT. OPG is regulated by beta-catenin and mediates resistance to TRAIL-induced apoptosis in colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4713-4718 [PMID: 18676739 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5019]

35 Liang L, Fang JY, Xu J. Gastric cancer and gene copy number variation: emerging cancer drivers for targeted therapy. *Oncogene* 2016; 35: 1475-1482 [PMID: 26073079 DOI: 10.1038/onc.2015.209]

36 An X, Wang F, Shao Q, Wang FH, Wang ZQ, Wang ZQ, Chen C, Li C, Luo HY, Zhang DS, Xu RH, Li YH. MET amplification is not rare and predicts unfavorable clinical outcomes in patients with recurrent/metastatic gastric cancer after chemotherapy. *Cancer* 2014; 120: 675-682 [PMID: 24804300 DOI: 10.1002/cncr.28454]

37 Ha SY, Lee J, Kang SY, Do IG, Ahn S, Park JO, Kang WK, Choi MG, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Kim M, Kim S, Park CK, Ignatius Ou SH, Kim KM. MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 1632-1641 [PMID: 23807774 DOI: 10.1038/modpathol]

38 Teng L, Lu J. cMET as a potential therapeutic target in gastric cancer (Review). *Int J Mol Med* 2013; 32: 1247-1254 [PMID: 24141315 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1531]

39 Wang J, Qian J, Hu Y, Kong X, Chen H, Shi Q, Jiang L, Wu C, Zou W, Chen Y, Xu J, Fang JY. ArhGAP30 promotes p53 acetylation and function in colorectal cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 4735 [PMID: 25156493 DOI: 10.1038/ncomms5735]

40 Sonoda A, Mukaisho K, Nakayama T, Diem VT, Hattori T, Andoh A, Fujiyama Y, Sugihara H. Genetic lineages of undifferentiated-type gastric carcinomas analysed by unsupervised clustering

of genomic DNA microarray data. *BMC Med Genomics* 2013; 6: 25 [PMID: 23866769 DOI: 10.1186/1755-8794-6-25]
41 Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, Bencivenga M, Pecori S, Luchini C, Neves D, Turri G, Vicentini C, Montagna L, Tomezzoli A, Tortora G, Chilosi M, De Manzoni G, Scarpa A. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer* 2014; 17: 442-449 [PMID: 24272205 DOI: 10.1007/s10120-013-0315-1]
42 Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, Oztürk C, Pirim I. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns* 2010; 21: 439-450 [PMID: 21290973]
43 Dar AA, Goff LW, Majid S, Berlin J, El-Rifai W. Aurora kinase inhibitors--rising stars in cancer therapeutics? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 268-278 [PMID: 20124450 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0765]
44 Katsha A, Arras J, Soutto M, Belkhiri A, El-Rifai W. AURKA regulates JAK2-STAT3 activity in human gastric and esophageal cancers. *Mol Oncol* 2014; 8: 1419-1428 [PMID: 24953013 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.05.012]
45 Katsha A, Soutto M, Sehdev V, Peng D, Washington MK, Piazuelo MB, Tantawy MN, Manning HC, Lu P, Shyr Y, Ecsedy J, Belkhiri A, El-Rifai W. Aurora kinase A promotes inflammation and tumorigenesis in mice and human gastric neoplasia. *Gastroenterology* 2013; 145: 1312-1322.e1-e8 [PMID: 23993973 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.050]
46 Özdemiri M, Öznur M, Çiftçi E, Durak Aras B, Aslan H, Saygili H, Öner KS, Erkasap SM, Özakyol A, Paşaoğlu Ö, Çilingir O, Artan S. Detection of kinase amplifications in gastric adenocarcinomas. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 461-470 [PMID: 25558650 DOI: 10.3906/sag-1303-139]
47 Cheng L, Wang P, Yang S, Yang Y, Zhang Q, Zhang W, Xiao H, Gao H, Zhang Q. Identification of genes with a correlation between copy number and expression in gastric cancer. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 14 [PMID: 22559327 DOI: 10.1186/1755-8794-5-14]
48 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]
49 Tsai PC, Huang SW, Tsai HL, Ma CJ, Hou MF, Yang IP, Wang YS, Juo SH, Wang JY. The association between DNA copy number aberrations at chromosome 5q22 and gastric cancer. *PLoS One* 2014; 9: e106624 [PMID: 25210923 DOI: 10.1371/journal.pone.0106624]
50 Takahashi N, Yamada Y, Taniguchi H, Fukahori M, Sasaki Y, Shoji H, Honma Y, Iwasa S, Takashima A, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. *BMC Res Notes* 2014; 7: 271 [PMID: 24774510 DOI: 10.1186/1756-0500-7-271]
51 Das K, Gunasegaran B, Tan IB, Deng N, Lim KH, Tan P. Mutually exclusive FGFR2, HER2, and KRAS gene amplifications in gastric cancer revealed by multicolour FISH. *Cancer Lett* 2014; 353: 167-175 [PMID: 25086186 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.021]
52 Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 189-197 [PMID: 24178904 DOI: 10.1002/jso.23482]
53 Yang Q, Shao Y, Shi J, Qu Y, Wu K, Dang S, Shi B, Hou P. Concomitant PIK3CA amplification and RASSF1A or PAX6 hypermethylation predict worse survival in gastric cancer. *Clin Biochem* 2014; 47: 111-116 [PMID: 24505629 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.014]
54 Sheng WQ, Huang D, Ying JM, Lu N, Wu HM, Liu YH, Liu JP, Bu H, Zhou XY, Du X. HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013; 24: 2360-2364 [PMID: 23788757 DOI: 10.1093/annonc/mdt232]
55 Matsuoka T, Yashiro M. Recent advances in the HER2 targeted therapy of gastric cancer. *World J Clin Cases* 2015; 3: 42-51 [PMID: 25610849 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i1.42]
56 Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799 [PMID: 15286780 DOI: 10.1038/nm1087]
57 Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304: 554 [PMID: 15016963 DOI: 10.1126/science.1096502]
58 Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013; 6: pl1 [PMID: 23550210 DOI: 10.1126/scisignal.2004088]
59 Bader AG, Kang S, Vogt PK. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1475-1479 [PMID: 16432179 DOI: 10.1073/pnas.0510857103]
60 Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012; 2: 401-404 [PMID: 22588877 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095]
61 Janku F, Hong DS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Falchook GS, Tsimberidou AM, Stepanek VM, Moulder SL, Lee JJ, Luthra R, Zinner RG, Broaddus RR, Wheler JJ, Kurzrock R. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep* 2014; 6: 377-387 [PMID: 24440717 DOI: 10.1016/

同行评价
本文综述了近年来发现的部分基因在胃癌发生发展中的作用, 有一定的参考意义.

j.celrep.2013.12.035]
62 Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, Gotoh K, Tanaka A, Hayashi A, Yamamoto S, Tatsuno K, Katoh H, Watanabe Y, Ichimura T, Ushiku T, Funahashi S, Tateishi K, Wada I, Shimizu N, Nomura S, Koike K, Seto Y, Fukayama M, Aburatani H, Ishikawa S. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* 2014; 46: 583-587 [PMID: 24816255 DOI: 10.1038/ng.2984]
63 Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, Brakebusch C. Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 91-98 [PMID: 19327386 DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.03.003]
64 Wong SS, Kim KM, Ting JC, Yu K, Fu J, Liu S, Cristescu R, Nebozhyn M, Gong L, Yue YG, Wang J, Ronghua C, Loboda A, Hardwick J, Liu X, Dai H, Jin JG, Ye XS, Kang SY, Do IG, Park JO, Sohn TS, Reinhard C, Lee J, Kim S, Aggarwal A. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing. *Nat Commun* 2014; 5: 5477 [PMID: 25407104 DOI: 10.1038/ncomms6477]
65 Yoo HY, Sung MK, Lee SH, Kim S, Lee H, Park S, Kim SC, Lee B, Rho K, Lee JE, Cho KH, Kim W, Ju H, Kim J, Kim SJ, Kim WS, Lee S, Ko YH. A recurrent inactivating mutation in RHOA GTPase in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 371-375 [PMID: 24584070 DOI: 10.1038/ng.2916]
66 Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 171-175 [PMID: 24413737 DOI: 10.1038/ng.2872]
67 Palomero T, Couronné L, Khiabanian H, Kim MY, Ambesi-Impiombato A, Perez-Garcia A, Carpenter Z, Abate F, Allegretta M, Haydu JE, Jiang X, Lossos IS, Nicolas C, Balbin M, Bastard C, Bhagat G, Piris MA, Campo E, Bernard OA, Rabadan R, Ferrando AA. Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet* 2014; 46: 166-170 [PMID: 24413734 DOI: 10.1038/ng.2873]
68 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
69 Lin Y, Wu Z, Guo W, Li J. Gene mutations in gastric cancer: a review of recent next-generation sequencing studies. *Tumour Biol* 2015; 36: 7385-7394 [PMID: 26364057 DOI: 10.1007/s13277-015-4002-1]
70 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, Schrader KA, Schaeffer DF, Shumansky K, Zogopoulos G, Santos TA, Claro I, Carvalho J, Nielsen C, Padilla S, Lum A, Talhouk A, Baker-Lange K, Richardson S, Lewis I, Lindor NM, Pennell E, MacMillan A, Fernandez B, Keller G, Lynch H, Shah SP, Guilford P, Gallinger S, Corso G, Roviello F, Caldas C, Oliveira C, Pharoah PD, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32 [PMID: 26182300 DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168]
71 Chen K, Yang D, Li X, Sun B, Song F, Cao W, Brat DJ, Gao Z, Li H, Liang H, Zhao Y, Zheng H, Li M, Buckner J, Patterson SD, Ye X, Reinhard C, Bhathena A, Joshi D, Mischel PS, Croce CM, Wang YM, Raghavakaimal S, Li H, Lu X, Pan Y, Chang H, Ba S, Luo L, Cavenee WK, Zhang W, Hao X. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese: implications for prognosis and therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 1107-1112 [PMID: 25583476 DOI: 10.1073/pnas.1422640112]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4389

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4389-4395
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用

张 怡, 王培学, 张红杰

张怡, 王培学, 张红杰, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科 江苏省南京市 210029

张怡, 在读硕士, 主要从事炎症性肠病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文综述由张怡与王培学完成; 张红杰审校.

通讯作者: 张红杰, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化内科. hjzhang06@163.com
电话: 025-68136255

收稿日期: 2016-08-27
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-18

Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease

Yi Zhang, Pei-Xue Wang, Hong-Jie Zhang

Yi Zhang, Pei-Xue Wang, Hong-Jie Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hong-Jie Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. hjzhang06@163.com

Received: 2016-08-27
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-18

Abstract

Crohn's disease (CD) is a group of chronic, relapsing inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology. The goals of treatment are to induce the transition from active stage into inactive stage and to maintain remission. Therefore, it is important to diagnose and assess disease activity in patients with CD. Recently, noninvasive markers for intestinal inflammation have been wildly adopted in clinical practice in order to differentiate CD from other diseases, to grade inflammation, to assess the response to therapy, and to demonstrate recurrent inflammation after medical or surgically-induced remission. Fecal and serum calprotectins are among the best-studied noninvasive biomarkers of inflammation in CD which have attracted clinicians' attention. This paper gives an overview of the clinical implications of biomarkers for diagnosing and monitoring disease activity of CD.

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

Key Words: Crohn's disease; Biomarkers; Diagnosis; Disease activity; Evaluation

Zhang Y, Wang PX, Zhang HJ. Role of biomarkers in diagnosis and evaluation of disease activity of Crohn's disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4389-4395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4389.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4389

摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是炎症性肠病的主要临床表型之一, 慢性、反复发作性是其临床特征表现, 治疗目的在于诱导疾病由活动期进入缓解期, 并维持疾病长期缓解. 因此, 做好疾病的诊断与活动性评估有重要

背景资料
近十年来克罗恩病(Crohn's disease, CD)在我国呈逐步增长趋势, 已然成为消化系统常见疾病. 对CD进行及时诊断与正确活动性及严重程度评估有利于全面评估病情和估计预后, 制定治疗方案.

同行评议者
缪应雷, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科; 郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

研发前沿
非侵入性、方便快速、准确有效及可重复性强的炎性生物标志物为CD诊断与治疗提供方便. 目前, 炎性生物标志物作为反映肠道炎症的标志物已被广泛研究, 其中一些标志物已初具特色, 但仍未广泛投入临床使用.

意义. 随着非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、临床疾病活动评估及药物或手术治疗后疾病复发监测中的应用研究, 炎性生物标志物尤其是血及粪钙卫蛋白在CD中的应用价值已引起人们的关注. 本文对现有非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面的应用及临床意义作一总结概括.

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

关键词: 克罗恩病; 炎性生物标志物; 诊断; 疾病活动; 评估

核心提要: 本文将对现有非侵入性炎性生物标志物在克罗恩病(Crohn's disease, CD)诊断、疾病活动监测等方面的应用及临床意义作一综述, 拟为临床医生正确认识CD及优化治疗方案提供有益指导.

张怡, 王培学, 张红杰. 炎性生物标志物在克罗恩病诊断与疾病评估中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4389-4395 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4389.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4389

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)为炎症性肠病主要临床表型之一, 慢性、反复发作性是其临床特征表现. CD活动指数(CD activity index, CDAI)是临床上常用评估CD活动及疾病严重程度的指标之一, 然而这种主要基于症状的评分无法准确反映肠道炎症程度. 内镜及影像学技术是评估CD活动性较客观的指标, 但内镜为有创检查, 且检查前需肠道准备, 患者不易接受. 小肠CT造影及小肠核磁检查需注射造影剂, 且小肠CT造影有放射性, 在临床应用中受到限制[1-3]. 多项研究显示除血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)外, 血及粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)等非侵入性炎性生物标志物可用于疾病诊断、疾病活动及严重程度评估、疾病预后的预测及疗效评估, 从而指导CD临床诊治. 本文将对现有用于CD诊断、疾病活动及疗效评估的非侵入性炎性生物标志物作一综述.

1 用于CD诊断、分型及疾病行为预测的血生物标志物

1.1 病原体相关抗体

1.1.1 病原体相关抗体与CD诊断的建立: 有研究显示CD患者血抗酿酒酵母菌抗体(anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)-IgG及-IgA水平较健康对照者增高, 当ASCA阳性且核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, p-ANCA)阴性时诊断CD的敏感性为54.6%, 特异性达92.8%[4]. 当ASCA及p-ANCA均阴性时, 联合抗大肠杆菌外膜蛋白C抗体(antibody to *Escherichia Coli* outer membrane porin, anti-OmpC)可提高ASCA及p-ANCA阴性CD患者的诊断率[5]. 另有研究提示胰腺自身抗体(antibodies against exocrine pancreatic tissue, PAB)是诊断CD的特异性指标, PAB联合ASCA或抗多聚糖抗体可提高CD诊断[6]. 抗多聚糖抗体家族除上述的ASCA-IgG, ASCA-IgA外, 还包括抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside carbohydrate IgG antibodies, ALCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside carbohydrate IgA antibodies, ACCA)及抗乙糖苷甘露醇抗体(anti-mannobioside carbohydrate IgG antibodies, AMCA)等, 上述抗体滴度CD患者高于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者, 提示可用于CD的鉴别诊断. 虽然ASCA、ALCA、ACCA及AMCA用于CD诊断特异性高, 但其敏感性低, ALCA为上述四者中敏感性最高, 但仅达52.8%[7,8].

1.1.2 病原体相关抗体与CD亚型的建立及疾病行为预测: 研究显示抗CBiR1鞭毛蛋白抗体(antibodies against bacterial flagellin, anti-CBiR1)可用于诊断CD复杂亚型, 该抗体与小肠型CD、肠穿孔、纤维狭窄等疾病行为独立相关[9]. 有学者对ASCA、anti-OmpC、anti-CBiR1及抗荧光假单胞菌CD相关蛋白抗体在预测CD并发症及手术风险方面进行研究, 发现ASCA敏感性最高, 而anti-OmpC特异性最高, 将这些抗体联合应用可提高预测价值[10]. PAB可用于CD亚型诊断, 尤其是结肠型CD的诊断, 此外, PAB与CD疾病行为(穿孔、肛周病变)及肠外表现(关节、眼部及皮肤改变)相关[6].

ALCA及AMCA与小肠型病变有关[7]. ASCA和ALCA升高的CD患者发生狭窄及穿孔风险增高, 需手术的概率增高[8].

2 用于CD疾病活动监测、复发及预后评估的血生物标志物

2.1 血清CRP、血沉

2.1.1 血清CRP、血沉与疾病活动评估: 血清CRP是机体受到炎性刺激时由肝脏合成的急性相蛋白, 是评估CD疾病活动及严重程度的一项重要指标[11]. 研究[12]证实CD活动期患者CRP较缓解期升高, 且在中重度活动期CD、回结肠型及结肠型CD患者中升高明显. CRP用于评估CD内镜下活动程度的敏感性和特异性为49%及92%. 低敏感性限制了CRP用于内镜下炎性活动程度评估[13,14]. CRP与反映疾病活动的FC、CDAI等具有较好的相关性, 有研究显示: CRP与FC及CDAI间密切相关(r_{-FC} = 0.65, r_{-CDAI} = 0.51, P<0.0001)[15]. 但研究也指出, 有25%的CD患者虽处于疾病活动期, 但CRP不升高[16].

炎症反应时血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)加快. ESR在活动期CD患者较缓解期患者增高[17]. 但ESR不仅受炎症反应影响, 贫血、红细胞增多症等影响红细胞比容的疾病, ESR会升高, 甚至生理状态下ESR也会出现波动, 这些降低了其评估CD疾病活动的准确性及特异性[18].

2.1.2 血清CRP、血沉与疾病复发及预后评估: CRP可预测CD复发[15,19]. 对缓解期CD患者每6 wk进行评估, 以CRP>20 mg/L和ESR>15 mm/h来预测复发, 两者之中至少有一个阳性的患者比全阴性的患者复发风险高8倍[16]. 另有学者对英夫利昔单抗治疗14 wk后处于临床缓解的CD患者进行随访发现, 这部分患者在第22周时CRP>5 mg/L、英夫利昔谷底浓度>5.5 μg/mL及英夫利昔单抗抗体滴度>20 ng/mL提示疾病复发, 需要更换治疗方案[20]. CRP持续高表达(>45 mg/L)预示CD预后较差, 手术风险增高, 存在更为严重的临床疾病进程[16].

2.2 血小板及血小板活化因子

血小板除了维持止血功能外, 还保留了原始炎症细胞的特性, 直接或间接地参与炎症反应[21]. 研究表明活动期CD患者血小板计数(platelet count, PLT)、血小板压积(plateletcrit, PCT)升高而平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)降低. PLT、PCT、MPV及PDW与CDAI显著相关(P<0.05). 在这些指标中, PCT被认为最能反映CD疾病活动. 在CRP正常的活动期CD患者中, PCT监测疾病活动的敏感性为71%, 特异性达85%[18]. 在预测疾病复发方面, 多因素分析发现, 在CRP不升高的CD患者中, CDAI评分>100且PLT>330×10^9/L提示肠道病变活动[22]. 另有研究显示在英夫利昔单抗诱导治疗第14周, MPV>10.3 fL及ΔMPV>0.4 fL预示患者维持期治疗能保持疗效并维持疾病缓解[23]. 近年研究表明血小板活化标志物可以反映CD炎症活动. 在CRP正常的CD患者中, 血小板因子-4 (platelet factor 4, PF-4)、血小板球蛋白-β(β-thromboglobulin, β-TG)与CDAI相关(r_{-PF-4} = 0.4202, P = 0.0033; $r_{-\beta-TG}$ = 0.4321, P = 0.0024). ROC曲线分析发现两者诊断活动期CD具有较好的敏感性与特异性, 可用于评估CRP正常的CD患者的疾病活动性[24].

2.3 血清钙卫蛋白

血清钙卫蛋白在CD患者中显著高于正常对照者(8892 ng/mL *vs* 1318 ng/mL, P<0.0001), 且活动期患者高于缓解期患者(19584 ng/mL *vs* 8353 ng/mL, P<0.0001). 其与CRP密切相关(r = 0.4091, P<0.0001), 与CDAI相关(r = 0.4442, P<0.0001), 但与CD内镜严重程度指数(CD endoscopic index of severity, CDEIS)无相关性. 在预测英夫利昔单抗治疗后CD疾病复发方面, 血清钙卫蛋白>5675 ng/mL与FC(>250 μg/g)及hsCRP(>5 mg/L)具有相近的价值[15].

2.4 其他血清炎性指标

研究发现活动期CD患者血清β2-微球蛋白(beta-2-microglobulin, B2-M)高于缓解期患者. B2-M与CRP及ESR有良好相关性(r_{-CRP} = 0.79, r_{-ESR} = 0.76, P = 0.001). B2-M>1.84 mg/L诊断CD活动的敏感性及特异性分别为78%和75%[25]. 另有研究发现血清降钙素原(serum procalcitonin, SPL)可反映CD活动及严重程度, 其与CRP、CDAI评分、简化CD内镜评分(Simplified Endoscopic Activity Score for CD, SES-CD)呈强相关(r_{-CRP} = 0.625, P = 0.0002; r_{-CDAI} = 0.545, P = 0.002; $r_{-SES-CD}$ = 0.797, P = 0.0006), SPL与CRP联合诊断CD活动或重度活动效能优于单用CRP[26].

相关报道

粪钙卫蛋白(fecal calprotectin, FC)是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的含钙蛋白, 其表达具有组织或细胞特异性, 可作为急性炎性细胞活化的标志物. FC可反映CD患者肠道炎症程度, 与内镜下表现具有较好的一致性.

创新盘点
本文为一综述性报道, 系统介绍了炎性生物标志物在CD诊断与疾病评估中的作用, 其中重点介绍了血液及粪便标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面中的作用.

3 用于CD疾病活动监测、复发及预后评估的血生物标志物

3.1 FC

3.1.1 FC与疾病活动评估: FC及粪S100A12(fecal S100A12, FS)同属于S100蛋白家族, 在肠道黏膜炎症时通过对钙离子的调节及与靶蛋白的相互作用起促进白细胞聚集作用. FC与CDEIS及SES-CD密切相关(r_{-CDEIS} = 0.66, P<0.001; $r_{-SES-CD}$ = 0.76; P<0.0001), 与内镜下炎症活动有较好一致性, 可有效评估CD疾病活动严重程度[27,28]. FC与磁共振小肠造影活动指数相关(r = 0.56, P<0.001), 且与用于评估手术标本病理炎症活动分级的Chiorean's评分具有较好的一致性(P<0.05)[29].

3.1.2 FC与疾病复发及预后评估: FC预测回结肠或结肠病变复发的准确性高, 但对病变仅累及小肠的患者预测复发的能力受限[30]. 小肠型CD患者FC水平显著低于回结肠或结肠型CD患者(297 μg/g±81 μg/g *vs* 1523 μg/g±97 μg/g, P<0.0001)[28]. 另外, FC可用于监测空回肠节段切除术后无症状CD患者炎症状态[14,31], 以100 μg/g为临界值判别术后内镜下缓解与复发, 敏感性95%, 特异性54%, 阳性预测值69%, 阴性预测值93%, 总体准确性77%[14]. 其预测疾病复发的准确性优于粪乳铁蛋白(fecal lactoferrin, FL)、血清CRP及CDAI评分[32]. 考虑到其阴性预测值高, FC对CD术后随访是否需行内镜检查提供有益参考[14,32]. 此外, 有研究显示FC能较好反映使用生物制剂治疗的CD患者诱导期治疗效果, 且在第14周检测FC<82 μg/g用于预测维持期治疗CD患者处临床缓解的敏感性为93%, 特异性为68%[33]. 停用生物制剂的CD患者, 当合并有贫血、高CRP及FC状态, 其复发风险显著增高[34].

3.2 FS FS活动期CD患者显著高于缓解期患者(1.5 mg/kg *vs* 0.7 mg/kg, P<0.01), 且病变仅累及结肠者FS水平高于回肠病变及回结肠病变患者(1.0、0.5、0.5 mg/kg; P<0.05). FS与CDAI中度相关(r = 0.401, P<0.0001), 与CRP、ESR及PLT低度相关(r_{-CRP} = 0.270; r_{-ESR} = 0.251; r_{-PLT} = 0.234; P<0.0001). 在预测疾病复发方面, 研究[35]显示, FS升高早于临床复发至少6 mo. 以0.43 mg/kg作为FS临界值, 预测复发的敏感性70%, 特异性83%. 另有研究指出, CD患者术后6 mo复查FS>10.5 μg/g提示内镜下复发(敏感性91%, 特异性81%, 阴性预测值71%)[36].

3.3 FL FL是一种在白细胞内表达的铁结合性糖蛋白, 在肠道急性炎症时表达增高. 研究[13]表明, FL可有效监测CD患者的肠道炎症情况. FL与CRP、CDAI评分及SES-CD相关(r_{-CRP} = 0.5, P<0.0001; r_{-CDAI} = 0.3, P = 0.001; $r_{-SES-CD}$ = 0.5, P<0.0001). FL以145.82 μg/mL为临界值, 预测内镜下活动的敏感性及特异性分别为42%及92%[37]. 在对静止期CD患者进行随访观察时发现, 初始FL阴性的患者中有5.5%复发, 阳性患者中有29%复发. 可见FL阳性的CD患者临床复发的风险增高[38]. 对于行手术治疗的CD患者, FL>140 μg/g亦可有效评估术后复发情况(敏感性67%, 特异性71%)[39].

3.4 粪新碟呤及粪α1-抗胰蛋白酶 研究[40,41]发现粪新碟呤(neopterin, NP)浓度在活动期CD患者中高于缓解期患者, 可用于监测疾病活动. 粪NP与反映CD临床活动的Harvey和Bradshaw标准相关(r = 0.41, P<0.001), 与反映CD内镜下活动的SES-CD相关(r = 0.47, P<0.001), 以200 pmol/g设为临界值, 预测CD内镜下活动的准确性与FC相近[40]. 研究发现粪α1-抗胰蛋白酶(fecal alpha1-antitrypsin, α1-AT)在活动期CD患者及CD术后早期复发患者中浓度升高. 粪α1-AT>120 mL/d可用于预测CD临床复发(敏感性为75%, 特异性为85%)[42,43].

3.5 其他粪炎性相关标志物 粪便中M2型丙酮酸激酶、粪溶菌酶、嗜酸粒细胞阳离子蛋白、嗜酸性粒细胞X、中性粒细胞弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9及粪髓过氧化物酶均与炎症性肠病活动相关[43-45], 但缺少其与CD关系的进一步研究及更多大规模研究加以认证.

4 用于CD诊断及疾病活动评估的尿液标志物

研究[46]发现尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)与CD重度活动(r = 0.797, P = 0.0002)及CD肠外症状的出现(r = 0.625, P = 0.0096)密切相关. MAU在缓解期CD患者中普遍存在, 但不能用于预测缓解期CD患者疾病复发[47]. 除此之外, MMP[48], α1-酸性糖蛋白、锌-α2-糖蛋白[49]和NP[50]认为与CD活动相关, 但相关研究较少且CD缺乏大样本研究证实.

5 结论

血液及粪便炎性标志物在CD诊断、病情评估及疾病复发预测等方面具有较好的临床应用价值. 但也存在问题, 如各研究对标志物临界值设定不一, 且结论存在不一致性, 需要多中心、大样本的临床研究进一步评估其临床应用价值.

6 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831

2 Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease (part 3). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 516-517 [PMID: 21816700 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.06.009]

3 Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 7-27 [PMID: 21122488 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.12.003]

4 Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2410-2422 [PMID: 16952282 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x]

5 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]

6 Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 365-374 [PMID: 18972554 DOI: 10.1002/ibd.20778]

7 Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, Weishauss O, Spector L, Shtevi A, Altstock RT, Dotan N, Halpern Z. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 366-378 [PMID: 16890590 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030]

8 Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Tsirogianni A, Oustamanolakis P, Karmiris K, Papamichael K, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Antiglycan antibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 845-852 [PMID: 20632100 DOI: 10.1007/s10620-010-1328-9]

9 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasiliauskas E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]

10 Xiong Y, Wang GZ, Zhou JQ, Xia BQ, Wang XY, Jiang B. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 733-742 [PMID: 24901819 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000102]

11 Magro F, Sousa P, Ministro P. C-reactive protein in Crohn's disease: how informative is it? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 393-408 [PMID: 24635486 DOI: 10.1586/17474124.2014.893821]

12 Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, Na SY, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ. Usefulness of C-reactive protein as a disease activity marker in Crohn's disease according to the location of disease. *Gut Liver* 2015; 9: 80-86 [PMID: 25170056 DOI: 10.5009/gnl13424]

13 Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 802-819; quiz 820 [PMID: 25964225 DOI: 10.1038/ajg.2015.120]

14 Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, Cotte E, Passot G, Francois Y, Drai J, Del Tedesco E, Bouhnik Y, Flourie B, Nancey S. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 865-872 [PMID: 25781366 DOI: 10.1038/ajg.2015.30]

15 Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E, Seidel L, Colombel JF, Louis E. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e678-e683 [PMID: 23845231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.008]

16 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665 [PMID: 15472532 DOI: 10.1097/00054725-200409000-00026]

17 Sajjadi M, Gholamrezaei A, Daryani NE. No association between serum adenosine deaminase activity and disease activity in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1755-1760 [PMID: 25652144 DOI: 10.1007/s10620-014-3510-y]

18 Tang J, Gao X, Zhi M, Zhou HM, Zhang M, Chen HW, Yang QF, Liang ZZ. Plateletcrit: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis* 2015; 16: 118-124 [PMID: 25565427 DOI: 10.1111/1751-2980.12225]

19 Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease:

应用要点

本文系统介绍了各类非侵入性炎性生物标志物在CD诊断、分型、疾病活动监测及复发预测等方面的应用及临床价值, 为临床诊治提供了新的理论依据与指导.

名词解释

克罗恩病(CD): 一种慢性、反复发作的肠道非特异性炎性疾病, 好发于青年期. 腹痛、腹泻及体质量减轻是CD的常见症状, 少部分CD患者以肛周脓肿和肛周瘘管为首诊表现.

a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1647-1654 [PMID: 22081542 DOI: 10.1002/ibd.21933]

20 Roblin X, Marotte H, Leclerc M, Del Tedesco E, Phelip JM, Peyrin-Biroulet L, Paul S. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 525-531 [PMID: 25895875 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv061]

21 Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, Valls-de-Souza R, Oliveira MF, Bozza MT, Da Poian AT, Weyrich AS, Zimmerman GA, Bozza FA, Bozza PT. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood* 2013; 122: 3405-3414 [PMID: 24009231 DOI: 10.1182/blood-2013-05-504449]

22 Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Inokuchi T, Takei D, Morito Y, Akita M, Takahashi S, Hori K, Harada K, Okada H, Yamamoto K. Slight increases in the disease activity index and platelet count imply the presence of active intestinal lesions in C-reactive protein-negative Crohn's disease patients. *Intern Med* 2014; 53: 1905-1911 [PMID: 25175121 DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2627]

23 Sobolewska A, Włodarczyk M, Stec-Michalska K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Mean Platelet Volume in Crohn's Disease Patients Predicts Sustained Response to a 52-Week Infliximab Therapy: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 542-549 [PMID: 26441277 DOI: 10.1007/s10620-015-3894-3]

24 Takeyama H, Mizushima T, Iijima H, Shinichiro S, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. Platelet Activation Markers Are Associated with Crohn's Disease Activity in Patients with Low C-Reactive Protein. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3418-3423 [PMID: 26077975 DOI: 10.1007/s10620-015-3745-2]

25 Yılmaz B, Köklü S, Yüksel O, Arslan S. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10916-10920 [PMID: 25152594 DOI: 10.3748/wjg.v20.i31.10916]

26 La Montagna G, Parenti M, Oliani C, Filippi F, Tirri G. [Beta-cyclodextrin-piroxicam in the treatment of the active phase of osteoarthritic pathology]. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1990; 12: 265-272 [PMID: 2103967 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04459.x]

27 Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, Boucher AL, Pereira B, Bommelaer G, Buisson A. Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 1113-1119 [PMID: 26351383 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv150]

28 Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, van den Brink G, D'Haens G. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 841-847 [PMID: 25636819 DOI: 10.3109/00365521.2015.1008035]

29 Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Gallego JC, Iborra M, Pamies J, Nos P. Fecal Calprotectin in Ileal Crohn's Disease: Relationship with Magnetic Resonance Enterography and a Pathology Score. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1572-1579 [PMID: 26052967 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000404]

30 Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, Hu PJ, Chen MH. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894-1899 [PMID: 22238138 DOI: 10.1002/ibd.22861]

31 Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, Song XM, Li ZP, Chen MH. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 315-322 [PMID: 25569739 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000262]

32 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L, Lawrance IC, Andrews JM, Bampton PA, Jakobovits SL, Florin TH, Gibson PR, Debinski H, Macrae FA, Samuel D, Kronborg I, Radford-Smith G, Selby W, Johnston MJ, Woods R, Elliott PR, Bell SJ, Brown SJ, Connell WR, Day AS, Desmond PV, Gearry RB. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015; 148: 938-947.e1 [PMID: 25620670 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.026]

33 Boschetti G, Garnero P, Moussata D, Cuerq C, Préaudat C, Duclaux-Loras R, Mialon A, Drai J, Flourié B, Nancey S. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 331-336 [PMID: 25625487 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000273]

34 Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 391-405 [PMID: 26075832 DOI: 10.1111/apt.13276]

35 Däbritz J, Langhorst J, Lügering A, Heidemann J, Mohr M, Wittkowski H, Krummenerl T, Foell D. Improving relapse prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1130-1138 [PMID: 23377171 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280b1cd]

36 Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Keenan JI, Leach S, Burgess L, Aitchison A, Gorelik A, Liew D, Day AS, Gearry RB. Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1086-1094 [PMID: 26818420 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000671]

37 Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Szymczak A, Michalak M, Studniarek A, Linke K. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 623-627 [PMID: 26198785 DOI: 10.1016/j.ejim.2015.06.015]

38 Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López-Palacios N, Calvo M, González-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Maté J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1190-1198 [PMID: 19291780 DOI: 10.1002/

ibd.20933]
39 Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, Mansfield JC. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009; 96: 663-674 [PMID: 19384912 DOI: 10.1002/bjs.6593]
40 Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, Haybrard J, Charlois AL, Mialon A, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Kaiserlian D, Drai J, Flourié B. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1043-1052 [PMID: 23511035 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182807577]
41 Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 246-251 [PMID: 23269308 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb]
42 Biancone L, Fantini M, Tosti C, Bozzi R, Vavassori P, Pallone F. Fecal alpha 1-antitrypsin clearance as a marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 261-266 [PMID: 12610321]
43 Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859-868 [PMID: 19136508 DOI: 10.1136/gut.2008.170019]
44 Czub E, Nowak JK, Szaflarska-Poplawska A, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P, Moczko J, Adamczak D, Mankowski P, Banasiewicz T, Plawski A, Walkowiak J. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in assessment of pediatric inflammatory bowel disease severity and activity. *Acta Biochim Pol* 2014; 61: 99-102 [PMID: 24649481]
45 Day AS, Judd T, Lemberg DA, Leach ST. Fecal M2-PK in children with Crohn's disease: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2166-2170 [PMID: 22736014 DOI: 10.1007/s10620-012-2215-3]
46 Stepina EA, Koposova KA, Khlynova OV, Tuev AV, Vasilets LV. Systemic inflammation markers and microalbuminuria in inflammatory bowel diseases. *Eksp Klin Gastroenterol* 2016; (3): 15-19 [PMID: 27301137]
47 Horjus CS, van Oijen MG, Davids AH, Naber AH, de Jong DJ. Microalbuminuria is not a valuable marker for relapse in Crohn's disease. *Digestion* 2011; 83: 41-45 [PMID: 20847562 DOI: 10.1159/000315898]
48 Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, Walker TR, Fox VL, Moses MA. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1091-1096 [PMID: 18338781 DOI: 10.1002/ibd.20419]
49 Markó L, Szigeti N, Szabó Z, Böddi K, Takátsy A, Ludány A, Koszegi T, Molnár GA, Wittmann I. Potential urinary biomarkers of disease activity in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1440-1448 [PMID: 20653491 DOI: 10.3109/00365521.2010.505658]
50 Nancey S, Perret-Liaudet A, Moussata D, Graber I, Boschetti G, Renaud B, Kaiserlian D, Reimund JM, Flourié B. Urinary neopterin is a valuable tool in monitoring Crohn's disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1548-1554 [PMID: 18521928 DOI: 10.1002/ibd.20510]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价

非侵入性生物标志物对CD的诊断及疾病活动度评估是一种无创性检查方法, 可重复性高, 可推广度高, 结果准确可靠, 在临床上有应用价值.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4396

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4396-4403
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 *REVIEW*

我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变

刘爱茹, 杜奕奇

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃腺癌等疾病密切相关, 根除*H. pylori*对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用. 不同地区*H. pylori*感染率存在明显差异. 抗生素的广泛耐药、*H. pylori*菌珠毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致*H. pylori*根除失败率逐渐升高.

刘爱茹, 杜奕奇, 第二军医大学附属长海医院消化内科 上海市 200433

刘爱茹, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本综述由刘爱茹写作完成; 杜奕奇审校.

通讯作者: 杜奕奇, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 第二军医大学长海医院消化内科. duyiqi@hotmail.com
电话: 021-31161344

收稿日期: 2016-08-26
修回日期: 2016-09-12
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-18

Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du

Ai-Ru Liu, Yi-Qi Du, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Yi-Qi Du, Professor, Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China. duyiqi@hotmail.com

Received: 2016-08-26
Revised: 2016-09-12
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-18

Abstract
Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has become a common digestive disease and the prevalence of *H. pylori* infection remains high in the Chinese population. Recently, the Kyoto global consensus report on *H. pylori* gastritis and the Toronto consensus for the treatment of *H. pylori* infection in adults were issued. Therefore, it is essential to discuss the prevention and control of *H. pylori* infection in China. Due to severe resistance to antibiotics, toxic and host factors, the eradication rate in China has currently became lower than before. Therefore, whether to intervene *H. pylori* infection in the asymptomatic population and enlarge the indication for eradication and the cost-effect for this new strategy should be discussed. In addition, the implementation of the "test and treat" policy or not in China is debatable. Developing optimal treatment strategy has become a major challenge that clinicians face. This review focuses on the current *H. pylori* infection situation and the evolution of treatment strategies in China.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Infection; Antibiotics resistance; Eradication; Test and treat

Liu AR, Du YQ. Current status of *Helicobacter pylori* infection and evolution of treatment strategy in China. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4396-4403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4396

摘要
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的*H. pylori*感染率依然处于高位水平. 随着近期*H. pylori*与慢性胃炎关系的京都共识、*H. pylori*治疗策略的多伦多共识两部指南的推出, 对我国*H. pylori*的防控策略值得开展进一步的思考. 而目前随着抗生素的广泛耐药、宿主和

同行评议者
谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题需要讨论, 是否在我国也施行“检测即治疗”的策略引起争论. 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 以期为今后我国*H. pylori*防治策略的制定提供相关思路.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 感染; 耐药; 根除治疗; 检测即治疗

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是消化道的常见病, 我国的*H. pylori*感染率依然处于高位水平, 随着抗生素的广泛耐药、宿主和菌株毒力等因素的影响, *H. pylori*的根除成功率逐渐降低, 本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述.

刘爱茹, 杜奕奇. 我国幽门螺杆菌感染现状和治疗策略的改变. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4396-4403 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4396.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4396

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自从被发现后, 被认为与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织瘤、胃腺癌等疾病密切相关[1]. *H. pylori*感染还与结肠癌、特发性血小板减少性紫癜、缺铁性贫血、维生素B12缺乏, 以及近期被证实的神经退行性病变和代谢综合征有关[2], 根除*H. pylori*对上述疾病的治愈、逆转及延缓均有着重要作用. 目前对*H. pylori*的根除治疗已经有30年的经验历史, 不同国家、不同地区*H. pylori*感染率存在明显差异. 抗生素的广泛耐药、*H. pylori*菌株毒力改变、宿主细胞色素P450 2C19(cytochrome P450 2C19, CYP2C19)基因多态性、患者依从性以及环境等多因素的影响, 导致*H. pylori*根除失败率逐渐升高[3]. 针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

1 我国*H. pylori*感染现状

1.1 *H. pylori*感染率居高不下 *H. pylori*感染率约占世界人口的50%[4], 不同国家、不同地区*H. pylori*的感染率存在明显差异. 大量流行病学调查显示, 发达国家的*H. pylori*感染率为30%-50%, 发展中国家可高达80%. 2002-2004年期间, 张万岱等[5]在全国19多个省市对我国人群的*H. pylori*感染情况进行调查, 发现*H. pylori*的总感染率为56.22%, 广东地区*H. pylori*感染率最低为42.01%, 西藏*H. pylori*的感染率最高为84.62%. 在*H. pylori*感染患者中, 100%存在活动性胃炎, 8%-10%发展为十二指肠溃疡和胃溃疡, <1%发生胃癌或胃黏膜相关淋巴组织瘤[6]. 基于*H. pylori*与胃癌的关系, 1994年, *H. pylori*被世界卫生组织认定为Ⅰ级致癌物. 目前大量研究表明, 根除*H. pylori*可以显著降低胃癌的发生. 近期, 2015年京都共识意见[7]将*H. pylori*感染定义为一种传染性疾病. *H. pylori*可以通过口-口和粪-口途径在人-人之间传播, 前者主要通过唾液在母亲至儿童和夫妻间传播, 后者主要通过感染者粪便污染水源传播. *H. pylori*的这一传播途径又促进了其感染发病率的增加. 我国尚处于发展中国家, 尤其农村等偏远地区经济卫生条件较差, *H. pylori*感染率较高, 因此提高经济水平, 改善卫生环境, 注意个人卫生, 可以从根本上较少*H. pylori*感染的发生. 一项包含25项中国研究和11项美国研究的流行病学调查显示, 中国*H. pylori*感染率较前显著下降($P = 0.00018$), 中国农村*H. pylori*平均感染率66%, 城市47%, 城市人口*H. pylori*感染率呈现明显下降趋势. 这一结论很可能由于农村-城市化发展, 生活环境及卫生条件的提高导致*H. pylori*感染率下降[8]. 总之, 我国人口基数大, 感染发病率高, 亟须制定相关预防策略, 从根本上减少*H. pylori*感染的发生.

1.2 *H. pylori*根除成功率逐步降低 我国一项荟萃分析显示, 2004年以前*H. pylori*根除成功率可达88.54%, 2005-2009年下降至77.66%, 2010-2013年下降至71.30%[9]. *H. pylori*根除率的下降与多种因素有关, 其中抗生素耐药为主要影响因素, 也与首次根除的不规范有关.

1.2.1 抗生素耐药性: 克拉霉素的耐药率在不同

研发前沿

针对目前*H. pylori*的感染治疗现状, 寻找最佳治疗策略是临床医生面临的一项极大的挑战. 是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也需要讨论.

相关报道
2015年京都共识意见已经将*H. pylori*感染定义为一种感染性疾病, *H. pylori*感染, 尽管患者年纪尚轻, 也没有症状, 但其胃黏膜已经存在炎症改变, 且一个患者的*H. pylori*可能传染给其他人, 造成*H. pylori*感染率居高不下. 因此2015年京都共识意见明确提出*H. pylori*阳性即需根除治疗.

国家存在明显差异, 2009年几项研究[10]显示克拉霉素在美国和欧洲的耐药率分别是29.30%和11.10%. 2007年我国流行病学调查结果显示克拉霉素平均耐药率为23.90%[11]. 克拉霉素通过与23SrRNA的Ⅴ区结合阻碍氨基酸的转肽和移位, 从而抑制细菌蛋白质合成. 23SrRNA的Ⅴ区基因的点突变(最常见的是*A2143G*)可以降低克拉霉素的亲和力, 导致抗生素耐药, 克拉霉素的耐药80%-90%是由基因的突变引起的[12,13]. 甲硝唑是最早用于*H. pylori*根除治疗的药物. 我国甲硝唑平均耐药率为73.7%[11]. 而日本甲硝唑的耐药率只有3.3%-12.9%[14], 可能与甲硝唑的限制使用有关. 甲硝唑的耐药机制相对较复杂, 目前已发现与多个不同的rdxA基因突变有关. 随着经典三联疗法根除率的降低, 左氧氟沙星作为二线用药被广泛使用, 耐药率也在逐渐增加. 我国研究显示左氧氟沙星的耐药率为20.6%[15]. 氟喹诺酮类药物作用于细菌DNA螺旋酶发挥杀菌作用. DNA螺旋酶是由*gyrA*和*gyrB*基因编码组成的四聚体, 相应基因决定区域的点突变可以引起抗生素与螺旋酶的结合障碍, 导致耐药的发生[16]. 目前, 我国阿莫西林、四环素、呋喃唑酮的耐药率依然较低, 治疗失败后不易产生耐药. 现*H. pylori*多重耐药率正逐渐升高, 2008-2012年我国一项研究[17]显示*H. pylori*对两种抗生素耐药率约27%, 对3种抗生素耐药率约16.8%, 对4种耐药率达4.7%. 多重耐药可能与细菌外排泵机制有关, 添加泵抑制剂苯丙氨酸-精氨酸-β-萘胺(phenylalanine-arginine-beta-naphthylamine, PAβN)可以明显降低最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)[18]. 抗生素的耐药机制复杂多样, 明确具体机制, 靶向治疗, 将会明显提高*H. pylori*根除率.

1.2.2 宿主CYP2C19基因多态性: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)是*H. pylori*根除方案中常用的药物, 其在血液中的MIC受肝脏CYP2C19代谢酶的影响. 强代谢型患者(野生纯合子, wt/wt)PPI的清除率较快, 血药浓度显著低于弱代谢型(突变纯合子, mt/mt), 所以野生型等位基因*CYP2C19*的患者*H. pylori*根除效果相对较差. 研究[19]表明由于奥美拉唑和兰索拉唑的代谢均依赖于CYP2C19相关代谢酶, 所以包含有奥美拉唑或兰索拉唑的方案中, 在弱代谢型患者中的根除率明显高于强代谢型患者. 而埃索美拉唑和雷贝拉唑的代谢几乎不受CYP2C19基因型的影响, 所以使用这些PPIs可能有助于提高*H. pylori*根除率. 此外, PPI与外排泵抑制剂PAβN具有相似的结构, 因此不仅可以抑制酸分泌, 还可以抑制*H. pylori*外排泵系统, 提高抗生素的敏感性[20].

1.2.3 *H. pylori*菌株的基因多样性: *H. pylori*菌株具有高度遗传多样性, *H. pylori*基因型与抗生素治疗效果密切相关, 研究数据[21]显示S1/M1、S1/M2菌株[大部分毒素相关蛋白(CagA)+]对抗生素敏感性较S2/M2菌株[大部分(CagA)-]高. 定殖在胃底、胃体处的*H. pylori*对抗生素敏感性较差[22], 且由于胃体与胃窦连接处结构的特殊性, *H. pylori*可以构建一个特殊的定殖环境, 逃离抗生素效应, 而抑酸剂的长期使用可以导致*H. pylori*的定殖部位从胃窦迁移到胃体, 增加根除治疗的失败率. 体外实验[23]发现*H. pylori*菌株可以在胃黏膜表面产生生物菌膜, 从而增加一层自我保护屏障减少对抗生素的敏感性. 此外, *H. pylori*在不利环境中可能会转变成对抗生素不敏感的球菌体, 该球菌体可能为*H. pylori*感染流行复发的主要形式[24]. 以上*H. pylori*菌株的特点均为根除治疗失败的可能原因, 但缺乏充足的证据, 尚需对*H. pylori*菌株特点进行深入探究. 此外, 患者的依从性、环境、吸烟等因素均会影响*H. pylori*根除治疗的结果.

2 我国*H. pylori*治疗策略的改变

基于上述我国*H. pylori*感染现状, 感染发病率高、治疗根除率降低的特点, 标准三联疗法已不能满足临床医生和患者的需要. 寻找最佳治疗策略, 达到理想的根除效果是临床医生面临的一项重大任务.

2.1 标准三联方案 治疗*H. pylori*感染的标准三联方案包括PPI, 克拉霉素和甲硝唑或阿莫西林. 在标准疗法中加入大剂量PPI可以提高治愈率6%-10%[25], 14 d给药疗程较7 d疗程可以明显提高根除率5%-6%, 而并不会明显增加不良反应[26-28], 2016年多伦多共识意见中明确提出将*H. pylori*治疗疗程延长至14 d[29]. Maastricht-4共识中[30], 当地克拉霉素耐药率>15%-20%, 不推荐标准三联疗法的使用, 应选择含铋剂四联方案作为一线治疗. 国际上推荐的含左氧氟沙星的三联疗法在我国并未显示出明显优势, 可

能与我国喹诺酮类药物高耐药率有关. 利福布丁通过抑制RNA聚合酶发挥杀菌作用, *H. pylori*对其耐药率非常低, 大约1%. 利福布丁与大剂量PPI、阿莫西林合用14 d可以使根除有效率超过90%[31], 2012年一项系统评价结果显示含利福布丁方案的平均根除率可达73%, 由于利福布丁的广泛使用可能产生分枝杆菌潜在的耐药性以及骨髓的不良反应, 故利福布丁只用于解救疗法[32]. 目前我国对于利福布丁使用的研究较少, 尚缺乏大量循证医学的依据.

2.2 含铋剂四联方案 在克拉霉素高耐药地区, 选择含铋剂四联方案作为一线治疗, 标准铋剂四联包含PPI、铋剂、甲硝唑和四环素, 理想疗程14 d, 可以明显提高治疗效应[33,34]. 标准铋剂四联方案的扩展[35]: (1)铋剂+PPI+阿莫西林+克拉霉素; (2)铋剂+PPI+阿莫西林+呋喃唑酮; (3)铋剂+PPI+阿莫西林+氟喹诺酮类药物. (1)、(2)方案与非铋剂对照组相比, 根除率可提高8%-14%[36,37]. 研究[38]表明将阿莫西林代替铋剂标准四联中的四环素作为一线方案显示出较好的疗效, 并且也可以克服甲硝唑和克拉霉素的高耐药性. 14 d含左氧氟沙星铋剂四联根除率>80%, 若左氧氟沙星耐药率<15%, 含左氧氟沙星的三联疗法可保持较高的有效率, 若耐药率>25%, 将铋剂加入左氧氟沙星三联, 仍可以保持较高的根除率[39]. 而对于青霉素过敏患者, 可选择抗生素方案[35]: (1)克拉霉素+左氧氟沙星; (2)克拉霉素+呋喃唑酮; (3)四环素+甲硝唑或呋喃唑酮; (4)克拉霉素+甲硝唑. *H. pylori*对铋剂的耐药目前尚无报道, 铋剂的作用机制尚未清楚, 既往研究证明铋剂通过沉积在细菌的表面以及细胞壁和胞浆膜之间, 而破坏细菌的功能[40,41]. 较多的体外研究[42]表明铋剂可以阻碍质子进入细菌, 上调增殖基因表达, 从而提高细胞周期依赖性抗生素的杀菌作用. 铋剂作为非抗生素成分具有长期持久效应, 因此不用担心耐药性的出现. 复方枸橼酸铋钾是一种包含铋剂、四环素、甲硝唑的复方胶囊, 第一疗程治疗失败的患者, 使用该复方胶囊补救治疗的根除率可达到80%-93%, 并且可以克服甲硝唑的耐药性[43], 我国一项多中心随机临床试验[44]结果显示与枸橼酸铋钾片/替硝唑片/克拉霉素片联合奥美拉唑治疗*H. pylori*方案相比, 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑肠溶胶囊*H. pylori*根除率更高、更经济、更安全. 可见该复方胶囊可能成为*H. pylori*根除治疗的主要的用药方式.

2.3 非铋剂四联方案 我国在克拉霉素高耐药地区, 首选铋剂四联疗法, 若存在铋剂禁忌证, 可选用非铋剂四联疗法, 如序贯疗法、伴同疗法、混合疗法. 10 d疗程的序贯疗法, 先5 d PPI和阿莫西林(如果青霉素过敏选用左氧氟沙星), 后续5 d PPI、克拉霉素、甲硝唑. 一项研究分析显示, 在克拉霉素高耐药菌株中, 序贯疗法的有效率可达到75%[45]. 我国一项最近的荟萃分析结果显示, 序贯疗法明显优于7 d或10 d标准三联疗法, 但与14 d标准三联疗法相比并未显示出优势[46]. 伴同疗法即非铋剂四联疗法, 包括一种PPI和3种抗生素, 克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑, 14 d疗程. 一项随机对照试验和多个荟萃分析结果显示该方案优于标准三联疗法[47-49]. 该方案在克拉霉素或甲硝唑高耐药的地区显示出较好的疗效, 但是在克拉霉素和甲硝唑耐药率均超过15%的地区, 如拉丁美洲、土耳其、韩国, 有效率显著降低[50]. 我国的最近一项单中心RCT研究结果显示伴同疗法的根除率可达到90%, *CYP2C19*基因多态性和方案中克拉霉素、甲硝唑的高耐药率均会影响该方案的疗效[51]. 混合疗法是伴同疗法和序贯疗法的结合, 前7 d PPI和阿莫西林, 后7 d加入克拉霉素和甲硝唑. 我国最近的3项荟萃分析表明混合疗法、伴同疗法、序贯疗法均表现出相似的疗效、安全性和依从性[52-54]. 最新多伦多共识[29]尚不推荐序贯疗法用作一线治疗或后续补救治疗. 基于现有的文献, 选择何种替代方案应该结合当地的耐药情况、患者既往抗生素的使用情况以及患者的依从性综合考虑.

2.4 非抗生素疗法 随着抗生素耐药率的增加, 根除率降低, 寻求非抗生素疗法成为目前的一项热点. 目前对于益生菌的使用尚存在争论. 我国最近的一项荟萃分析显示将益生菌加入标准三联方案中, 与安慰剂对照组相比, 根除率并未提高[55]. 国外两项最近的RCT研究报道, 在四联疗法中加入益生菌并没有显示出较高的根除率, 腹泻症状减少, 但腹胀增加, 患者依从性下降[56,57]. 多伦多共识中, 基于目前益生菌作用机制及生物活性的不确定性尚不推荐为减少抗生素相关副反应而加入益生菌[29]. 在发展中国家, 儿童时期接种*H. pylori*疫苗可以

创新盘点

本文就我国目前*H. pylori*的感染流行现状及相关治疗策略的改变作一综述, 及是否需要在我国也施行“检测即治疗的策略”、对于无症状人群是否开展*H. pylori*干预、开展扩大适应证根除后是否具有良好的费用-效应比等问题也进行相关讨论.

应用要点
本文通过对我国*H. pylori*感染现状, 相关抗生素耐药情况, 我国目前*H. pylori*根除治疗策略的进展及*H. pylori*的扩大根除适应证的讨论等方面进行阐述, 以期为今后我国*H. pylori*防治策略的制定提供相关思路.

从根本上较少*H. pylori*感染率, 但*H. pylori*菌株高度遗传多样性及宿主对病原体复杂的免疫反应为疫苗的研制提出了巨大的挑战. 沃诺拉赞是一种H-K-ATP酶的钾离子竞争性抑制剂, 其具有强烈而持久的抑酸作用, 并且不受CYP2C19酶的影响[58]. 日本的一项研究显示, 一线治疗方案(雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素)失败的患者使用二线治疗方案(沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素), 其根除率可达70.2%, 若使用沃诺拉赞、阿莫西林、克拉霉素作为一线治疗方案, 其根除成功率可达92.7%[59], 可见以细菌在胃内增殖的酸适应环境为靶向目标寻求非抗生素疗法可能成为未来治疗*H. pylori*感染的理想方案.

2.5 *H. pylori*根除的适应证选择 传统观念认为, 大部分*H. pylori*阳性不需要治疗. 因为只有一小部分人会患胃癌或消化性溃疡, 只需要中年后定期进行内镜检查, 或在有上消化道不适时进行内镜检查即可. 据推测, 我国至少有7亿人群是*H. pylori*阳性, 若都服用抗生素根治*H. pylori*, 那引起的抗生素耐药问题将是非常严峻的. 但是, 现在认为, 上述观点需要修正. 目前建议, *H. pylori*阳性者均应根除, 除非患者有其他不可抗拒的理由, 比如经济原因、药物过敏或个人意愿. 在欧美发达国家, 治疗*H. pylori*的策略是“检测即治疗”, 也就是, 查出*H. pylori*阳性就要予以根除, 而不管患者是否有症状或内镜检查是否发现其他问题.

2015年京都共识意见[7]已经将*H. pylori*感染定义为一种感染性疾病, 一方面, 只要有*H. pylori*感染, 尽管患者年纪尚轻, 也没有症状, 但其胃黏膜已经存在炎症改变; 另一方面, 一个患者的*H. pylori*可能传染给其他人, 造成*H. pylori*感染率居高不下. 如果不采取积极措施, 降低我国整体人群*H. pylori*感染率, 那胃癌的发生率还会居高不下. 这点已经得到两项验证: 一是我国消化性溃疡的发生率已经显著下降, *H. pylori*被发现后的这30年里, 溃疡病发病的确在减少, 而且根除*H. pylori*, 对于预防溃疡病复发意义重大. 有数据显示, 溃疡病治疗过程中*H. pylori*阳性, 3年内复发率高达90%, 根除后3年内复发率<10%. 二是我国胃癌发生率也在下降, 从1990年的38/10万下降到目前的22/10万左右, 下降了几乎一半, 这与开展*H. pylori*根除有很大关系. 日本经过主动开展内镜普查和*H. pylori*根除, 胃癌发生率已经从1980年的80/10万下降至今天的50/10万. 最新的一项荟萃分析结果显示, *H. pylori*阳性患者中, 行*H. pylori*根除治疗后胃癌发生率下降0.2%[60]. 可见实施“检测即治疗”策略可以显著降低*H. pylori*感染发病率. 而结合我国国情, 开展内镜普查尚存在一定的困难, 而对就诊患者实施“检测即治疗”策略, 是否具有较好的费用-效应比尚需进一步研究.

3 结论

我国处于发展中国家, 人口基数大, 经济卫生水平较差, *H. pylori*感染发病率高, 胃癌发病率高, 抗生素使用广泛, *H. pylori*耐药菌株逐渐增加, 导致*H. pylori*根除的难度越来越大. 因此, 是否在我国应该实施“检测即治疗”策略、寻找更为理想的治疗方案、开展广泛根除*H. pylori*的费用-效果研究, 是今后研究的重点. 此外, 提高我国的经济卫生条件, 加强健康教育, 可以从根本上预防*H. pylori*感染, 减少*H. pylori*感染发病率.

4 参考文献

1 Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275 [PMID: 6134060]
2 Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 608-614 [PMID: 23010682 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835918a7]
3 Kim SY, Choi DJ, Chung JW. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015; 6: 183-198 [PMID: 26558152 DOI: 10.4292/wjgpt.v6.i4.183]
4 Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 1-7 [PMID: 26372818 DOI: 10.1111/hel.12250]
5 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
6 Sgouras DN, Trang TT, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 8-16 [PMID: 26372819 DOI: 10.1111/hel.12251]
7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
8 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

9 Wang B, Lv ZF, Wang YH, Wang H, Liu XQ, Xie Y, Zhou XJ. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14973-14985 [PMID: 25356059 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14973]

10 De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 409-414 [PMID: 21188333]

11 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 胡品津, 王吉耀, 吕农华, 张建中, 张桂英, 周曾芬, 吴克利, 张玲霞, 彭孝伟, 戴宁, 唐国都, 姜葵, 李岩, 侯晓华, 白文元, 王明春, 叶红军, 刘玉兰, 许乐. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 525-530

12 Ghaith D, Elzahry M, Mostafa G, Mostafa S, Elsherif R, Ramzy I. Mutations affecting domain V of the 23S rRNA gene in *Helicobacter pylori* from Cairo, Egypt. *J Chemother* 2016; 28: 367-370 [PMID: 26358218 DOI: 10.1179/1973947815Y.0000000067]

13 Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK, Graham DY, Go MF. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480 [PMID: 8834903]

14 Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S, Uemura N, Katsuyama T, Fukuda Y, Haruma K, Nasu M, Fujioka T. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 4006-4010 [PMID: 17942652 DOI: 10.1128/JCM.00740-07]

15 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]

16 Tankovic J, Lascols C, Sculo Q, Petit JC, Soussy CJ. Single and double mutations in gyrA but not in gyrB are associated with low- and high-level fluoroquinolone resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3942-3944 [PMID: 14638505 DOI: 10.1128/AAC.47.12.3942-3944.2003]

17 Song Z, Zhang J, He L, Chen M, Hou X, Li Z, Zhou L. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1077-1081 [PMID: 25220697 DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.038]

18 Hirata K, Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Saito Y, Matsuzaki J, Hibi T. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S75-S79 [PMID: 20586871 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06220.x]

19 Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 532-541 [PMID: 19166419 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00643.x]

20 Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1279-1284 [PMID: 20222174 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]

21 van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 2000; 46: 321-326 [PMID: 10673291 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1279]

22 Selgrad M, Tammer I, Langner C, Bornschein J, Meißle J, Kandulski A, Varbanova M, Wex T, Schlüter D, Malfertheiner P. Different antibiotic susceptibility between antrum and corpus of the stomach, a possible reason for treatment failure of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16245-16251 [PMID: 25473179 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16245]

23 Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-9 [PMID: 26078970 DOI: 10.1155/2015/914791]

24 Bode G, Mauch F, Malfertheiner P. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 483-490 [PMID: 8270008 DOI: 10.1017/S0950268800057216]

25 Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection?. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 546-547 [PMID: 18928760 DOI: 10.1157/13127103]

26 Calvet X, García N, López T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 603-609 [PMID: 10792124 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00744.x]

27 Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15: 233-238 [PMID: 20557366 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00758.x]

28 Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147: 553-562 [PMID: 17938394 DOI: 10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00008]

29 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]

30 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

名词解释

检测即治疗: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 扩大了*H. pylori*根除治疗适应证;

费用-效应比: *H. pylori*检测阳性即开始治疗, 无论患者有无症状, 从长远来看, 这一策略所消耗的费用与预期效应的比值即费用-效应比.

同行评价

本文综述了*H. pylori*的感染现状及目前治疗研究进展, 引用文献量大、基本包含了该领域的最新研究进展，对临床医生选择根除*H. pylori*感染方案具有参考意义. 手稿新颖, 科学性、创新性强, 可读性强.

31 Lim HC, Lee YJ, An B, Lee SW, Lee YC, Moon BS. Rifabutin-based high-dose proton-pump inhibitor and amoxicillin triple regimen as the rescue treatment for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2014; 19: 455-461 [PMID: 25231089 DOI: 10.1111/hel.12147]

32 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221 [PMID: 22129228 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x]

33 Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-357 [PMID: 17635369 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x]

34 Xu MH, Zhang GY, Li CJ. [Efficacy of bismuth-based quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection]. *Zhejiang Daxue Xuebao Yixueban* 2011; 40: 327-331 [PMID: 21671496]

35 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 张丽雅, 陈烨, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国荣, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华内科杂志 2012; 51: 358-363

36 Alboraie M, Saad M, Al-Ali J, Malik M, Asem N, Schmidt I, Alfadhli AA. Quadruple therapy versus standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Kuwait. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16: 131-135 [PMID: 26611765 DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.007]

37 Mokhtare M, Hosseini V, Tirgar Fakheri H, Maleki I, Taghvaei T, Valizadeh SM, Sardarian H, Agah S, Khalilian A. Comparison of quadruple and triple Furazolidone containing regimens on eradication of *helicobacter pylori*. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 195 [PMID: 26157713]

38 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]

39 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]

40 Armstrong JA, Wee SH, Goodwin CS, Wilson DH. Response of Campylobacter pyloridis to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent in vitro--an ultrastructural study. *J Med Microbiol* 1987; 24: 343-350 [PMID: 3694664 DOI: 10.1099/00222615-24-4-343]

41 Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to Campylobacter pyloridis colonization and gastritis. *Digestion* 1987; 37 Suppl 2: 16-30 [PMID: 3622946 DOI: 10.1159/000199555]

42 Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 922-933 [PMID: 26238858 DOI: 10.1111/apt.13346]

43 Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiñski K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905-913 [PMID: 21345487 DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2]

44 蒋建霞, 施瑞华, 张红杰, 陈隆典, 刘顺英, 陈卫昌, 许建明, 韩真. 复方枸橼酸铋钾胶囊联合奥美拉唑根除幽门螺杆菌临床研究. 第二军医大学学报 2007; 28: 973-977

45 Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-325 [PMID: 20054285 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3]

46 Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L. Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *Am J Ther* 2016; 23: e880-e893 [PMID: 25569598 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000191]

47 Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 23-34 [PMID: 22457599 DOI: 10.2147/CEG.S25419]

48 Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Lisgos P, Spiliadi C, Papantoniou N, Karatapanis S. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 228-232 [PMID: 22858517 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826015b0]

49 Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14: 109-118 [PMID: 19298338 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00671.x]

50 Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 177-86.e3; Discussion e12-3 [PMID: 23751282 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.028]

51 Hong J, Shu X, Liu D, Zhu Y, Xie C, Xie Y, Zhang K, Wang A, Xiong H, Zeng H, Yu H, Ma J, Chen Y, Zhu X, Lu N. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: an open-label, randomized, single-centre clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2280-2285 [PMID: 27107097 DOI: 10.1093/jac/dkw118]

52 Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, Xie Y. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79-88 [PMID: 25381839 DOI: 10.1111/hel.12180]

53 Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4766-4775

[PMID: 27217708 DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4766]
54 Song ZQ, Liu J, Zhou LY. Hybrid Therapy Regimen for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Chin Med J* (Engl) 2016; 129: 992-999 [PMID: 27064046 DOI: 10.4103/0366-6999.179803]
55 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
56 Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, De'Angelis GL. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter* 2012; 17: 254-263 [PMID: 22759324 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00944.x]
57 Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, Minakari M, Shavakhi S, Gholamrezaei A. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013; 18: 280-284 [PMID: 23433200 DOI: 10.1111/hel.12047]
58 Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 719-730 [PMID: 26193978 DOI: 10.1111/apt.13325]
59 Inaba T, Iwamuro M, Toyokawa T, Okada H. Letter: promising results of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan-based triple therapy after failure of proton pump inhibitor-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 179-180 [PMID: 26638943 DOI: 10.1111/apt.13462]
60 Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 [PMID: 27416750 DOI: 10.1093/jnci/djw132]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4404

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4404-4408
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识

华 静, 徐 芸, 保 洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格

背景资料
药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)伴抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)滴度增高是临床上非常常见的一种现象, 也是国内外肝病领域研究的热点. DILI伴自身免疫现象与自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的关系十分复杂, 其发病机制及诊疗目前尚无统一意见.

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

华静, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及华静设计; 研究过程由华静、刘香漫及高素纪操作完成; 研究所用试剂及分析工具由徐芸提供; 数据分析由华静、保洁及侯宇格完成; 本论文写作由华静完成; 徐芸负责审校.

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
xuyun@medmail.com.cn

收稿日期: 2016-09-08
修回日期: 2016-09-22
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-18

Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury

Jing Hua, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Su-Ji Gao, Yu-Ge Hou

Jing Hua, Yun Xu, Jie Bao, Xiang-Man Liu, Su-Ji Gao, Yu-Ge Hou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2016-09-08
Revised: 2016-09-22
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-18

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics of serum anti-nuclear antibody (ANA) in patients with drug-induced liver injury (DILI).

METHODS

This analysis was performed on the clinical data of 44 patients who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2012 to 2015 and diagnosed with DILI by liver puncture. The participants were divided into a low-titer ANA group, a high-titer ANA group, and an ANA-negative group. Comparisons were made for laboratory parameters such as alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), globulin (GLB), and immunoglobulin G (IgG), age, clinical features and pathological characteristics, and therapeutic effects. Comparisons of normally distributed continuous data between groups were performed by one-way analysis of variance, comparisons of non-normally distributed continuous data between groups were made by rank-sum test, and comparisons of categorical data between groups were performed by chi-square test.

RESULTS

Among the 44 patients, 16 had low-titer ANA, 11 had high-titer ANA, and 17 were negative for ANA. There were no significant differences in ALT, AST, ALP, GGT, age or clinical features between the three groups (P > 0.05). GLB, IgG, pathological characteristics,

同行评议者
张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

and therapeutic effects differed significantly between the three groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

As serum ANA titer increases, liver autoimmune phenomenon becomes prominent in patients with DILI. Liver biopsy pathology is of great significance for the diagnosis and disease evaluation.

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

Key Words: Drug-induced liver injury; Anti-nuclear antibody; Auto-immunity; Hepatic pathology

Hua J, Xu Y, Bao J, Liu XM, Gao SJ, Hou YG. Clinical significance of serum anti-nuclear antibody level in patients with drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4404-4408 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4404

摘要

目的

探讨药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者血清中抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)的临床特点, 总结临床经验, 以期望为临床工作提供一定的帮助.

方法

收集并回顾性分析郑州大学第一附院2012-09/2015-09经肝穿刺确诊的DILI患者44例; 根据ANA阳性与否及其滴度的高低水平分组, 比较各组的年龄、临床表现、实验室指标[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、球蛋白(globulin, GLB)]、病理学表现及保肝治疗效果. 呈正态分布的定量资料采用单因素方差分析, 非正态分布的定量资料采用Wilcoxon秩和检验, 计数资料组间比较采用χ^2检验.

结果

44例DILI患者中, ANA阴性者17例, ANA低滴度(1∶100)16例, ANA中滴度(1∶320)11例, 其中一般情况(临床表现、年龄)、肝脏生化学指标(ALT、AST、GGT、ALP)差异方面均无统计学意义($P>0.05$), 而GLB、IgG、肝脏组织病理学、2 wk临床保肝治疗肝脏生化指标恢复情况方面表现为统计学差异($P<0.05$).

结论

随着血清中ANA滴度的增高, DILI患者肝脏中自身免疫现象更加突出, 肝穿刺病理学检验在诊断与评估病情中至关重要.

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

关键词: 药物性肝损伤; 抗核抗体; 自身免疫; 肝脏病理学

核心提要: 本文对44例药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者进行生化指标、抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)滴度、肝脏组织活检对比分析, 发现界面炎、淋巴细胞、CD38半定量评分存在显著的统计学差异, DILI伴高滴度ANA的患者肝脏生化指标转归差, 必要时给予激素及免疫抑制剂治疗.

华静, 徐芸, 保洁, 刘香漫, 高素纪, 侯宇格. 加强对药物性肝损伤中自身抗体滴度的认识. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4404-4408 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4404.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4404

0 引言

免疫机制在药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病机制中占有十分重要的地位[1], DILI合并自身免疫现象甚至最终发展为自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)在临床上较常见, 单纯DILI与DILI伴自身免疫现象之间的临床表现、肝脏生化指标十分相似, 然而二者治疗、预后相差较大, 为临床工作带来一定的困扰, 但是目前国内外相关研究报道较少. 本研究通过回顾性分析单纯性DILI与伴有自身免疫现象的DILI的临床特点, 为临床工作提供可值得借鉴的经验.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2012-09/2015-09郑州大学第一附属医院住院诊治并行肝穿刺确诊的DILI 44例, 并对其进行AIH简易化评分, 均<7分; 其中男18例, 平均年龄45.35岁; 女26例, 平均年龄49.62岁; DILI诊断标准参考美国胃肠病学院制定的DILI诊疗指南[2]. 排除不符合国际标准的患者, 除外病毒性肝炎、酒精性及非酒精性脂

研发前沿

现阶段对DILI的研究多集中在ANA阳性与否的临床特点、治愈情况的方面, 对ANA滴度的高低与其临床转归、肝脏组织活检方面尚缺乏进一步研究.

相关报道

廖惠钰教授指出, 免疫介导的DILI、药物介导的AIH或者合并DILI的AIH既存在相同又有不同之处, 鉴别十分困难, 建议应用AIH简易化评分及肝脏组织活检.

创新盘点
本课题对44例经过肝组织活检确诊的DILI患者的临床生化、肝组织病理及治疗效果等方面进行研究, 内容及观点新颖.

表 1　3种分组方式临床指标的比较(mean ± SD)

项目	ANA低滴度(*n* = 16)	ANA中滴度(*n* = 11)	ANA阴性(*n* = 17)	*F*值	*P*值
年龄(岁)	41.19±18.94	54.64±18.38	48.94±10.91	2.370	0.106
ALT(U/L)	325.69±155.23	365.91±135.09	445.65±142.62	2.887	0.067
AST(U/L)	386.44±126.16	385.09±88.24	493.00±166.58	2.793	0.073
ALP(U/L)	169.69±79.66	169.09±34.04	169.09±34.04	0.182	0.084
GGT(U/L)	164.06±58.46	184.91±61.64	237.34±145.12	2.242	0.119
GLB(g/L)	23.89±4.91	28.33±3.85	20.38±4.93	7.930	0.001
IgG	10.40±1.60	14.06±1.51	9.80±1.52	27.68	0.000

ANA: 抗核抗体; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; GLB: 球蛋白; IgG: 免疫球蛋白G.

肪性肝炎、遗传性肝病等, 本研究经过医院医学伦理委员会审批, 所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 肝组织活检: 使用法国Supersonic Imagine公司生产AixPlore全数字化彩色多普勒超声波诊断仪, 嘱患者左侧卧位, 于感兴趣部位进行定位及穿刺, 肝活检3条标本, 每条长度1.5-2.0 cm, 每条至少包括10个以上汇管区. 肝活检标本用40 g/L中性甲醛固定后, 其中2条进行石蜡包埋, 进行HE、网状纤维、Masson纤维及CD38、CD138、CK7染色, 另1条备用.

1.2.2 血清抗体滴度的测定: 晨起抽取患者2 mL静脉血放入肝素锂管中应用标准试剂进行检测; 取1∶100为阳性结果, 其中1∶100为低滴度, 1∶320为中滴度.

1.2.3 观察指标: 发病年龄、性别、临床表现及血清学指标[抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)滴度、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、γ-谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、球蛋白(globulin, GLB)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)]病理表现: 根据ISHAK评分对界面炎、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、浆细胞/淋巴细胞浸润程度进行半定量评分; 血清中ANA滴度的高低与2 wk临床保肝治疗效果.

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析. 首先对资料进行正态性检验, 呈正态性分布的计数资料采用mean±SD, 组间比较采用单因素方差分析, 非正态分布的计数资料采用中位数与四分位间距M(P25-P75), 组间比较采用Wilcoxon秩和检验; 计数资料采用百分位数, 组间比较采用χ^2检验; $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 收集经肝穿刺确诊的DILI 44例, 其中男18例, 女26例, 年龄9-81岁, 平均年龄47.56岁±16.6岁; 主要临床表现为乏力(35/44), 其次为消化系症状(如食欲减退、腹胀等)(28/44), 临床表现方面差异无统计学意义($P>0.05$).

2.2 实验室指标 按照ANA滴度的高低分为ANA阴性组(17例)、ANA低滴度组(16例)、ANA中滴度组(11例); 3组分类方式的年龄、肝脏生化学指标(ALT、AST、GGT、ALP)之间对比结果提示差异方面均不具有统计学意义($P>0.05$); 而免疫学相关指标GLB、IgG均有统计学意义; 2 wk临床保肝治疗肝脏生化学指标恢复情况: ANA阴性组(3/17)显著优于ANA低滴度组(6/16)及ANA中滴度(8/11), 且具有统计学差异(表1).

2.3 肝脏组织病理 ANA中滴度组界面炎、浆细胞/淋巴细胞浸润显著高于ANA阴性组及ANA低滴度组, 且3组之间差异具有统计学意义; 3组共44例患者肝脏组织病理中均未见玫瑰花结及穿入现象等经典AIH病理学表现(表2, 图1).

3 讨论

DILI是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所致的肝损伤[3-5]. DILI目前发病机制不明, 大多数学者认为包括药物的直接肝损伤及特异体质所致

表 2　肝脏组织病理各种炎细胞半定量评分的比较(mean ± SD)

分组	ANA低滴度	ANA中滴度	ANA阴性	*F*值	*P*值
嗜酸性粒细胞	1.00±0.730	1.09±0.701	1.06±0.748	0.055	0.946
中性粒细胞	0.94±0.772	0.91±0.701	0.88±0.781	0.022	0.978
淋巴细胞	0.88±0.719	1.36±0.674	0.53±0.624	5.145	0.010
CD38阳性	1.06±0.680	1.36±0.674	0.35±0.606	9.228	0.000
界面炎	0.75±0.577	1.55±0.522	0.65±0.606	9.078	0.001

ANA: 抗核抗体.

应用要点

DILI伴ANA滴度阳性的患者临床十分常见, 但是目前尚缺乏统一的诊疗标准及相关文献报道. 本文分析郑州大学第一附属医院收治的44例DILI患者临床治疗, 提供了大量有价值的信息, 以期提高大家对此类疾病的重视并为临床工作提供一定的帮助.

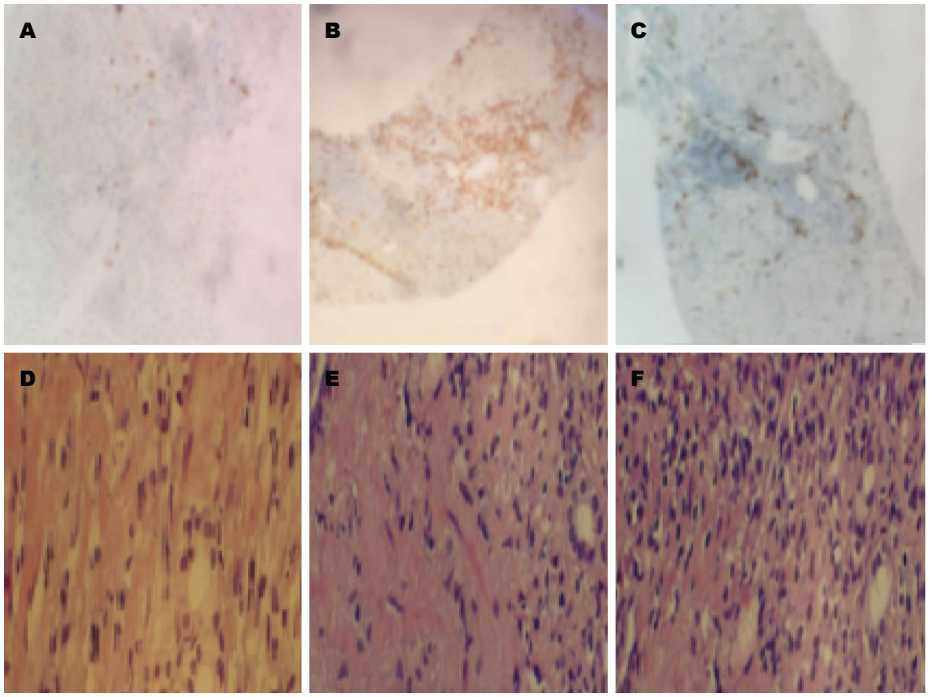


图 1　DILI患者肝脏组织学表现. A: DILI伴ANA阴性患者少量浆细胞浸润(HE×20), 半定量评分为1分; B: DILI伴ANA 1∶100患者较多浆细胞浸润(×20), 半定量评分为2分; C: DILI伴ANA 1∶320患者大量浆细胞浸润(×20), 半定量评分为3分; D: DILI伴ANA阴性患者少量淋巴细胞浸润(HE×20), 半定量评分为1分; E: DILI伴ANA 1∶100患者较多淋巴细胞浸润(×20); 半定量评分为2分; F: DILI伴ANA 1∶320患者大量淋巴细胞浸润(×20), 半定量评分为3分. DILI: 药物性肝损伤; ANA: 抗核抗体.

的肝损伤, 临床工作中DILI患者自身抗体(以ANA为主)阳性十分常见, 但是ANA滴度的高低与疾病的临床特点、预后及转归之间的关系目前国内外较少报道, 本研究通过收集经过肝脏穿刺病理检验确诊的DILI患者的临床指标, 观察DILI患者的血清ANA滴度及其临床特点、实验室指标以及疾病转归, 以期为临床工作提供一定的帮助.

本研究收集2012-2015年间郑州大学第一附属医院经肝穿刺病理确诊的44例DILI患者, 其中ANA阳性率61.4%, 与大多数文献报道[6,7]相近; 本实验中所有患者AIH简易化评分均<7分, 但多集中于5-6分之间, 虽未达到AIH诊断标准, 但这一结果进一步说明自身免疫现象、DILI、AIH之间关系错综复杂, 有学者将这一现象称为“免疫介导的DILI、药物介导的AIH或者合并DILI的AIH”[8-10], 但目前尚无统一定论.

纳入本研究的44例患者, 在临床表现方面, 3种不同分组之间差异均未表现出统计学差异; 在肝脏生化学指标方面, ALT、AST、ALP、GGT无统计学差异, 表明初步的肝脏生化检验不能鉴别单纯的DILI与伴有自身免疫现象的DILI. 在自身免疫性指标方面, 3组之间GLB、IgG表现出显著的统计学差异, 这一现象可能与自身免疫性疾病发病机制相关, 免疫介导的

同行评价
本文为临床医生规范化诊疗、避免误诊、漏诊提供了依据, 有较好的临床意义, 结论客观, 显示了治疗的困境.

DILI的发病机制中包括通过MHC-Ⅱ途径激活B淋巴细胞, 进而促进分泌免疫球蛋白等[11], 说明随着ANA滴度的增高, 自身免疫现象也更加突出. 肝脏组织病理学方面, 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞半定量评分未表现出统计学差异, 界面炎、淋巴细胞、CD38半定量评分存在显著的统计学差异, 表明随着ANA滴度增高, 肝脏的自身免疫现象更加突出. 2 wk保肝治疗效果方面, 3组不同分组间差异具有统计学意义, ANA滴度较高的患者肝脏生化指标恢复差, 表明在解除了药物对肝脏的直接损伤后, ANA滴度增高的患者仍存在自身免疫介导的肝脏损伤. 但是, DILI又分为肝细胞型、胆管细胞型及混合型, 本研究仅仅收集了肝细胞型为主的DILI, 存在一定局限性.

另外, 本研究在收集资料过程中发现两例ANA 1∶1000患者, 这2例患者肝脏穿刺病理学示中度界面炎、小叶内浆细胞/淋巴细胞浸润, 但无玫瑰花结、穿入现象等, AIH简易化评分均为6分, 给予常规保肝药物(天晴甘美)应用, 1年后再次肝穿刺确诊为AIH.

ANA[12,13]是一组将自身真核细胞的各种成分: 脱氧核糖蛋白、DNA、可提取核抗原、RNA等作为靶抗原的总称, 是自身免疫性疾病的重要诊断指标之一. ANA阳性可见于多种自身免疫性疾病, 在部分DILI及几乎所有AIH患者中均可出现[14,15], 其血清中滴度的高低虽然不能完全作为DILI和AIH的诊断及鉴别诊断的标准, 但仍可给临床工作提供一定的指向性, 伴有高滴度ANA的DILI患者, 我们往往不能确诊其单单是DILI伴自身免疫现象或者是AIH前驱阶段, 二者临床诊疗及预后大不相同, 此时, 需密切随访其病情演变过程, 在常规保肝治疗效果欠佳或是病情反复时肝穿刺病理学检验是诊断并评估病情的重要手段.

4 参考文献

1 Ju C, Reilly T. Role of immune reactions in drug-induced liver injury (DILI). *Drug Metab Rev* 2012; 44: 107-115 [PMID: 22235834 DOI: 10.3109/036025 32.2011.645579]
2 Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931-939 [PMID: 21674554 DOI: 10.1002/hep.24481]
3 黄春洋, 刘燕敏, 黄云丽, 韩莹, 张小丹, 廖慧钰. 药物性肝损伤患者伴自身免疫现象的临床特点分析. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1303-1306
4 Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009; 50: 511-517 [PMID: 19155082 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.021]
5 李健, 程香普, 崔静, 段芳龄. 36例药物性肝病的临床分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2009; 9: 216-217, 220
6 Ohira H, Takahashi A. Current trends in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2012; 42: 131-138 [PMID: 22044759 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00904.x]
7 Liu YM, Yan HP, Han Y, Zhang LJ, Liu Y, Liao HY, Chen YS, Huang YL, Zhao GQ, Ding HG. [Clinical significance of liver function and autoantibodies in patients with acute or chronic drug-induced liver injury]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 37-40 [PMID: 20128967]
8 Yang JX, Yan HP, Tan YF, Liu Y, Ma DM, Zhao Y, Zhang HP. Analysis on autoantibodies of patients with drug-induced liver disease. *Clin Focus* 2008; 23: 992-995
9 Castiella A, Lucena MI, Zapata EM, Otazua P, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: a diagnostic challenge. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2501-2502; author reply 2502-2503 [PMID: 21674172 DOI: 10.1007/S10620-011-1787-7]
10 Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2396-2404 [PMID: 20648003 DOI: 10.1038/ajq.2010.287]
11 Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; 55: 747-749 [PMID: 21396413 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.024]
12 Liu FF, Duan XZ, Zang H, Shen LJ, Zhao P, Hu JH, Guo XD, Xin SJ. Analysis of clinical and pathologic features of drug-induced autoimmune -like hepatitis. *Ganzang* 2013; 18: 444-447
13 中国免疫学会临床免疫分会. 自身抗体检测在在自身免疫疾病中的临床应用专家建议. 中华风湿病学杂志 2014; 18: 437-443
14 江宇泳. 药物诱导的自身免疫性肝炎. 药物不良反应杂志 2008; 10: 199-204
15 陈成伟. 药物诱导的自身免疫性肝损害. 药品评价 2008; 5: 68-70

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4409

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4409-4414
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

小肠间质瘤的临床特点及误诊因素

常勇生, 王 进

常勇生, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

常勇生, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病研究.

作者贡献分布: 本文数据收集、分析及写作由常勇生完成; 课题设计与审校由王进完成.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
wangjin3@medmail.com.cn
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-12
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-18

Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis

Yong-Sheng Chang, Jin Wang

Yong-Sheng Chang, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-12
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-18

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics of small intestinal stromal tumors (SISTs) and identify factors related to their misdiagnosis.

METHODS

Clinical data of 104 patients with pathologically proved SISTs were retrospectively analyzed at our hospital from January 2010 to January 2015, with regard to clinical features, tumor location, tumor size, diagnostic methods, and risk classification.

RESULTS

Common clinical symptoms included abdominal mass (67/104, 64.5%), gastrointestinal bleeding (47/104, 52.8%), and abdominal pain (47/104, 52.8%). The lesions were seen mainly in the jejunum (45.2%), followed by the ileum (29.8%) and duodenum (25%). The misdiagnosis rate was as high as 34.6%, and SISTs were often misdiagnosed as gynecological tumors (15/36), digestive tract leiomyomas (6/36) and other diseases. The misdiagnosis was related, to a certain extent, to clinical manifestations, tumor location, tumor size, growth mode, examination methods and other factors, but had nothing to do with sex, age of onset, risk classification, or metastasis.

CONCLUSION

SISTs frequently occur in the jejunum, with gastrointestinal bleeding and abdominal mass being common clinical manifestations. Its clinical misdiagnosis rate is high. Therefore, for patients with recurrent gastrointestinal bleeding and abdominal mass that cannot be clearly diagnosed by color Doppler ultrasound, CT and digestive endoscopy, timely surgical biopsy and immunohistochemistry examination should be

■背景资料
胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是一种胃肠道的间叶组织肿瘤, 发病率约为1/10万. 小肠作为常见发病部位之一, 国内外对小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)研究较少, 尤其在误诊方面研究更少. 相关文献表明SIST发病率逐年上升, 所以探究其误诊因素以期减少误诊率有重要意义.

■同行评议者
陈洪, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 东南大学附属中大医院消化科

研发前沿
SIST的误诊受多种因素的影响. 国内外相关研究主要考虑其发病率较低导致医师及患者对该疾病认识不足等因素, 关于间质瘤自身临床特点对误诊的影响分析较少, 且影响机制仍需要大规模的临床随机研究.

performed to achieve early diagnosis and avoid misdiagnosis.

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

Key Words: Small intestinal stromal tumors; Clinical characteristics; Misdiagnosis

Chang YS, Wang J. Small intestinal stromal tumors: Clinical features and factors related to misdiagnosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4409-4414 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4409.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4409

摘要

目的

探讨小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)的临床特点及误诊因素.

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2010-01/2015-01收治的104例经病理证实为SIST患者的临床表现、病变部位、肿瘤大小、诊断方法、危险度分级等临床资料.

结果

临床常见症状主要包括腹部包块67例(64.5%)、消化道出血47例(52.8%)、腹痛47例(52.8%). 病变部位以空肠多见, 占45.2%, 其次是回肠(29.8%)、十二指肠(25.0%). 本研究中该病误诊率高达34.6%, 极易误诊为妇科肿瘤(15/36)、消化系平滑肌瘤(6/36)等疾病, 其误诊与临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方法等因素有关.

结论

SIST是多发于空肠且以腹部包块、消化道出血等为常见临床表现的胃肠道间质瘤, 其临床误诊率较高, 故对于彩超、CT及消化内镜不能明确诊断的反复消化道出血、腹部包块患者及时行手术活检及免疫组化等检查, 以便早期诊断, 避免误诊.

相关报道
马丽娜等通过检索国内外发表的相关文献得出GIST被误诊成的疾病高达28种, 误诊原因主要由于其临床表现缺乏特异性有关, 临床表现与肿瘤的部位、大小、性质、生长类型等有关.

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

关键词: 小肠间质瘤; 临床特点; 误诊

核心提要: 小肠间质瘤由于其解剖部位隐匿、早期的临床症状及体征缺乏特异性, 故临床误诊率高, 本文主要分析其自身临床特点对临床误诊率的影响.

常勇生, 王进. 小肠间质瘤的临床特点及误诊因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4409-4414 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4409.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4409

0 引言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)产生于胃肠道壁卡哈尔间质细胞或与其同源的间叶干细胞, 两者均表达III型酪氨酸激酶受体. 酪氨酸激酶受体c-KIT或相关的酪氨酸激酶受体的突变导致细胞生长失控和间质瘤形成[1]. GIST是胃肠道中最常见的间叶源性肿瘤, 过去多被误诊为平滑肌瘤、平滑肌肉瘤和神经鞘膜瘤等, 其中小肠间质瘤(small intestine stromal tumors, SIST)占胃肠道肿瘤的0.1%-0.3%, 占GIST的20%-30%, 由于其解剖部位隐匿、早期的临床症状及体征缺乏特异性, 故临床工作中很容易被忽略[2], 目前国内外对于SIST误诊因素分析的报道较少. 本文拟对104例SIST患者的临床资料进行回顾性分析, 研究SIST的临床特点及误诊的危险因素, 以期提高对SIST的认识和诊断水平, 从而降低临床误诊率.

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院2010-01/2015-01收治的104例经病理证实为SIST患者, 其中男50例, 女54例, 发病年龄21-79岁, 平均年龄为54.9岁±11.0岁, 病程为17 d至11年, 平均4.7年.

1.2 方法 回顾性分析104例SIST的临床资料, 包括性别、发病年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方法、是否转移等项目.

统计学处理 数据统计分析应用SPSS17.0统计软件, 将纳入患者分成确诊组和误诊组进行统计描述. 将计量资料用mean±SD描述, 两组间比较采用独立样本*t*检验, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示, 双向无序联列表检验方法为χ^2检验. 将肿瘤部位、临床表现和生长方式纳入二分类Logistic回归模型, 评估每个变量与误诊发生之间的关系. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 SIST临床误诊特点 104例患者中共被误诊36例, 其中被误诊男性为17例, 女性为19例, 男

表 1　影响SIST误诊的单因素分析

	确诊	误诊	*P*值
	68	36	
年龄(岁)	55.3±11.9	54.2±9.0	0.604
男	33(66.0%)	17(34.0%)	0.899
肿瘤部位			0.007
十二指肠	22	4	
空肠	32	15	
回肠	14	17	
临床症状			
消化道出血	25	22	0.018
腹部包块	54	13	<0.001
腹痛	31	16	0.911
生长方式			<0.001
腔内型	7	15	
腔外型	32	6	
壁内型	19	5	
腔内腔外肠系膜型	10	10	
检查方式			
彩超	24	15	0.013
CT	25	6	0.036
MRI	27	4	0.251
消化系统造影	22	7	0.722
消化内镜	16	5	0.613
危险度分级			0.329
极低度	6	5	
低度	21	12	
中度	22	9	
高度	19	10	
肿瘤大小(cm)			0.027
<5	28	21	
5-10	27	11	
>10	13	4	
有无转移			0.613
转移	24	12	

SIST: 小肠间质瘤.

创新盘点

既往文章多较为关注SIST的诊断、治疗及新的靶向药物的研究, 很少去探究临床上引起SIST误诊的原因, 本文着重分析104例患者的临床表现、肿瘤大小、肿瘤生长类型等多方面与误诊的关系.

女误诊比例为1∶1.2. 其中, 被误诊为卵巢肿瘤11例、消化系平滑肌瘤6例、神经纤维瘤及子宫肌瘤各3例, 肝癌、肠易激综合征、阑尾炎及胃息肉各2例, 十二指肠恶性肿瘤、腹腔软组织肉瘤、宫浆膜下肌瘤、前列腺平滑肌瘤、结肠癌等疾病各1例, 与段绍毅等[3]研究结果基本一致. SIST的最终诊断要依靠组织学及免疫组化指标的联合检测, 部分可能还需要基因突变检测. 本组在免疫组化方面主要检测指标CD117阳性率为96.1%和DOG1阳性率92.3%, 且两者具有高度一致性, 其次CD34、SAM、S-100、Desmin的阳性率分别为84.6%、33.6%、11.5%、6.7%.

2.2 不同临床特点对SIST误诊的影响 根据104例SIST患者临床资料: 包括性别、发病年龄、肿瘤部位、临床症状、生长方式、检查方式、危险度分级、肿瘤大小、是否转移, 统计患者误诊影响因素. 单因素分析显示SIST患者的临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方式等因素与其误诊有关(P<0.05); 性别、发病年龄、危险度分级、有无转移等因素与其误诊无关(P>0.05, 表1). 其中临床表现中的腹部包块及消化道出血, 肿瘤发生部位是SIST误诊的独立危险因素(表2).

应用要点

SIST患者早期可无任何症状, 中晚期症状及体征多与消化系常见病、多发病的相似, 往往难以鉴别. 对于临床上遇到腹部包块, 持续贫血或消化道出血患者不能明确诊断时要考虑到SIST的可能. 同时对于临床上怀疑SIST的患者要首选腹部CT及MRI检查.

表 2 影响SIST误诊的独立危险因素分析

	RR	95%CI	*P*值
肿瘤部位			0.003
空肠	11.416	2.430-50.759	0.001
回肠	4.549	1.510-50.594	0.011
临床表现: 包块	8.104	2.090-20.549	0.000
临床表现: 消化道出血	0.430	0.054-0.240	0.019
生长方式	1.056	-0.840-40.512	0.822

SIST: 小肠间质瘤.

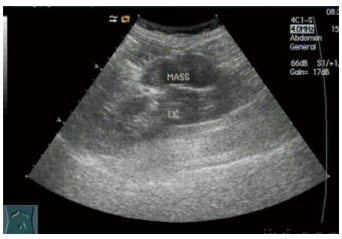


图 1 42岁患者, 女, 空肠间质瘤的超声下呈均匀低回声改变.

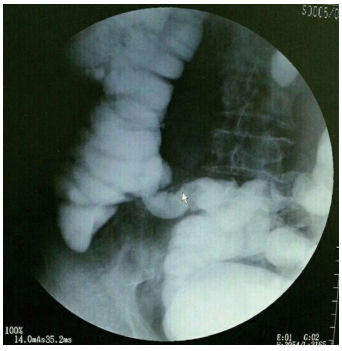


图 2 66岁患者, 男, 回肠间质瘤的造影下类圆形改变, 黏膜受压改变.

3 讨论

GIST是近年来随着免疫组化及电镜技术的发展而提出的新的病理学概念, 是胃肠道间叶组织中多向分化潜能细胞来源的一种肿瘤. 国外报道GIST发病率约1-2/10万, 多发于胃(60%-70%)和小肠(20%-30%), 其次是直肠(10%)和食管(<5%), 原发于网膜、肠系膜、腹膜后的偶见报道[4,5]. 男女发病率基本相似, 发病年龄集中在50-70岁[6]. 由于SIST由于其发病率较低, 早期患者缺乏典型的症状及体征, 临床医师对SIST认识不足, 极易出现误诊及漏诊情况, 影响患者预后. 且目前关于肿瘤本身特征对该病误诊率的影响国内外鲜见报道, 因此本研究回顾性分析104例SIST患者的病例资料, 探究其临床特点及导致误诊的因素, 以期降低SIST的误诊率, 改善其预后.

本研究单因素分析显示SIST患者的临床表现、肿瘤部位、肿瘤大小、生长方式、检查方式等因素与其误诊有关(P<0.05). SIST患者早期可无任何症状, 中晚期症状呈多样性, 且症状及体征与消化系常见病、多发病的表现相似, 往往难以鉴别. 该组病例中出现消化道出血47例, 误诊22例(46.8%); 腹部包块67例, 其中误诊13例(19.4%). 以消化道出血为首发症状或主要症状的患者最易发生误诊. 不同发病部位误诊率不同, 本组发生在回肠的间质瘤误诊率明显高于十二指肠部位, 可能与回肠位置较低, 较接近子宫及卵巢等器官, 且普通的胃肠镜多不能观察到肿瘤的形态及生长情况有关, 多误诊成妇科肿瘤, 与周立学等[7,8]研究大致相符. 肿瘤大小对SIST的误诊也有一定的影响, 本研究显示瘤体直径越小误诊率越高, 可能由于早期SIST患者肿瘤直径较小, 且生长较为缓慢, 临床工作中容易忽略有关. 随着肿瘤的进展, 肿瘤体积不断增大, 并出现腹部包块、腹痛、消化道出血等一系列症状后临床医师多考虑到SIST的可能, 从而提高诊断率.

本组病例中各种诊断方法的误诊率依次是彩超(38.5%)、消化系统造影(24.1%)、消化内镜(23.8%)、CT(19.4%)、MRI(12.9%). 彩超在诊断SIST上误诊率明显高于其他诊断方法. 彩超下SIST大致呈均匀低回声改变(图1), 但瘤体过小彩超下很难与软组织瘤区别, 瘤体过大彩超不能探测全貌, 这可能是彩超误诊率高的重要因素. 造影显示瘤体呈圆形或类圆形改变(图2), 瘤体区黏膜受压或弧形充盈缺损表现, 对于腔内型患者诊断率较高, 但对于其他生长类型的诊断率低. 内镜下能清晰观察病变的形态及范围(图3), 同时能取组织行病理检测以明确诊断, 但普通胃肠镜因消化道检查范围有限, 对于部位较深的瘤体无法探及, 故阳性检出率相对较低CT下瘤体成边界清晰、密度大致均匀的低密度影(图4), 且在良恶性肿瘤表现上区别不大, 但增强后良性肿瘤大致成均匀性强化, 恶性肿瘤强化不均匀, 可见片状低密度坏死灶或不规则钙化影. MRI下T1WI呈稍低信号, T2WI呈高信号, 增强后大多均匀强化, 以恶性肿瘤强化较明显. CT和MRI在肿瘤的起



图 3　53岁患者, 男, 回肠近空肠段间质瘤的内镜下表现.



图 4　37岁患者, 男, 空肠间质瘤CT下呈边界清晰、密度大致均匀的低密度影.

源、形态结构、瘤体大小、与周围组织有无黏连及有无周围脏器及淋巴结转移等方面较其他检查方法有明显的优势, 故诊断率相对较高, 是当前考虑间质瘤患者的首选检查方式[9]. 有文献统计血管造影可精确定位肿瘤的动脉血供, 客观反映瘤体血管变化情况[10], 对肿瘤直径<2.5 cm的SIST有较高的敏感性, 因为间质瘤的瘤体血管丰富, 即使在非活动性出血期, 也能清楚显示病变所在, 尤其是对出血的SIST患者血管造影是较为精确的诊断方法[11], 但血管造影检查血管造影属于有创操作, 此外小肠镜尚未普及且对操作者要求较高, 胶囊内镜和PET-CT检查费用较高, 临床尚未广泛开展, 这些原因在一定程度上也增加了SIST误诊的几率. 国内外流行病学调查提示每年临床新发病例数呈逐渐增多趋势, 且预后相对较差[12], 所以临床医生需提高对该病的警惕性. 在治疗上, SIST对放射治疗及化学疗法不敏感, 手术切除是治疗的主要手段[13,14]. 近年来, 分子靶向药物伊马替尼在GIST治疗中取得较大的成功, 他能选择性地抑制间质瘤C-kit酪氨酸激酶受体的活性, 从而对抗酪氨酸激酶的激活, 阻止肿瘤的发展[15]. 以往伊马替尼主要用于肿瘤无法切除、复发、转移的C-kit阳性的患者, 现也用于肿瘤过大无法切除时的术前治疗后切除以及中、高危患者的术后辅助治疗[16].

总之, SIST发病率相对较低, 临床医师往往认识不足, 各种原因导致其误诊率较高. 关于误诊的预防首先要提高临床医师对本病的认识、注意积累该病的临床经验. 对于临床上遇到腹部包块, 持续贫血或消化道出血患者, 要仔细询问病史综合分析病情, 不要仅仅满足于常见病、多发病的诊断, 应考虑GIST的可能, 必要时行穿刺活检或手术病理及免疫组化检查.

名词解释

酪氨酸激酶受体: 由细胞外、跨膜及细胞内三部分组成, 细胞外侧与配体结合, 由此接受外部信息, 与之相连的是一段跨膜结构, 细胞内侧为酪氨酸激酶活性区域, 能促进自身酪氨酸残基的磷酸化而增强此酶活性, 再催化细胞内各种底物蛋白磷酸化, 激活胞内蛋白激酶, 从而将细胞内信息传递到细胞外.

4　参考文献

1 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]

2 Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-3905 [PMID: 12228211 DOI: 10.1200/jco.2002.03.095]

3 段绍毅, 段于峰, 金玲. 我国胃肠间质瘤误诊126例分析. 临床合理用药杂志 2015; 29: 172-173

4 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274 [PMID: 22153892 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6]

5 Kim KH, Nelson SD, Kim DH, Choi KU, Kim SJ, Min KW, Jang KS, Paik SS, Oh YH, Chae SW, Sohn JH, Kim HJ, Cho YK, Kim BI, Park DI, Sohn CI, Oh S, Choi SH, Choi YJ, Woo HY, Park YL, Park SJ, Lee SH, Ryu S, DO SI, Kang G, Kim K, Cho YH, Pyo JS. Diagnostic relevance of overexpressions of PKC-θ and DOG-1 and KIT/PDGFRA gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases. *Anticancer Res* 2012; 32: 923-937 [PMID: 22399613]

6 Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 69-78, viii [PMID: 19248971 DOI: 10.1016/j.hoc.2008.11.006]

7 周力学, 李艳, 黎淑芬. 女性低位小肠间质瘤9例误诊分析. 实用妇产科杂志 2006; 12: 752-753

8 马丽娜, 冯明, 汤哲. 我国胃肠间质瘤误诊68例分析. 中国误诊学杂志 2008; 31: 7658

9 胡其欣, 高青. 胃肠间质瘤的临床特点及治疗进展.

同行评价

本文从SIST自身临床特点出发来研究其对临床误诊率的影响, 立意新颖, 选角独特, 分析了不同临床特点与临床误诊的关系, 在临床实践工作中具有一定的指导意义.

世界华人消化杂志 2012; 20: 2050-2057
10 蒋晓珺, 钟捷. 影像学检查在胃肠间质瘤诊断与疗效评估中的应用比较. 国际消化病杂志 2011; 4: 204-205
11 贺敬会, 李岩松, 李承杰. 数字减影血管造影对小肠间质瘤的诊断价值. 中国医药指南 2013; 13: 97-98
12 白月奎, 邵永孚, 石素胜, 高燕宁, 孙耘田, 万玉良. 小肠间质瘤预后因素分析. 中华胃肠外科杂志 2005; 3: 213-216
13 Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* 2003; 92: 195-199 [PMID: 14582540]
14 Parfitt JR, Streutker CJ, Riddell RH, Driman DK. Gastrointestinal stromal tumors: a contemporary review. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 837-847 [PMID: 17064855 DOI: 10.1016/j.prp.2006.08.006]
15 盛远见, 于吉人. 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗胃肠道间质瘤临床研究进展. 浙江医学 2006; 1: 76-78
16 Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kim HC, Kim KH, Yook JH, Kim BS, Kang YK. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008; 98: 27-33 [PMID: 18452195 DOI: 10.1002/jso.21065]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4415

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4415-4418
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿 慧, 吴 静, 刘 红

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

张梦巧, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文由张梦巧与刘揆亮共同撰写; 张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧及刘红共同收集资料; 吴静审校.

通讯作者: 吴静, 教授, 博士生导师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化科.
wujing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-08-09
修回日期: 2016-09-03
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-11-18

Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu

Meng-Qiao Zhang, Kui-Liang Liu, Ya-Dan Wang, Hui Su, Jing Wu, Hong Liu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Wu Jing, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Yangfangdian, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2016-08-09
Revised: 2016-09-03
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-11-18

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by abnormal clonal hyperplasia of plasma cells in the bone marrow. MM can present with a diversity of atypical clinical symptoms and signs, making this entity be prone to misdiagnosis. Here we report a case of MM presenting with chronic diarrhea, for which no valuable findings were found in a variety of laboratory examinations. The diagnosis of MM was finally established until bone marrow aspiration and biopsy were performed, which revealed aberrant hyperplasia of bone marrow plasma cells. Clinicians should be more aware of MM presenting with symptoms not restricted to the primary site of the disease to avoid misdiagnosis.

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

Key Words: Chronic diarrhea; Multiple myeloma; Multiple myeloma amyloidosis

Zhang MQ, Liu KL, Wang YD, Su H, Wu J, Liu H. Multiple myeloma presenting with chronic diarrhea: A case. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4415-4418 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4415

摘要

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病. MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型. 本文报道一例患者, 以不明原因慢性腹泻起病, 各种化验多无特异性提示, 在排除了多种因素后, 因骨髓穿刺及活检提示浆细胞增生, 可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性而确诊MM. 临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完

背景资料
多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤. 常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■研发前沿
腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难. 在考虑慢性腹泻的病因时, 特别是存在全身多系统损害的患者, 应充分注意不典型的MM可能. MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润; (2)凝血机制障碍及血管受损; (3)MM继发淀粉样变性.

善相关检查, 避免漏诊、误诊.

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

关键词: 慢性腹泻; 多发性骨髓瘤; 淀粉样变性

核心提要: 本文报道一例不明原因慢性腹泻起病患者, 各种化验多无特异性提示, 曾长期考虑为功能性腹泻, 给予对症支持治疗效果不佳, 在排除了多种因素后, 最终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳明确诊断多发性骨髓瘤.

张梦巧, 刘揆亮, 王亚丹, 宿慧, 吴静, 刘红. 慢性腹泻起病的多发性骨髓瘤1例. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4415-4418 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4415.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4415

0 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤. 常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等. 以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道. 现将首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的一例以慢性腹泻起病的MM病例报道如下.

1 病例报告

患者男, 78岁, 主因“大便习惯改变1年余”于2015-05-06入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科. 患者1年余前进凉食后解黄色水样便, 1-2次/d, 伴有纳差、无黏液、脓血便、无腹痛、发热, 后排便次数逐渐增加, 伴有腥臭味. 于首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科行肠镜示结肠多发直径约0.3 cm小息肉, 病理示管状腺瘤Ⅰ级. 血常规、便常规、便找优势菌、甲功、肿瘤标志物、食物过敏原检测均正常. 给予对症支持治疗后大便转为黄色软便. 后上述症状仍反复出现, 伴有头晕、乏力, 行胃镜示慢性浅表性胃炎伴出血、糜烂、胃潴留; 全消化系统造影示口服造影剂约4 h到达升结肠; 颅脑核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常. 仍给予对症支持治疗. 2 mo余前患者出现腹泻后短暂晕厥, 无大小便失禁、口吐白沫, 半月来患者发作次数较前增加, 为进一步诊治收入首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科. 患者自发病精神差, 体质量下降25 kg. 查体心肺腹均未见明显异常. 既往有高血压病、2型糖尿病病史, 已停用降压、降糖药2年. 2年前因肛周脓肿行肛周脓肿根治术治疗.

入院后血常规: WBC 6.03×10^9/L, NE 3×10^9/L, HGB 98 g/L, Plt 123×10^9/L; 便常规、便找真菌、便找阿米巴滋养体均未见明显异常. 便找优势菌: 革兰氏阳性球菌及阴性杆菌各50%. 血生化: TP 48.1 g/L, ALB 29.6 g/L, GLB 18.5 g/L, 血钙2.05 mmol/L, ALT、AST、BUN、Cr均正常, 肿瘤标志物CA125 116 U/mL, CA199, CEA正常, CRP、凝血大致正常, 糖化血红蛋白5.8%, 铁蛋白346 ng/mL, ESR 16 mm/h, 结核杆菌抗体IgG(-), ANA、ENA全项、免疫球蛋白IgE均大致正常, 脑电图及视频眼震点图均未见异常. 超声心动图: 左室壁增厚, 左室舒张功能减低. 上腹部增强CT: 双肾盏结石, 双肾囊肿, 腹腔及双侧胸腔积液、心包少量积液. 胃镜: 胃石, 行圈套器碎石. 胶囊内镜: 小肠散在小片状及点状糜烂与陈旧性出血点. 肠镜未见异常, 回肠末段活检于固有层内见胶原沉积, 苦味酸-酸性品红(VG)染色阳性. 全身骨显像示部分骨代谢增高灶, 考虑良性病变可能. 生长抑素显像(奥曲肽显像)未见异常. 行骨髓穿刺示骨髓浆细胞比例升高(骨髓浆细胞比例6.6%, 幼稚浆细胞比例3.0%). 考虑为浆细胞病, 进一步查血清免疫固定电泳+蛋白电泳: α1带5.53%, M蛋白阳性(+), IgA λ阳性(+). 血β2-微球蛋白 4.71 mg/L, 补体C3 0.8 g/L, C4正常, 尿α1-微球蛋白15 mg/L, 再次行骨髓穿刺并活检: 骨髓片可见成熟红细胞轻度缗钱状, 幼稚浆细胞占8.2%, 偶见双核浆细胞, 活检可见浆细胞及浆母细胞. 免疫组化: $CD38^+$, MPO^+, $CD34^+$, $CD56^+$. 考虑患者MM诊断明确, 收入血液科进一步治疗, 由于患者老年男性, 全身状况差, 故未行标准方案化疗, 化疗方案多柔吡星脂质体20 mg d1+长春地辛2 mg d1+地塞米松10 mg d1-4, 但化疗后仍出现骨髓抑制和机会性感染, 各种并发症难以控制, 最终因重症肺炎、心力

■相关报道
夏骏等报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示. 这也提醒大家, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值.

衰竭死亡.

2 讨论

MM是骨髓中克隆性浆细胞异常增生, 并分泌单克隆免疫球蛋白或其片段(M蛋白), 导致相关器官或组织损伤的一种血液系统肿瘤, 发病年龄多在50-60岁之间, 常见临床表现有骨痛、贫血、肾功能不全、感染和高钙血症等. MM起病时表现多样, 患者往往就诊于血液科以外的科室, 临床医师对其认识不足, 容易误诊[1]. 詹俊等[2]人分析168例MM患者中, 以消化道症状为首发表现者21例(12.5%), 其中12例(57%)有腹痛、腹泻表现. 仅以腹泻起病, 无腹痛表现的MM, 国内外文献仅有散在个案报道[3].

本例患者以慢性腹泻起病, 骨髓涂片浆细胞比例未高于10%, 但骨髓活检可见浆细胞及浆母细胞, 血清M蛋白阳性, IgAλ阳性, HGB<100 g/L, 血β2-微球蛋白 4.71 mg/L, ALB 29.6 g/L, 免疫组化示$CD38^+$, $CD56^+$, 故MM(IgAλ型)诊断明确, 分期为Ⅱ期(ISS分期). 本例患者腹泻起病时间较久, 既往查血常规、便常规、胃肠镜、胶囊内镜等均未见明显异常提示, 门诊长期考虑为功能性腹泻, 但对症支持治疗效果不佳, 此后逐渐出现贫血、晕厥等表现, 在排除感染性、非感染性炎症、自身免疫病等各种因素后终依靠骨髓穿刺和活检, 血清蛋白电泳确诊.

MM合并消化道损害可能存在多种机制: (1)骨髓瘤细胞浸润. 骨髓瘤髓外浸润多见于骨、肝、脾、肾及淋巴结, 但也可见于胃肠道. Alexiou等[4]报道髓外浆细胞瘤占所有浆细胞肿瘤的4%, 且主要为消化道受累. Chim等[5]报道骨髓瘤细胞侵及消化道可出现腹痛、腹泻和消化道出血等症状, 结肠镜下表现不典型, 活检病理标本有时可见骨髓瘤细胞; (2)凝血机制障碍及血管受损. MM时恶性骨髓瘤细胞增殖替代了骨髓中正常造血细胞, 产生大量的M蛋白, 使凝血功能受损, 并可损害胃肠道黏膜毛细血管导致出血; (3)MM继发淀粉样变性: MM时单克隆性免疫球蛋白与多糖的复合物可沉积在消化道黏膜, 即淀粉样变性. 据统计, 欧美国家报道淀粉样变性在MM的发生率为10%-15%, 而我国的发生率为1.6%-5.6%[6]. MM继发淀粉样变性肠道受累时小肠、结肠可有溃疡、糜烂等黏膜损害表现[3,7,8], 可引起腹痛、腹泻、消化不良、消化道出血等症状. 淀粉样物质还可沉积在小肠绒毛影响营养物质吸收引起吸收不良综合征[9]. 本例患者大便量比较多, 腥臭味明显, 后期给予禁食、放置空肠营养管, 营养支持后腹泻停止, 提示存在吸收不良综合征. 胃肠道内沉积的淀粉样物质还可累及肠壁神经丛和神经节, 引起胃肠道自主神经功能障碍[10]. 本例患者除慢性腹泻外, 有胃潴留、胃轻瘫表现, 提示与自主神经受累导致胃肠功能紊乱有关, 患者胃内食物潴留进而导致小肠细菌过度生长, 肠道菌群失调加重腹泻. 另外, 淀粉样物质亦常累及皮肤, 表现为皮肤自发出血倾向, 如皮肤出血点、瘀斑[11]. 患者住院期间曾因左眼周围瘙痒不适, 自行搓揉后出现眶周瘀斑(又称熊猫眼), 即考虑为淀粉样物质沉积在皮肤真皮及皮下组织血管壁所致. 本患者完善胃肠镜及胶囊内镜检查, 全消化道未见明确黏膜损害表现. 且回肠末段所行活检标本中, 黏膜固有层内见胶原沉积, 因无淀粉样物质沉积表现, 未行刚果红染色. 考虑活检标本较小, 未取到病变组织, 综合患者表现, 仍考虑其胃肠道损害为MM继发淀粉样变性所致可能性大.

本患者起病隐匿, 各种化验多无特异性提示, 且肠镜及胶囊内镜检查均无明显黏膜损害表现, 更是增大了诊断难度. 不过, 待诊断明确后再行总结, 患者病程当中多种表现均可能与MM有关, 如患者在病程中出现头晕、晕厥, 多于腹泻后发生, 既往查颅脑MRI、经颅多普勒超声、颈部血管超声、脑电图、视频眼震点图均未见明显异常, 故头晕、晕厥原因可能为MM引起高黏滞综合征所致. 患者腹泻后脱水, 有效循环容量减少, 进一步加重高黏滞综合征, 导致体位性低血压、后循环缺血. 该病例提示我们, 腹泻的鉴别诊断较为复杂, 有时诊断相当困难. 在考虑慢性腹泻的病因时, 应充分注意不典型的MM可能, 对于存在全身多系统损害的患者, 更应想到该疾病. 夏骏等[3]报道的病例当中, 血清蛋白电泳对诊断起到重要提示. 这也提醒我们, 对于不明原因的慢性腹泻患者, 怀疑MM时, 在骨髓穿刺之前行血清蛋白电泳对于发现单克隆免疫球蛋白, 指引诊断方向具有重要价值.

创新盘点

MM起病时表现多样, 临床症状体征不典型, 而以慢性腹泻起病的MM, 临床上少有报道, 临床医师应提高对此类病例的认识, 及时完善相关检查, 避免漏诊、误诊.

应用要点

慢性腹泻的患者往往就诊于消化科, 但是临床医师不应仅局限于消化系统疾病, 应该考虑到多系统疾病累及消化系统, 特别是注意不典型MM的可能.

名词解释

淀粉样变性: 淀粉样变性是由多种原因造成的淀粉样物质在体内各脏器细胞间的沉积, 致使受累脏器功能逐渐衰竭的一种临床综合征, 包括一组疾病.

同行评价

MM临床表现多样, 以慢性腹泻起病少见, 本文报道病例资料详细, 诊断依据充分, 分析合理, 对临床有较好的借鉴意义.

3 参考文献

1 吴弘英, 戴红艳, 郝鲁梅, 刘波. 多发性骨髓瘤32例首发症状分析. 慢性病学杂志 2010; 12: 268-269
2 詹俊, 常建星, 马丽萍, 于钟, 吴小玲. 以消化系统症状为首发表现的多发性骨髓瘤21例临床分析. 中国实用内科杂志 2002; 22: 403-404
3 夏骏, 徐菲, 杨建民, 蓝建平, 许励, 周永列. 以“腹泻”为主要临床表现的IgA型多发性骨髓. 中华检验医学杂志 2013; 36: 372-374
4 Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, Arnold W. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85: 2305-2314 [PMID: 10357398 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990601)85:11<2305::AID-CNCR2>3.0.CO;2-3]
5 Chim CS, Wong WM, Nicholls J, Chung LP, Liang R. Extramedullary sites of involvement in hematologic malignancies: case 3. Hemorrhagic gastric plasmacytoma as the primary presentation in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 344-347 [PMID: 11773190]
6 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹. 邓家栋临床血液学. 上海: 上海科技出版社, 2001: 1092
7 万璐, 李玥, 麦毓麟, 周炜洵, 曹欣欣, 钱家鸣. 以腹泻为首发表现的原发性系统性淀粉样变性并多发性骨髓瘤一例. 中华内科杂志 2016; 2: 143-144
8 朱蓉, 林勇, 杨秀疆, 谢渭芬. 以腹痛、腹泻为首发表现的多发性骨髓瘤1例. 胃肠病学 2004; 9: 185
9 Chakraborty SK, Chowdhury A, Kar S, Mondal S, Basu S, Ahmed AA. Multiple myeloma presenting as malabsorption syndrome due to amyloidosis. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 931-932 [PMID: 11198801]
10 Narváez J, Hernández MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nollaa JM. Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 101-103 [PMID: 21067952 DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.020]
11 王洁, 韩晓宁, 孟磊, 丁文惠. 蛋白尿2年、腹胀、便秘、气短半年、发作性意识丧失3个月. 中国医刊 2016; 51: 20-23

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i32.4419

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): 4419-4422
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道

孟 丹, 朱莹杰

孟丹, 朱莹杰, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

孟丹, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治消化系恶性肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文由孟丹完成; 朱莹杰审校.

通讯作者: 朱莹杰, 副主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科.
yjzzz1998@126.com
电话: 021-64385700

收稿日期: 2016-08-17
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-14
在线出版日期: 2016-11-18

Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient

Dan Meng, Ying-Jie Zhu

Dan Meng, Ying-Jie Zhu, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Ying-Jie Zhu, Associate Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. yjzzz1998@126.com

Received: 2016-08-17
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-14
Published online: 2016-11-18

Abstract

Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) is the most common soft tissue sarcoma in elderly patients, which belongs to the category of sarcoma according to the traditional Chinese medicine theory. Due to the high degree of malignancy and the difficulty in treatment, there have been few reports about the use of traditional Chinese medicine in treating this disease. According to the theory of dialectical treatment and the principles of strengthening spleen and nourishing kidney, nourishing Shen-yin, and benefiting Qi and blood, we used Sijunzi decoction and Erxiantang subtraction, combined with topical agents to treat an elderly female patient with recurrent UPS. The result showed that traditional Chinese medicine has a significant therapeutic effect in treating advanced UPS.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine; Undifferentiated pleomorphic sarcoma; Case report

Meng D, Zhu YJ. Chinese medicine treatment of recurrent undifferentiated sarcoma in an elderly patient. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(32): 4419-4422 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4419.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4419

摘要

多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)是老年人最常见的软组织肉瘤. 中医学属于“肉瘤”范畴. 因为本病恶性程度高, 治疗难度高, 因此中医药对于此病的报告很少. 利用辨证论治, 以健脾益肾

背景资料
多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)以前被称为恶性纤维组织细胞瘤, 2013年世界卫生组织软组织与骨肿瘤分类中称之UPS. 近年来, 得益于免疫组织化学及分子病理学技术的进步, UPS病理诊断特征、组织来源及分化方向的探讨更加深入. UPS一般恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差, 其形态学具有多形性且分化差, 误诊率高等特点. 目前, 手术切除肿瘤仍是肉瘤的首选治疗方法, 复发仍很常见, 而且复发及转移并不随着时间推移而减少.

同行评议者
李子禹, 教授, 主任医师, 北京大学肿瘤医院肿瘤外科; 郭炜, 教授, 河北医科大学第四医院, 河北省肿瘤研究所病理研究室

研发前沿
通过对1例老年女性病例进行追踪分析, 主要是对其中医药的治疗原则、治疗方法、遣方用药进行论述, 为临床用药提供治疗方法. 中医中药的运用也为解决这一治疗难题提供新的手段.

法、滋肾阴、补气血为治疗原则, 采用四君子汤合二仙汤加减, 结合外用制剂治疗1例老年女性晚期UPS患者. 提示中医药对于晚期UPS有显著的治疗效果.

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

关键词: 中医药; 多形性未分化肉瘤; 个案报道

核心提要: 多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)在临床观察中发现其恶性程度高, 治疗难度大, 中医药对于此病的报告很少. 利用辨证论治, 以健脾益肾法、滋肾阴、补气血为治疗原则, 结合外用制剂对1例临床病例观察, 提示中医药对于晚期UPS有显著的治疗效果.

孟丹, 朱莹杰. 中医药治疗老年复发性未分化肉瘤的1例报道. 世界华人消化杂志 2016; 24(32): 4419-4422 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i32/4419.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i32.4419

0 引言

多形性未分化肉瘤(undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS)是老年人最常见的软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS), 其恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差. 现代医学主要采用手术治疗, 化疗不太敏感, 放疗是局部治疗, 有一定局限性, 部分患者在缓解症状后仍然有很高的复发率. 针对老年晚期患者采用中医药治疗往往可以取得一定疗效, 吾师朱莹杰医师以中医药治疗老年复发性UPS 1例取得满意疗效, 现报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 84岁, 2013-04发现右前臂肿块, 伴压痛, 于2013-11在外院行手术切除肿块, 术后病理: 未分化多形性肉瘤. 术后未行放化疗. 至2014-11, 手术部位新发肿块, 手术医院复诊后诊断为: 右前臂未分化肉瘤术后复发, 建议再次手术. 因年事已高, 考虑再次手术将影响患肢功能, 故拒绝再次手术和化疗, 遂来吾师朱莹杰医师处寻求中医药治疗.

相关报道
临床中对于本病的报道并不多见, 主要是由于该病的恶性程度高, 治疗难度大, 因此西医治疗的最有效的方法是手术切除.

2015-01-28患者诉右侧前臂隐痛, 体检: 右侧前臂内侧近肘关节处可见大小约5 cm×5 cm及2.5 cm×2.5 cm的二枚肿块, 高出皮肤, 质地较硬, 固定不移, 肿块与周围边界尚清, 触之疼痛, 肿块表面皮肤温度略高于周围皮肤. 患者食欲一般, 大便近利, 精神欠振, 舌偏红, 苔薄滑, 脉细弦.

结合患者症状、体征以及舌苔、脉象, 中医辨证当属脾虚肾亏, 痰热互结, 治拟健脾益肾法为主, 并辅以清热解毒, 化痰散结法, 方药组成四君子汤合二仙汤化裁为君, 药用生黄芪、茯苓、白术、仙灵脾、知母、黄柏等; 以化痰软坚散结药为臣, 白芥子、生牡蛎、夏枯草、天龙等, 佐以清热凉血解毒之丹皮、丹参、蛇舌草、芙蓉叶等, 并以郁金、香附、陈皮、谷芽等理气调和. 内服中药汤剂的同时, 予龙华医院自制的中药制剂金黄膏局部外敷以加强清热散结之功.

2015-04复诊时, 患肢右前臂肿块较前稍增大, 按之坚硬伴触痛, 胃纳可, 大便利, 舌淡红, 苔薄白, 脉细. 调整治疗原则, 拟滋肾阴, 补气血的基础上, 辅以温阳化痰消积之法, 方中以熟地、山茱萸等滋阴补肾, 生黄芪、当归等补益气血, 制南星、制半夏、蛇六谷、山豆根等配合熟附子以达温阳化痰之功, 加强抗肿瘤治疗.

上药服用2 mo余, 2015-06患者出现左前臂肿块热痛明显缓解, 伴肉眼所见的肿块缩小. 2015-07-06查前臂CT示: 右前臂桡侧3.4 cm×2.5 cm×6.5 cm, 尺侧2.0 cm×1.4 cm×5.0 cm的肿块. 肿块较前缩小, 考虑治疗有效, 以补肾益气、化痰温阳法续进治疗. 患者精神状态好转, 治疗期间一度血糖控制不佳, 予冬瓜子、玉米须利尿, 石膏、知母清热生津为治.

上述药物随证加减服用近半年, 患者右侧前臂肿块逐渐缩小, 只触及一枚约1.5 cm×1.5 cm肿块, 边界清楚, 无明显触痛, 另一枚肿块未触及. 患者精神良好, 生活自理, 并于2016-02-24复查CT示: 右前臂STS手术后, 桡骨侧软组织内(旋前圆肌旁)边界不清稍低密度影(1.9 cm×1.6 cm). 影像学显示: 肿块较前缩小(图1). 治疗期间一直在社区医院定期行血常规、肝肾功能等常规检查, 指标基本正常. 患者持续门诊口服中药, 病情稳定.

2 讨论

2.1 UPS的概念及临床认识 UPS以前被称为恶

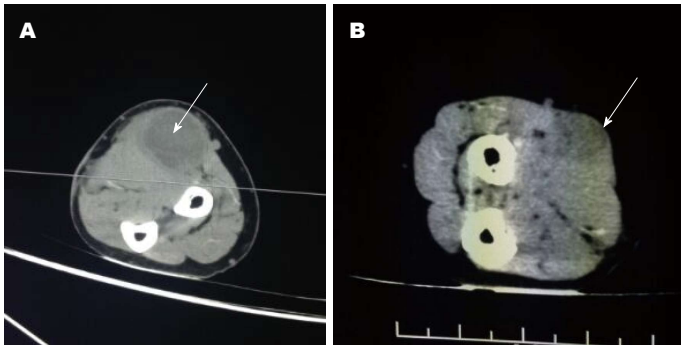


图 1 UPS治疗过程中影像学变化. A: 2015-07-06, 前臂CT: 右前臂桡侧肿块3.4 cm×2.5 cm×6.5 cm; B: 2016-02-24, 前臂CT: 右前臂桡骨侧软组织内(旋前圆肌旁)边界不清晰, 阴影密度稍低 (大小1.9 cm×1.6 cm). UPS: 多形性未分化肉瘤.

性纤维组织细胞瘤[1], 是由组织细胞分化而来的一种软组织肿瘤. 2013年世界卫生组织软组织与骨肿瘤分类中称之UPS. 近年来, 得益于免疫组织化学及分子病理学技术的进步, UPS病理诊断特征、组织来源及分化方向的探讨更加深入. UPS一般恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差, 其形态学具有多形性且分化差, 误诊率高等特点[2]. 目前, 手术切除肿瘤仍是肉瘤的首选治疗方法[3], 但即使手术广泛切除, 术区复发可能仍很常见, 而且复发及转移并不随着时间推移而减少, 有的患者甚至20年后复发[4]. UPS复发转移可能大, 且缺乏完善的研究表明西医放化疗有效性. 因此西医治疗难度较大.

2.2 UPS的中医认识 UPS属中医“肉瘤”范畴, 其发病原因主要是正气不足, 抗邪无力, 外邪乘虚而入. 中医理论认为肉瘤其性属阴, 其形成乃阳气不足、阴邪结聚体内而成有形之邪所致. 《景岳全书》曰: “脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病. ”“肾主水”、“脾主运化水液”, 脾肾两亏, 则阳气虚弱, 水液输布失常, 滞而成痰湿之邪, 痰凝气阻、郁而化热、气滞血瘀, 痰瘀互结, 疾病乃成. 是故, 脾肾亏虚, 痰湿内聚是本病形成的重要病理机制. 治当扶正祛邪并举.

2.3 本病例用药分析 本例为老年患者, 病程年余, 历经手术, 本已年迈体虚, 复因手术伤及气血, 因而, 脾肾不足乃致病之本. 肾为先天之本, 脾乃后天之本, 补肾健脾法是扶正治疗的基础. 选用四君子汤合二仙汤化裁, “二仙汤”始见于《上海赤脚医生手册》及《中医方剂临床手册》, 程士德教授曾在20世纪80年代发表文章以示其临床妙用[5]. 其中仙灵脾脾肾双补为主药, 温燥之性较强, 可补命门之火, 黄柏、知母是临床常用的药对之一, 同具清热泻火之功. 实验研究发现: 仙茅、仙灵脾等补肾健脾类药物单味药或与熟地、女贞子等组成的小复方具有较强的反突变作用[6], 起到了较好的防治肿瘤作用, 并经过多年的临床实践检验有效的用药经验.

中医认为怪病属痰, 《金匮要略》始有“痰饮”之称, 并提出“病痰饮者, 当以温药和之”的治则. 该患者初治时予白芥子、生牡蛎、夏枯草、天龙等化痰散结药3 mo余, 肿块不缩反大, 后采用温阳化痰法, 白芥子、蛇六谷、山豆根等化痰药配合熟附子、桂枝等辛热通阳之药共奏温阳化痰之功, 《神农本草经》记载: “皆阴寒之邪, 乘虚客犯所致”. 肯定了附子的温阳散寒之力[7]. 并以制南星、制半夏等燥湿化痰软坚药物配合使用, 增加化痰去湿功效. 白芥子, 善除“皮里膜外”之疾. 研究表明白芥子中主要化学成分为硫代葡萄糖苷类和芥子碱类, 且硫代葡萄糖苷类成分及其降解产物具有抗癌功效. 吴圣曦等[8]现代实验研究表明白芥子挥发油能够显著延长H_{22}荷瘤小鼠生存期并抑制其肿瘤生长.

经上述扶正祛邪并举的合力治疗, 该患者局部肿块退缩明显, 症状改善, 病情好转. 由此, 我们体会到: 恶性肿瘤是正虚和邪实共同作用的结果, 合理扶正、有效祛邪是最基本的治疗原则, 是取得疗效的基本保障之一. 但是, 我们也应认识到, 中医药抗肿瘤作用的发挥是需要一定时间的. 当病情有所反复时, 只要辨证论治准确, 我们就必须坚持中医药的治疗, 假以时日, 疗效凸显.

■创新盘点
目前临床研究中, UPS治疗方法单一, 仅手术切除肿瘤, 对于其余治疗方法报道很少. 中医中药的价值及适用性的探讨十分必要.

■应用要点
本文对1例老年女性病例进行口服中药追踪分析, 为日后遣方用药积累了经验, 提供方便.

名词解释

多形性未分化肉瘤(UPS): 老年人最常见的软组织肉瘤, 其恶性程度高, 复发和转移常见, 预后较差. 现代医学主要采用手术治疗, 化疗不太敏感, 放疗是局部治疗, 有一定局限性, 部分患者在缓解症状后仍然有很高的复发率.

同行评价

本文有一定的科学价值, 体现中医中药的特色, 值得广大临床医师阅读.

本例患者治疗后上臂肿块缩小, 吾师采用单纯中医中药治疗, 除了口服汤剂外, 外敷膏药, 起到内外同治、化痰消积之效. 亦是中医药抗肿瘤治疗的特色之一. 此例目前不能说治愈, 但是从肿瘤缩小, 缓解病症等方面算是治疗成功的病例. 患者目前仍坚持口服中药, 门诊长期随访中, 为日后遣方用药积累经验.

3 参考文献

1 杨小秋, 谈顺. 多形性未分化肉瘤的临床病理诊断及分子病理学进展. 医学综述 2015; 21: 2741-2747

2 O'brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964; 17: 1445-1455 [PMID: 14223761 DOI: 10.1002/1097-0142(196411)17:11<1445::AID-CNCR2820171112>3.0.CO;2-G]

3 Wolf PS, Flum DR, Tanas MR, Rubin BP, Mann GN. Epithelioid sarcoma: the University of Washington experience. *Am J Surg* 2008; 196: 407-412 [PMID: 18436180 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.029]

4 Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, Bertulli R, Lozza L, Olmi P, Collini P, Radaelli S, Fiore M, Gronchi A. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3542-3551 [PMID: 17909905 DOI: 10.1245/s10434-007-9628-9]

5 张艳霞, 郭霞珍. 郭霞珍教授二仙汤的临床应用体会. 中国当代药 2015; 22: 109-110

6 邱佳信, 唐莱娣, 左建平, 高卫平, 杨金坤. 中药的反突变作用研究. 上海中医药杂志 1985; 31: 46-49

7 清•张璐. 本经逢原. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 95

8 吴圣曦, 吴国欣, 何珊, 林清强. 白芥子挥发油对小鼠肝癌H22移植性肿瘤的抑制作用及其机制研究. 中草药 2013; 44: 3024-3029

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月18日; 24(32): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈卫刚 教授
新疆石河子大学医学院第一附属医院

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

邓安梅 教授
长海医院

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

丁向春 副教授
宁夏医科大学总医院感染性疾病科

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

段义农 教授
南通大学医学院病原生物学系

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化科

范学工 教授
中南大学湘雅医院感染病科

方哲平 主任医师
浙江省台州医院肝胆外科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

郭卉 主任医师
天津中医药大学第一附属医院肝胆科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

韩双印 主任医师
郑州大学人民医院消化内科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

李勇 教授
河北医科大学第四医院

志谢

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

芦永福 副教授
青海大学附属医院消化科

梅武轩 教授
湖北科技学院

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

潘秀珍 教授
福建省立医院消化科

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王劲 主任医师
中山大学附属第三医院放射科

王良静 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆外科

姚定康 教授
第二军医大学附属长征医院内科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

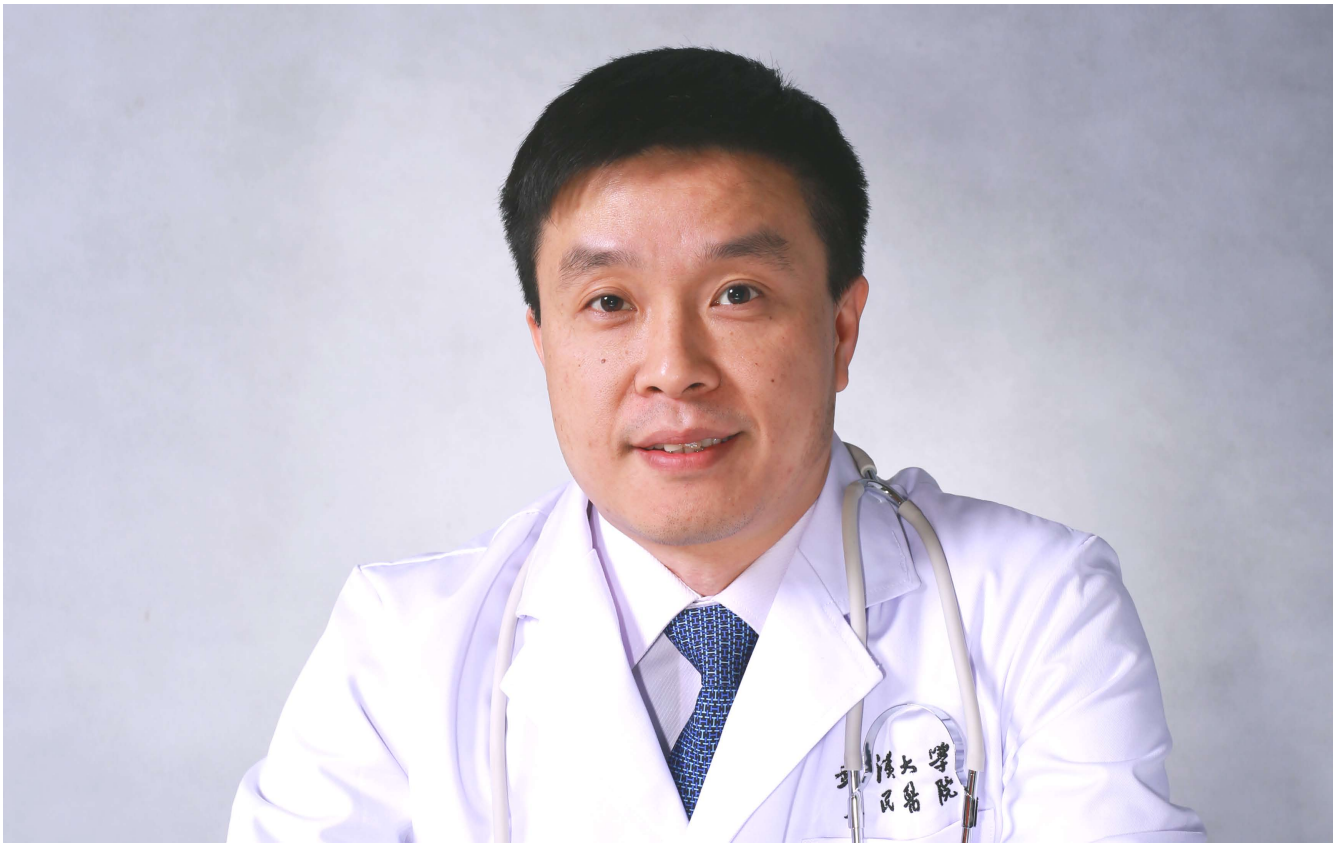
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 11 月 28 日　第 24 卷　第 33 期　(Volume 24 Number 33)



33/2016

ISSN 1009-3079

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

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年十一月二十八日　第二十四卷　第三十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年11月28日 第24卷 第33期 (总第545期)

述评

4423 全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科

张博友, 耿庆

4430 miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战

王阁, 毛必静

4438 乙型肝炎的“治愈”之路

孟忠吉, 杨益大

4450 胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣

王书昌, 徐佳, 邱江锋

4458 质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福

基础研究

4467 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 杨瑾

临床研究

4474 腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用

肖宝来, 田夫

4479 HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制

叶芳, 颜胜

4484 中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析

齐向娟, 史宝欣, 江勇

文献综述

4491 巨噬细胞亚群与肝病研究进展

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴

4498 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展

文成丽, 何晓彬

4505 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦

研究快报

4514 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟

临床经验

4519 AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐红

4526 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后

洪娜, 王进

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4429　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4466　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4497　《世界华人消化杂志》正文要求
4513　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4518　《世界华人消化杂志》栏目设置
4525　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4530　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院胸外科. 主要擅长以外科手术为主的肺癌、食管癌、纵隔肿瘤等胸部肿瘤的个体化综合治疗及胸腔镜微创手术治疗胸外科疾病. 现任中华医学会胸心血管外科学分会青年委员兼秘书长, 中国抗癌协会食管癌专业委员会青年委员, 国家医学考试中心医师资格考试试题开发专家委员会委员, 湖北省医学会胸心血管外科分会委员. 主持国家自然科学基金面上项目、吴阶平基金及省市级科研课题多项, 发表SCI及国家级论文40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 33 November 28, 2016

EDITORIAL

4423 Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery

Zhang BY, Geng Q

4430 Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application

Wang G, Mao BJ

4438 Potential strategies for “cure” of hepatitis B

Meng ZJ, Yang YD

4450 Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy

Wang SC, Xu J, Qiu JF

4458 Pharmacogenomics of proton pump inhibitors

Huang W, Ji CM, Guo M, Ni WW, Meng L, Wei JF

BASIC RESEARCH

4467 Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats

Liu HR, Ma L, Tang F, Zhang Y, Yang J

CLINICAL RESEARCH

4474 Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Xiao BL, Tian F

4479 Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms

Ye F, Yan S

4484 Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis

Qi XJ, Shi BX, Jiang Y

REVIEW

4491 Macrophage subsets and liver diseases

Wu C, Liu P, Sun MY, Bian YQ

4498 Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding

Wen CL, He XB

4505 Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhang JZ, Bao CH, Shi Z, Weng ZJ, Wang XM, Wu LY, Wu HG

RAPID COMMUNICATION

4514 Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps

Chen XL, Wu YJ, Lv Z, Zhao HM, Han BJ

CLINICAL PRACTICE

4519 Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract

Wang ZH, Gu LP, Song JW, Xu H

4526 Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors

Hong N, Wang J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 33 November 28, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Qing Geng, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China.

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4423

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4423-4429
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科

张博友, 耿 庆

张博友, 耿庆, 武汉大学人民医院胸外科 湖北省武汉市 430060

耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胸部肿瘤微创治疗及相关基础研究.

作者贡献分布: 本文由张博友完成; 耿庆审校.

通讯作者: 耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院胸外科.
szgqing@126.com
电话: 027-88041911-82240

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-17
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery

Bo-You Zhang, Qing Geng

Bo-You Zhang, Qing Geng, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Qing Geng, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. szgqing@126.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-17
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy has already become a common procedure of minimally invasive esophagectomy. Enhanced recovery after surgery (ERAS) is a series of ways that use multidisciplinary care methods to minimize surgical stress and hasten recovery. ERAS has obvious advantages in decreasing postoperative complications, shortening postoperative hospital stay, reducing medical costs, and increasing the satisfaction of patients. Under the guidance of ERAS, thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy combined with optimized measures taken in perioperative period will be the future development direction of esophagectomy.

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

Key Words: Video-assisted thoracic surgery; Laparoscopy; Esophagectomy; Enhanced recovery after surgery

Zhang BY, Geng Q. Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4423-4429 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4423.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4423

摘要

全胸腹腔镜食管癌根治术已成为食管癌微创手术的常见术式, 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是采用一系列有循证医学证据的围手术期处理措施, 以减轻手术患者生理心理的创伤应激, 达到快速康复的目的. ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中目前最能体现微创理念的一种术式, 在

背景资料
微创食管切除术以全胸腹腔镜联合食管癌根治(thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy, TLE)贯彻微创理念最为彻底, 已成为其中常见术式. 以减少围手术期应激反应为目标的快速通道外科或称加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)应运而生并成为围手术期管理的关键. ERAS是采用有循证医学证据的围手术期处理的一系列优化措施, 以减少手术患者生理及心理的创伤应激, 达到快速康复. ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势. 微创理念与ERAS理念的结合, 使食管癌患者受益.

同行评议者
周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

研发前沿
目前ERAS较多的应用于结直肠外科, 在食管外科应用较少. 本文总结并提炼在ERAS理念下的食管外科应用要点, 以期更多患者从中获益.

ERAS理念指导下, 优化各项围手术期的处理措施, 将成为食管癌外科的发展方向.

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

关键词: 胸腔镜; 腹腔镜; 食管癌手术; 加速康复外科

核心提要: 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中目前最能体现微创理念的一种术式, 在ERAS理念指导下, 优化各项围手术期的处理措施, 将成为食管癌外科的发展方向.

张博友, 耿庆. 全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4423-4429 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4423.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4423

0 引言

食管癌是世界上常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病存在一定的地区及种族差异[1]. 我国作为食管癌高发国家, 每年新发病例占全球1/2以上, 居恶性肿瘤发病率第5位及死亡率第4位. 外科治疗是可切除食管癌的首选治疗措施[2]. 传统的食管癌根治术, 创伤大、开胸开腹对胸腹壁生理结构影响较大, 严重影响患者胸式、腹式呼吸, 而且术后并发症多, 住院天数长、术后生活质量较差. 近年来, 随着胸腹腔镜技术的发展, 微创食管切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE)逐渐应用于可切除的各期食管癌. MIE目前包括各种方式的胸腔镜、腹腔镜、纵膈镜、开胸、开腹的组合以及机器人人工智能辅助手术的组合[3], 其中以全胸腹腔镜联合食管癌根治术(thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy, TLE)贯彻微创理念最为彻底, 已成为其中常见术式. 尽管外科技术不断进步, 但包括手术引起的围手术期应激导致术后并发症仍然较高, 因此以减少围手术期应激反应为目标的快速通道外科(fast track surgery, FTS)应运而生, 渐渐成为围手术期管理的关键. 目前FTS多称之为加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS). ERAS是采用有循证医学证据的围手术期处理的一系列优化措施, 以减少手术患者生理及心理的创伤应激, 达到快速康复, 是21世纪医学一项新的理念和治疗康复模式. 一系列研究[4,5]证实ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中最体现微创理念的一种术式, 在ERAS理念指导下将成为食管癌外科的发展方向.

1 TLE的概念与方式

MIE于2000年由Luketich等[6]首次报道, 尽管当时手术时间较长(7.5 h), 却极大地推动了微创食管外科的发展. 早期MIE发展较为缓慢, 随着手术技术及腔镜器械的发展, 微创食管癌外科日趋成熟. 微创食管癌根治应遵循安全和根治的外科学及肿瘤学原则, 有相当数量的临床研究表明, MIE在原发病灶根治、淋巴结清扫彻底性等方面与开放手术相当, 但MIE明显减轻手术创伤及应激, 有助于降低术后并发症及加速患者康复.

MIE包括采用胸腔镜或腹腔镜的混合手术及同时应用胸腹腔镜的全腔镜手术. 目前应用较多的是全胸腹腔镜食管癌根治术: Mckeown手术及Ivor-Lewis手术.

全胸腹腔镜Mckeown食管癌根治术手术包括: (1)左侧卧位, 胸腔镜下完成食管游离和纵隔淋巴结清扫; (2)胸部操作结束后取平卧位, 腹腔镜下完成胃大小弯游离及腹腔淋巴结清扫(贲门旁、胃大小弯、胃左血管旁淋巴结)、腔镜下或上腹部剑突下4-5 cm小切口完成管状胃制作; (3)经左颈胸锁乳突肌内侧缘切开游离颈段食管并完成胃-食管颈部吻合[7].

全胸腹腔镜Ivor Lewis食管癌根治术中下段食管癌亦可行全胸腹腔镜食管癌根治Ivor-Lewis手术, 其手术安全性和根治性已被国内外广泛认可[5]. 全腔镜下Ivor Lewis食管癌根治术的腹部操作同全腔镜下Mckeown术, 不同的是该术式减少了颈部切口, 在胸腔镜下完成胸内吻合. 胸腔镜下胸内吻合方式主要有圆形吻合和三角吻合. 圆形吻合多为吻合器吻合, 其抵钉座的放置临床应用较多的有荷包缝合法和经口放置(Ovil法). 目前圆形吻合器吻合已有较多报道, 手术效果令人满意; Ovil系统耗材

较贵, 在国内仍未普及. 三角吻合的临床报道较少, 其手术效果有待进一步验证. 谭黎杰等[8]学者对三角吻合的患者研究发现, 三角吻合后留存的大管腔可使术后进食更早, 术后吻合口狭窄、倾倒综合征的发生率更低. 虽然初学者认为全腔镜下胸内吻合技术难度相对较大, 但有报道认为, 只要能达到足够的学习曲线, 全腔镜下Ivor Lewis手术安全有效.

腔镜微创手术应用于食管癌外科治疗, 被认可为是安全有效的[9], 但一直以来存在着以下争议: (1)与传统的开放手术比较, MIE是否能达到相同的根治性切除及彻底性淋巴结清扫; (2)MIE能否达到相同的预后; (3)MIE能否减少手术创伤而改善患者术后生活质量. 经过十几年的临床实践, 对这些问题有了较深刻的认识. 由于腔镜的放大效应、腔镜下视野几乎无死角且术野清晰, 原发灶的切除及淋巴结清扫的范围完全可以与传统开胸手术媲美, 且清扫淋巴结更彻底; 更容易辨认胸导管、细小血管及喉返神经等细微结构, 术中出血及副损伤更少; 与传统的开放食管癌切除相比, 全胸腹腔镜手术避免了传统手术的大切口和辅助小切口, 保持了胸廓及腹腔结构的完整性, 肺功能损失较少, 降低术后肺部并发症[10-13]; 由于减少了术中出血、副损伤和术后疼痛, 有助于降低术后并发症, 患者恢复更快、住院时间明显缩短, 术后生活质量得到明显改善[14-17]. 其术后总生存期和无瘤生存期与开放手术相比没有显著性差异[18]. 另有研究[19,20]表明, 作为新辅助化疗和放疗的后续治疗方法, MIE依然是安全和有效的.

2 ERAS的概念及基本内容

ERAS这一理念在1997年由丹麦腹部外科医生Henrik Kehlet首先提出并实施, 通过改进一系列围手术期措施, 减轻机体生理病理反应, 结直肠手术后取得快速康复的效果, 当时称之为FTS[21,22]. 后曾有多个名称, 现普遍称为ERAS[23]. ERAS是近年外科学发展一个重要的里程碑, 其核心是采用一系列有循证医学证据的围手术期优化措施, 以减少手术患者生理心理的创伤应激, 达到快速康复的目的. ERAS将麻醉学、营养支持、疼痛管理、外科手术、心理学等方面的新技术、新理论整合应用于围术期, 加快术后康复, 最终改善患者生活质量; 已成为围手术期处理的关键, 在欧美等发达国家得到大力支持和推广.

ERAS的核心理念是减轻应激反应和加速患者康复. 手术是外科治疗疾病的重要手段, 随之也产生创伤应激. 应激反应可影响多系统多器官, 出现物质及能量代谢异常, 如以应激性高胰岛素血症为特征的胰岛素抵抗; 免疫功能降低; 血栓形成、抑制胃肠道功能、加重心血管和呼吸系统负担, 甚至诱发脏器功能不全等. 外科应激主要由下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的激活产生. HPA的激活反映为糖皮质激素的分泌增多, 对儿茶酚胺的定量分析可确定交感神经系统的兴奋程度[24].

以下围术期的诸多因素均可引起患者应激反应, 影响其快速康复: (1)术前: 基础疾病、焦虑、营养不良、机械性肠道准备、禁食禁水; (2)术中: 全身麻醉(长效阿片类麻醉剂的大量使用)、手术操作粗糙、低温、超量补液或输血; (3)术后: 疼痛、容量负荷过量、长期卧床、禁食禁水、导管(胃管、引流管、导尿管)长时间留置、低氧血症、恶心呕吐、肠麻痹、睡眠障碍、分解代谢、免疫抑制等[9,10].

ERAS理念就是通过采取针对上述因素有循证医学证据的一系列优化措施, 减少应激反应, 加速器官功能的恢复, 涉及心理学、麻醉、外科、营养及护理等多学科, 包括患者心理调整、麻醉管理、疼痛管理、营养管理、液体管理、微创手术和积极术后康复措施, 减少手术创伤带来的生理心理应激反应和重要器官的功能紊乱, 降低术后并发症发生率, 减少住院时间及费用, 达到加速康复目的[11,12,25]. ERAS目前在结直肠外科应用较为广泛, 在食管外科应用相对较少.

3 ERAS理念指导下的TLE围手术期管理

3.1 术前评估及宣教 术前评估患者手术风险及耐受性, 加强宣教有利于术后康复. 除介绍治疗过程和手术方案外, 还应进行ERAS计划的宣教, 使其有心理准备, 减少焦虑并积极配合, 患者的理解和配合是ERAS成功的重要因素[21,22].

3.2 术前呼吸道、消化道准备 术前加强肺功能锻炼, 进行有效咳嗽排痰、深呼吸等训练, 减少术后肺部感染等并发症的发生率. 除需结肠

相关报道
陈先凯等提出了食管外科“免管免禁”的理念和方法, 这一方法的提出是对ERAS理念应用于食管外科的一个有益尝试.

创新盘点

本文总结并提炼在ERAS理念下的食管外科应用要点, 并对多篇国内外研究进行评述, 使读者加深对ERAS及胸腹腔镜食管切除术两者的理解.

准备外, 无需严格服用强泄剂及灌肠, 不提倡常规肠道准备, 术前2-4 h口服碳水化合物可显著降低术后胰岛素抵抗的发生率, 使患者处于较为适宜的代谢状态[26].

3.3 术前麻醉用药 除特殊患者, 不推荐常规术前麻醉用药(镇静及抗胆碱药物). 对于紧张患者, 可考虑给予短效抗焦虑药物[27].

3.4 预防性抗生素使用 术前预防性使用抗生素对减少感染是有效的. 应在切开皮肤前半小时使用广谱抗生素预防感染, 若手术时间较长, 如超过3 h, 可以在术中重复使用一次[28].

3.5 优化麻醉方案 全身麻醉宜使用起效快、作用时间短的麻醉剂, 可使患者尽早复苏, 有利于早期下床活动; 全麻联合硬膜外麻醉可减少全麻药物的用量, 并可作为术后持续24-72 h镇痛, 能有效抑制术后应激反应、减少肠麻痹, 促进肠功能的恢复, 采用低潮气量通气可以减少肺部并发症[29], 因此优化的麻醉方案亦是ERAS的重要内容[14].

3.6 全胸腹腔镜手术 全胸腹腔镜手术在原发病灶根治、淋巴结清扫彻底性等方面与开放手术相当, 同时避免了传统开放手术的大切口和辅助小切口, 保持了胸腹腔结构的完整性, 显著减少手术创伤及应激, 有助于减少术后并发症, 患者恢复更快、住院时间明显缩短, 术后生活质量得到明显改善, 其术后总生存期和无瘤生存期与开放手术相比没有显著性差异[4-6]. 全腔镜微创食管癌根治术更符合ERAS的要求.

3.7 避免术中低温 手术室室温低温、术中使用低温液体冲洗术野均可引起机体应激反应并造成凝血机制、白细胞功能障碍. 因此术中使用保温毯等保温措施可减少神经内分泌代谢异常并抑制分解代谢, 并可减少术中出血、术后感染等并发症, 加速康复[15].

3.8 围手术期液体管理 全身麻醉肌松药的使用或硬膜外麻醉均可引起血管扩张, 导致血容量相对不足及低血压. 术中、术后大量输液可导致液体潴留、组织水肿及心肺过负荷, 术后组织潴留液体回流入体循环导致心肺功能不全[30]. 控制术中及术后液体、钠盐输入量有利于减少术后心肺功能不全、吻合口瘘等并发症, 加速胃肠功能恢复, 缩短住院时间.

3.9 术后疼痛管理 术后充分镇痛是ERAS的重要环节. 充分镇痛可减轻应激反应, 有利于患者早期下床活动及术后早期经口营养. ERAS术后镇痛包括术后肋间神经阻滞麻醉、选择性使用持续硬膜外镇痛及使用NSAIDS类镇痛药物, 尽量避免使用阿片类镇痛药物, 可明显减轻疼痛、减少恶心呕吐及肠麻痹等不良反应, 加速患者康复[14,31]. 而ERAS理念在围术期患者中的综合应用, 则可以减少术后患者镇痛药物的使用[32].

3.10 各种管道管理 导尿管、胃肠减压管、十二指肠营养管及胸腔引流管等管道均可引起疼痛, 如研究显示70%患者对胃肠减压管非常不适, 明显增加患者术后康复的心理障碍, 影响患者术后早期活动和进食. ERAS主张合理选择性使用各种管道, 应尽早拔出导尿管及胃肠减压管. 一般情况下, 术后24 h后不应继续留置导尿管. 一项Meta分析研究[33,34]表明胃肠减压并没有减少腹部手术的并发症, 应不用或尽早拔出胃肠减压管. 目前一般认为胸腔引流量<200 mL/d, 且不漏气是拔除胸腔引流管的指征. 但亦有研究显示, 胸腔引流量<450 mL/d拔除胸腔引流管也是安全的. 尽早拔除胸腔引流管可避免引流管留置引起的不适及相关并发症, 有利于患者早期活动及加速康复[18].

3.11 术后营养支持 Meta研究[35]表明, 胃肠手术后早期经口进食可以刺激胃肠道蠕动, 有利于胃肠道功能恢复、减少肠外营养时间、降低术后感染发生率及缩短住院时间, 在吻合口近端进食并不增加吻合口瘘的发生危险. 术后进食时间并不是影响术后并发症发生率的独立危险因素[36], 而延长术后进食时间则有增加肠梗阻和增加术后应激反应的可能[37], 术后早期恢复正常进食可以减少术后住院时间、感染的发生率以及胃肠道并发症[38]. ERAS鼓励早期进食, 患者术后4 h即鼓励进食清流质, 进食量根据胃肠耐受量逐渐增加.

与ERAS在结直肠外科相比, ERAS在食管癌外科应用较少. 最近的一项Meta研究[39]显示仅有的3个食管癌ERAS随机对照研究发现ERAS可促进患者恢复, 减少患者住院时间. Lee等[40]研究表明食管癌ERAS患者术后恢复快, 更节省医疗费用且其术后并发症率及死亡率与常规开放手术相当, 具有相当的经济学意义. Blom等[41]的研究表明, ERAS应用于食管外科手术是可行的, 且可以减少住院天数而不增加并发症发生率. 国内Jiang等[42]学者曾尝试食管癌术后第3天拔除胃肠减压管, 第4天拔除胸腔引流管,

第5天进食流质饮食, 患者顺利实施加速康复措施, 其中位住院天数为7 d. 国内孙海波等[43]学者提出“免管免禁”理念, 应用于食管癌ERAS, 微创食管癌术后不常规留置胃肠减压管, 患者术后第1天开始经口进食, 其研究结果发现上述措施安全可行, 可以促进胃肠功能恢复、缩短患者术后住院时间, 并不增加术后并发症发生率. 国内学者研究[44,45]表明应用ERAS模式可改善食管癌患者术后的近期生活质量, 促进术后早期免疫功能恢复及胃肠道功能恢复. 最新的系统评价及临床研究[46,47]表明, ERAS应用于食管癌手术患者是安全、可行的.

4 结论

TLE是加速康复食管外科中重要的环节, 微创手术促进患者术后的快速康复[48]; 而在ERAS理念指导下, 对患者术前、术中及术后进行精细化管理, 则进一步发挥了微创手术优势, 最终达到加速患者康复、提高患者生活质量及节约医疗资源的目的. 目前ERAS虽发展迅速, 但在食管癌外科应用尚不普及、成熟; 食管癌手术围术期风险高, 手术难度大、创伤大, 术后并发症多且严重, ERAS相关措施实施应循序渐进的原则, 较为激进的处理措施(如不留置胃肠减压管、术后第1天经口进食等)等应当结合患者实际情况谨慎选择使用, 应在保证医疗安全的前提, 加速患者康复. 此外有条件的单位应开展相关的基础研究, 以期获得更多理论支持. 随着ERAS理念及内涵的不断拓展, 更多相关临床研究的实施及对其认识的逐渐深入, ERAS理念指导下的TLE必将日益完善, 成为食管癌外科发展的方向, 使更多患者受益.

应用要点

本文总结并评述了ERAS理念指导下的胸腹腔镜联合食管切除术的概念、应用要点、效果. 尤其对围术期的管理总结了具体特点及方法.

5 参考文献

1 Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729-735 [PMID: 19646015 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05824.x]

2 姚晓军, 张洪伟, 郑兴龙, 胡洋. 全胸腹腔镜联合手术治疗食管癌的疗效分析. 中国胸心血管外科临床杂志 2013; 20: 686-690

3 张真铭, 王允. 微创手术治疗食管癌的现状. 中国胸心血管外科临床杂志 2014; 21: 264-269

4 Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts MA, Okrainec A, McLeod RS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2321-2329 [PMID: 19459015 DOI: 10.1007/s11605-009-0927-2]

5 Ypsilantis E, Praseedom RK. Current status of fast-track recovery pathways in pancreatic surgery. *JOP* 2009; 10: 646-650 [PMID: 19890186]

6 Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, Weigel TL, Raja S, Fernando HC, Keenan RJ, Nguyen NT. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 906-911; discussion 911-912 [PMID: 11016332]

7 Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, Christie NA, Weksler B, Landreneau RJ, Abbas G, Schuchert MJ, Nason KS. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 95-103 [PMID: 22668811 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182590603]

8 谭黎杰, 冯明祥, 沈亚星, 汪灏, 李京沛, 席勇, 王群. 颈部三角吻合术在微创食管切除术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 869-873

9 Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, Wright CD, Schipper PH. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1281-1289 [PMID: 26704412 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.095]

10 Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA, Muniappan A, Lanuti M, Donahue DM, Morse CR. Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1097-1103 [PMID: 26652140 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.062]

11 Levy RM, Pennathur A, Luketich JD. Randomized trial comparing minimally invasive esophagectomy and open esophagectomy: early perioperative outcomes appear improved with a minimally invasive approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 153-154 [PMID: 23200069 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2012.10.008]

12 Perry Y, Fernando HC. Three-field minimally invasive esophagectomy: current results and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: S63-S66 [PMID: 22743173 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.002]

13 Anderegg MC, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. Minimally invasive surgery for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 41-52 [PMID: 24485254 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.002]

14 Palazzo F, Rosato EL, Chaudhary A, Evans NR, Sendecki JA, Keith S, Chojnacki KA, Yeo CJ, Berger AC. Minimally invasive esophagectomy provides significant survival advantage compared with open or hybrid esophagectomy for patients with cancers of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 672-679 [PMID: 25667145 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.023]

15 Berger AC, Bloomenthal A, Weksler B, Evans N, Chojnacki KA, Yeo CJ, Rosato EL. Oncologic efficacy is not compromised, and may be improved with minimally invasive esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 560-566; discussion 566-568 [PMID: 21463789 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.042]

16 Xie MR, Liu CQ, Guo MF, Mei XY, Sun XH, Xu

同行评价

本文对TLE和加速康复食管外科进行综述, 整体结构和语言表述符合要求, 有一定的指导价值.

MQ. Short-term outcomes of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1721-1727 [PMID: 24657031 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.054]

17 Wang H, Shen Y, Feng M, Zhang Y, Jiang W, Xu S, Tan L, Wang Q. Outcomes, quality of life, and survival after esophagectomy for squamous cell carcinoma: A propensity score-matched comparison of operative approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1006-1014; discussion 1014-1015.e4 [PMID: 25752374 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.063]

18 Peyre CG, Peters JH. Minimally invasive surgery for esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 15-25, v [PMID: 23158082 DOI: 10.1016/j.soc.2012.08.010]

19 Spector R, Zheng Y, Yeap BY, Wee JO, Lebenthal A, Swanson SJ, Marchosky DE, Enzinger PC, Mamon HJ, Lerut A, Odze R, Srivastava A, Agoston AT, Tippayawang M, Bueno R. The 3-Hole Minimally Invasive Esophagectomy: A Safe Procedure Following Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 27: 205-215 [PMID: 26686448 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2015.06.003]

20 Spector R, Lebenthal A, Wee JO, Zheng Y, Enzinger P, Mamon H, Mentzer SJ, Marchosky DE, Jaklitsch MT, Bueno R. Minimally invasive esophagectomy is feasible in patients who underwent induction chemoradiation. *J Am Coll Surg* 2013; 217: S39-S40 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.078]

21 Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476 [PMID: 11222424 DOI: 10.1136/bmj.322.7284.473]

22 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]

23 Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 817-830 [PMID: 23079762 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.011]

24 Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 643-648 [PMID: 12409671 DOI: 10.1097/01.SLA.0000032942.79841.ED]

25 Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin* 2015; 33: 79-91 [PMID: 25701930 DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.006]

26 Moro ET. Prevention of pulmonary gastric contents aspiration. *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54: 261-275 [PMID: 19471734]

27 Foss NB, Kristensen MT, Kristensen BB, Jensen PS, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on rehabilitation and pain after hip fracture surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 1197-1204 [PMID: 15915033 DOI: 10.1097/00000542-200506000-00020]

28 Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215 [PMID: 8606715 DOI: 10.1056/NEJM199605093341901]

29 Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, Wang Q. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1267-1273; discussion 1273-1274 [PMID: 23993028 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.043]

30 Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 265-283 [PMID: 16850777 DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.007]

31 Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, Djaladat H. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol* 2015; 194: 1209-1213 [PMID: 26021824 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083]

32 Batdorf NJ, Lemaine V, Lovely JK, Ballman KV, Goede WJ, Martinez-Jorge J, Booth-Kowalczyk AL, Grubbs PL, Bungum LD, Saint-Cyr M. Enhanced recovery after surgery in microvascular breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015; 68: 395-402 [PMID: 25488326 DOI: 10.1016/j.bjps.2014.11.014]

33 Nguyen NT, Slone J, Wooldridge J, Smith BR, Reavis KM, Hoyt D. Minimally invasive esophagectomy without the use of postoperative nasogastric tube decompression. *Am Surg* 2009; 75: 929-931 [PMID: 19886137]

34 Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92: 673-680 [PMID: 15912492 DOI: 10.1002/bjs.5090]

35 Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-776 [PMID: 11588077 DOI: 10.1136/bmj.323.7316.773]

36 陈先凯, 李印, 刘先本, 孙海波, 张瑞祥, 王总飞. 加速康复外科在胸腹腔镜食管癌术中的临床应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 987-992

37 Chappell D, Jacob M. Influence of non-ventilatory options on postoperative outcome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 267-281 [PMID: 20608562 DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.004]

38 Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 569-575 [PMID: 18629592 DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x]

39 Gemmill EH, Humes DJ, Catton JA. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 173-179 [PMID: 26263799 DOI: 10.1308/003588414X14055925061630]

40 Lee L, Li C, Robert N, Latimer E, Carli F, Mulder DS, Fried GM, Ferri LE, Feldman LS. Economic impact of an enhanced recovery pathway for oesophagectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 1326-1334 [PMID: 23939844 DOI: 10.1002/bjs.9224]
41 Blom RL, van Heijl M, Bemelman WA, Hollmann MW, Klinkenbijl JH, Busch OR, van Berge Henegouwen MI. Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J Surg* 2013; 37: 2372-2378 [PMID: 23807122 DOI: 10.1007/s00268-013-2135-1]
42 Jiang K, Cheng L, Wang JJ, Li JS, Nie J. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 496-501 [PMID: 19152457 DOI: 10.3748/wjg.15.496]
43 孙海波, 李印, 刘先本, 王总飞, 张瑞祥, 秦建军, 魏秀峰, 冷长森, 朱军伟, 陈先凯, 吴钊, 于永魁, 李浩淼. 食管癌微创手术后不放胃管不禁食的可行性研究. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 898-901
44 李红晨, 李丽, 卢斌, 韩连奎. 加速康复外科理念在食管癌病人围手术期的应用. 肠外与肠内营养 2014; 21: 72-75
45 陈山, 谷电雷. 加速康复外科理念在食管癌患者围手术期的应用价值. 实用癌症杂志 2015; 30: 580-582
46 Li C, Ferri LE, Mulder DS, Ncuti A, Neville A, Lee L, Kaneva P, Watson D, Vassiliou M, Carli F, Feldman LS. An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. *Surgery* 2012; 152: 606-614; discussion 614-616 [PMID: 22943844 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.021]
47 Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest* 2004; 126: 1187-1194 [PMID: 15486381 DOI: 10.1378/chest.126.4.1187]
48 Jobe BA. Minimally invasive esophagectomy for benign disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 605-614 [PMID: 25965133 DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.012]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4430

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4430-4437
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战

王 阁, 毛必静

背景资料
本文将miRNAs参与肝癌形成、发展的分子信号通路, 同时在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的临床表达意义, 以及在HCC的诊断和治疗的价值方面进行了全面的整理和归纳, 意在更好的为miRNAs在HCC的靶向治疗方面提供新的依据和思路.

王阁, 毛必静, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝癌发生分子机制以及肿瘤放射治疗的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, 30901764; 重庆市自然科学基金重点资助项目, No. csct2013jjB10014.

作者贡献分布: 王阁负责文章整体设计与撰写; 毛必静负责资料的收集与整理.

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心. wangge70@hotmail.com
电话: 023-68757161

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-13
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application

Ge Wang, Bi-Jing Mao

Ge Wang, Bi-Jing Mao, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, and 30901764; Municipal Natural Science Foundation of Chongqing of China, No. csct2013jjB10014.

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong Distract, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2016-04-19
Revised: 2016-05-13
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most deadly tumors worldwide, and it seriously endangers the health of people in China. Hepatocarcinogenesis is an extremely complex process that involves many risk factors. MicroRNAs (miRNAs) are a group of small, short and non-coding RNAs, and approximately one-third of human genes are regulated by miRNAs, which play important roles in tumor cell proliferation, cell cycle and apoptosis as well as tumor invasion, metastasis, and angiogenesis. Numerous studies have shown that miRNAs have a close relationship with hepatocarcinogenesis. In addition, miRNAs play a significant role in the diagnosis and therapy of HCC. In this review, we discuss the recent advances in the understanding of signaling pathways that are related to miRNAs in hepatocarcinogenesis, and the challenges faced in the clinical application of miRNAs.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Development

Wang G, Mao BJ. Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4430-4437 URL: http://

同行评议者
崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4430.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4430

摘要

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球死亡率极高的恶性肿瘤, 严重危害着我国人民的健康. 肝癌的发生机制错综复杂、涉及诸多因素的参与. 微小RNAs(miRNAs)是一类非编码的微小RNA, 他调控人类近三分之一的基因, 在肿瘤的增殖、侵袭、转移、血管生成、细胞周期和凋亡方面发挥着重要的作用. 大量的研究发现miRNAs与HCC的发生发展密切相关, 在HCC的诊断、治疗中具有较大的临床价值, 为未来肝癌的治疗开启了新的篇章. 本文整理和归纳了目前miRNAs参与HCC发生、发展的相关信号转导通路及其临床应用价值和面临的挑战.

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

关键词: 肝细胞肝癌; 发病机制; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 微小RNAs(miRNAs)是调控人类近三分之一基因的非编码微小RNA, 参与肝癌形成的多种信号转导通路及重要靶分子的调节作用, 与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展密切相关. 本文重点论述了对miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

王阁, 毛必静. miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4430-4437
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4430.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4430

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第5位最常见的生存率极低、死亡率极高的恶性肿瘤, 我国是受肝癌威胁最大的国家之一, 约占全球肝癌死亡率的一半; 然而, 随着分子生物信息学技术的大力发展和广泛应用, HCC的发生分子机制得到进一步深入的研究. 众所周知, 人类近1/3的基因被miRNAs调控, 其中超过2500个人类miRNAs已经被证实在各种生理和病理发展过程中扮演非同寻常的角色; 尤其是在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成、细胞周期和凋亡方面起着举足轻重的作用[1,2]. 我们课题组长期致力于miRNAs在HCC发生发展中的机制研究和临床应用. 因此, 本文重点论述了对miRNAs参与HCC发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

1 miRNAs与HCC的相关性-如漆似胶

miRNAs在肿瘤中常常异常表达, 研究发现miRNAs在HCC中也不例外, 其中一部分异常高表达, 一部分异常低表达; 同时, miRNAs凭借作用于不同或相同的靶基因调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、细胞周期和凋亡等方面, 从而在HCC中扮演着癌基因或抑癌基因的角色. 我们课题组将miRNAs在HCC中的表达情况进行了总结归纳, 划分为低表达和高表达两类, 并对不同miRNAs在HCC中的功能特性做了详细描述(详如表1, 2)[3]. 如表1所示, miRNAs主要是通过对靶基因的调控行使着抑癌基因的功能, 并且大多数低表达的miRNAs在HCC中与肿瘤的进展和不良预后密切相关; 而异常高表达的miRNAs(表2)同样与肿瘤的转移和不良预后密切相关. miR-21是miRNAs在恶性肿瘤中研究最为广泛的miRNA, 在HCC中miR-21也不例外, 异常高表达, 通过研究我们发现miR-21与肝癌细胞的增殖、侵袭、细胞周期和凋亡方面密切相关, 且已证实miR-21对B细胞易位基因2(B-cell translocation gene 2, BTG2)存在靶向调控机制, 因而针对miR-21参与肝癌细胞发生发展的作用机制极有可能是通过其调控BTG2来完成的[4]. 总之, 大量研究已证实miRNAs的确参与了HCC发生发展的某些环节, 这一发现预示着miRNAs对于HCC患者的诊断、治疗具有巨大潜在的临床意义; 然而, 如前所述, 异常低表达或高表达的miRNAs均与HCC的转移和预后密切相关, 因此, 进一步深入探索miRNAs参与HCC发生发展的机制显得尤为重要.

2 miRNAs参与HCC发生发展的分子信号转导通路-错综复杂

肿瘤信号通路的研究不仅是肿瘤基础研究领域的核心, 同时也是临床药物治疗肿瘤的基石. 肿瘤信号转导通路类似复杂的网络系统, 时而有条不紊、循规蹈矩; 时而变幻莫测、波谲云

研发前沿

miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 尤其是在HCC分子信号通路方面, 但很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展.

相关报道
HCC的发生发展与其分子信号通路密切相关, miRNAs参与调控人类近1/3的基因, 在HCC形成的分子机制中具有重要临床意义.

表 1 miRNAs在HCC中表达下调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	相关特性
Let-7g	下调	*K-Ras/HMGA/Snal*	增殖和侵袭
miR-1	下调	*ET1*	增殖
miR-7	下调	*CUL5, CCNE1*	肿瘤抑制基因
miR-20a	下调	*Mcl-1*	增殖、凋亡
miR-22	下调	*NP*	分化、转移和预后
miR-23a	下调	*TOP1*	调解化疗敏感性
miR-26a	下调	*PIK3C2α*	HCC靶向治疗
miR-26b	下调	*USP9X, TAK1 and TAB3*	上皮间质转化、化疗敏感性
miR-27a	下调	*FZD7*	化疗敏感性
miR-29c	下调	*SIRT1*	肿瘤抑制基因
miR-30a-3p	下调	*NP*	增殖、侵袭和转移
miR-34a	下调	*Bcl-2, c-MET*	增敏索拉菲尼在HCC中的疗效
miR-34b	下调	*NP*	肿瘤抑制基因
miR-99	下调	*Ago2*	潜在靶点
miR-100	下调	*plk 1*	潜在治疗靶点
miR-101	下调	*NLK*	肿瘤抑制基因
miR-122	下调	*cyclin G1, Bcl-w, AKT3 and metalloproteinase 17*	增殖、凋亡、肿瘤抑制基因
miR-124	下调	*STAT3*	肿瘤抑制基因
miR-125b	下调	*eIF5A2*	预后
miR-127	下调	*7-Sep*	肿瘤抑制基因及靶点
miR-134	下调	*ITGB 1*	潜在治疗靶点
miR-137	下调	*AKT2*	有效靶点
miR-138	下调	*CCND3*	细胞周期
miR-139	下调	*TCF-4*	治疗靶点
miR-141	下调	*E2F3, ZEB2*	潜在治疗靶点
miR-144	下调	*E2F3*	增殖、转移
miR-145	下调	*ADAM17, IRS1*	潜在治疗靶点
miR-148a	下调	*DNMT1*	肿瘤抑制基因
miR-148b	下调	*NP*	独立预后因子
miR-185	下调	*DNMT1*	预后因素
miR-181a-5p	下调	*c-Met*	侵袭
miR-195	下调	*PCMT1, Wnt3a*	潜在治疗靶点
miR-199	下调	*MMP9*	黏附
miR-200a	下调	*CDK6*	肿瘤抑制基因
miR-202	下调	*LRP6*	肿瘤抑制基因
miR-203	下调	*survivin*	增殖
miR-212	下调	*RBP2*	发生机制相关
miR-214	下调	*FGFR-1*	治疗靶点
miR-218	下调	*Bmi-1, CDK6*	增殖和凋亡
miR-219-5p	下调	*GPC3*	增殖
miR-223	下调	*ABCB1*	治疗靶点
miR-302b	下调	*EGFR, AKT2*	有效治疗靶点
miR-320	–	*GNAI 1*	转移
miR-363	下调	*S1PR1*	治疗靶点
miR-376a	下调	*PIK3R1*	凋亡、增殖
miR-424	下调	*c-Myb*	肿瘤抑制基因
miR-425-3p	–	*NP*	其升高预示索拉菲尼治疗HCC有效
miR-433	下调	*CREB1*	侵袭
miR-449	下调	*SIRT1*	靶点
miR-450a	下调	*DNMT3a*	增殖

miR-451	下调	*ATF2, IKK-β*	侵袭、增殖
miR-491	下调	*MMP2/9, EMT*	抑制肿瘤转移
miR-503	下调	*cyclinD3, E2F3, ARHGEF19*	细胞周期
miR-520c-3p	下调	*GPC3*	预后
miR-612	下调	*AKT2*	治疗靶标
miR-744	下调	*c-Myc*	潜在治疗靶点

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

表 2　miRNAs在HCC中表达上调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	特性
miR-9	上调	*KLF17*	HCC高转移性的指标
miR-10a	上调	*EphA4, CADM1*	转移
miR-17-5p	上调	*p38 pathway*	血管侵袭、短生存期
miR-18	上调	*TNRC68*	增殖、黏附
miR-21	上调	*PTEN, RECK and PDCD4*	侵袭、黏附
miR-24	上调	*SOX7*	增殖、侵袭
miR-25	上调	*NP*	预后
miR-135a	上调	*FOXM1, MTSS1*	转移
miR-143	上调	*FNDC3B*	转移
miR-146a	上调	*NP*	抗血管治疗靶标
miR-182	上调	*TP53INP1*	化疗靶标
miR-184	上调	*INPPL1, SOX7*	癌基因
miR-190b	上调	*IGF-1*	治疗靶点
miR-197	上调	*CD82*	侵袭和黏附
miR-210	上调	*VMP1, AIFM3*	转移、凋亡和增殖
miR-216a	上调	*TSLC1*	肿瘤形成
miR-221	上调	*BMF, BBC3 and ANGPTL2*	增殖、侵袭、凋亡
miR-222	上调	*p27*	增殖
miR-224	上调	*PPP2R1B, NF-κB pathways, Homeobox D 10*	原癌基因
miR-301a	上调	*Gax*	转移
miR-373	上调	*PPP6C*	细胞周期
miR-490-3p	上调	*ERCIC3*	上皮间质转化
miR-519d	上调	*CDKN1A/p21, PTEN, AKT3, TIMP2*	增殖、侵袭和凋亡
miR-525-3p	上调	*ZNF395*	侵袭和黏附
miR-550a	上调	*CPEB4*	转移
miR-590-5p/3p	上调	*PDCD4, PTEN*	原癌基因
miR-615-5p	上调	*IGF-II*	增殖、侵袭
miR-657	上调	*TLE1, NF-jB*	增殖
miR-1246	上调	*CADM1*	侵袭、黏附

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

创新盘点

本文不仅全面的整理和归纳了参与HCC发生、发展相关的miRNAs的临床表达及意义, 同时进一步深入的、全面的总结了miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路, 为HCC未来的靶向治疗提供一定理论基础.

诡. 我们大致将miRNAs参与HCC发生发展的机制简单分为经典型和非经典型信号转导通路.

2.1 经典型信号通路

2.1.1 Wnt信号通路: Wnt信号通路是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路, 他在生长、发育、代谢和干细胞维持等多种生物学过程中发挥重要作用; Wnt通路的失控与肿瘤的发生密切相关, 因而自然成为研究领域的焦点, 故Wnt/β-catenin信号通路是目前研究较广泛且透彻的一条信号通路, 称之为Wnt经典信号通路. 研究[5]发现, 在肝癌形成过程中, Wnt/β-catenin信号通路异常活化是其重要的分子事件, 约90%的肝癌中可以检测出β-catenin的异常. Zeng等[6]研究表明miR-610在人类HCC

应用要点
本文作为述评文章, 以较新颖的视角总结、归纳了miRNAs参与HCC形成的重要信号分子通路, 为未来临床HCC的靶向治疗提供了可能的方向.

细胞和组织中异常低表达, 与肿瘤增殖、形成以及患者预后密切相关; 进一步研究发现其参与机制为低表达的miR-610直接抑制脂蛋白受体相关蛋白6和转导β-样蛋白1从而导致Wnt/β-catenin信号通路的激活. 另一研究[7]表明, miR-122在HCC中异常低表达, 当过表达miR-122后能通过调节Wnt/β-catenin-TCF信号通路抑制肝癌细胞的生长, 同时促进肿瘤细胞的凋亡. 众所周知, 肿瘤的转移与上皮间质转化(epithelial tomesenchymal transition, EMT)密切相关; 然而, 在最新的一项研究[8]中发现, HCC的转移与EMT无关, 却与经典Wnt信号通路的调节密切相关, 而最终的始作俑者竟是miR-429; 同样另一研究[9]也证实了Wnt/β-catenin信号通路参与调节EMT相关干细胞转移过程. 总之, Wnt/β-catenin 信号通路在miRNAs参与HCC形成和发展机制中占有重要地位.

2.1.2 核因子-κB信号通路: 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)是一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: Rel(cRel)、p65(RelA, NF-κB3)、p52(NF-κB2)、RelB和p50(NF-κB1), 他参与多种生理及病理过程, 其中包括免疫、炎症、肿瘤和化疗抵抗. 研究[10,11]表明大多数的抗凋亡基因均可被NF-κB激活, 导致细胞具有抗凋亡特性从而促进肿瘤的形成, NF-κB的异常激活常见于肿瘤细胞中. 研究[12]显示, 在HCC细胞中miR-26b能够抑制NF-κB信号通路, 从而提高HCC细胞的对多柔比星诱导凋亡的敏感性, 预示miR-26b可以作为NF-κB信号通路中有效的抑制剂, 成为HCC治疗的有效靶标. 另一研究[13]也进一步证实NF-κB信号通路的激活在miRNAs参与肝细胞性肝癌形成过程中发挥重要作用, miR-657在HCC中表达异常; 同时miR-657与HCC的增殖和进展密切相关, 深入探索其机制为miR-657通过调控NF-κB信号通路从而靶向调节转录类似增强蛋白诱发肝癌的形成和发展. miR-342是众多miRNAs中的重要一员, 在乳腺癌的研究[14]中发现miR-342能调节参与他莫昔芬调控肿瘤细胞凋亡的基因, 证实在乳腺癌细胞和乳腺癌患者中, miR-342能够作为他莫昔芬治疗反应的重要调控剂, 但并未进一步阐述其机制; 在HCC中, miR-342同样扮演着非常重要的角色, miR-342能调节HCC细胞的增殖, 其机制是miR-342通过调控NF-κB信号通路实现的[15]. 综上所述, 在miRNAs参与HCC发生发展机制中, NF-κB信号通路同样发挥着重要的作用, 在HCC形成和发展中占有一席之地, 不容忽视.

2.1.3 PTEN-PI3K/AKT信号通路: *PTEN*是自*p53*后时代最重要的抑癌基因. PTEN最重要的底物为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3], PIP3是磷酯酰肌醇-3激酶(phospatidylinositol-3'kinase, PI3K)的产物并能介导蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)的活化, PTEN使PIP3脱磷酸, 从而维持PIP3的低水平, 下调PI3K/AKT通路. 研究[16]证实人类多种恶性肿瘤中存在PTEN表达和功能的异常, 其中包括肝癌. PTEN的失活必然会导致PI3K/AKT通路的激活, 而激活的AKT具有促进肿瘤生长、增殖、抑制凋亡和促进侵袭和转移的功能, 可见PTEN-PI3K/AKT信号转导通路在HCC的形成和发展过程中不可小觑. Yan等[17]研究发现miR-32在HCC细胞和组织中异常高表达, 当抑制miR-32的表达后能通过调节PTEN信号通路从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭. Xiao等[18]同样证实了在HCC中, miR-218是通过调节PTEN-PI3K/AKT信号通路来调控HCC细胞的增殖. 在其他的研究[19]中也有相似报道.

2.2 非经典型信号通路 涉及miRNAs参与HCC发生发展机制的细胞信号通路还有很多, 包括: AKT-mTOR信号通路[20]、AKT/ERK信号通路[21,22]、c-MET信号通路[23]等, 这些通路同样也是肝癌发生、发展过程中的重要调控通路. 而通路中参与的miRNAs有望成为肿瘤诊断、治疗的生物靶点应用于临床, 成为肝癌早诊断、早治疗的新方向.

3 miRNAs在HCC中的临床应用–机遇与挑战并存

3.1 miRNAs在HCC的诊断和预后 临床中大多数的肝癌患者诊断时已为晚期, 这大大地增加了肝癌患者的死亡率; 因此, 如何提高肝癌患者的早期诊断率已成为研究者关注的焦点. 众所周知, 甲胎蛋白是临床中常用的肝癌诊断指标, 但是其可信度及准确度仅为中度, 并不令人十分满意; 而miRNAs能够抵抗RNA酶的活性以及PH和温度, 即在肿瘤组织或血浆/血清中非常稳定; 同时, 方便取材、易于检测, 基

表 3 HCC的循环miRNAs

miRNAs	样品	临床指标	相关特性
miR-1	血清	低表达	HCC独立生存期预后指标
miR-16, let-7f, miR-21	血清	低表达	预测HCC肿瘤大小和复发指标
miR-24-3p	血清	高表达	与HCC不良预后相关的独立指标
miR-122a	血清	低表达	HCC诊断的靶标
miR-139	血浆	低表达	诊断HCC的生物靶标
miR-143	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-215	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-221	血清	高表达(未见统计学意义)	诊断HCC的生物靶标
miR-222	血清	高表达	有效预后指标

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

同行评价

本文较好地整理和归纳了参与HCC发生、发展的相关miRNAs, 以及miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路, 具有一定的创新性和可读性; 同时, 指出了miRNAs潜在临床应用价值及局限, 具有一定的参考价值和指导意义.

于大量的基础及临床研究[3]发现异常表达的miRNAs与HCC的发生、发展及预后密切相关(表3), 因此, miRNAs对于HCC的早期诊断具有非常重要的价值.

3.2 miRNAs在HCC的治疗 大量的肿瘤基础及临床研究[24-50]发现miRNAs在HCC治疗方面具有较大的应用价值, 通过miRNAs对肿瘤细胞的增殖、细胞周期、侵袭、迁移、凋亡等方面的调控, 使其在HCC中扮演着抑癌基因或癌基因的角色; 因此, miRNAs作为HCC治疗的新靶点具有重要的临床意义和价值.

3.3 miRNAs-机遇与挑战 目前, miRNAs在肿瘤中的应用范围很广, 包括肝癌的诊断、预后监测、随访和治疗等方面. 鉴于miRNAs为基础的治疗也给HCC的治疗带来了新的希望, 毫无疑问, miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 然而, 很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, 如前所述, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展. 其次, 对于检测miRNAs的技术手段和方法仍然需要进一步精确化和标准化, 避免由于技术方面的原因带来不必要的误差. 最后, 随着分子生物信息学的发展和肝癌发生发展机制的进一步阐明, miRNAs在HCC中的临床应用会最终获得新的成功.

4 结论

HCC的发生、发展机制是极其复杂的生物学过程, 涉及了诸多因素的参与调控, miRNAs只是众多因素中的一员, 但由于人类近1/3的基因被miRNAs调控, 故miRNAs在HCC发生、发展过程中具有重要的临床价值和意义. 目前, 由于很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展; 并且, 随着分子生物信息学的发展, miRNAs在HCC中的临床应用终将取得新的发展.

5 参考文献

1 D'Anzeo M, Faloppi L, Scartozzi M, Giampieri R, Bianconi M, Del Prete M, Silvestris N, Cascinu S. The role of micro-RNAs in hepatocellular carcinoma: from molecular biology to treatment. *Molecules* 2014; 19: 6393-6406 [PMID: 24853455 DOI: 10.3390/molecules19056393]

2 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]

3 Mao B, Wang G. MicroRNAs involved with hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Rep* 2015; 34: 2811-2820 [PMID: 26398882 DOI: 10.3892/or.2015.4275]

4 Mao B, Xiao H, Zhang Z, Wang D, Wang G. MicroRNA-21 regulates the expression of BTG2 in HepG2 liver cancer cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 4917-4924 [PMID: 26151427 DOI: 10.3892/mmr.2015.4051]

5 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

6 Zeng XC, Liu FQ, Yan R, Yi HM, Zhang T, Wang GY, Li Y, Jiang N. Downregulation of miR-610 promotes proliferation and tumorigenicity and activates Wnt/β-catenin signaling in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2014; 13: 261 [PMID: 25491321 DOI: 10.1186/1476-4598-13-261]

7 Xu J, Zhu X, Wu L, Yang R, Yang Z, Wang Q, Wu F. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma

by directly targeting Wnt/β-catenin pathway. *Liver Int* 2012; 32: 752-760 [PMID: 22276989 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x]
8 Tang J, Li L, Huang W, Sui C, Yang Y, Lin X, Hou G, Chen X, Fu J, Yuan S, Li S, Wen W, Tang S, Cao D, Wu M, Chen L, Wang H. MiR-429 increases the metastatic capability of HCC via regulating classic Wnt pathway rather than epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2015; 364: 33-43 [PMID: 25931210 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.023]
9 Tang J, Tao ZH, Wen D, Wan JL, Liu DL, Zhang S, Cui JF, Sun HC, Wang L, Zhou J, Fan J, Wu WZ. MiR-612 suppresses the stemness of liver cancer via Wnt/β-catenin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447: 210-215 [PMID: 24704424 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.135]
10 Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-κB subunits in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 121-132 [PMID: 22257950 DOI: 10.1038/nrc3204]
11 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
12 Zhao N, Wang R, Zhou L, Zhu Y, Gong J, Zhuang SM. MicroRNA-26b suppresses the NF-κB signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3. *Mol Cancer* 2014; 13: 35 [PMID: 24565101 DOI: 10.1186/1476-4598-13-35]
13 Zhang L, Yang L, Liu X, Chen W, Chang L, Chen L, Loera S, Chu P, Huang WC, Liu YR, Yen Y. MicroRNA-657 promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting transducin-like enhancer protein 1 through nuclear factor kappa B pathways. *Hepatology* 2013; 57: 1919-1930 [PMID: 23175432 DOI: 10.1002/hep.26162]
14 Cittelly DM, Das PM, Spoelstra NS, Edgerton SM, Richer JK, Thor AD, Jones FE. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors. *Mol Cancer* 2010; 9: 317 [PMID: 21172025 DOI: 10.1186/1476-4598-9-317]
15 Zhao L, Zhang Y. miR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating NF-κB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 370-377 [PMID: 25580008 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.119]
16 Shearn CT, Petersen DR. Understanding the tumor suppressor PTEN in chronic alcoholism and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 173-184 [PMID: 25427907 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_10]
17 Yan SY, Chen MM, Li GM, Wang YQ, Fan JG. MiR-32 induces cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting PTEN. *Tumour Biol* 2015; 36: 4747-4755 [PMID: 25647261 DOI: 10.1007/s13277-015-3124-9]
18 Xiao ZD, Jiao CY, Huang HT, He LJ, Zhao JJ, Lu ZY, Liu LX. miR-218 modulate hepatocellular carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT/PI3K pathway and HoxA10. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4039-4044 [PMID: 25120782]
19 Shan SW, Fang L, Shatseva T, Rutnam ZJ, Yang X, Du W, Lu WY, Xuan JW, Deng Z, Yang BB. Mature miR-17-5p and passenger miR-17-3p induce hepatocellular carcinoma by targeting PTEN, GalNT7 and vimentin in different signal pathways. *J Cell Sci* 2013; 126: 1517-1530 [PMID: 23418359 DOI: 10.1242/jcs.122895]
20 Zhang Y, Guo X, Xiong L, Yu L, Li Z, Guo Q, Li Z, Li B, Lin N. Comprehensive analysis of microRNA-regulated protein interaction network reveals the tumor suppressive role of microRNA-149 in human hepatocellular carcinoma via targeting AKT-mTOR pathway. *Mol Cancer* 2014; 13: 253 [PMID: 25424347 DOI: 10.1186/1476-4598-13-253]
21 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]
22 Bao L, Yan Y, Xu C, Ji W, Shen S, Xu G, Zeng Y, Sun B, Qian H, Chen L, Wu M, Su C, Chen J. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways. *Cancer Lett* 2013; 337: 226-236 [PMID: 23684551 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.007]
23 Korhan P, Erdal E, Atabey N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1304-1312 [PMID: 25058462 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.142]
24 Xing TJ, Xu HT, Yu WQ, Jiang DF. Methylation regulation of liver-specific microRNA-122 expression and its effects on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Genet Mol Res* 2013; 12: 3588-3597 [PMID: 24085423 DOI: 10.4238/2013.September.13.3]
25 Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects. *J Gastroenterol* 2014; 49: 173-184 [PMID: 24258409 DOI: 10.1007/s00535-013-0909-8]
26 Zhi Q, Zhu J, Guo X, He S, Xue X, Zhou J, Hu B, Li H, Chen S, Zhao H, Kuang Y. Metastasis-related miR-185 is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma in early stage. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 393-398 [PMID: 23648054 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.022]
27 Qadir XV, Han C, Lu D, Zhang J, Wu T. miR-185 inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the DNMT1/PTEN/Akt pathway. *Am J Pathol* 2014; 184: 2355-2364 [PMID: 24911372 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.004]
28 Wang J, Li J, Wang X, Zheng C, Ma W. Downregulation of microRNA-214 and overexpression of FGFR-1 contribute to hepatocellular carcinoma metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 47-53 [PMID: 23962428 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.032]
29 Wen Y, Han J, Chen J, Dong J, Xia Y, Liu J, Jiang Y, Dai J, Lu J, Jin G, Han J, Wei Q, Shen H, Sun B, Hu Z. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 137: 1679-1690 [PMID: 25845839 DOI: 10.1002/ijc,29544]
30 Zhang X, Hu S, Zhang X, Wang L, Zhang X, Yan B, Zhao J, Yang A, Zhang R. MicroRNA-7 arrests cell cycle in G1 phase by directly targeting CCNE1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem*

Biophys Res Commun 2014; 443: 1078-1084 [PMID: 24370822 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.095]
31 Wang N, Zhu M, Tsao SW, Man K, Zhang Z, Feng Y. MiR-23a-mediated inhibition of topoisomerase 1 expression potentiates cell response to etoposide in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 119 [PMID: 24103454 DOI: 10.1186/1476-4598-12-119]
32 Chai ZT, Kong J, Zhu XD, Zhang YY, Lu L, Zhou JM, Wang LR, Zhang KZ, Zhang QB, Ao JY, Wang M, Wu WZ, Wang L, Tang ZY, Sun HC. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2α/Akt/HIF-1α pathway in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e77957 [PMID: 24194905 DOI: 10.1371/journal.pone.0077957]
33 Shen G, Lin Y, Yang X, Zhang J, Xu Z, Jia H. MicroRNA-26b inhibits epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting USP9X. *BMC Cancer* 2014; 14: 393 [PMID: 24890815 DOI: 10.1186/1471-2407-14-393]
34 Chen Z, Ma T, Huang C, Zhang L, Lv X, Xu T, Hu T, Li J. MiR-27a modulates the MDR1/P-glycoprotein expression by inhibiting FZD7/β-catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal* 2013; 25: 2693-2701 [PMID: 24018051 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.032]
35 Yang F, Li QJ, Gong ZB, Zhou L, You N, Wang S, Li XL, Li JJ, An JZ, Wang DS, He Y, Dou KF. MicroRNA-34a targets Bcl-2 and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 77-86 [PMID: 23862748 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500364]
36 Dang Y, Luo D, Rong M, Chen G. Underexpression of miR-34a in hepatocellular carcinoma and its contribution towards enhancement of proliferating inhibitory effects of agents targeting c-MET. *PLoS One* 2013; 8: e61054 [PMID: 23593387 DOI: 10.1371/journal.pone.0061053]
37 Zhang J, Jin H, Liu H, Lv S, Wang B, Wang R, Liu H, Ding M, Yang Y, Li L, Zhang J, Fu S, Xie D, Wu M, Zhou W, Qian Q. MiRNA-99a directly regulates AGO2 through translational repression in hepatocellular carcinoma. *Oncogenesis* 2014; 3: e97 [PMID: 24732044 DOI: 10.1038/oncsis.2014.11]
38 Duan X, Hu J, Wang Y, Gao J, Peng D, Xia L. MicroRNA-145: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma (HCC). *Gene* 2014; 541: 67-68 [PMID: 24630966 DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.018]
39 Qin J, Luo M, Qian H, Chen W. Upregulated miR-182 increases drug resistance in cisplatin-treated HCC cell by regulating TP53INP1. *Gene* 2014; 538: 342-347 [PMID: 24447717 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.043]
40 Gao B, Gao K, Li L, Huang Z, Lin L. miR-184 functions as an oncogenic regulator in hepatocellular carcinoma (HCC). *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 143-148 [PMID: 24183204 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.09.005]
41 Li Y, Di C, Li W, Cai W, Tan X, Xu L, Yang L, Lou G, Yan Y. Oncomirs miRNA-221/222 and Tumor Suppressors miRNA-199a/195 Are Crucial miRNAs in Liver Cancer: A Systematic Analysis. *Dig Dis Sci* 2016 May 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27156077]
42 Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Di Tommaso L, Bondi A, Sabbatani S, Domanico A, Fabbri C, Leandri P, Pession A, Jovine E, de Biase D. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3907-3936 [PMID: 27099435 DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3907]
43 Tian Z, Jiang H, Liu Y, Huang Y, Xiong X, Wu H, Dai X. MicroRNA-133b inhibits hepatocellular carcinoma cell progression by targeting Sirt1. *Exp Cell Res* 2016; 343: 135-147 [PMID: 27090017 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.027]
44 Xie BH, He X, Hua RX, Zhang B, Tan GS, Xiong SQ, Liu LS, Chen W, Yang JY, Wang XN, Li HP. Mir-765 promotes cell proliferation by downregulating INPP4B expression in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 405-413 [PMID: 27062697 DOI: 10.3233/CBM-160579]
45 Zheng Z, Liu J, Yang Z, Wu L, Xie H, Jiang C, Lin B, Chen T, Xing C, Liu Z, Song P, Yin S, Zheng S, Zhou L. MicroRNA-452 promotes stem-like cells of hepatocellular carcinoma by inhibiting sox7 involving wnt/β-catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2016 Apr 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27058905 DOI: 10.18632/oncotarget.8584]
46 Wang W, Zhang H, Wang L, Zhang S, Tang M. miR-613 inhibits the growth and invasiveness of human hepatocellular carcinoma via targeting DCLK1. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 987-992 [PMID: 27049311 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.003]
47 Zhou X, Zhu HQ, Ma CQ, Li HG, Liu FF, Chang H, Lu J. MiR-1180 promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by repressing TNIP2 expression. *Biomed Pharmacother* 2016; 79: 315-320 [PMID: 27044843 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.025]
48 He S, Hu XW, Wang D, Han LF, Zhang DC, Wei C. Accuracy of microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 Mar 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27016891 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.001]
49 Zhou L, Qu YM, Zhao XM, Yue ZD. Involvement of miR-454 overexpression in the poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 825-829 [PMID: 27010136]
50 Li Y, Wang X, He B, Cai H, Gao Y. Downregulation and tumor-suppressive role of XPO5 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2016; 415: 197-205 [PMID: 27000860 DOI: 10.1007/s1100-016-2692-3]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4438

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4438-4449
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

乙型肝炎的“治愈”之路

孟忠吉, 杨益大

背景资料
人类与乙型肝炎的斗争已经历40余年, 疫苗的广泛使用使乙型肝炎的流行得到很好的控制, 治疗上虽然取得了长足进展, 但是现有的治疗大多只能抑制病毒复制, 不能清除乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA). 近年来, 随着对HBV致病机制的深入研究和基因编辑技术的发展, 越来越多的乙型肝炎得到“治愈”. 基因编辑技术和抗病毒/免疫调节联合治疗可能在HBV的治愈治疗中发挥重要作用.

同行评议者
刘妍, 副研究员, 解放军302医院临床研究管理中心, 全军传染病研究所/全军艾滋病和病毒性肝炎防治重点实验室

孟忠吉, 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)感染科 湖北省十堰市 442000

杨益大, 浙江大学医学院附属第一医院感染性疾病协同创新中心 传染病诊治国家重点实验室 浙江省杭州市 310003

孟忠吉, 教授, 主要从事慢性肝病的基因治疗与免疫调节治疗方面的研究.

基金项目: 国家传染病防治重大专项基金资助项目, No. 2013ZX10002-001.

作者贡献分布: 本文由孟忠吉完成; 杨益大审校.

通讯作者: 孟忠吉, 教授, 442000, 湖北省十堰市人民南路32号, 湖北医药学院附属太和医院感染科.
zhongji.meng@163.com
电话: 0719-8801821

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Potential strategies for “cure” of hepatitis B

Zhong-Ji Meng, Yi-Da Yang

Zhong-Ji Meng, Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Yi-Da Yang, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases; State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: National Key Program for Infectious Diseases of China, No. 2013ZX10002-001.

Correspondence to: Zhong-Ji Meng, Professor, Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, 32 Renmin South Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhongji.meng@163.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Hepatitis B is a worldwide health problem and the main cause of liver cirrhosis, liver failure, and liver cancer. The steady state of hepatitis B virus (HBV) covalently closed circular DNA (cccDNA) in HBV infected hepatocytes and virus specific immune tolerance contribute to the chronic persistent infection and hard-to-cure of hepatitis B. The presently available therapeutics for hepatitis B can control viral replication, but rarely eliminate HBV surface antigen (HBsAg) or HBV cccDNA. The “cure” of hepatitis B, which is characterized by the HBsAg loss or HBsAg seroconversion, and cccDNA clearance, has been the goal of researchers for years. In recent years, with the robust progress in understanding the HBV pathogenesis and the rapid development of gene editing technology, the “cure” of hepatitis B becomes prospective. This paper aims to summarize the potential strategies for the “cure” of hepatitis B.

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

Key Words: Hepatitis B; Hepatitis B virus; Covalently closed circular DNA; HBV surface antigen; Immune tolerance; Cure

Meng ZJ, Yang YD. Potential strategies for “cure” of hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4438-4449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/

full/v24/i33/4438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4438

摘要

乙型肝炎流行范围广, 是肝硬化、肝衰竭和肝癌的重要病因, 严重威胁人类健康. 因乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)特殊的复制过程中共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)的稳态调节和病毒特异性的免疫耐受, 造成HBV慢性持续性感染, 难以清除. 现有的治疗大多只能抑制病毒复制, 不能清除乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBV cccDNA. 乙型肝炎的“治愈”治疗是科学家一直努力的方向, 其标志是HBsAg的消失和肝细胞内HBV cccDNA的清除. 近年来, 随着对HBV致病机制的深入研究和基因编辑技术的发展, 乙型肝炎的“治愈”治疗已曙光初现. 本文就乙型肝炎的“治愈”研究方面的进展进行简要综述.

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

关键词: 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 共价闭合环状DNA; 乙型肝炎病毒表面抗原; 免疫耐受; 治愈

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)和病毒特异性的免疫耐受, 造成HBV慢性持续性感染. 清除血清中的HBV表面抗原和肝细胞核内的cccDNA, 才能“治愈”乙型肝炎. 基因编辑技术和抗病毒/免疫调节联合治疗有可能达到“治愈”目标.

孟忠吉, 杨益大. 乙型肝炎的“治愈”之路. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4438-4449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4438

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致急慢性肝脏损伤, 是肝硬化和肝细胞肝癌最重要的病因, 全球60亿人口中, 约1/2的人生活在HBV高流行区, 约20亿人被证明有HBV感染, 根据世界卫生组织估计, 全球约有2.4亿人慢性感染HBV(http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/), 其中25%-40%最终将死于肝硬化和肝癌. 每年大约有100万人死于慢性乙型肝炎相关疾病[1,2]. 2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明, 我国1-59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%, 据此推算, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2000万例[3].

慢性乙型肝炎“治愈”能在不同水平定义, 最理想的终点是病毒血症(HBV DNA)和表面抗原的清除, 随之出现乙型肝炎表面抗体血清学转变[4,5]. 这一状态在很大程度上令人满意, 是因为他会显著改善CHB(至少对于非肝硬化患者)的结局, 降低发生并发症的风险[5]. 然而, 完全治愈应该仅能通过清除感染的肝细胞中的共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)来完成, 这标志病毒的彻底根除, 不会有再活化的风险[6]. 然而, 这些终点仍是一个挑战, 因为目前的治疗无法充分实现这些目标. 因此, 临床医生必须依赖一个替代的但更实际的终点, 那就是持续的病毒学缓解现象[1,7].

目前用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物主要有干扰素(interferon, IFN)或聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)及核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs)两类. 使用PEG-IFN-α能通过抑制病毒和增强宿主免疫应答达到“治愈”效果, 但不幸的是, PEG-IFN-α的有效治愈率不足10%[7,8]. 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平、病毒基因型、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者的HBeAg水平等可作为IFN的疗效预测因素, 通过这些指标优选患者和优化IFN治疗方案可以提高IFN的治疗应答率[9]. 然而, 这些优化方案可能会排除更多不适宜IFN治疗的患者, 结果, 这一策略并没有影响慢性乙型肝炎的总体治愈率, 而且不良反应较多[10].

NAs可有效抑制HBV的复制, 而且具有高效、低毒、使用方便等优点, 广泛应用于临床. 使用NAs的无限期治疗, 能成功实现非根治性的抑制病毒复制[1]. NAs治疗期间HBsAg血清学清除非常罕见, 在所有治疗患者中HBsAg血清学年清除率只有0.5%-1.0%. 根据数学模型, 实现HBsAg清除在理论上需要20-30年的时间[11,12]. 这种效果对HBeAg阳性和HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者都是意料之中的, 事实上, 尽管HBeAg阳性患者HBsAg水平下降率更显著, 但HBeAg阳性患者通常比HBeAg阴性患

研发前沿
如何最大限度地清除HBV特异性耐受原(HBsAg、HBeAg和HBV病毒颗粒), 清除HBV复制的原始模板HBV cccDNA, 同时使免疫病理控制在安全范围内, 是乙型肝炎“治愈”治疗亟需解决的难题.

相关报道
Loggi等综述了靶控IAP、Myrcludex B、细胞治疗、PD-1等在HBV“治愈”治疗中的潜能. Phyo等对于探索基因编辑技术、APOBEC3A/3B胞嘧啶核苷脱氨基作用、cccDNA转录抑制剂、RNAi等乙型肝炎"治愈"方法进行了综述.

者有更高的HBsAg基线水平. 使用更有效的核苷类似物、足够的疗程、更好的疗效监测指标来优化治疗可能会优化核苷类似物的疗效[13].

1 乙型肝炎为何难以根治

1.1 HBV cccDNA是HBV持续感染和复发的根源 HBV是属嗜肝DNA病毒的小DNA病毒, 具有3.2 kb部分双链的DNA基因组. HBV进入肝细胞是通过细胞的胞吞作用, 依靠HBV大表面蛋白(PreS1)N末端附着于肝细胞表面的钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白受体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)[14]. 在脱壳和释放入胞质中之后, 包含松弛环状DNA的核衣壳被转运至细胞核内形成cccDNA[15]. 在肝细胞核内cccDNA与组蛋白结合构成微型染色体, 每个感染肝细胞平均有5-50拷贝cccDNA, 半衰期约50 d[16]. 病毒复制以cccDNA为模板转录HBV各种mRNA, 翻译相应的蛋白质, 同时以3.5 kb前基因组RNA为模板逆转录形成负链DNA, 包装形成核心颗粒后进行正链DNA的合成而完成基因组复制. 其中新生的核心颗粒可释放子代病毒DNA进入肝细胞核, 形成cccDNA, 从而维持cccDNA的稳态[17]. 所以, cccDNA是HBV复制的原始模板, 肝细胞核内cccDNA的持续存在是HBV持续感染和复发的根源. 长期以来, 一直未能找到以cccDNA为靶点的药物. NAs虽然能高效抑制病毒复制水平, 使病毒DNA载量下降或消失, 但由于肝细胞核内cccDNA未能根除, 即使患者在达到理想的治疗终点后(HBsAg血清转换)停药, 病毒也可能以cccDNA为模板再次大量复制, 激发强烈的免疫应答, 导致肝组织损伤, 甚至肝衰竭[18].

1.2 HBV特异性免疫耐受是乙型肝炎久治不愈的重要原因 乙型肝炎治疗的另一困境是HBV特异性免疫耐受. HBV通过多种途径来拮抗宿主的抗病毒效应机制[19,20]. 研究[21]表明, HBV的蛋白成分(HBsAg、HBeAg、HBV DNA多聚酶)和病毒颗粒均可以不同程度的抑制肝细胞和肝脏非实质细胞以及抗原提呈细胞的应答能力. 其中DC细胞数量减少和功能障碍是造成免疫耐受的重要原因. DC细胞功能障碍, 表现为协同刺激分子表达减低, 细胞因子分泌减少[22]. 接受抗原刺激后, DC细胞成熟障碍, 不能传递抗原信息给CD4和CD8T细胞, 从而不能产生功能性辅助性T(Th)细胞和细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL). CHB患者血液中的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的频率、活化以及细胞因子的生成显著下降, 具有免疫抑制性的白介素(interleukin, IL)-10大量分泌, 导致了免疫耐受并且促使病毒的持续存在. 阻断IL-10的作用或者给予抗病毒治疗有助于恢复NK细胞的活性以及IFN-γ的合成[23,24].

下调HBV感染的肝细胞上Toll样受体(toll like receptors, TLRs)的表达已被证实是免疫逃避的一个可能机制[25]. 作为一个重要的宿主先天免疫系统的一部分, TLRs是与识别病原体有关的膜结合受体, 从而激活参与抗病毒免疫应答的多种基因的表达[26]. TLR-7, 表达于树突状细胞及B淋巴细胞[27], 能够识别病毒的核酸样结构, 刺激他们各自的受体加强树突状细胞分泌IFN-α和其他细胞因子, 并且激活自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞. TLR-7以及许多其他的受体在CHB患者体内被抑制导致抗病毒感染的免疫功能紊乱[28], 尤其在表面抗原存在的情况下[29]. HBV的持续存在不仅可以直接抑制PRR的识别和抗病毒信号通路, 导致细胞固有免疫耐受, 也能抑制系统性固有免疫细胞(包括NK、NKT和pDCs)的频率和功能, 导致系统性固有免疫耐受, 同样会诱导系统性适应性细胞和体液免疫耐受, 这严重阻碍了HBV的清除[30].

因此慢性乙型肝炎患者免疫系统不健全、免疫细胞(T细胞、NK, DC)应答数量和质量上的不足, 加上病毒颗粒和抗原的耐受原作用等因素形成HBV特异性免疫耐受[20], 而这种免疫耐受是导致HBV持续感染和久治不愈的重要原因, 仅仅抑制病毒复制难以清除HBV感染[31,32]. 无法阻止这一复杂的复制机制导致了病毒抗原持续合成, 这反过来又逐步加剧了免疫反应功能衰竭, 而免疫反应是控制病毒的最有效的工具[33].

2 靶向HBV cccDNA的治疗

作为病毒复制和基因表达的原始模板, cccDNA在HBV的慢性化和持续感染中发挥关键作用, 也是HBV难以清除的根源. 一旦cccDNA被清除, HBV就失去了“根基”, 所以cccDNA的靶向治疗一直是科学家努力的方向, 成为乙型肝炎治疗研究的新热点. 这可以通过抑制cccDNA的合成及维持, 包括通过应用转录抑制剂抑制病毒的定居, 阻止他的活动, 通

过直接灭活cccDNA以及激活宿主的先天免疫应答来实现.

2.1 阻断cccDNA的生成与补充

2.1.1 阻断cccDNA池的补充: 强效抑制病毒复制水平可能部分阻断cccDNA池的补充, 使用核苷酸类似物治疗后cccDNA水平显著下降[6,34], 但是按照数学公式推算, 如果按照这种方法使cccDNA水平降低一半, 需要14.6年[35]. 所以需要直接作用于cccDNA, 使其降解, 才有可能从根本上根除乙型肝炎.

2.1.2 cccDNA转录抑制剂: 小分子物质已经被证明可以通过改变病毒的表观遗传调控, 阻碍cccDNA向pgRNA的转录并且阻碍乙型肝炎病毒的复制. 通过控制与cccDNA结合的组蛋白的乙酰化或者甲基化, 乙型肝炎病毒的转录可以被抑制. 这些小分子包括Class Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组蛋白去乙酰化酶抑制剂, p300和P300/CBP相关因素的组蛋白乙酰转移酶抑制剂, hSirt1 activators; JMJD3组蛋白去甲基酶抑制剂[36]. 所有这些小分子物质还处于临床前期研究阶段. 由于这些小分子标靶的酶作用非常广泛, 影响多种基因表达, 这些化合物的安全性在临床应用前还需要广泛的评估.

2.1.3 阻断HBV衣壳的组装: HAPs是核衣壳形成以及核心颗粒组装的抑制剂. 这是通过对加工过程的错误指导来实现的, 并非主要影响核心蛋白水平或者病毒的复制水平. 尽管如此, 由于他对衣壳组装及病毒复制的抑制作用, 还是会出现核心蛋白水平的下降[37]. 另一种有特殊属性的HAP是HAP12, 他会结合微型染色体上的核心蛋白, 引起结构性的改变并且形成一种不支持cccDNA转录以及pgRNA进一步生产的核心蛋白. 因此, HAP12也是另一种潜在的治疗药物, 他除了能够有效的抑制核心蛋白, 还能抑制cccDNA的功能[38].

NVR-1221, 是一种HAPs的替代物, 能够直接作用于HBV的核心蛋白, 正在进行Ⅰa期的药物试验. 其他相似的替代物对衣壳蛋白有抑制作用, 包括一些2-氨基-乙酰胺衍生物[39], 氨磺酰基苯甲酰胺衍生物[40], 磺胺衍生物[41], 第一种衍生物与拉米夫定联合使用对乙型肝炎病毒载量具有协同抑制作用[39].

2.2 cccDNA稳态的调节 HBV cccDNA的稳态主要受与之结合的H3、H4组蛋白的乙酰化水平调节, HBV x抗原(HBV x antigen, HBxAg)通过上调H3、H4组蛋白的乙酰化、甲基化和磷酸化水平来维持HBV cccDNA的稳态水平, HBxAg突变后可以下调cccDNA水平[42]. 我们最近的研究表明, 干扰HBxAg的表达或通过使用姜黄素下调组蛋白乙酰化水平可以下调HBV cccDNA的水平, 抑制HBV的复制.

2.3 cccDNA清除

2.3.1 非溶细胞机制: IFN-α和TNF-α家族成员以一种特异的无细胞损害的模式诱导cccDNA的降解, 这一最新发现似乎是一个重要的里程碑[43]. 然而, 这种模型中显示的IFN-α的有效抗病毒活性与临床实践中观察到的PEG-IFN-α的慢性乙型肝炎治愈率并不相符. 可以推测, 实现cccDNA的降解需要大量的IFN-α(与高度复杂的体外模型中使用的水平类似), 或目前临床实践中使用的IFN-α的剂型或方法所起的作用仅占其生物学潜能的很小一部分. TLRs激动剂等通过活化天然免疫通路, 有望通过非溶细胞机制来清除cccDNA, 但是免疫应答的强度难以控制, 而且非特异性免疫可能造成肝脏的炎症坏死, 甚至出现肝衰竭[44].

2.3.2 基因修饰: 2014-02 Science报道, 利用IFN-α和淋巴毒素β受体活化分别上调载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样蛋白3A(apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3A, APOBEC3A)和APOBEC3B胞嘧啶脱氨酶, 可以导致cccDNA降解从而抑制HBV复制[45]. 这一结果第一次为开发乙型肝炎治愈疗法提供了可能性. 但是这种上调APOBEC3A和APOBEC3B胞嘧啶脱氨酶介导的胞嘧啶脱氨作用缺乏特异性, 可能对基因组DNA有潜在的不良反应[46]. 最重要的是这项发现的临床应用的安全问题. 淋巴毒素β受体激动剂可以触发细胞凋亡、肝细胞的增殖、炎症, 以及肝细胞癌. 因此在当前形势下对于他的安全性考量可能会阻碍监管部门对他的认可[45].

2.3.3 DNA编辑技术: 锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)、转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nueleases, TALENs)和规律成簇的间隔短回文重复(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/Cas是基因编辑的三大技术. ZFNs和TALEN均显示对HBV cccDNA的编辑能力, 引起cccDNA分子的基因突变, 并抑制病毒复制. 但是对cccDNA的降解

创新盘点

本文系统阐述了基因编辑、基因修饰等靶向HBV cccDNA的技术进展, RNAi等清除HBsAg的方法, 以及TLRs激动剂和特异性CTL及其免疫检查点的调控等新的免疫调节方案的进展.

应用要点
以CRISPR为代表的基因编辑技术代表HBV cccDNA清除治疗的研究方向; 抗病毒/免疫调节联合治疗可能在“治愈”治疗中发挥重要作用.

能力有限[47,48].

CRISPR/Cas系统是利用RNA导向的DNA核酸内切酶来剪切目的DNA. CRISPR/Cas是在大多数细菌和古细菌中发现的一种天然免疫系统, 可用来对抗入侵的病毒及外源DNA. CRISPR/Cas9基因组编辑技术的快速发展为定点清除感染细胞内HBV cccDNA提供了可能. Lin等[49]应用CRISPR/Cas系统设计筛选了8个HBV特异性gRNA中2个有效, 有趣的是, 一个针对HBV保守区的gRNA可以作用于不同的基因型. 在高压水注射HBV持续感染模型体内, 这种CRISPR/Cas系统可以切割含有HBV的质粒, 促进HBV的清除, 结果血清HBsAg的水平显著降低. 在转染了NTCP的HepG2细胞, HBV特异性CRISPR/Cas可以通过突变和降解cccDNA显著抑制HBV的感染[50]. 利用慢病毒载体转染CRISPR/Cas系统, 联合不同位点的gRNA可以使cccDNA降低10倍, 病毒DNA水平抑制1000倍[51]. 在一种产生HBV cccDNA的小鼠模型体内, 尾静脉注射sgRNA-Cas9质粒显著降低cccDNA和HBV蛋白水平[52]. 在HepG2.2.15细胞持续表达Cas9和特定的gRNA, 第36天HBV cccDNA下降90%以上. 在HepAD38细胞, 双靶位CRISPR/Cas系统显著抑制HBV cccDNA[53]. 上述研究显示, 通过对HBV全基因组序列的分析, 筛选合适的位点作为目标序列, 构建HBV特异性CRISPR/Cas9载体, 有可能发挥HBVcccDNA的降解作用甚至清除cccDNA, 对于HBV“治愈”治疗前景广阔, 因而成为新的研究热点[54].

2.3.4 通过诱导肝细胞凋亡清除cccDNA: 目前传染性疾病方面正在研究的一个新方法是靶控凋亡蛋白抑制剂(inhibitor of apoptosis proteins, IAP), 其目标是诱导被病毒感染的细胞的凋亡. 来自澳大利亚墨尔本沃尔特和伊莱扎霍尔医学研究所的科学家的最新研究[55]发现, 在HBV感染时细胞凋亡蛋白的抑制剂(cellular inhibitor of apoptosis proteins, cIAPs)减弱肿瘤坏死因子信号, 他们限制被感染的肝细胞的凋亡, 从而使病毒持续感染. 一种用于癌症治疗的XIAP和cIAP1的拮抗药物Birinapant与恩替卡韦联合用于感染HBV的细胞, HBV感染的成功清除率达到100%. Birinapant能够破坏HBV感染的肝细胞, 然而, 正常细胞却不受伤害[56]. 目前, Birinapant正处于慢性乙型肝炎患者的临床试验Ⅰ期阶段[57]. 该方法具有广阔前景, 但是其安全性有待进一步验证, 而且保护未被感染的肝细胞被HBV继续感染可能会减少肝细胞凋亡导致肝衰竭的风险.

3 HBV的免疫清除

如何打破HBV特异性免疫耐受, 诱导HBV特异性免疫应答来清除HBV? 同时控制免疫损伤, 需要两方面的工作: 一方面减轻HBV病毒和抗原的负荷, 即降低HBV DNA、HBsAg、HBeAg的水平; 另一方面诱导多克隆HBV特异性免疫应答.

3.1 耐受原的清除 siRNA可以序列特异性的结合和降解mRNA. 体内外研究[58,59]已经证实特定序列的siRNA可以高效降解HBV mRNA, 包括pgRNA, 从而降低HBsAg、HBeAg、HBcAg、HBxAg以及DNA多聚酶的表达水平, 显著抑制病毒复制. 在小鼠模型体内、2215细胞系和原代肝细胞中联用多种siRNA或siRNA联合核苷类似物治疗, 可以获得更加强效的对于乙型肝炎病毒复制以及抗原表达的抑制[60-62].

美国Arrowhead公司开发的以DPC为载体的siRNA(ARC-520)在黑猩猩体内实验证实可以长期抑制乙型肝炎病毒DNA、HBsAg、HBeAg[63]. ARC-520联合恩替卡韦的Ⅱ期的临床试验正在进行. 这个试验不仅会评估他的安全性及药效学而且还会评估他与恩替卡韦联合应用后对HBsAg、HBeAg、病毒DNA水平的效能[64]. 美国FDA已批准继续推进ARC-520的一项多剂量Ⅱb期临床研究Heparc-2004. 目前, ARC-520正处于Ⅱ期临床开发, 该药每月注射1次, 具有功能性治愈乙型肝炎的潜力[65]. 2016亚太肝病年会学术年会上, 研究人员发表了一项有关ARC-520用于CHB患者的耐受性和活性的研究报道, 研究结果显示ARC-520能有效的抑制cccDNA驱动mRNA下降1.9logs (99%), 而且耐受性良好; 这是目前首个有关HBeAg和HBsAg有效的直接抗病毒研究.

3.2 非特异性免疫增强 免疫治疗是以操控/刺激适应性免疫为基础的, 最近的研究集中在固有免疫通路上, 他在控制感染中起关键作用. 固有免疫的活化也可以刺激适应性免疫, 因此, 这一策略有望在慢性乙型肝炎的免疫控制中起更广泛作用.

使用TLR激动剂能重建自身免疫功能[66]. 最近, TLR7激动剂(GS-9620)已被证实在慢性

乙型肝炎动物模型中能持续降低病毒血症和抗原血症[27,67]. GS-9620短期应用于土拨鼠及黑猩猩能够降低血液中及肝内的表面抗原以及HBV DNA. TLR-7激活的免疫应答能够清除表面抗原、e抗原和乙型肝炎核心抗原阳性的肝细胞, 并且能够直接抑制病毒的复制[27]. 这种药物具有较高的生物利用度及耐受力, 在健康的受试者中没有严重的不良反应[68]. 联合应用GS-9620和核酸类似物能够有效的治疗乙型肝炎病毒感染, 而不产生与干扰素治疗有关的严重不良反应[27]. GS-9620是一个接近于临床应用的新的治疗策略, 正处于临床Ⅰ/Ⅱ期研究中.

3.3 HBV特异性免疫治疗

3.3.1 特异性CTL: 在超过90%的成年期感染病毒患者中观察到的急性期后自发的HBsAg清除是通过建立强大的固有或适应性免疫应答发生的[33,69]. 因此, 模拟自限性HBV感染期间的免疫反应是治疗慢性乙型肝炎的一个可行的方法. 这一方法包括修复在慢性阶段丧失的合适的免疫功能[20], 这也是目前探究最广泛的策略.

一个直接精细的方法就是细胞治疗, 他是使用不同类型的改良的T细胞. 这些T细胞在基因上做了改良来表达预先设定的抗病毒特异性. 这一过程的基本原理是使用一个新的具有完美功能的T细胞库来替代或增强宿主缺少或低能的T细胞库, 同时也靶控控制病毒相关的免疫显性的表位[70,71]. 因此, 这一策略有可能治愈CHB. 然而, 还有几点需要处理以确立他在慢性乙型肝炎中的有效性和安全性: (1)强烈的T细胞介导的杀伤作用激活可能导致肝炎, 出现未知的结果; (2)必须要证明改良的T细胞与天然的T细胞在循环中抗原所致的功能衰竭作用机制不同, 并给肝脏一个促进免疫耐药的环境.

3.3.2 嵌合抗原受体T细胞: 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell). 赋予T细胞HLA非依赖的方式识别肿瘤抗原的能力, 这使得经过CAR改造的T细胞相对于天然T细胞表面受体TCR能够识别更广泛的目标. CAR-T已经在包括CD19+急性白血病等多种肿瘤治疗中显示出高效的抗肿瘤活性, 可能发展成为安全有效的肿瘤治疗策略[72].

慢性乙型肝炎患者由于免疫耐受缺少清除病毒所需的特异性CTL. CTL的特异性由TCR基因决定, 采用转基因表达TCR可使经CD3抗体活化的$CD8^+$ T淋巴细胞转化为特异性CTL. 使用人淋巴细胞中的HBV-T细胞受体信使RNA电转染淋巴细胞生成的HBV特异性T细胞能够使HepG2.2.15病毒载量下降50%, 而不会造成肝毒性[73]. 生成一种能高效抑制HBV复制但不会直接杀死肝细胞的HBV特异性T细胞是有可能的. 利用CAR-T技术制备HBsAg/HBcAg特异性的CAR-T细胞有可能在HBV的免疫清除中发挥重要作用.

3.3.3 DC疫苗/DC-CIK: DC是体内功能最强的抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC), 也是唯一能活化初始T细胞的APC, 在特异性激活初始T细胞、联结天然免疫和获得性免疫应答中发挥独一无二的作用. 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)是人体内T淋巴细胞的一种. 在外周血单个核细胞的培养物中加入含有IL-2、IFN-γ等细胞因子及抗CD3单抗, 可以获得大量增殖的细胞毒性细胞. DC-CIK是指与DC细胞共培养的CIK细胞. CIK细胞和DC细胞是细胞免疫治疗的两个重要组成部分, 两者联合可确保高效的免疫反应. 随着细胞制备技术的日趋完善, DC-CIK细胞过继免疫治疗逐渐在临床广泛开展. 实验研究表明DC和CIK共同培养可以同时促进CIK细胞和DC细胞的增殖和免疫功能. 在临床研究[74]中, HBsAg活化的自体DC-CIK在部分CHB患者中可以抑制血清HBV载量, 降低HBsAg的水平, 促进HBeAg的血清转换. 未经HBsAg活化的CIK也可以降低血清HBV载量, 促进高ALT水平CHB患者的HBeAg的消失[75]. 我们在一些低HBsAg水平的患者进行的DC疫苗临床研究发现, HBsAg活化的DC疫苗可以加速HBsAg的清除, 少数患者出现HBsAg/HBsAb血清转换. 但上述研究缺乏随机对照试验和大样本的观察.

3.3.4 DNA疫苗: 与传统疫苗相比, DNA疫苗的优势在于既可诱导体液免疫, 又可诱导细胞免疫[76]. 从理论、动物实验和临床实验上都充分证实, HBsAg和HBcAg DNA疫苗, 均能诱导出HBV特异性的CTL反应[77-80]. 但是试图通过接种疫苗治疗慢性乙型肝炎并没有得到令人满意的结果. 核心抗原特异性细胞免疫在CHB中最具特异性, 也与HBV的控制正相关[81]. 在临床前研究[82]中获得了鼓舞人心的结果, 目前正在评估核心蛋白DNA疫苗的治疗潜能. 但是这

名词解释

HBV cccDNA: 乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA, 是HBV的复制中间体; 嵌合抗原受体T细胞: 将识别相关抗原的单链抗体和胞内信号域“免疫受体酪氨酸活化基序”在体外进行基因重组, 生成重组质粒, 转染到患者的T细胞, 使患者T细胞表达抗原受体.

同行评价
本文选题准确, 跟踪最新研究进展, 从HBV cccDNA的稳态调节和HBV特异性免疫耐受阐释乙型肝炎难以根治, 到靶向HBV cccDNA的治疗和打破HBV特异性免疫耐受、诱导HBV特异性免疫应答来清除HBV, 进行系统综述. 最后谈到针对HBsAg阴转的临床新方案的探索, 为临床“治愈”更多乙型肝炎患者指明可能的方向.

些资料还仅局限于动物模型中, 因此, 要应用到慢性乙型肝炎的治疗中还需要更多时间.

3.3.5 治疗疫苗: GS-4774是一种酵母菌型的疫苗, 表达X基因、大S基因以及乙型肝炎病毒的核心抗原. 他的作用包括在吞噬作用后激活树突状细胞, 兴奋$CD4^+$和$CD8^+$T细胞, 下调调节性T细胞水平. GS-4774在健康人的Ⅰ期实验中可诱导HBV特异性免疫应答, 目前正在评估他在CHB患者中的作用[83].

DV-601是另一种治疗性的疫苗, 包含重组的HBsAg及HBcAg. 在CHB患者的研究中, 有8位HBeAg阳性的初治患者, 6位HBeAg阴性的经恩替卡韦治疗的患者接受了DV-601肌肉注射. 疫苗被良好的耐受, 只有较轻的并且在停止治疗后消退的不良反应. 所有患者出现了期望的淋巴组织增生的反应以及令人满意的HBsAg、HBeAg和病毒载量的下降, 而且在接受高剂量DV-601的患者中可检测到HBsAb及HBeAb[84].

NASVAC, 一种包含HBsAg及HBcAg的联合治疗性疫苗, 可以通过鼻腔喷雾给药. Ⅰ期实验中, 所有受试者在免疫30 d后产生了HBcAb, 75%受试者在应用10 IU/L以上剂量的情况下, 最迟90 d后出现了HBcAb[85]. 目前正在进行Ⅲ期实验以评估其降低HBV DNA载量及其他重要临床参数的治疗作用.

最初用于降低肝脏肿瘤风险的合成HBcAg疫苗, 被发现为一种强有力的免疫治疗性疫苗. 这种疫苗被设计用来清除乙型肝炎病毒感染的肝细胞而不引起肝损害, 通过高效的HBcAg特异性CTL及抗体应答, 来加强肝脏中现存的宿主T细胞应答[86].

3.4 免疫检查点通路的抑制 PD-1, 是隶属于CD28/CTLA-4超家族的T细胞抑制性受体. PD-1在外周和肝内HBV特异性T细胞上均高度表达, 阻断PD-1通路可以修复抗病毒功能[87-89]. 2011年, 美国食品药品监督管理局批准了伊匹单抗(ipilimumab)用于治疗晚期黑色素瘤. 包括PD-1和PD-L1抑制剂等检查点制剂正在多种肿瘤中测试单独使用或联合不同疗法的疗效[90,91]. 抗-PD1抗体在评估用于慢性丙型肝炎患者的治疗中有着显著的疗效. 然而, 由于患者样本量小, 而且使用的是单一剂量的抗PD1, 研究的临床意义有限[92].

目前尚无数据可用于CHB的治疗; 然而体外研究中, 封闭PD1通路联合CD137活化, 可以增强肝内浸润的T淋巴细胞对HBV的反应性[89]. 在高压水注射HBV小鼠模型体内, 应用PD1单抗阻断PD1通路可以恢复肝内T淋巴细胞的功能表型, 从而清除病毒[93]. 在土拨鼠模型中联合ETV、治疗性DNA疫苗和PD-L1抗体治疗, 显著增强病毒特异性T细胞的功能, 抑制WHV复制和持续的免疫控制, 甚至在一些动物中产生抗-WHs抗体和病毒清除[94].

这一方法用于治疗慢性乙型肝炎的治疗具有非常大的吸引力, 因为他赋予T细胞高度的生物学潜能和相对于其他免疫治疗方法的优势. 这种方法不需要侵入性操作, 增强预先存在的免疫应答, 因此排除了交叉反应的风险和基因修饰的不良反应. 然而, 主要的安全问题来自于生理免疫检查点模式的操作, 比如发生自身免疫的可能性等.

4 针对HBsAg阴转的临床新方案的探索

联合IFN和NAs可能增强抗病毒活性, 而稳定的抑制病毒复制有望加速HBsAg水平下降. 因此, 一旦使用核苷酸类似物完全抑制病毒复制, 再给予聚乙二醇IFN-α2a, 大大提高HBsAg的下降速率和清除率, 就是目前正在评估的最新的治疗方法[95,96].

由浙江大学杨益大教授牵头的“十二五”提高慢性乙型肝炎HBsAg阴转率项目中, 以NAs+IFN-α为基础的抗病毒/免疫调节联合治疗提高HBsAg阴转率. 除了联合NAs和IFN-α以外, 还加了粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和乙型肝炎疫苗等免疫调节剂, 以尽可能地调动患者自身的抗病毒免疫反应. 结果, 在HBeAg阳性初治慢性乙型肝炎患者中经48 wk治疗获得了8.9%的HBsAg阴转率; 对于NAs经治、HBsAg已经<3000 IU/mL的患者, 经48 wk治疗HBsAg阴转率能够达到15.5%. 根据“十二五”项目研究结果, NAs+IFN-α为基础的抗病毒/免疫调节联合治疗是目前能提高HBsAg阴转率的有效方案. 争取在“十三五”期间, 使初治患者的HBsAg阴转率达到10%以上, 经治患者达到20%以上.

5 结论

乙型肝炎的慢性化机制中, HBV cccDNA的稳态存在是造成乙型肝炎久治不愈的根源, HBV

特异性免疫耐受是最重要的原因. 乙型肝炎的“治愈”, 清除cccDNA是关键, 以CRISPR为代表的基因编辑技术已初步显示对cccDNA的降解作用, 在抗乙型肝炎的治疗中可能发挥革命性的作用. 而免疫调节治疗需要持续抑制病毒的复制, 降低病毒载量, 封闭病毒蛋白表达, 以清除耐受原; 另一方面, 诱导多克隆高活性的HBV特异性的免疫应答, 二者协同作用, 有可能打破HBV特异性免疫耐受, 从而清除HBV感染. 目前的临床联合治疗方案中, 在核苷类似物经治患者中, 联合IFN或其他免疫调节剂的治疗将有可能“治愈”更多的乙型肝炎患者.

6 参考文献

1 Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 122-129 [PMID: 23749668 DOI: 10.1055/s-0033-1345715]

2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]

3 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589

4 Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 217-223 [PMID: 21423004 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834595b5]

5 Loggi E, Vitale G, Conti F, Bernardi M, Andreone P. Chronic hepatitis B: Are we close to a cure? *Dig Liver Dis* 2015; 47: 836-841 [PMID: 26138799 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.019]

6 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-1758 [PMID: 15188170 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.018]

7 Lee M, Keeffe EB. Hepatitis B: modern end points of treatment and the specter of viral resistance. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 495-505 [PMID: 21893270 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.004]

8 Kao JH. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon? *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 112-119 [PMID: 24373087 DOI: 10.1111/liv.12400]

9 Wang Y, Zhao C, Zhang L, Yu W, Shen C, Wang W, Zhen Z, Zhou J. Predictive value of interferon-gamma inducible protein 10 kD for hepatitis B e antigen clearance and hepatitis B surface antigen decline during pegylated interferon alpha therapy in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Res* 2014; 103: 51-59 [PMID: 24418572 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.01.001]

10 Seo Y, Yano Y. Short- and long-term outcome of interferon therapy for chronic hepatitis B infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13284-13292 [PMID: 25309065 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13284]

11 Li MR, Xi HL, Wang QH, Hou FQ, Huo N, Zhang XX, Li F, Xu XY. Kinetics and prediction of HBsAg loss during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues of different potency in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2014; 9: e98476 [PMID: 24905586 DOI: 10.1371/journal.pone.0098476]

12 Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Gregori G, Burdino E, Baietto L, Cusato J, Ghisetti V, De Rosa FG, Di Perri G. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int* 2013; 33: 580-585 [PMID: 23311449 DOI: 10.1111/liv.12091]

13 Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, Deterding K, Wursthorn K, Schulz S, Bock CT, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2011; 16: 915-924 [PMID: 21900724 DOI: 10.3851/IMP1866]

14 Yan H, Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide acts as a receptor for hepatitis B and D virus. *Dig Dis* 2015; 33: 388-396 [PMID: 26045274 DOI: 10.1159/000371692]

15 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-308 [PMID: 15710212 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.015]

16 Taranta A, Tien Sy B, Zacher BJ, Rogalska-Taranta M, Manns MP, Bock CT, Wursthorn K. Hepatitis B virus DNA quantification with the three-in-one (3io) method allows accurate single-step differentiation of total HBV DNA and cccDNA in biopsy-size liver samples. *J Clin Virol* 2014; 60: 354-360 [PMID: 24890819 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.04.015]

17 Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol* (Paris) 2010; 58: 267-272 [PMID: 20483545 DOI: 10.1016/j.patbio.2010.03.005]

18 You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13293-13305 [PMID: 25309066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13293]

19 Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol* (Paris) 2010; 58: 258-266 [PMID: 20116937 DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001]

20 Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012; 61: 1754-1764 [PMID: 22157327 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301073]

21 Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Broering R, Bucchi A, Sowa JP, Dittmer U, Yang D, Roggendorf M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 2009; 49: 1132-1140 [PMID: 19140219 DOI: 10.1002/hep.22751]

22 孟忠吉, 张永红, 李东, 柯昌征, 汤守兵, 陈悦. 乙型肝炎病毒对树突状细胞表型成熟和功能活化的影响. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 284-286
23 Peppa D, Micco L, Javaid A, Kennedy PT, Schurich A, Dunn C, Pallant C, Ellis G, Khanna P, Dusheiko G, Gilson RJ, Maini MK. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001227 [PMID: 21187913 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001227]
24 Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, Janssen HL, Woltman AM. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 54: 209-218 [PMID: 21095036 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.009]
25 Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006; 130: 1886-1900 [PMID: 16697751 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.038]
26 Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14 [PMID: 15585605 DOI: 10.1093/intimm/dxh186]
27 Barrera A, Lanford RE. Infection of primary chimpanzee hepatocytes with recombinant hepatitis D virus particles: a surrogate model for hepatitis B virus. *Methods Mol Med* 2004; 96: 131-142 [PMID: 14762265]
28 Momeni M, Zainodini N, Bidaki R, Hassanshahi G, Daneshvar H, Khaleghinia M, Ebrahim M, Karimi-Googheri M, Askari A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expression of toll like receptor signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Hum Immunol* 2014; 75: 15-19 [PMID: 24120739 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.09.015]
29 Jiang M, Broering R, Trippler M, Poggenpohl L, Fiedler M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Toll-like receptor-mediated immune responses are attenuated in the presence of high levels of hepatitis B virus surface antigen. *J Viral Hepat* 2014; 21: 860-872 [PMID: 24498958 DOI: 10.1111/jvh.12216]
30 Han Q, Lan P, Zhang J, Zhang C, Tian Z. Reversal of hepatitis B virus-induced systemic immune tolerance by intrinsic innate immune stimulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 132-137 [PMID: 23855309 DOI: 10.1111/jgh.12034]
31 Tacket CO, Roy MJ, Widera G, Swain WF, Broome S, Edelman R. Phase 1 safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-2829 [PMID: 10438052 DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00094-8]
32 Zoulim F. Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going? *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 111-116 [PMID: 21205147 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02399.x]
33 Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021428 [PMID: 26134480 DOI: 10.1101/cshperspect.a021428]
34 Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, Fung J, Lai CL. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir Ther* 2006; 11: 909-916 [PMID: 17302253]
35 Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect* 2014; 3: e64 [PMID: 26038757 DOI: 10.1038/emi.2014.64]
36 Belloni L, Pollicino T, De Nicola F, Guerrieri F, Raffa G, Fanciulli M, Raimondo G, Levrero M. Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19975-19979 [PMID: 19906987 DOI: 10.1073/pnas.0908365106]
37 Stray SJ, Zlotnick A. BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly. *J Mol Recognit* 2006; 19: 542-548 [PMID: 17006877 DOI: 10.1002/jmr.801]
38 Belloni L, Li LC, Palumbo GA, Chirapu SR, Calvo L, Finn M, Lopatin U, Zlotnick A, Levrero M. HAPs hepatitis B virus (HBV) capsid inhibitors block core protein interaction with the viral minichromosome and host cell genes and affect cccDNA transcription and stability. *Hepatology* 2013; 58: 277a-277a
39 Cho MH, Jeong H, Kim YS, Kim JW, Jung G. 2-amino-N-(2,6-dichloropyridin-3-yl)acetamide derivatives as a novel class of HBV capsid assembly inhibitor. *J Viral Hepat* 2014; 21: 843-852 [PMID: 24372792 DOI: 10.1111/jvh.12214]
40 Campagna MR, Liu F, Mao R, Mills C, Cai D, Guo F, Zhao X, Ye H, Cuconati A, Guo H, Chang J, Xu X, Block TM, Guo JT. Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. *J Virol* 2013; 87: 6931-6942 [PMID: 23576513 DOI: 10.1128/JVI.00582-13]
41 Cho MH, Song JS, Kim HJ, Park SG, Jung G. Structure-based design and biochemical evaluation of sulfanilamide derivatives as hepatitis B virus capsid assembly inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013; 28: 916-925 [PMID: 22803663 DOI: 10.3109/14756366.2012.694879]
42 Luo L, Chen S, Gong Q, Luo N, Lei Y, Guo J, He S. Hepatitis B virus X protein modulates remodelling of minichromosomes related to hepatitis B virus replication in HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2013; 31: 197-204 [PMID: 23128981 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1165]
43 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Stadler D, Heikenwälder M, Protzer U. [Specific degradation of nuclear hepatitis B virus covalently closed circular DNA]. *Med Sci* (Paris) 2014; 30: 724-726 [PMID: 25174742 DOI: 10.1051/medsci/20143008003]
44 Baltayiannis G, Karayiannis P. Treatment options beyond IFNα and NUCs for chronic HBV infection: expectations for tomorrow. *J Viral Hepat* 2014; 21: 753-761 [PMID: 25271858 DOI: 10.1111/jvh.12307]
45 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014; 343: 1221-1228 [PMID: 24557838 DOI: 10.1126/science.1243462]

46 Landry S, Narvaiza I, Linfesty DC, Weitzman MD. APOBEC3A can activate the DNA damage response and cause cell-cycle arrest. *EMBO Rep* 2011; 12: 444-450 [PMID: 21460793 DOI: 10.1038/embor.2011.46]

47 Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP. Zinc-finger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs. *Mol Ther* 2010; 18: 947-954 [PMID: 20160705 DOI: 10.1038/mt.2010.20]

48 Marimani M, Hean J, Bloom K, Ely A, Arbuthnot P. Recent advances in developing nucleic acid-based HBV therapy. *Future Microbiol* 2013; 8: 1489-1504 [PMID: 24199806 DOI: 10.2217/fmb.13.87]

49 Lin SR, Yang HC, Kuo YT, Liu CJ, Yang TY, Sung KC, Lin YY, Wang HY, Wang CC, Shen YC, Wu FY, Kao JH, Chen DS, Chen PJ. The CRISPR/Cas9 System Facilitates Clearance of the Intrahepatic HBV Templates In Vivo. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e186 [PMID: 25137139 DOI: 10.1038/mtna.2014.38]

50 Seeger C, Sohn JA. Targeting Hepatitis B Virus With CRISPR/Cas9. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e216 [PMID: 25514649 DOI: 10.1038/mtna.2014.68]

51 Kennedy EM, Bassit LC, Mueller H, Kornepati AV, Bogerd HP, Nie T, Chatterjee P, Javanbakht H, Schinazi RF, Cullen BR. Suppression of hepatitis B virus DNA accumulation in chronically infected cells using a bacterial CRISPR/Cas RNA-guided DNA endonuclease. *Virology* 2015; 476: 196-205 [PMID: 25553515]

52 Dong C, Qu L, Wang H, Wei L, Dong Y, Xiong S. Targeting hepatitis B virus cccDNA by CRISPR/Cas9 nuclease efficiently inhibits viral replication. *Antiviral Res* 2015; 118: 110-117 [PMID: 25843425 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.015]

53 Wang J, Xu ZW, Liu S, Zhang RY, Ding SL, Xie XM, Long L, Chen XM, Zhuang H, Lu FM. Dual gRNAs guided CRISPR/Cas9 system inhibits hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9554-9565 [PMID: 26327763 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9554]

54 Peng C, Lu M, Yang D. CRISPR/Cas9-based tools for targeted genome editing and replication control of HBV. *Virol Sin* 2015; 30: 317-325 [PMID: 26511989 DOI: 10.1007/s12250-015-3660-x]

55 Ebert G, Preston S, Allison C, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, Ojaimi S, Scott HW, Baschuk N, Nachbur U, Torresi J, Chin R, Colledge D, Li X, Warner N, Revill P, Bowden S, Silke J, Begley CG, Pellegrini M. Cellular inhibitor of apoptosis proteins prevent clearance of hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5797-5802 [PMID: 25902529 DOI: 10.1073/pnas.1502390112]

56 Ebert G, Allison C, Preston S, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, Ojaimi S, Baschuk N, Nachbur U, Torresi J, Silke J, Begley CG, Pellegrini M. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5803-5808 [PMID: 25902530 DOI: 10.1073/pnas.1502400112]

57 Deng Y, Haimowitz T, LaPorte MG, Rippin SR, Alexander MD, Kumar PT, Hendi MS, Lee YH, Condon SM. Electrophilic Oxidation and [1,2]-Rearrangement of the Biindole Core of Birinapant. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7: 318-323 [PMID: 26985322 DOI: 10.1021/acsmedchemlett.5b00461]

58 Ivacik D, Ely A, Arbuthnot P. Countering hepatitis B virus infection using RNAi: how far are we from the clinic? *Rev Med Virol* 2011; 21: 383-396 [PMID: 21913277 DOI: 10.1002/rmv.705]

59 Meng Z, Xu Y, Wu J, Tian Y, Kemper T, Bleekmann B, Roggendorf M, Yang D, Lu M. Inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by endoribonuclease-prepared siRNA. *J Virol Methods* 2008; 150: 27-33 [PMID: 18378325 DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.02.008]

60 Li GQ, Yu DM, Lu J, Chen SL, Zhao JY, Wang YC. Study of the efficacy of combination therapy of SiRNAs in HepG2.2.15 cells. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 570-574 [PMID: 21661433]

61 Li G, Fu L, Jiang J, Ping Y, Huang Y, Wang Y. siRNA combinations mediate greater suppression of hepatitis B virus replication in mice. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 641-647 [PMID: 24549857 DOI: 10.1007/s12013-014-9846-2]

62 Meng Z, Qiu S, Zhang X, Wu J, Schreiter T, Xu Y, Yang D, Roggendorf M, Schlaak J, Lu M. Inhibition of woodchuck hepatitis virus gene expression in primary hepatocytes by siRNA enhances the cellular gene expression. *Virology* 2009; 384: 88-96 [PMID: 19064272 DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.012]

63 Wooddell CI, Chavez D, Goetzmann JE, Notvall-Elkey LM, Lee H, Guerra B, Peterson RM, Johnson CN, Hegge JO, Gish R, Locarnini S, Anzalone CR, Lanford RE, Lewis DL. Monthly dosing of ARC-520 in chronically hepatitis B virus infected chimpanzees produces rapid, deep and durable reductions in circulating viral antigens. *Hepatology* 2015; 62: 1194a-1195a

64 Yuen MF, Chan HLY, Given B, Hamilton J, Schluep T, Lewis DL, Lai CL, Locarnini S, Lau JY, Gish RG. Phase II, dose ranging study of ARC-520, a siRNA-based therapeutic, in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2014; 60: 1280a-1280a

65 Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Wooddell CI, Schluep T, Lewis DL. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res* 2015; 121: 97-108 [PMID: 26129970 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.019]

66 Zhang X, Kraft A, Broering R, Schlaak JF, Dittmer U, Lu M. Preclinical development of TLR ligands as drugs for the treatment of chronic viral infections. *Expert Opin Drug Discov* 2012; 7: 597-611 [PMID: 22607384 DOI: 10.1517/17460441.2012.689281]

67 Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghaither D, Baldwin BH, Bellezza CA, Cote PJ, Zheng J, Halcomb R, Fosdick A, Fletcher SP, Daffis S, Li L, Yue P, Wolfgang GH, Tennant BC. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 62: 1237-1245 [PMID: 25559326 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.026]

68 Lawitz E, Gruener D, Marbury T, Hill J, Webster L, Hassman D, Nguyen AH, Pflanz S, Mogalian E, Gaggar A, Massetto B, Subramanian GM,

McHutchison JG, Jacobson IM, Freilich B, Rodriguez-Torres M. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2015; 20: 699-708 [PMID: 25105516 DOI: 10.3851/IMP2845]

69 Loggi E, Gamal N, Bihl F, Bernardi M, Andreone P. Adaptive response in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2014; 21: 305-313 [PMID: 24674098 DOI: 10.1111/jvh.12255]

70 Bohne F, Chmielewski M, Ebert G, Wiegmann K, Kürschner T, Schulze A, Urban S, Krönke M, Abken H, Protzer U. T cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. *Gastroenterology* 2008; 134: 239-247 [PMID: 18166356 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.002]

71 Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, Teoh D, Ruedl C, Chia A, Koh S, Lim SG, Maini MK, Stauss H, Bertoletti A. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. *J Hepatol* 2011; 55: 103-110 [PMID: 21145860 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.025]

72 Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii djv439 [PMID: 26819347 DOI: 10.1093/jnci/djv439]

73 Koh S, Tham CYL, Tanoto AT, Pavesi A, Kamm RD, Bertoletti A. Engineered Hbv-Specific T Cells: Disentangling Antiviral from Killing Capacity. Journal of *Hepatology* 2015; 62: S188-S188

74 Ma YJ, He M, Han JA, Yang L, Ji XY. A clinical study of HBsAg-activated dendritic cells and cytokine-induced killer cells during the treatment for chronic hepatitis B. *Scand J Immunol* 2013; 78: 387-393 [PMID: 23841728 DOI: 10.1111/sji.12097]

75 Shi M, Fu J, Shi F, Zhang B, Tang Z, Jin L, Fan Z, Zhang Z, Chen L, Wang H, Lau GK, Wang FS. Transfusion of autologous cytokine-induced killer cells inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Immunol* 2009; 132: 43-54 [PMID: 19328038 DOI: 10.1016/j.clim.2009.03.001]

76 Cova L. Advances and challenges in the development of therapeutic DNA vaccines against hepatitis B virus infection. *Curr Gene Ther* 2014; 14: 149-160 [PMID: 24828255 DOI: 10.2174/1566523214666140509102644]

77 Yang FQ, Yu YY, Wang GQ, Chen J, Li JH, Li YQ, Rao GR, Mo GY, Luo XR, Chen GM. A pilot randomized controlled trial of dual-plasmid HBV DNA vaccine mediated by in vivo electroporation in chronic hepatitis B patients under lamivudine chemotherapy. *J Viral Hepat* 2012; 19: 581-593 [PMID: 22762143 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01589.x]

78 Im SJ, Yang SH, Yoon SK, Sung YC. Increase of Plasma IL-12/p40 Ratio Induced by the Combined Therapy of DNA Vaccine and Lamivudine Correlates with Sustained Viremia Control in CHB Carriers. *Immune Netw* 2009; 9: 20-26 [PMID: 20107534 DOI: 10.4110/in.2009.9.1.20]

79 Mancini-Bourgine M, Fontaine H, Bréchot C, Pol S, Michel ML. Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Vaccine* 2006; 24: 4482-4489 [PMID: 16310901 DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.013]

80 Mancini-Bourgine M, Fontaine H, Scott-Algara D, Pol S, Bréchot C, Michel ML. Induction or expansion of T-cell responses by a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Hepatology* 2004; 40: 874-882 [PMID: 15382173 DOI: 10.1002/hep.20408]

81 Loggi E, Bihl FK, Cursaro C, Granieri C, Galli S, Brodosi L, Furlini G, Bernardi M, Brander C, Andreone P. Virus-specific immune response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: relationship with clinical profile and HBsAg serum levels. *PLoS One* 2013; 8: e65327 [PMID: 23750252 DOI: 10.1371/journal.pone.0065327]

82 Kosinska AD, Zhang E, Johrden L, Liu J, Seiz PL, Zhang X, Ma Z, Kemper T, Fiedler M, Glebe D, Wildner O, Dittmer U, Lu M, Roggendorf M. Combination of DNA prime--adenovirus boost immunization with entecavir elicits sustained control of chronic hepatitis B in the woodchuck model. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003391 [PMID: 23785279 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003391]

83 Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, Rodell T, Armstrong BR, Shen G, Subramanian GM, McHutchison JG. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. *Vaccine* 2014; 32: 4925-4931 [PMID: 25045824 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.027]

84 Spellman M, Martin JT. Treatment of Chronic Hepatitis B Infection with Dv-601, a Therapeutic Vaccine. *J Hepatol* 2011; 54: S302-S302 [DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60753-8]

85 Betancourt AA, Delgado CA, Estévez ZC, Martínez JC, Ríos GV, Aureoles-Roselló SR, Zaldívar RA, Guzmán MA, Baile NF, Reyes PA, Ruano LO, Fernández AC, Lobaina-Matos Y, Fernández AD, Madrazo AI, Martínez MI, Baños ML, Alvarez NP, Baldo MD, Mestre RE, Pérez MV, Martínez ME, Escobar DA, Guanche MJ, Cáceres LM, Betancourt RS, Rando EH, Nieto GE, González VL, Rubido JC. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 394-401 [PMID: 17257877 DOI: 10.1016/j.ijid.2006.09.010]

86 Phyo WW, Soh AY, Lim SG, Lee GH. Search for a cure for chronic hepatitis B infection: How close are we? *World J Hepatol* 2015; 7: 1272-1281 [PMID: 26019743 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1272]

87 Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, Cavallo MC, Silini EM, Andreone P, Missale G, Ferrari C. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010; 138: 682-693, 693.e1-4 [PMID: 19800335 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.052]

88 Schurich A, Khanna P, Lopes AR, Han KJ, Peppa D, Micco L, Nebbia G, Kennedy PT, Geretti AM, Dusheiko G, Maini MK. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-Prone CD8 T cells in persistent hepatitis

B virus infection. *Hepatology* 2011; 53: 1494-1503 [PMID: 21360567 DOI: 10.1002/hep.24249]
89 Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Ravanetti L, Urbani S, Giuberti T, Cavalli A, Vandelli C, Andreone P, Missale G, Ferrari C. Combined blockade of programmed death-1 and activation of CD137 increase responses of human liver T cells against HBV, but not HCV. *Gastroenterology* 2012; 143: 1576-1585.e4 [PMID: 22929808 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.041]
90 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
91 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
92 Gardiner D, Lalezari J, Lawitz E, DiMicco M, Ghalib R, Reddy KR, Chang KM, Sulkowski M, Marro SO, Anderson J, He B, Kansra V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Grasela D, Selby M, Korman AJ, Lowy I. A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of BMS-936558, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2013; 8: e63818 [PMID: 23717490 DOI: 10.1371/journal.pone.0063818]
93 Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ, Hsu PN. PD-1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. *PLoS One* 2012; 7: e39179 [PMID: 22761734 DOI: 10.1371/journal.pone.0039179]
94 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
95 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.020]
96 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4450

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4450-4457
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣

王书昌, 徐 佳, 邱江锋

背景资料
我国胃癌发病率持续处于高位, 肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官, 肝脏病灶处理成为改善晚期胃癌患者预后关键. 最新的美国国立综合癌症网络指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 通过回顾近期临床研究, 认为积极的外科治疗可使部分胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)患者获益.

王书昌, 徐佳, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200127

邱江锋, 主任医师, 主要从事胃肠恶性肿瘤临床与基础研究及微创外科的临床与教学.

作者贡献分布: 王书昌与徐佳负责文献的收集; 王书昌负责论文初稿撰写; 徐佳与邱江锋负责文献的分析与文稿审校.

通讯作者: 邱江锋, 主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科.
qjf0228@126.com
电话: 021-68383711

收稿日期: 2016-04-23
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jiang-Feng Qiu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2016-04-23
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract
Gastric cancer is the third most common malignancy in China, and the liver is the most common metastasis site which is responsible for poor prognosis in advanced gastric cancer. Gastric cancer liver metastasis (GCLM) has long been regarded as a systemic disease, and chemotherapy is still the main treatment, although the efficacy is unsatisfying. Recently, active surgical resection is reported to be practicable and beneficial in highly selected cases. In addition, either radiofrequency ablation or hepatic arterial infusion can be used for unresectable locally advanced tumors. Management of liver metastasis is the key to significantly improve the prognosis of patients. Further research is needed to establish individualized modalities for these particular patients. We herein discuss the surgical treatment of GCLM.

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

Key Words: Gastric cancer; Liver metastasis; Chemotherapy; Gastrectomy; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Hepatic arterial infusion

Wang SC, Xu J, Qiu JF. Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4450-4457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4450

摘要
胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 肝脏是胃癌常见的转移器官. 长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)被认为是全身系统疾病, 建议采取以化疗为主的治疗方式. 但最近研究发现, 积极的外

同行评议者
丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科

科治疗可使部分GCLM患者获益. 严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶选用个体化的外科治疗手段, 包括手术切除、射频消融, 灌注化疗等, 并结合传统的综合治疗手段, 可以明显改善患者的预后.

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

关键词: 胃癌; 肝转移; 化疗; 胃切除术; 肝部分切除术; 射频消融; 肝动脉灌注

核心提要: 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)长久以来被认为是晚期胃癌一部分, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 本文总结了手术切除、射频消融、灌注化疗等治疗对GCLM患者的效果, 我们认为积极的外科治疗可使部分GCLM患者获益. 但仍需严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶需选用个体化的外科治疗手段.

王书昌, 徐佳, 邱江锋. 胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4450-4457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4450

0 引言

胃癌是严重影响我国国民身体健康的常见消化系恶性肿瘤, 据2012年国际癌症研究机构统计, 中国胃癌病例占全球胃癌新发病例数的47%, 其发病率和死亡率分别为22.7/10万和17.9/10万, 发病率居恶性肿瘤第2位, 死亡率位居第3[1]. 虽然近年我国胃癌的诊疗水平取得长足进步, 但胃癌首诊分期较晚, 以及治疗后易发生复发、转移是目前胃癌的诊治难点, 也是影响胃癌生存率的重要因素. 其中肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官. 据报道胃癌初诊肝转移的比例为2.1%-14.0%[2-4], 胃癌根治术后肝转移发生率更高达13.5%-30.0%[5]. 长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)一直作为晚期胃癌治疗, 最新的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 将GCLM列为非根治性手术适应证, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 但是单纯全身化疗难以达到理想的治疗效果, 即使接受规范一线化疗的进展期胃癌患者, 中位生存时间大都<1年, 仅为9.2-10.5 mo[6-10]. 近年来有研究发现根治性胃癌手术同时行一期肝转移灶切除, 或联合肝内病灶局部治疗技术均可显著提高患者生存期, 胃癌原发病灶及肝转移病灶的处理成为提高GCLM患者预后的重要因素. 但是由于缺少足够的大样本随机对照研究佐证, 目前对GCLM的治疗还存在较大争议. 本文将对GCLM外科治疗的相关问题进行论述.

研发前沿

GCLM的外科治疗是目前研究热点, 但其治疗效果尚存争议. 手术切除在部分临床研究中显著改善预后, 但手术指证尚不强烈, 目前研究集中于筛选合适病例. 同时新兴的治疗措施, 如射频消融、灌注化疗, 虽有部分研究证明其有效性, 但是否可以常规用于控制转移灶, 仍需大样本临床研究. 如何为患者制定个体化的综合治疗, 是接下来研究的重点.

1 影响GCLM预后的相关因素

根据转移发生的时相, 可将GCLM分为同时性转移和异时性转移. 但不同临床研究对同时性和异时性的定义尚不统一. Hwang等[11]将同时性转移定义为术前或术中发现的转移, 或术后一年内发现的转移灶, 但Thelen等[12]则将6 mo之内发生的肝转移定义为同时性转移. 参照结直肠癌及其他多数肿瘤转移时相的划分标准, 目前多数文献将6 mo作为异时性和同时性转移的分界线[13]. 异时性肝转移患者的预后一般好于同时性肝转移患者. 此外, 根据肝内转移病灶分布情况, 可将GCLM分为: H1: 局限于一侧肝叶的转移; H2: 转移数量较少、散在两侧肝叶; H3: 转移数量多且分散在两侧肝叶[14]. H1、H2可在综合治疗同时积极行转移病灶切除, 而H3患者不具备手术指征[15-17]. 此外, 转移病灶的大小、数量以及是否合并腹膜转移等远处播散等因素, 也是影响GCLM患者治疗预后及远期生存的相关因素[5,17].

2 GCLM与结直肠癌肝转移的比较

如行原发病灶根治手术同时完整切除肝转移灶, 结直肠癌肝脏转移(colorectal cancer liver metastasis, CCLM)患者的5年生存率可达30%-50%[18]. 而对于GCLM, 无论是手术的根治性切除率, 还是术后的远期生存时间都远远低于CCLM[19]. 同为肝转移, 造成二者预后巨大差异的主要因素有以下几方面:

肝脏往往是结直肠肿瘤远处转移的首发脏器, 转移灶大多较局限, 多为单侧肝叶的单一病灶, 而且肿瘤分化较好; 而GCLM原发病灶往往分化较差, 且呈局部浸润性生长, 容易侵犯周围脏器, 而且转移病灶往往较弥散, 播散至两侧肝叶, 并常同时合并有远处淋巴结、腹膜转移. 因此, 相比结直肠癌患者, 大部分胃癌患者在发现肝转移时已经失去手术机会, GCLM实际可切除的病例比例远低于预期. 在

相关报道
Liu等、Kerkar等研究回顾GCLM经典的治疗理念和当前可用的治疗措施. 何裕隆等、苏丹等系统回顾了国内GCLM外科治疗及化疗的现状及进展. Grimes等的回顾研究重新定义外科手术在GCLM中治疗的地位. Sun等研究首次回顾姑息手术在GCLM中的作用. 以上可以帮助研究者建立GCLM外科治疗的宏观认识.

Grimes等[20]的系统回顾研究中, 3.5%-11.2%经胃癌根治术后的患者发生肝脏复发转移, 其中只有9.6%-25.4%的患者可进行肝脏病灶切除, 而且仅0.47%-2.35%的患者可达到手术根治. 而CCLM病灶可切除比例较高, 通过转化治疗可将10%-30%首次诊断不可切除的转移病灶转为可切除, 成为提高结直肠癌患者预后的重要因素[21]. 其次, GCLM手术的有效性目前并无直接的循证医学证据支持, 仅有部分回顾性研究[20,22]证明, 经过严格筛选的部分GCLM患者通过积极手术可获得生存获益. 相比之下, 已有大量文献支持根治性手术可极大提高CCLM患者预后[21,23], 且NCCN指南已将手术列为CCLM的首选治疗方案之一. 最后, 晚期胃癌对化疗药物的敏感性也远不及结直肠癌, 日本JCOG研究[24]中胃癌局限于肝内转移的患者单用全身化疗的中位生存期为7.7 mo, 5年生存率仅1.7%. 此外, 西妥昔单抗、贝伐珠单抗等靶向药物已广泛应用于晚期结直肠癌患者, 其预后也明显优于胃癌患者. 因此, 化疗敏感性因素也很大程度影响了转化治疗在GCLM患者中的应用. 但是, 由于在结直肠肝转移中, 肝转移灶的积极处理成为提高患者生存期的重要因素, 参考CCLM病灶的综合治疗模式, 例如手术、靶向、介入治疗等, 可以为GCLM治疗提供借鉴.

3 原发病灶外科治疗

GCLM长期以来被认为是晚期胃癌一部分, 在NCCN指南及日本胃癌指南中, 肝转移患者仅在胃癌合并出血、梗阻、穿孔、减轻肿瘤负荷可改善全身症状或提高化疗敏感性时, 推荐进行原发病灶姑息性手术. 早期研究[25,26]结果提示胃姑息性手术的生存期不高于甚至低于单用化疗. Kunisaki等[27]认为只有存在单一的非治愈因素, 如仅存在腹腔转移灶、血行转移灶、远处淋巴转移、切缘阳性时, 姑息性切除原发病灶可提高预后. 但Sun等[28]系统性回顾行姑息全胃切除的晚期胃癌患者后发现: 姑息胃切除手术可显著提高M1胃癌患者生存期(HR = 0.56, 95%CI: 0.39-0.80). 近期研究[29-32]发现姑息性胃切除联合一线化疗治疗晚期胃癌可取得显著生存获益, 中位生存期可达11.7-28.0 mo. 其中, He等[30]研究认为, 对于无症状的晚期胃癌患者, 姑息性胃切除对比一线化疗具有显著获益(中位生存期28.00 mo *vs* 10.37 mo), 并且在>70岁的患者亚组中仍可得出同样结果. 值得注意的是, 在Kunisaki等[27]的研究中, 是否行原发病灶D2淋巴结清扫是影响手术预后的重要因素. 同时有研究[33]提示肝转移患者行原发病灶R0切除的患者, 其生存率远高于R1切除. 因此在行胃癌病灶手术时, 术中是否需强调行原发灶D2淋巴结清扫及保证切缘阴性, 同样值得思考.

对于GCLM患者, 原发病灶的切除是后续治疗肝转移病灶的前提. Sun等[28]的研究中, 肝转移组行全胃姑息性切除对GCLM患者的预后有显著提高, 肝转移手术组相对于非手术组HR为0.41(95%CI: 0.30-0.55), 且同时性肝转移患者行原发病灶切除同时行联合肝内病灶切除可使患者获得更长生存期. Li等[29]对49例胃癌合并同时性肝转移患者的回顾性研究中, 姑息性胃切除组相比单纯化疗组, 前者可显著提高患者中位生存期(20.5 mo *vs* 9.1 mo). 即使一线化疗失败后, 姑息性胃切除也可作为提高生存期的积极治疗方式之一. 同时越来越多的临床研究认为对晚期胃癌患者, 姑息性全胃切除可提高后续系统治疗效果从而改善患者生存期[34].

虽然晚期胃癌行姑息性全胃切除在临床治疗中尚有争议, 但根据上述结果, 我们认为应该重新评估全胃切除在GCLM治疗中的意义. 尤其对于转移病灶局限于肝脏的患者, 切除原发病灶可以为后续肝转移病灶的治疗创造有利条件.

4 肝转移灶治疗

4.1 手术治疗 作为潜在可治愈转移病灶的唯一治疗措施, 外科手术在处理GCLM病灶中的意义尚存巨大争议. 但手术治疗在CCLM治疗中取得的满意疗效[18,21,23], 也激发外科医生对联合肝脏切除治疗GCLM的进一步探索.

近年的系统回顾研究[20,22,35]结果提示, GCLM患者行转移灶切除术后1年生存率36%-88%, 3年生存率14%-56%, 5年生存率10%-60%, 中位生存期9-48 mo, 对比其他治疗, 患者有显著获益. 而且, 文献报道[19]GCLM行肝病灶切除术后30 d内死亡率3.5%, 与同时期因肝肿瘤行肝叶切除死亡率相仿(为4%). 因此, 肝脏病灶切除可作为治疗GCLM的一项常规

手术操作. 目前的研究[36]主要关注手术患者的筛选和手术指征的把握. 单个肝叶累及, 异时性转移, 单一病灶, 转移灶直径<5 cm, 无腹膜等远处播散, 被认为是预后良好的因素[5,20,37-40], 但并非所有回顾性研究均支持上述结果, 例如并非所有研究中异时性转移以后均优于同时性转移[20,39], 有研究[40]认为>3个转移灶是预后不佳的独立危险因素. 不同研究中, 手术病例的选择、围手术期化疗方案的不同都可导致结论不一致. 传统意义上的单个病灶、单一肝叶累及、转移的时相并不能决定生存期及预后, 同时病灶的多少和分布也不作为手术的绝对指征或者绝对禁忌证.

参考以上预后因素, 可以取得潜在获益的手术患者需经严格选择, 手术方式需精确把握. 目前对于肝脏转移病灶的手术并无严格指征, 主要取决于术者主观判断以及手术团队的技术水平, 同时考虑大部分患者围手术期需行辅助化疗以获得更长的生存期, 保留足够大小的肝脏以保证术后肝功能, 也是术前要考虑的问题. Shirabe等[41]的研究中, 将单一病灶或病灶局限于单个肝叶或确保肝脏可得到R0切除, 同时保证正常的肝脏功能作为肝转移病灶切除的手术指征. 目前公认的晚期胃癌患者肝转移病灶的手术指征为: (1)原发病灶得到控制; (2)局限于肝内病灶, 无肝外及远处淋巴结转移, 可完整切除; (3)切除部分肝脏后能保证术后正常的肝功能.

需要注意的是, 目前的系统回顾研究及Meta分析所列入的案例多为回顾性研究, 尚无大样本RCT研究进行参考, 同时考虑到进行手术的患者均经严格筛选, 疾病分期较早, 在预后比较中不能排除选择偏倚, 因此这些研究[19,20,35]也指出肝转移病灶手术指征并不强烈. 肝病灶切除术后仍有相当一部分患者发生肝内复发, GCLM病灶切除后复发概率为63.6%-91.0%, 肝内复发概率47%-76%[5]. 因此GCLM患者手术治疗仍需谨慎, 需选择合适的病例, 进行全面的术前评估和术后监测, 才能更好地发挥手术优势提高患者生存期.

4.2 肝脏病灶局部治疗 对于局限于肝脏的转移病灶, 除了手术治疗, 局部消融治疗, 如射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融术、冷冻消融也可考虑用来进行术后辅助治疗, 或处理不可切除的肝转移病灶. RFA是目前临床常用较为安全的局部治疗技术. 基于RFA处理CCLM病灶取得良好结果[42], 消融技术也开始尝试应用于GCLM. 目前认为, RFA可应用于: (1)转移灶局限于肝内, 无其他器官转移; (2)转移灶<5 cm; (3)病灶远离肝内大血管及胆管. 虽然单用RFA效果不甚理想[43], 但RFA联合系统化疗处理肝转移灶中位生存期可达14.0-30.7 mo[44-46], 达到与手术切除相似的预后. 由此认为, 局部治疗指征与肝部分切除指征类似, 同时RFA具有安全性高, 创伤小, 可反复多次施行, 减少住院时间等优势, 适用范围更广, 使得RFA可能成为替代手术切除成为处理肝转移病灶的标准治疗.

另一方面, 通过介入手段: 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、动脉栓塞也可用于控制局部转移病灶. HAIC因其特殊的给药方式, 局部药物浓度高于全身用药, 并且全身性药物不良反应低, 降低首过消除效应, 可选用作为围手术期辅助化疗的一部分, 并且在结肠癌肝转移相关研究[47]中HAIC取得显著生存获益. Ojima等[48]利用500 mg 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)介入肝转移病灶, 其反应率可达83%[48], Wu等[49]研究中采用EOX方案, 结果也支持HAIC相比全身化疗可显著提高病灶反应度, 在国内一项研究[50]中, 在全身化疗失败后, 用相同化疗方案进行HAIC仍可使肝内病灶获得控制. 在进展期胃癌中, FLEEOX动静脉联合用药相比XELOX静脉化疗可提高病灶控制率并取得显著生存获益, 说明通过联合用药、加大剂量、多途径给药等方式, 较传统化疗方案可以提高患者预后[51]. 因此与传统静脉化疗比较, HAIC对于局部病灶的控制具有优势. 但是, 在Ojima等[48]和Wu等[49]的研究中, 相同方案的HAIC对比静脉化疗总生存率并无显著差异, 可能的解释是治疗期间发生的其他器官广泛转移有关, 而HAIC对于远处转移灶收效甚微. 总之, HAIC在控制局部病灶方面具有巨大的潜力, 虽然不能完全取代全身化疗, 但是多途径给药所具有的潜力, 仍值得进一步研究.

肝内局部治疗拥有其治疗方面的优势, 虽然尚无大样本研究支持, 但具有广阔的前景. Yamakado等[52]对7例局限于肝内转移的患者行HAIC后联合RAF治疗, 中位生存期达16.5 mo. 国内一项小样本指出, H1类转移患者行外科手

创新盘点

本文回顾GCLM患者行胃姑息切除的相关文献, 建议关注原发病灶控制在治疗中的意义. 同时肝转移并非严格手术禁忌证, 肝脏病灶切除在严格筛选的病例中可取的显著获益. 射频消融、灌注化疗等局部治疗具有广阔的前景, 但仍需大样本研究. 未来治疗中需为患者制定个体化的综合治疗方案.

应用要点
作者认为GCLM并非手术禁忌证, 积极地外科干预可以改善这类患者的预后. 有研究表明姑息性手术也可以改善无症状患者的预后. 射频消融、灌注化疗等局部治疗因其创伤小、恢复快、可重复等优势, 将来或许可以取代传统手术治疗. 系统化疗在治疗中仍具有不可撼动的地位, 但并非唯一有效手段.

术治疗生存期显著优于HAIC, 而H2、H3类患者行HAIC疗效优于手术切除[53]. 这些结果提示, 随着技术的发展, 局部治疗或许可替代传统的手术联合化疗的成为标准治疗模式.

5 GCLM的化疗

虽然外科手术、消融治疗、介入治疗在GCLM诊治中取得较快进展, 但目前尚无法取代系统化疗在综合治疗中的地位. 因GCLM更多地表现为全身系统疾病[54], 适合手术患者比例低, 即使可施行根治手术, 术后依然有较高复发率, 因此指南中仍推荐以化疗为主的综合治疗. 在GCLM这一特殊类别患者中, 尚无特异有效的化疗方案可供选择, 目前仍参考经典的晚期胃癌化疗方案. Wagner等[55]回顾研究提示, 晚期胃癌中姑息化疗患者生存期和生活质量显著优于最佳支持治疗, 并且联合用药较单药更优, 奠定了联合化疗在晚期胃癌治疗中的地位. 目前晚期胃癌推荐以5-Fu联合铂类为基础的两药联合方案作为一线化疗首选, 对于一般情况较好的患者, 推荐联合蒽环类或紫杉醇类三药联合方案, 同时伊立替康联合5-Fu也在2015年NCCN指南中列为晚期胃癌一线方案[56,57]. Zhang等[58]的回顾性研究中, 单纯肝转移患者最佳支持治疗中位生存时间仅2.8 mo, 显著低于化疗患者(中位生存期12.0 mo). H3肝转移患者化疗生存率显著优于最佳支持治疗(9.4 mo *vs* 2.8 mo), 同时多线化疗较单线化疗取得明显生存获益. 同时该研究中提示, 单用化疗的晚期胃癌患者, 其中位生存期与手术联合化疗组无显著差异, 由此验证全身化疗对于GCLM的积极意义.

晚期胃癌靶向治疗发展迅速, 但仅有ToGA临床研究给出阳性结果, IHC HER2(3+)或IHC2+/FISH+亚组中, 赫赛汀联用XP或CP方案较单用XP或CP方案可显著提高患者预后. 然而, 同期其他靶向药物的临床研究均未得到阳性结果. 并且有研究指出, GCLM患者中, HER2阳性表达率高[59,60], 但赫赛汀是否能使局限于肝转移的晚期胃癌患者获益, 目前尚无相关文献报道. 同时, GCLM根治手术后靶向药物治疗是否仍能延长生存期, 还需进一步研究.

同时全身化疗在GCLM手术治疗的患者中也具有重要意义. 一项回顾性临床研究[61]中, 非化疗组患者5年生存率仅11%. Kerkar等[19]回顾研究中, 化疗对围手术期患者收效甚微, 但仍优于无术后化疗. Kodera等[39]回顾性研究中, 所有5年生存率>30%的研究中, 围手术期均施行化疗. 在施行姑息手术患者中, 是否行化疗是决定预后的重要影响因素[28,29]. 因此在目前的临床工作中, GCLM围手术期均建议行辅助化疗. 同时系统化疗可以提高转移灶局部治疗的效果, 研究中RFA后未进行化疗的OS低于行化疗患者[43,46]. HAIC如无系统静脉化疗对于预后无显著获益[49]. 上述结果均可说明, 手术或局部治疗控制肝内病灶后, 仍有必要联合化疗以控制全身转移病灶、延缓复发时间.

值得注意的是, 围手术期化疗的意义目前尚存争议. 虽然晚期胃癌有多种可提供明确生存获益的化疗方案可供参考, 但是Grimes等[20]系统回顾所列入的临床研究中, 无论术前化疗还是术后化疗, 均未取得显著生存获益. 同时临床研究中行手术治疗的患者对比单用化疗患者, 其病灶更局限、数量少、病情进展程度较早, 因此无法将化疗组和手术联合化疗的患者的生存期直接进行比较. 同时现阶段胃癌化疗尚无金标准方案, 不同研究中化疗方案有较大差异, 因此很难比较同一化疗方案对GCLM预后提高程度. 此外, 考虑到晚期胃癌对化疗敏感度较差, 术前化疗的患者可能无法获得手术“窗口期”, 因此术前化疗可行性仍值得商榷. 同时联合器官切除术后患者恢复较慢, 肝叶切除术后肝功能储备因人而异, 对于化疗的耐受性在术后也要重新评估. 所以围手术期化疗方案和化疗时机的选择, 仍需进一步探索.

不可忽视的是, 单用化疗在局限于肝内的胃癌转移患者效果尚不尽如人意, 日本一项研究[24]中, 单用化疗5年生存率1.7%. 因此, 虽然化疗可作为晚期胃癌治疗的主体, 但仍需积极的外科措施, 力求根据患者不同病情制定个体化治疗方案.

6 结论

GCLM的患者中符合目前手术指征的比例远低于预期, 对临床研究造成困难. 根据传统观点, 异时性转移、肿瘤较小、单发、局限于单一肝叶是术后预后较好的因素. 但从目前GCLM的研究进展来看, 肝转移并非手术禁忌证, 肿瘤的大小及分布也不再是限制手术的绝对指征, 对于经严格筛选后的部分GCLM患者,

行原发及肝脏病灶切除可使患者获益. 同时结合全身化疗, 及肝内局灶治疗仍有望延长患者的生存期. 因此, 外科医生应全面评估病情, 通过多学科讨论, 密切掌握疾病变化, 制定个体化治疗, 充分发挥技术优势, 为患者争取更长的生存期和更好的生活质量.

7 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 135-140 [PMID: 22076217 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.3.135]

3 Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Liu Q, Luo HY, Zhou ZW, Li YH, Jiang WQ, Xu RH. Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1869-1876 [PMID: 21246404 DOI: 10.1245/s10434-010-1542-x]

4 Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1978-1985 [PMID: 22008896 DOI: 10.1038/ajg.2011.213]

5 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]

6 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004 [PMID: 11956258]

7 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]

8 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121 DOI: 10.1093/annonc/mdn717]

9 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/jco.2006.06.8429]

10 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/jco.2013.54.1011]

11 Hwang SE, Yang DH, Kim CY. Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 1468-1472 [PMID: 19381718 DOI: 10.1007/s00268-009-0034-2]

12 Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334 [PMID: 18329229 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.022]

13 MOERTEL CG, BARGEN JA, DOCKERTY MB. Multiple carcinomas of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology* 1958; 34: 85-98 [PMID: 13501357]

14 Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classi-fication of gastric carcinoma. 1st English edition. Tokyo: Kane- hara, 1995: 5

15 何裕隆. 胃癌肝转移的外科治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 105-107

16 张雯, 余一祎, 王妍, 崔越宏, 刘天舒. 133例胃癌肝转移患者的预后分析. 复旦学报(医学版) 2015; 42: 355-361

17 胡祥. 胃癌肝转移的高危因素和预后. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 108-111

18 Xu J, Qin X, Wang J, Zhang S, Zhong Y, Ren L, Wei Y, Zeng S, Wan D, Zheng S. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1379-1396 [PMID: 21796415 DOI: 10.1007/s00432-011-0999-8]

19 Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 589-596 [PMID: 20961366 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00224.x]

20 Grimes N, Devlin J, Dunne DF, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 177-185 [PMID: 25263794 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.08.001]

21 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612 [PMID: 24652674 DOI: 10.1002/bjs.9449]

22 Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1113 [PMID: 26252272 DOI: 10.1097/

同行评价

GCLM的治疗是目前医学领域有争议的研究热点, 本文总结了GCLM的诊治现状, 对比较全面了解GCLM的现状有比较好的帮助, 对于目前GCLM的治疗模式具有一定的指导意义, 为GCLM的治疗指出了方向.

md.0000000000001113]
23 Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 207-221 [PMID: 24363829 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i12.207]
24 Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, Hyodo I, Koizumi W, Kurihara M, Yoshida S, Yamamoto S. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 654-659 [PMID: 15613554 DOI: 10.1093/jjco/hyh120]
25 Amaral L, Mendes J, Martins P, Bernardo L, Quintanilha R, Santos V, Melo AS. Survival benefits of palliative gastric cancer resection - a regional center experience. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1651-1656 [PMID: 22683985 DOI: 10.5754/hge10201]
26 Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Yin HR, Lin YZ. Survival benefit of non-curative gastrectomy for gastric cancer patients with synchronous distant metastasis. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 282-288 [PMID: 19937478 DOI: 10.1007/s11605-009-1095-0]
27 Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, Otsuka Y, Akiyama H, Ono HA, Kosaka T, Ichikawa Y, Shimada H. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 1309-1315 [PMID: 18505071]
28 Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, Zhou B, Xu H. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13: 577 [PMID: 24304886 DOI: 10.1186/1471-2407-13-577]
29 Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, Zhang L, Wu X, Zong X, Li S, Ren H, Ji J. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 212 [PMID: 26126412 DOI: 10.1186/s12957-015-0627-1]
30 He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, Wei XL, Xu RH. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e83921 [PMID: 24358318 DOI: 10.1371/journal.pone.0083921]
31 Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, Li AF. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010; 34: 1015-1021 [PMID: 20145923 DOI: 10.1007/s00268-010-0467-7]
32 Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res* 2008; 28: 2379-2384 [PMID: 18751422]
33 曹亮, 胡祥. 胃癌同时性肝转移手术患者的预后分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 124-127
34 Shin HB, Lee SH, Son YG, Ryu SW, Sohn SS. Chemoresponse after non-curative gastrectomy for M1 gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 13 [PMID: 25634223 DOI: 10.1186/s12957-015-0447-3]
35 Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, Barni S. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1021-1027 [PMID: 26082326 DOI: 10.1002/jso.23920]
36 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
37 朱婷, 王琦, 武希润, 刘春亮, 申慧琴. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的Meta分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 257-265
38 周健国, 赵东兵, 赵建军, 毕新宇, 蔡建强. 胃癌肝转移的肝切除治疗及预后分析. 中华普通外科杂志 2010; 25: 785-288
39 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
40 Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 102-107 [PMID: 25389030 DOI: 10.1002/bjs.9684]
41 Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, Tokunaga M, Nagaie T. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 89-92 [PMID: 18333252 DOI: 10.1080/13651820500472168]
42 Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1947-1954 [PMID: 21399885 DOI: 10.1245/s10434-010-1535-9]
43 Kim HO, Hwang SI, Hong HP, Yoo CH. Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases from gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 208-212 [PMID: 19542847 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a033d7]
44 Kim HR, Cheon SH, Lee KH, Ahn JR, Jeung HC, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 305-315 [PMID: 20210605 DOI: 10.3109/02656730903555696]
45 Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, Xiang D, Zhang S. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706 [PMID: 23597495 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.023]
46 Hwang JE, Kim SH, Jin J, Hong JY, Kim MJ, Jung SH, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, Kim JW, Shin SS, Jeong O, Park YK, Cho SH, Chung IJ. Combination of percutaneous radiofrequency ablation and systemic chemotherapy are effective treatment modalities for metachronous liver metastases from gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 25-32 [PMID: 23975154 DOI: 10.1007/

s10585-013-9606-5]
47 Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395-1403 [PMID: 16505413 DOI: 10.1200/jco.2005.03.8166]
48 Ojima H, Ootake S, Yokobori T, Mochida Y, Hosouchi Y, Nishida Y, Kuwano H. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 70 [PMID: 17584926 DOI: 10.1186/1477-7819-5-70]
49 Wu ZF, Cao QH, Wu XY, Chen C, Xu Z, Li WS, Yao XQ, Liu FK. Regional Arterial Infusion Chemotherapy improves the Pathological Response rate for advanced gastric cancer with Short-term Neoadjuvant Chemotherapy. *Sci Rep* 2015; 5: 17516 [PMID: 26620627 DOI: 10.1038/srep17516]
50 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
51 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
52 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1747-1751 [PMID: 16371545 DOI: 10.1097/01.rvi.0000188738.84911.3b]
53 陆进, 王卫东, 徐平, 范晨. 胃癌肝转移的治疗方法探讨与疗效比较. 介入放射学杂志 2010; 19: 814-816
54 Oguro S, Imamura H, Yoshimoto J, Ishizaki Y, Kawasaki S. Liver metastases from gastric cancer represent systemic disease in comparison with those from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016 Mar 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26946472 DOI: 10.1002/jhbp.343]
55 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/jco.2005.05.0245]
56 Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 239-250 [PMID: 26524924 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.05.013]
57 Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 1-12 [PMID: 26697987 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.004]
58 Zhang W, Yu Y, Fang Y, Wang Y, Cui Y, Shen K, Liu T. Systemic chemotherapy as a main strategy for liver metastases from gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 888-894 [PMID: 26108406 DOI: 10.1007/s12094-015-1321-z]
59 Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatematsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
60 Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2402-2407 [PMID: 22654433 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2402]
61 Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Kosuge T, Sasako M. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 534-539 [PMID: 17219383 DOI: 10.1002/jso.20739]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4458

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4458-4466
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展

黄 雯, 季春梅, 郭 苗, 倪玮玮, 孟 玲, 魏继福

背景资料
质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)目前应用最广泛的抑酸药物. 由于用药的个体间差异大, 如何在临床合理使用PPI一直是广大学者关注的热点. 近年来药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)迅速发展, PPI PGx也得到广泛研究, 对药物临床应用产生巨大指导意义, 故对其进行综述.

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福, 南京医科大学第一附属医院药学部 江苏省南京市 210029

魏继福, 研究员, 博士生导师, 主要从事药学与分子生物学研究及药物一期临床研究.

作者贡献分布: 黄雯主要完成论文的写作及修改; 季春梅进行论文的检查; 郭苗与倪伟伟提供文献的检索与筛选; 孟玲对论文进行审校; 魏继福设计论文的整体结构与思路.

通讯作者: 魏继福, 研究员, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院药学部.
weijifu@hotmail.com
电话: 025-68136984

收稿日期: 2016-03-25
修回日期: 2016-05-28
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Pharmacogenomics of proton pump inhibitors

Wen Huang, Chun-Mei Ji, Miao Guo, Wei-Wei Ni, Ling Meng, Ji-Fu Wei

Wen Huang, Chun-Mei Ji, Miao Guo, Wei-Wei Ni, Ling Meng, Ji-Fu Wei, Division of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ji-Fu Wei, Researcher, Division of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weijifu@hotmail.com

Received: 2016-03-25
Revised: 2016-05-28
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

At present, proton pump inhibitors (PPIs), as a class of strong antacid agents, are widely used in the clinical treatment of gastrointestinal diseases. PPIs achieved a strong effect of acid suppression with high specificity and long duration. However, the issue of PPI abuse exists worldwide because of the lack of relevant knowledge. Due to tremendous inter-individual differences in uptake, the clinical application of PPIs appears to be limited. Therefore, rational use of PPIs in daily clinical practice is an important research topic. In addition, PPIs were found with many side effects. CYP2C19, as one of the most important enzymes in cytochrome P450 enzyme family, is responsible for the metabolism of over 10% of drugs. The bioavailability and metabolism of PPIs are mainly affected by drug-metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP3A4, which are located in the liver. By suppressing cytochrome P450 isoenzyme, PPIs may affect the metabolism of multiple drugs, thus leading to unwanted side effects in case of combined medication. What's more, the individual difference in PPI administration is derived from distinct molecular mechanisms mediated by CYP3A4 and/or CYP2C19. Non-genetic factors, such as combined medication and food pyramid, also impact on the effectiveness of PPIs. Gene mutations can also alter the enzymatic activity of CY2C19, thereby resulting in different blood concentrations of drugs metabolized by CYP2C19. In conclusion, PPIs have the advantages of safety and effectiveness; however, the problem of drug resistance still exists, which indicates their selective application in clinical practice. In this paper, we review the advances in pharmacogenomics of PPIs, with an aim to

同行评议者
李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 李铮, 教授, 西北大学; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

provide reference to individualized clinical medication.

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

Key Words: Proton pump inhibitors; Gene polymorphism; Gastrointestinal diseases; Pharmacogenomics

Huang W, Ji CM, Guo M, Ni WW, Meng L, Wei JF. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4458-4466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4458.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4458

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为目前抑酸性作用最强的一类药物, 特异性高、持续时间长久, 广泛应用于消化系统疾病治疗. 但是对PPI不良反应认识的不足导致目前全球PPI滥用. 由于用药的个体间差异大, PPI的使用受到约束, 如何在临床合理使用PPI一直是广大学者关注的热点. CYP2C19是细胞色素P450酶家族中十分重要的一种, 超过10%的药物主要通过CYP2C19酶代谢. 因PPI在药代动力学和药效学等方面高度依赖肝脏细胞色素P450同工酶系统, 影响到多种药物的代谢, 从而在临床上表现为联合用药产生的不良反应. PPI的生物利用度和代谢主要受药物代谢酶CYP2C19的影响, 部分受CYP3A4的影响, 而个体遗传因素所致CYP3A4和CYP2C19酶活性差异是造成PPI疗效差异的分子机制之一. CYP2C19编码基因的突变, 可造成CYP2C19酶代谢活性的改变, 进而出现不同患者服用以CYP2C19为关键代谢酶的药物后, 体内血药浓度差异, 甚至产生不同临床反应. 此外, 合并用药、饮食结构等非遗传因素也是影响PPI疗效的重要原因. 本文参考了近年来国内、外涉及CYP2C19酶与PPI药物基因组学研究进展的文献, 对其进行归纳总结予以综述, 为临床个体化用药提供参考依据.

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

关键词: 质子泵抑制剂; 基因多态性; 消化系统疾病; 药物基因组学

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是目前应用最多的抑酸药物, 其代谢主要受代谢酶CYP2C19的影响. CYP2C19酶分为四种类型: 超快代谢型、快代谢型、中间代谢型、慢代谢型. 本文PPI的药物基因组学研究进展, 结合影响其疗效的其他因素予以综述.

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福. 质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4458-4466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4458.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4458

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)的临床药物包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索拉唑及右兰索拉唑[1], 主要是用于治疗非溃疡性消化不良、回流性食管炎、胃食管反流疾病、清除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、胃溃疡、十二指肠溃疡, 预防和治疗相关的非甾体抗炎药物伤害, 佐林格-埃利森综合征(胃泌素瘤)和其他强酸性治疗[2]. PPI作为治疗消化性溃疡疗效最好的噻吩吡啶类衍生药物, 通过在胃内酸性环境中转化为活性衍生物, 能够高效快速抑制胃酸分泌, 清除*H. pylori*, 促进胃蛋白酶活性的降低从而快速治愈溃疡. 同时, PPI能够促进胃内pH值升高, 促进胃黏膜凝血机制的激活从而加强血小板聚集, 有效降低溃疡再出血发生率, 因此对酸性类胃病具有良好的治疗效果. 但是, 在应用PPI的过程中还存在着用药剂量过大、用药时间过长、药物配伍等问题.

临床试验表明, PPI药物的治疗效果存在明显的个体差异, 药物反应的遗传多态性即是产生这些差异的决定性因素. 随着药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)的发展, 越来越多的学者意识到编码药物代谢酶、药物转运体以及药物靶分子相关基因的单核苷酸多态性是影响药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)、药效学和导致不同种族不同个体间对同一药物产生不同代谢能力的主要原因. PPI的代谢主要通过细胞色素P450途径, CYP450超家族依次可分为18个家族、44个亚家族. 涉及药物代谢的CYP450酶系主要是CYP1、CYP2及CYP3家族, 各有8-10个亚家族同工酶, 共占肝内CYP450总量的70%, 介导人体内绝大多数药物(外源性化合物)的代谢, 其中*CYP2C19*基因突变对PPI治疗效果有较大影响[3,4]. CYP2C19存

研发前沿

质子泵抑制剂抑制胃酸效果显著, 临床应用广泛, 遗传因素影响研究比较明确. 合理使用PGx可以为临床医生和临床药师提供用药指导, 在治疗上根据基因信息的指导进行给药, 可以避免其毒性并使治疗效果达到最优化. 但是基因多态性和同种基因介导的药物相互作用可能引起药物使用不良反应.

相关报道
兰冰等对CYP2C19的多态性分布以及其与药物代谢和疾病易感性的研究进展进行综述.

表 1 质子泵抑制剂的特征

质子泵抑制剂	特征
右兰索拉唑	兰索拉唑对应体(右旋兰索拉唑); 分2次释药的双重控释; 24 h症状控制; 口服不受食物影响; 肝脏代谢酶: CYP2C19,CYP3A4; CYP2C19弱代谢; 临床上没有报道与氯吡格雷合用会产生严重的不良反应.
埃索美拉唑	奥美拉唑的纯左旋异构体; 随着时间的推移, 口服生物利用度提高; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19强抑制; 与氯吡格雷合用有交叉反应; 与食物合用会延迟吸收.
兰索拉唑	正常剂量长效高效生物利用度; 快速产生最大酸抑制; 与食物合用延缓吸收; 合并抗酸治疗会减少生物利用度; 可增强茶碱代谢; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19弱抑制; 临床上没有报道与氯吡格雷合用会产生严重的不良反应.
奥美拉唑	随时间推移, 低起始口服生物利用度从35%–40%增高到65%; 肝脏代谢酶: CYP2C19; CYP2C19强抑制; 剂量依赖药代动力学; 与食物合用延缓吸收.
泮多拉唑	稳定的生物利用度77%; 与食物合用延缓吸收; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19弱抑制; 临床上没有发现与氯吡格雷合用会产生严重不良反应.

在于肝微粒体中, 约占肝脏酶系的3.4%, 由490个氨基酸组成. 其次, CYP3A4酶也参与代谢部分PPI药物[5]. 本文就近年来PPI的PGx研究进展, 结合影响其疗效的非遗传因素予以综述.

1 PPI药物的药物基因组学

1.1 PPI的代谢及代谢中参与的酶 PPI是由两个杂环连接一个甲基亚磺酰基的苯并咪唑类衍生物. 主要分类有: 奥美拉唑, 兰索拉唑, 埃索拉唑, 泮托拉唑, 雷贝拉唑和右兰索拉唑, 六种PPI的生物特性如表1[1].

PPI主要代谢酶为CYP2C19, 具有遗传多态性. 目前, 发现的CYP2C19等位基因超过25个[6,7], 但是在药物代谢中起作用的主要是CYP2C19*2, CYP2C19*3, 均为功能缺失型等位基因[8]. 另外, CYP2C19*17也在PPI代谢过程中起到些微作用[9,10](图1), 其他等位基因发生突变的概率极小[11]. 除已有大量报道的CYP2C19*2和CYP2C19*3外, CYP2C19*17为近两年来首先发现在白种人中与消化性溃疡有关的基因[9], 在欧洲约有18-28%的人携带*CYP2C19*17*基因, 为功能增强型等位基因, 突变率约为7%, 表现为超强代谢[12].

CYP2C19同工酶被分为四种不同的代谢类型: 超快代谢型(ultrarapid metabolizers, UM)(*1/*17, *17/*17), 可能由于功能区基因的非正常复制或非正常扩增造成酶活性明显增高; 快代谢型(extensive metabolizer, EM)(*1/*1), 功能区基因正常表达, 表达正常活性酶, EM也是正常人群的代谢表型; 中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)(*1/*2, *1/*3, *17/*2, *17/*3), 可能携带有一个功能缺陷的等位基因或无功能的等位基因, 表达的药物代谢酶的活性较正常稍有降低; 慢代谢型(poor metabolizer, PM)(*2/*2, *2/*3, *3/*3), 可能携带有两个无效的等位基因, 致使表达的药物代谢酶的活性显著降低[13,14]. PM型的同工酶基因出现突变, 产生终止密码, 使蛋白合成过早终止, 从而产生无活CYP2C19酶, 失去对物质的羟化代谢能力[15,16]. 在亚洲人群中CYP2C19*2和CYP2C19*3中的PM型约有13%-23%, EM型则相对较少, 只有4%[1,17,18].

瑞典学者认为, 5种PPI(奥美拉唑、兰索拉唑, 埃索拉唑、泮托拉唑, 雷贝拉唑)均可竞争性抑制肝脏细胞色素P450同工酶CYP2C19, 且以奥美拉唑>兰索拉唑>埃索拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑. 但是, 最近有韩国学者认为PPI抑制CYP2C19的能力是奥美拉唑>埃索拉唑>兰索拉唑>右兰索拉唑>泮多拉唑>雷贝拉唑[1,19]. 不过, 也有学者认为由于雷贝拉唑的代谢产物雷贝拉唑硫醚对CYP450同工酶的抑制作用也较强, 所以最终泮托拉唑对此酶的抑制作用最小[3].

1.2 PPI药物基因组学

1.2.1 奥美拉唑的药物基因组学: 奥美拉唑是目前针对消化道溃疡应用最早且最广泛的有效药物, 服用奥美拉唑治疗胃十二指肠溃疡的效果与其基因型相吻合, 遗传突变引起药物反应差异主要来自于编码*CYP2C19*基因的基因多态性. 以胃内pH值作为药效观察指标的研究[20]显示, 奥美拉唑在体内经肝细胞微粒体中CYP2C19代谢, 催化生成羟基奥美拉唑而失去活性, 对CYP2C19酶具有抑制作用PM患者使用奥美拉唑效果及pH值提高时间明显优于快代谢组EM, *CYP2C19*基因EM型患者24 h平

创新盘点
本文系统阐述了P450 2C19对PPI类药物的代谢和影响, 由CYP2C19酶介导的药物相互作用, 对PPI类药物的使用有很好的引导作用.

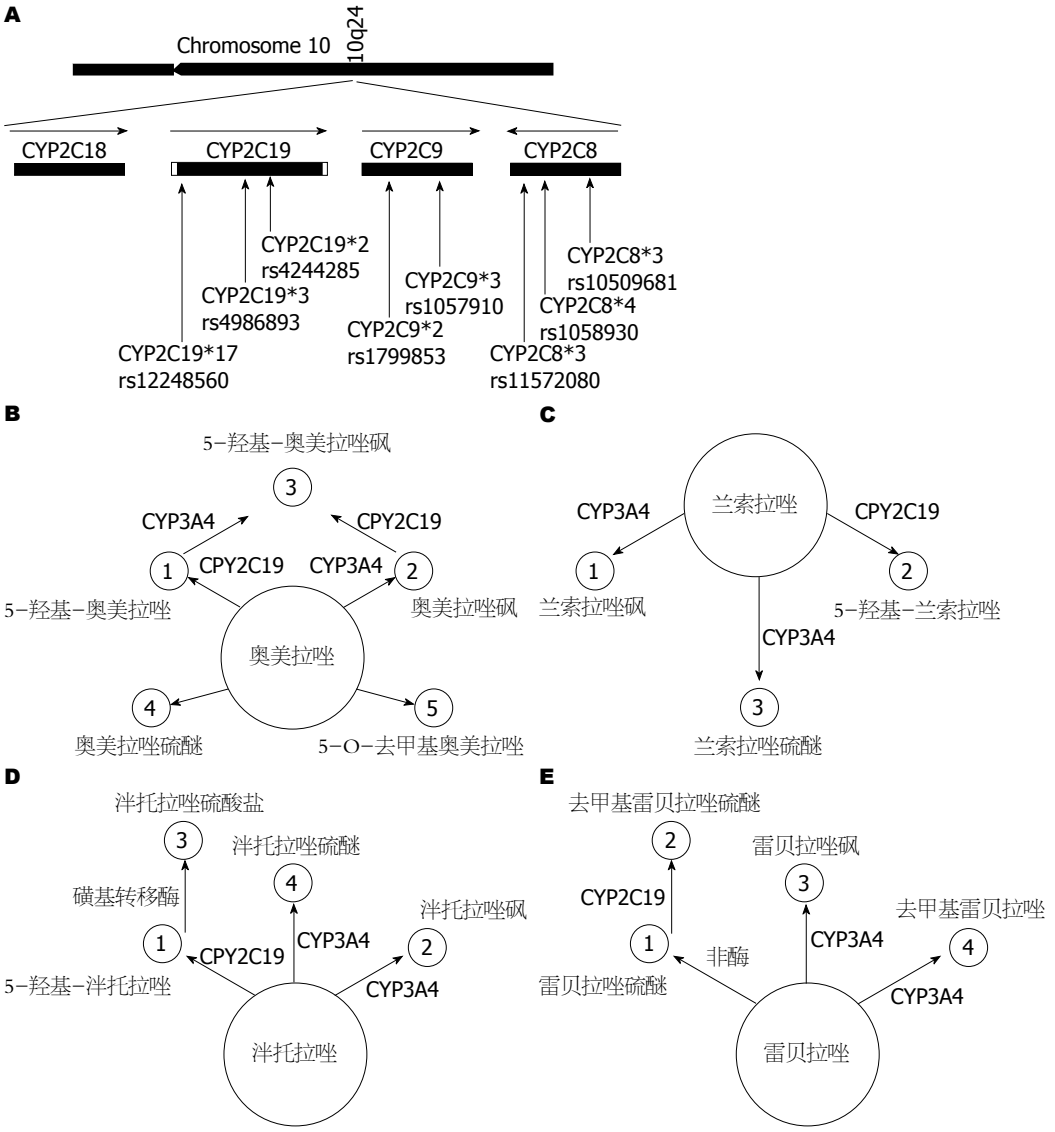


图 1 质子泵抑制剂代谢途径. A: CYP2C19酶等位基因代谢; B: 奥美拉唑代谢途径; C: 兰索拉唑代谢途径; D: 泮托拉唑代谢途径; E: 雷贝拉唑代谢途径.

均胃内pH值低于PM型患者的胃内pH值. PK研究[21,22]表明单次口服奥美拉唑20 mg后血浆奥美拉唑的药时曲线下面积(area under curve, AUC)在*CYP2C19*基因EM型和PM型有明显差异, PM型的AUC约为EM组的13倍[23]; 所以PM使用奥美拉唑效果更好.

1.2.2 兰索拉唑的药物基因组学: 兰索拉唑主要在肝脏中被CYP2C19代谢生成5-羟基兰索拉唑. 临床给药后血药浓度个体差异较大, 峰值浓度可相差10倍左右. Zhang等[24]学者实验证明兰索拉唑在亚洲人体内药动学的个体差异与*CYP2C19*基因型关系密切, *CYP2C19*基因多态性是导致兰索拉唑体内血药浓度个体差异性的重要因素之一, 且与兰索拉唑5-羟基代谢通路之间存在更好的相关性. 由基因多态性所导致的兰索拉唑的PK特性的改变很可能会引起其抑酸疗效的个体差异和不良反应发生频率的改变, 有实验证实不同基因型患者服用兰索拉唑后不良反应发生情况有显著差异. 因此在临床应用时应关注*CYP2C19*基因突变人群服用兰索美拉唑的合适剂量, 比如PM人群使用兰索拉唑时应使用正常剂量或减少剂量[25-27].

1.2.3 埃索拉唑的药物基因组学: 埃索美拉唑是新一代PPI抑制剂, 为奥美拉唑的单S型异构体(左旋异构体), 通过CYP2C19及CYP3A4代谢, 但是更多的是经由CYP3A4途径代谢, 因此, 理论上*CYP2C19*基因多态性在埃索美拉唑的代谢中作用应远小于其他PPI抑制剂. 近年来, 国内外对*CYP2C19*基因多态性与埃索美拉唑的代谢作用研究[28-30]也证实了此观点, 日本学者

应用要点

本文对PPI PGx研究进展进行综述, 总结了目前常用PPI药物代谢酶相关研究进展. 同时本文还讨论了药物基因组与临床用药不良反应的关系及CYP2C19介导的药物相互作用, 对临床PPI正确应用及个体化治疗提供理论基础.

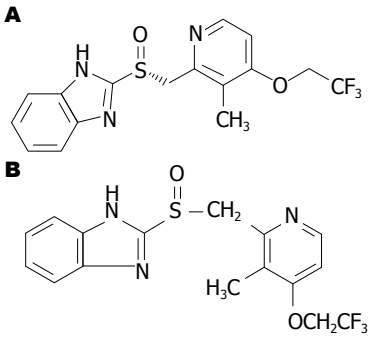


图 2 右兰索拉唑和左旋兰索拉唑的结构式. A: 右旋兰索拉唑结构式; B: 左旋兰索拉唑结构式.

研究表明, 埃美拉唑与氯吡格雷合用不增加心血管疾病风险, 也不会影响氯吡格雷对剩余血小板抑制率的影响.

1.2.4 泮托拉唑的药物基因组学: 泮托拉唑是一种新型苯并咪唑类PPI抑制剂, 有2种代谢途径, 泮托拉唑肠溶剂口服给药后被迅速吸收, 避免了胃酸对其的消除, 这样几乎不经过首关代谢, 且不靠药物剂量和食物的摄取生物利用度就可达77%, 仅剩余的少量经CYP2C19和CYP3A4代谢, 而且药物在肝脏内不与细胞色素P450相互作用, 不影响其他药物在肝脏的代谢[31,32]. 经国内学者研究证实, *CYP2C19*基因型对中国人群泮托拉唑代谢作用较低[33]. 虽也有研究[21]报道, 不同个体使用泮托拉唑后胃*H. pylori*的治愈率不同, 受*CYP2C19*基因多态性的影响较大, 但推测是患者使用的抗生素等对耐药性造成了影响.

1.2.5 雷贝拉唑的药物基因组学: 雷贝拉唑为第二代PPI, 主要经过非酶途径代谢为雷贝拉唑硫醚, 少量经CYP2C19和CYP3A4作用分别转化为脱甲基雷贝拉唑和雷贝拉唑砜. 姜英杰等对幽门螺旋杆菌阳性的慢性胃炎患者实施雷贝拉唑联合阿莫西林和克拉霉素治疗, 发现雷贝拉唑治疗组不受*CYP2C19*基因型的影响, 原因是雷贝拉唑仅部分经CYP2C19代谢[21]. 梁嘉碧等用胃镜检查结果作为药效判断指标, 也进一步确证了雷贝拉唑代谢不受CYP2C19的影响[34]. 但是Furuta等[35]给予97例*H. pylori*感染胃炎的患者雷贝拉唑和阿莫西林持续2 wk治疗, 发现与纯合子强代谢者的*H. pylori*根除率相比, 弱代谢和杂合子强代谢者的*H. pylori*根除率更高, 推测经非酶途径产生的雷贝拉唑硫醚很可能进一步经CYP2C19催化代谢导致了临床差异. 所以目前*CYP2C19*基因多态性对雷贝拉唑疗效的影响尚有争议.

1.2.6 右兰索拉唑: 右兰索拉唑是一种近几年才引进到亚太地区的PPI抑制剂, 是兰索拉唑的对应体, 右旋兰索拉唑和左旋兰索拉唑的外消旋混合物(图2)[36]. 右兰索拉唑对CYP2C19代谢作用极微小, 如必要, 可合用氯吡格雷.

2 影响PPI药物疗效的其他因素

2.1 肝损伤 CYP2C19活性与肝病严重程度呈负相关. 有研究证实终末期肝病患者泮托拉唑钠血药浓度明显升高, 尤其是CYP2C19弱代谢者. 临床使用泮托拉唑钠时需注意患者的肝脏病变情况, 对于肝功能有损害者, 应适当减少用药剂量: 对终末期肝病的CYP2C19弱代谢者, 更应根据血药浓度调整剂量, 以确保药物使用的安全性和有效性[17].

2.2 性别和年龄 虽然男性更容易得消化性溃疡疾病, 但是研究[9]表明, 年龄和性别与CYP2C19几乎没有相关性.

2.3 CYP3A4 部分PPI药物经CYP3A4代谢. CYP3A4酶主要存在于肝脏和小肠, 约占肝脏CYP酶系的34%, 广泛代谢内源性类固醇激素, 参与去甲基化、羟化等反应[5]. CYP3A4*1B是发生在启动子近端的突变-392A>G, 致使酶活性增强. 该突变在非洲人突变频率为68%-82%, 在白种人突变频率为3%-5%[37].

3 由CYP2C19介导的药物相互作用

以CYP2C19为主要代谢酶的药物谱较广泛, 包括PPI、三环类抗抑郁药、抗癫痫药、抗精神病药、抗凝药、抗真菌药及抗肿瘤药物等.

3.1 PPI与抗凝药(氯吡格雷) 奥美拉唑和氯吡格雷均经CYP2C19代谢, 且奥美拉唑对CYP2C19具有抑制作用. 因此, 理论上奥美拉唑与氯吡格雷的联用会导致氯吡格雷体内的有效代谢物降低, 从而影响疗效. 研究[38]发现, 奥美拉唑会显著降低氯吡格雷的抗血小板活性, 而泮托拉唑或埃索美拉唑则不会.

2009年, 美国食品药品管理局规定, 氯吡格雷不能和奥美拉唑或埃索拉唑合用, 因为: “避免氯吡格雷与奥美拉唑或埃索拉唑合并用药, 以免过度降低氯吡格雷的抗血小板作用”[39]. 但是当氯吡格雷与阿司匹林合用作为抗血小板治疗时, 为了防止消化道出血, 应该

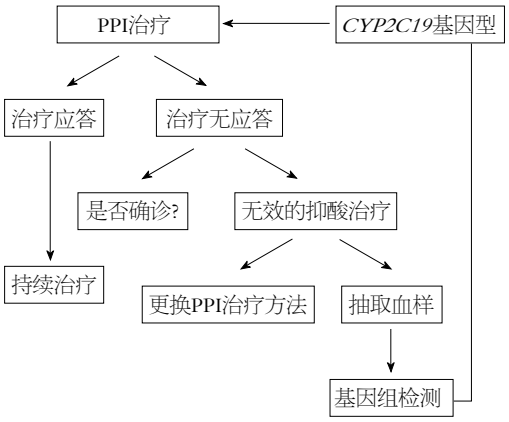


图 3　质子泵抑制剂治疗思路. 使用质子泵抑制剂治疗时, 可参照此流程图治疗, 治疗前进行*CYP2C19*基因组检测可以确保药物治疗有效性. PPI: 质子泵抑制剂.

加用奥美拉唑[40].

3.2 PPI与抗真菌药　奥美拉唑和伏立康唑都经CYP2C19代谢, 且奥美拉唑作为CYP2C19的抑制剂, 同时应用这2种药物可能产生相互作用. 在国内外均有因伏立康唑与奥美拉唑合用导致药物不良反应的报道[41,42]. 所以奥美拉唑等PPI不应与经CYP2C19代谢的抗真菌药合用.

3.3 PPI与抗癫痫药　苯妥英钠和丙戊酸是临床上常用的抗癫痫药物之一, 由于他们抗癫谱比较广, 疗效比较确切, 价格比较低廉, 因此在癫痫患者中得到了广泛的应用. 随着PGx的发展, 研究[43]发现临床中常用的抗癫痫药物丙戊酸和苯妥英钠等主要CYP2C19代谢. 最近的一项研究[44]通过检测丙戊酸钠、氯巴占及其活性代谢物N-氯巴占的血药浓度, 证实了两者的血药浓度与*CYP2C19*基因多态性有关. 长期使用苯妥英钠药物的癫痫患者, 如果使用常规剂量的PPI抑制剂, 可能导致血栓性不良事件.

3.4 PPI与抗抑郁药、精神药　抗抑郁药特别是三环类抗抑郁药主要经CYP2C19代谢, 部分药经CYP3A4代谢. 研究证实奥美拉唑与氯氮平合用后能降低氯氮平与去甲氯氮平的血药浓度. 研究表明氯氮平血药浓度变化与CYP3A4有关. 随着氯氮平给药剂量的增加, 氯氮平在体内几乎完全在肝脏经CYP3A4代谢, 生成N-去甲基氯氮平、氯氮平的N-氧化代谢物等. 而奥美拉唑等PPI能诱导CYP3A4, 因此当奥美拉唑等PPI与氯氮平合用时, 奥美拉哇通过诱导CYP3A4代谢活性, 加快氯氮平在体内的氧化代谢, 降低其血药浓度[45,46].

3.5 PPI与抗肿瘤药　研究表明, CYP2C19、CYP3A4参与部分抗肿瘤药物的代谢, 例如少量服用环磷酰胺与异环磷酰胺时, 其主要经CYP2C19酶4位羟基化后才具有活性. Choi等[47]发现*CYP2C19*基因多态性影响肿瘤药物阿托西汀的血药浓度. Beelen等[48]和Ruiter等[49]学者的研究表明, CYP2C19*2等位基因有利于患者接受TAM治疗的预后. 另外多个研究[50]表明: CYP3A4*1B对肿瘤化疗后的生存期有显著影响. 同时服用这类抗肿瘤药物和PPI会产生相互作用, 影响血药浓度和代谢活性. 加拿大卫生部在不久前发布了通知: 禁止同时使用大剂量甲氨蝶呤和PPI, 避免增加甲氨蝶呤的血药浓度, 从而导致不良反应的发生(加拿大卫生部网站). 因此, 对于这类经CYP2C19或CYP3A4代谢的抗肿瘤药物, 由于其治疗窗较窄, 毒性大, 用药易引起严重不良反应, 且患者的个体差异性大, 与PPI同时服用时个体化给药显得尤为重要. 总之, 对患者用药时, 应综合考虑患者的用药史, 疾病史, 合理用药, 避免药物相互作用.

4 结论

我国是一个多民族国家, CYP450的遗传多态性具有显著的民族和种族差异. 以PPI为例(图3), 识别药物代谢的基因型可以为医生提供科学依据, 从而充分应用高剂量快速代谢或低剂量慢代谢达到更有效的治疗以节省成本和时间. 鉴于该因素对PPI血药浓度的重要性, 目前南京医科大学第一附属医院临床药研室已经面向临床常规开展*CYP2C19*基因型的检测工作, 针对不同的检测结果向医生以及患者给予相应的给药方案的建议: 如患者为PM型或IM型时, 建议按常规剂量给药, 但需密切观察血药浓度, 如浓度过低, 则需及时增加剂量; 为EM型时, 可加用H2受体阻断剂; 为UM型时, 则建议患者加大剂量或者不使用PPI类第一代药物. 在使用PPI类药物之前检测患者的*CYP2C19*基因型, 既可以提高药物疗效, 降低药物不良反应, 又可以避免无效用药造成的浪费, 确保个体化治疗指导下的合理使用, 具有重大的指导意义.

5 参考文献

1　Goh KL, Choi MG, Hsu PI, Chun HJ, Mahachai V, Kachintorn U, Leelakusolvong S, Kim N, Rani AA, Wong BC, Wu J, Chiu CT, Shetty V, Bocobo

同行评价
本文阐述质子泵抑制剂类PGx及与临床的关系, 观点较新颖.

JC, Chan MM, Lin JT. The Pharmacological and Safety Profile of Dexlansoprazole: a New Proton Pump Inhibitor - Implications for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in the Asia Pacific Region. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 Mar 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26932927 DOI: 10.5056/jnm15150]

2 Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of Helicobacter pylori infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1199-1210 [PMID: 17924835]

3 王小众, 李丹. 质子泵抑制剂抑制细胞色素P450同工酶活性相关的不良反应. 中国处方药 2013; 11: 28-30

4 梁艳, 刘振华, 白清清, 陈虹. CYP2C19基因型与奥美拉唑治疗消化道溃疡疗效的相关性. 武警医学 2014; 25: 39-41

5 杨然, 马晓慧, 郭嘉华, 柳文媛. 药物代谢酶的特性. 中国新药杂志 2016; 25: 751-759

6 Seripa D, Pilotto A, Panza F, Matera MG, Pilotto A. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 457-474 [PMID: 20601196 DOI: 10.1016/j.arr.2010.06.001]

7 王一珂, 马旭, 焦园园, 邵宏, 张艳华. 药物基因组学个体化用药证据基础分析与评价. 中国药房 2016; 27: 1009-1012

8 Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. *Thromb Res* 2011; 128: 307-316 [PMID: 21592545 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.04.010]

9 Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Zhang E, O'Hara N, Carr DF, Pritchard DM, Pirmohamed M. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 195-203 [PMID: 23267857 DOI: 10.1038/clpt.2012.215]

10 Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63: 2739-2754 [PMID: 14664653]

11 Xie HG, Huang SL, Xu ZH, Xiao ZS, He N, Zhou HH. Evidence for the effect of gender on activity of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in a Chinese population. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 115-119 [PMID: 9170148]

12 Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, Bergmann TK, Halling J, Petersen MS, Weihe P, Edvardsen H, Kristensen VN, Brøsen K, Ingelman-Sundberg M. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1199-1205 [PMID: 20665013 DOI: 10.1007/s00228-010-0864-8]

13 Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, Camoin L, Moro PJ, Saut N, Gaborit B, Pankert M, Cohen W, Lambert M, Beguin S, Morange PE, Bonnet JL, Alessi MC, Cuisset T. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol* 2013; 111: 985-990 [PMID: 23340030 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.013]

14 兰冰, 康龙丽. 细胞色素P450 2C19遗传多态性的研究进展. 国外医学医学医学地理分册 2015; 36: 159-164

15 Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 274-284 [PMID: 16563707 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.01.003]

16 Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 116-120 [PMID: 16822278 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02707.x]

17 Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 827-834 [PMID: 6641100]

18 Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, Yan FX, He N, Huang SL, Xu ZH, Zhou HH. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 604-609 [PMID: 9103550]

19 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106 DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0]

20 Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, Nishimoto M, Hanai H, Kaneko E, Ishizaki T. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-561 [PMID: 10340921]

21 McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425 [PMID: 22803691 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x]

22 Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & amp; therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res* 2008; 127: 521-530 [PMID: 18765869]

23 Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1129-1137 [PMID: 24099474 DOI: 10.1111/apt.12492]

24 Zhang D, Yang M, Liu M, Zhang Y, Wang X, Xiao X, Liu H. Pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites after single intravenous doses in healthy Chinese subjects. *Xenobiotica* 2012; 42: 1156-1162 [PMID: 22612620 DOI: 10.3109/00498254.2012.687119]

25 Miura M, Tada H, Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, Tateishi T, Suzuki T. Pharmacokinetic differences between the enantiomers of lansoprazole and its metabolite, 5-hydroxylansoprazole, in relation to CYP2C19 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 623-628 [PMID: 15448955 DOI: 10.1007/s00228-004-0809-1]

26 严非, 夏春华, 熊玉卿. CYP2C19基因多态性对中国人体内兰索拉唑药代动力学及其5-羟基代谢通路的影响. 中国临床药理学和治疗学 2011; 16: 1397-1402
27 张韬, 辛汉, 矫正, 辛永宁, 张红, 夏春华, 徐文炜, 熊玉卿. CYP2C19基因多态性对兰索拉唑治疗胃溃疡临床疗效及不良反应的影响. 实用临床医学 2015; 16: 7-9
28 Hokimoto S, Akasaka T, Tabata N, Arima Y, Tsujita K, Sakamoto K, Kaikita K, Morita K, Kumagae N, Yamamoto E, Oniki K, Nakagawa K, Ogawa H. Impact of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in coronary heart disease patients during dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2015; 135: 1081-1086 [PMID: 25891840 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.033]
29 陈东燕, 吴子刚, 林煜光, 孙艳荪, 乔珊, 鲁玉珍. 基因多态性对埃索美拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 国际消化病杂志 2011; 31: 177-180
30 吴航海, 王亚瑞, 黄杰. 幽门螺杆菌根除疗效与CYP2C19基因多态性的相关性研究. 北方药学 2015; 12: 114-115
31 Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line Helicobacter pylori therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]
32 Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of Helicobacter pylori. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243-270 [PMID: 10749519]
33 潘峻岩, 吕梅. CYP2C19多态性对奥美拉唑和泮托拉唑三联疗法治疗幽门螺旋杆菌疗效的影响. 中国医院药学杂志 2014; 34: 1845-1848
34 梁嘉碧, 陈奕伸, 卓飞霞, 田琳, 冯文周, 胡海棠, 秦湘红. 细胞色素P450 2C19基因多态性对雷贝拉唑的药效学影响. 北方药学 2015; 12: 101-102
35 Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Nakagawa K, Sugimura H, Ohashi K, Ishizaki T. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for Helicobacter pylori infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 341-348 [PMID: 11434512]
36 Behm BW, Peura DA. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 439-445 [PMID: 21780890 DOI: 10.1586/egh.11.37]
37 Żochowska D, Wyzgał J, Pączek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2012; 17: 36-44 [PMID: 23018254]
38 Vardi M, Cryer BL, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Doros G, Liu Y, McIntosh AI, Cannon CP, Bhatt DL. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 365-374 [PMID: 26032114 DOI: 10.1111/apt.13260]
39 US Food and Drug Administration. Plavix (clopidogrel bisulfate) tablet. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2015. Available from: http: //www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225843.htm
40 Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-380 [PMID: 21511216 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.12.009]
41 Kim DY, Park HJ, Lee YJ. Factors affecting voriconazole plasma concentrations in patients with invasive fungal infections. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 209-216 [PMID: 24424111 DOI: 10.5414/cp202014]
42 梁峰华, 孟冬梅, 谢慧, 肖翔林, 吕碧君, 陈文瑛. CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药浓度的影响. 中国医院药学杂志 2015; 35: 1456-1461
43 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Nishimura S, Kasai R, Ikeda H, Takayama R, Mogami Y, Yamaguchi T, Terada K, Matsuda K, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl clobazam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 305-312 [PMID: 23666564 DOI: 10.1097/FTD.0b013e318283b49a]
44 Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev* 2015; 37: 243-249 [PMID: 24819914 DOI: 10.1016/j.braindev.2014.04.003]
45 Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Tanaka T, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Ability of rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from clopidogrel and low doses of aspirin depends on CYP2C19 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 879-885.e2 [PMID: 22542748 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.04.016]
46 Mookhoek EJ, Loonen AJ. Retrospective evaluation of the effect of omeprazole on clozapine metabolism. *Pharm World Sci* 2004; 26: 180-182 [PMID: 15230368]
47 Choi CI, Bae JW, Lee YJ, Lee HI, Jang CG, Lee SY. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 139-142 [PMID: 24346747 DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182a608a2]
48 Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Hauptmann M, van Schaik RH, Berns EM, Vermorken JB, van Diest PJ, Linn SC. CYP2C19 2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 649-655 [PMID: 23736997 DOI: 10.1007/s10549-013-2568-0]
49 Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RH, Berns EM, Hofman A, Coebergh JW, van Noord C, Visser

LE, Stricker BH. CYP2C19*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1367-1375 [PMID: 21047200 DOI: 10.2217/pgs.10.112]
50 Assis J, Pereira D, Gomes M, Marques D, Marques I, Nogueira A, Catarino R, Medeiros R. Influence of CYP3A4 genotypes in the outcome of serous ovarian cancer patients treated with first-line chemotherapy: implication of a CYP3A4 activity profile. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 552-561 [PMID: 23936594]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4467

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4467-4473
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响

刘海荣, 马 露, 唐 方, 张 勇, 杨 瑾

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 天津医科大学总医院中医科 天津市 300052

杨瑾, 天津中新药业集团有限公司乐仁堂制药厂 天津市 300193

刘海荣, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病中医药治疗方面的研究.

基金项目: 天津市科委科技创新专项基金资助项目, No. 06FZZDSH00405.

作者贡献分布: 本实验由刘海荣、马露、唐方及张勇共同设计; 研究过程由刘海荣、马露、唐方及张勇操作完成; 研究所用的试剂及设备由唐方与杨瑾提供; 数据分析由刘海荣与马露完成; 本论文写作由刘海荣完成; 唐方主要负责文章的审核、修改、校对及实验辅导.

通讯作者: 唐方, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院中医科. zhongyi3599@sina.com
电话: 022-60362762

收稿日期: 2016-08-31
修回日期: 2016-09-27
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats

Hai-Rong Liu, Lu Ma, Fang Tang, Yong Zhang, Jin Yang

Hai-Rong Liu, Lu Ma, Fang Tang, Yong Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Jin Yang, Zhongxin Pharmaceuticals Tianjin Lerentang, Tianjin 300193, China

Supported by: Special Fund for Science and Technology Innovation in Tianjin, No. 06FZZDSH00405.

Correspondence to: Fang Tang, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China. zhongyi3599@sina.com

Received: 2016-08-31
Revised: 2016-09-27
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To investigate whether *Radix Aucklandiae* has a protective effect against ulcerative colitis in rats to explain the action target of aromatic drugs in Weichangan pill.

METHODS

Forty male Wistar rats were randomly and equally divided into four groups: normal control group, 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) group, high dosage *Radix Aucklandiae* (MX20) group, and low dosage *Radix Aucklandiae* (MX10) group. Experimental colitis was induced in rats with TNBS and ethanol. The rats in the normal and TNBS groups were given distilled water by intragastric administration, while the rats in the MX20 and MX10 groups were given *Radix Aucklandiae* by intragastric administration, once a day, for 7 d. Disease activity index (DAI), colon macroscopic damage index (CMDI), histopathological changes, serum superoxide dismutase (SOD), plasma malondialdehyde (MDA), prostaglandin E_2 (PGE_2), and epidermal growth factor (EGF) contents, and intestinal trefoil factor (TFF_3) expression in the colon were compared between different groups.

RESULTS

Radix Aucklandiae significantly reduced the incidence of diarrhea and mucous, purulent, bloody stool and lowered DAI and CMDI

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性炎症性病变, 以结肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点, 被世界卫生组织公认为临床难治性疾病之一. 传统的西医治疗方法临床治疗效果欠佳, 而中医中药因可以发挥整体治疗优势且价格低廉近年来得到广泛研究, 并不断取得阶段性成果.

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

研发前沿

现代医学对于UC的病因及发病机制尚未完全明确, 但近阶段研究表明, 其发病可能与氧自由基(oxygen free radical, OFR)损伤、炎症递质激活、肠黏膜屏障受损等有密切的关系. 前期实验证实胃肠安丸通过发挥对肠黏膜屏障的保护作用显示了良好的抗炎效果, 且木香作为胃肠安丸代表药物在复方中所具有的调整胃肠动力与镇痛等作用靶点已得以证实, 但其在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵尚待进一步明确.

scores compared with the TNBS group. After *Radix Aucklandiae* treatment, varying degrees of repair of lesions in the colon epithelium occurred and ulcer area became narrower under a light microscope. In addition, *Radix Aucklandiae* increased the contents of SOD, EGF, and TFF_3, and lowered the contents of MDA and PGE_2 significantly.

CONCLUSION

Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats interprets the efficacy of aromatic drugs in Weichangan pill.

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

Key Words: Ulcerative colitis; *Radix Aucklandiae*; Weichangan pill; Rat

Liu HR, Ma L, Tang F, Zhang Y, Yang J. Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4467-4473 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4467

摘要

目的

通过探讨木香对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠的干预作用机制, 阐释胃肠安丸“芳香化浊”药物作用靶点.

方法

清洁级Wistar♂大鼠40只随机分为4组, 分别为空白对照组(N)、模型组(C)、中药饮片高、低剂量组(MX20、MX10)每组10只, 采用2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇混合液灌肠法诱导实验性UC, 空白对照组和模型组以蒸馏水灌胃, 中药组以木香水煎剂灌胃, 2 mL/只, 1次/d, 连续7 d. 观察UC大鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠黏膜损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)及组织病理学变化、血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血浆丙二醛(malondialdehyde, MDA)、前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量及结肠肠三叶因子(intestinal trefoil factor, TFF_3)表达.

结果

木香可有效减轻UC大鼠腹泻次数及黏液脓血便, 降低DAI、CMDI积分. 光镜下可见病变结肠上皮呈不同程度修复, 溃疡面积缩小. 血清SOD、EGF、结肠TFF_3含量显著升高, 血浆MDA、PGE_2含量显著性降低.

结论

木香对UC的干预作用是胃肠安丸芳香化浊作用机制的科学阐释.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 木香; 胃肠安丸; 大鼠

核心提要: 木香辛苦而温, 能升降诸气, 治一切气痛、呕逆反胃, 霍乱泻痢后重, 是胃肠安丸中理气止痛、芳香化浊的要药之一. 本实验选择其作为胃肠安丸君药的代表药物, 拟通过对其药理作用机制研究, 阐释胃肠安丸行气止痛、芳香化浊的药效物质基础.

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 杨瑾. 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4467-4473 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4467

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病, 是一种病因尚不十分清楚的以侵犯直肠和结肠黏膜及黏膜下层为主的非特异性炎症性病变, 临床以腹痛腹泻、里急后重、黏液脓血便为主要症状, 多呈持续性或反复性发作. 目前, 现代医学对于UC病因及发病机制尚未完全明确, 可能与遗传、免疫、感染、环境及精神等多种因素密切相关. 多种细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 与UC的发病及转归密切相关[1], 但越来越多的研究[2,3]表明, UC与氧自由基(oxygen free radical, OFR)损伤、炎症递质激活、肠黏膜屏障受损等有密切的关系. 由于传统的西医治疗药物价格昂贵不良反应多, 相对于单纯西医治疗, 中药、中西医结合疗法更具有优势[4]. 课题组前期实验[5-8]证实, 胃肠安丸可改善2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导结肠炎大鼠血清促炎因子肿瘤坏死因子-α、白介素(interleukin, IL)-6水平, 升高抑炎因子IL-10水平, 参与UC细胞因子网络的调控. 通过有效缓解UC大鼠结肠组织MUC2 mRNA高表达, 加强结肠表皮生长因子(epidermal growth factor,

表 1 DAI评分表

观察指标	DAI 计算				
	0分	1分	2分	3分	4分
体质量	不下降	1%-5%	5%-10%	10%-15%	>15%
大便性状	正常		松散但不黏肛周		腹泻
大便隐血	阴性		阳性		肉眼血便
DAI	以上3项得分的平均值				

DAI: 疾病活动指数.

相关报道
一些研究者认为木香在胃肠安丸抗腹泻治疗中发挥着重要作用, 离体肠平滑肌运动实验及体内小肠推进实验研究结果均显示木香提取物对正常及运动亢进的肠离体平滑肌均具有显著的抑制作用, 其机制与胃肠安丸抗腹泻作用一致.

EGF)表达, 刺激结肠黏蛋白合成与分泌, 提高黏蛋白硫酸化程度, 发挥对肠黏膜屏障保护作用. 有效抑制模型大鼠结肠组织相关炎症介质髓过氧化物酶、单核细胞趋化蛋白-1、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶2的含量, 显示了良好的抗炎效果.

作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物木香所具有的调整胃肠动力与镇痛等作用靶点已得以证实[9-12], 但其在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵尚有待进一步明确. 为此在明确实验药物木香主要成分及含量基础上, 采用TNBS/乙醇混合液灌肠法诱导实验性UC, 拟通过研究: (1)木香对UC大鼠症状的干预作用; (2)木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA含量的影响; (3)木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF含量的影响; (4)木香对UC大鼠结肠肠三叶因子(intestinal trefoil factor, TFF_3)表达的影响, 解析木香干预UC的作用机制, 用以阐释胃肠安丸“芳香化浊”药物作用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂Wistar大鼠40只, 体质量为200 g±20 g, 许可证号SCXK-(军)2009-003, 由中国人民解放军军事医学科学院动物实验中心提供. 云木香饮片购自安徽亳州市中药饮片厂, 由天津医科大学总医院中药房提供; 5%TNBS: 美国Sigma公司产品, 批号为109K5008; 无水乙醇(色谱纯): 天津市光复科技发展有限公司; 便潜血试剂: 珠海贝索生物技术有限公司产品; 冰醋酸: 天津市赢达稀贵化学试剂厂, 执行标准CB/T676 2007; MDA测试盒: 南京建成生物工程研究所; SOD测试盒: 南京建成生物工程研究所; 大鼠PGE_2酶联免疫分析试剂盒: EIAab公司; 大鼠EGF酶联免疫分析试剂盒: NeoBioscience公司; 兔抗大鼠TFF_3多克隆抗体: 美国Pro sci公司; 两步法免疫组织化学检测试剂盒: 武汉博士德生物工程有限公司. 石蜡切片机: 德国LEICARM2235; 光学显微镜: 日本OLYMPUS; 数字显微照相系统: 德国LEICADM3000B; EDTA-K2真空采血管: 湖北金杏科技发展有限公司产品; TL-18M台式高速冷冻离心机: 上海市离心机械研究所; SHY-2A水浴恒温振荡器: 江苏金坛市金城国胜实验仪器厂; 全自动酶标仪: Tecan-5082 Sunrise(Austria).

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备: 40只大鼠随机分为空白对照组(N)、模型组(C)、木香高、低剂量组(MX20、MX10)4组, 每组各10只. 依据文献[8]模型制备方法, 于造模前禁食24 h, 自由饮水. 腹腔注射10%水合氯醛3 mL/kg, 麻醉后倒悬位下将8号导尿管自肛门缓慢插入直肠约8 cm, 向肛管中缓慢注入TNBS混合溶液4 mL/kg, 继而注入空气0.5 mL, 实验大鼠取头低臀高位仰卧放置自然苏醒.

1.2.2 实验用药制备: TNBS溶液: 首先将无水乙醇与灭菌生理盐水等体积混合配制成50%乙醇溶液, 然后再将5%TNBS原液与50%的乙醇按等体积混合即得到含25 g/L TNBS和250 mL/ L乙醇的混合溶液. 灌胃液: 100 g木香饮片以1∶10加入蒸馏水, 常温浸泡30 min, 煎煮30 min, 100目过滤, 残渣加5倍量的蒸馏水, 复煎30 min, 100目过滤; 合并滤液, 浓缩至0.2 g/mL作为原液, 4 ℃冰箱储存备用. 自造模后第1天开始, 木香低、高剂量组分别灌胃给药1 g/kg•d、2 g/kg•d[相当于人体剂量(0.1 g/kg•d)的10倍、20倍]. 每日一次, 2 mL/只. 空白对照组、模型组给予等量蒸馏水灌胃. 连续7 d.

1.2.3 观察指标及检测: (1)疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: 自实验第1天, 每日观察并记录大鼠体质量、大便性状及

创新盘点

本文从明确胃肠安丸的药效基础和临床应用依据出发, 阐述了木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物的作用靶点及机制, 为胃肠安丸的临床应用提供实验基础和科学依据.

表 2 CMDI评分表

大体形态表现	评分
无损伤	0分
轻度充血, 水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	1分
充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒状, 有糜烂或肠黏连	2分
高度充血水肿, 黏膜表面有坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径<1.0 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	3分
在3分基础上溃疡最大纵径>1.0 cm或全肠壁坏死	4分

CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

表 3 各组DAI、CMDI评分比较 (mean ± SD)

分组	DAI评分	CMDI评分
N组	0	0
C组	1.42 ± 0.65[b]	3.38 ± 0.74[b]
MX20	0.45 ± 0.43[d]	1.50 ± 0.53[d]
MX10	0.46 ± 0.31[c]	1.75 ± 0.71[d]

[b]P<0.01 *vs* N组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 模型组. N组: 对照组; C组: 模型组. DAI: 病活动指数; CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

隐血状况, 按表1进行评分[13,14]; 并记录大鼠的精神状态, 活动度, 皮毛光泽度, 食欲等一般情况; (2)结肠黏膜损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)评分: 模型制备第7天, 实验大鼠禁食24 h, 10%水合氯醛麻醉处死. 分离肛门至盲肠末端的结肠段, 沿肠系膜纵轴剖开, 4 ℃生理盐水冲洗肠内容物, 迅速平铺于滤纸上. 按照表2[15]进行肉眼大体损伤评分; (3)标本采集: 腹腔注射麻醉后, 经腹主动脉采血10 mL, 4 ℃静置3 h, 4 ℃ 3000 r/min离心10 min, 分离血浆及血清. -20 ℃保存待测; (4)组织病理标本制备及观察: 取大鼠结肠病变处组织, 4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 常规脱水, HE染色, 于光镜下观察结肠组织病理形态.

统计学处理 本实验应用SPSS17.0统计软件包进行数据分析处理, 所得结果用表示, 采用单因素方差分析及独立样本t检验, 比较各组资料间的差异, 方差齐组间两两比较采用LSD检验进行, 方差不齐组间比较用*Tamhane's T2*检验, P<0.05为具有统计学意义.

2 结果

2.1 木香对UC大鼠DAI、CMDI评分影响 N组大鼠精神状态及活动正常, 反应灵活, 皮毛光泽, 饮食自如, 颗粒样便, 便隐血阴性, 体质量有所增加. C组大鼠自实验开始进食量逐渐减少、腹泻、肉眼下黏液血便, 粪质稀薄、肛周污秽, 体质量呈不同程度下降, 伴有反应迟钝、蜷卧拱背、毛耸色转黄少光泽等症状. MX20、MX10干预后, UC大鼠腹泻及便血较模型组减轻, 体质量增加, 精神倦怠、毛耸等症状得到改善.

肉眼观察可见, N 组大鼠结肠黏膜光滑. C组大鼠结肠肠壁增厚; 黏膜充血、溃疡部位呈线状或灶状, 局部黏膜水肿、糜烂、坏死、增厚, 伴不同程度肠黏连及肠腔扩张. 与N组相比, C组DAI、MCDI评分显著性升高, 差异具有统计学意义(P<0.01)(表3).

MX20、MX10干预后, UC大鼠结肠充血水肿减轻, 肠黏连程度有所改善. 与C相比, MX20、MX10组DAI、MCDI评分降低, 具有统计学差异(P<0.05). MX20、MX10组比较, 未见显著量效差异(表3).

2.2 木香对UC大鼠结肠组织病理学影响及比较 光镜下(图1所示), N组结肠结构完整, 黏膜表面光滑, 腺体排列整齐, 未见炎性渗出; C组结肠黏膜层、黏膜下层甚至肌层大量炎性细胞浸润, 腺体结构紊乱、破坏, 杯状细胞减少, 腺体扩张, 腺上皮细胞增生, 黏膜层、黏膜下层充血水肿. MX20、MX10干预后结肠黏膜炎性病变特征较模型组明显减轻, 但未恢复至N组大鼠结肠黏膜形态. MX20、MX10组间结肠黏膜形态未见明显差异.

2.3 木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA的影响 与N组相比, C组血清SOD含量显著性降低, MDA含量显著性升高, 差异具有统计学意义(P<0.01). 与C组相对应, MX20、MX10干预后SOD含量的升高, MDA含量降低的差异, 具有统计学意义(P<0.05). 2组间未见统计学差异(P>0.05)(表4).

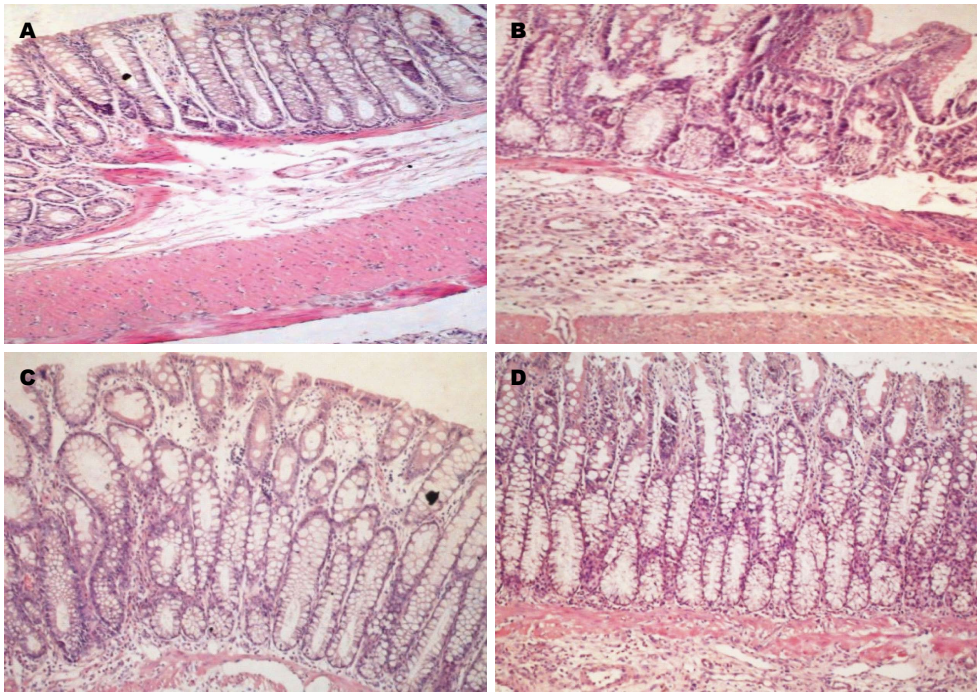


图 1　各组结肠组织HE染色(光镜100×). A: 正常组; B: 模型组; C: MX20; D: MX10.

表 4　各组大鼠血清SOD、血浆MDA、PGE_2、EGF含量及结肠TFF_3含量比较 (mean ± SD)

分组	SOD(U/mL)	MDA(μmol/g)	PGE_2(pg/mL)	EGF(pg/mL)	TFF_3(IOD值)
N组	137.41 ± 31.51	24.81 ± 1.51	278.65 ± 133.65	3.45 ± 2.78	3839.22 ± 932.48
C组	107.90 ± 8.86[b]	37.91 ± 15.64[b]	573.97 ± 68.44[b]	4.80 ± 5.56	4462.89 ± 537.37[b]
MX20	125.78 ± 30.76[d]	29.76 ± 11.24[d]	407.70 ± 219.45[c]	13.09 ± 4.49[d]	20275.18 ± 1883.19[d]
MX10	122.89 ± 26.77[c]	28.04 ± 20.05[c]	417.27 ± 211.60[c]	9.41 ± 3.16[c]	17431.28 ± 2789.69[c]

[b]P<0.01 *vs* N组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* C组. N组: 对照组; C组: 模型组. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; PGE_2: 前列腺素E_2; EGF: 表皮生长因子; TFF_3: 肠三叶因子.

2.4 木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF影响 与N组相比, C组血浆PGE_2含量显著升高, 具有统计学差异(P<0.05), 但血浆EGF含量未见显著性变化. MX20、MX10干预后, PGE_2含量显著性降低, EGF含量显著性升高, 与C组相比, 差异具有统计学意义(P<0.05). 2剂量组比较, PGE_2含量未见统计学差异, EGF含量差异具有统计学意义(表4).

2.5 木香对UC大鼠结肠TFF_3表达的影响 如表4所示, 与N组相比, C组结肠组织TFF_3含量没有明显变化, 无统计学差异(P>0.05). 与C组相比, 给予MX20、MX10大鼠TFF_3含量均有升高, 且MX20组差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

3.1 木香对UC大鼠症状的干预作用 本研究选用TNBS/乙醇混合液建立UC大鼠模型, 并给予木香水煎剂干预, 观察大鼠腹泻及黏液脓血便等症状的变化、结肠黏膜损伤程度及组织病理学改变情况. 由实验结果显示, 木香水煎剂干预后, UC模型大鼠腹泻及黏液脓血便等症状减轻, 二剂量组均呈现显著疗效(P<0.01); 结肠肠壁溃疡及充血水肿病变显著恢复. 证实: 木香能有效改善UC大鼠症状及结肠黏膜损伤程度, 且以高剂量疗效突出(P<0.01).

3.2 木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA的影响 UC时, 肠黏膜中大量的吞噬细胞从血液循环进入肠黏膜层和黏膜下层, 部分浸入肠道, 当其在吞噬异物或被激活后, 耗氧量增加, 产生的O_2直接导致黏膜细胞脂质过氧化损伤, 使黏膜通透性增加, 吞噬细胞活动加强, 从而导致OFR增加, 而OFR又能引起脂质过氧化而导

应用要点

本研究发现木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物可作用于结肠黏膜, 改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 从而阐释了胃肠安丸芳香化浊药物的作用机制, 可用于科学指导胃肠安丸的临床推广.

名词解释

氧自由基(OFR): 是一类具有高度化学反应活性的含氧基团, 其氧化作用强, 能引起脂质过氧化而导致组织和细胞的损伤. 在生理情况下, OFR不断生成, 体内抗氧化物质能及时将其清除, 保持其生成和降解处于动态平衡. 病理情况下, OFR产生过多或抗氧化系统功能减低, 均可使氧化作用增强, 过多的OFR作用于生物膜上的不饱和脂肪酸, 发生脂质过氧化反应, 使脂质过氧化物产生增多, 导致组织损伤进一步加重.

致组织和细胞的进一步损伤.

本实验模型大鼠外周血中MDA含量显著升高, SOD活性显著降低(P<0.01), 提示UC大鼠体内清除氧自由基的能力下降, 该结果与相关报道相一致[16-18], 进一步证实UC的免疫紊乱和自由基损伤发病学说. 各组给予木香后, MDA含量的降低, SOD活性的升高(P<0.01), 表明木香改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 是通过增强SOD活力, 促进机体对氧自由基的清除, 减轻或阻断组织的脂质过氧化反应, 从而减少氧自由基所实现.

3.3 木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF影响 当肠黏膜上皮屏障、肠道的免疫系统及肠道正常微生物的平衡遭到破坏, 肠黏膜受损后修复不当, 就会导致UC的发生[19-21]. 有研究发现, EGF在肠道黏膜损伤和修复中发挥着重要作用[22]已有临床实验证实EGF可刺激溃疡部位细胞代谢, 加速溃疡部皮肤的修复[23]. PGE_2是花生四烯酸代谢产物, 是重要的炎症因子, 可增加血管通透性而引起组织水肿, 致炎细胞浸润, 造成结肠黏膜炎症、组织破坏及溃疡形成[24]. 研究[25]显示, UC患者肠黏膜PGE_2含量显著增高, 且结肠黏膜PGE_2含量与黏膜炎症程度相关.

本实验结果显示模型大鼠血浆EGF含量虽未见显著降低, 但伴随血浆PGE_2含量显著性升高, 结肠黏膜炎症与损伤明显存在. 木香能够下调大鼠血浆中PGE_2表达水平, 而抑制炎性细胞, 减轻肠道炎症; 给予木香干预治疗, 血浆EGF含量显著提高, 提示, 其可能通过启动UC结肠黏膜组织的防御机制, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 刺激肠黏膜上皮细胞内DNA、RNA以及蛋白质的合成, 从而修复损伤的肠黏膜, 促进溃疡愈合, 减轻UC症状.

3.4 对UC大鼠结肠TFF_3表达的影响 三叶肽(trefoil peptide, TFF)又名黏液结合肽, 是近年来发现的一簇新型生长因子, 主要由乳癌相关肽(PS_2或TFF_1)、解痉多肽(SP或TFF_2)和肠三叶因子(ITF或TFF_3)组成. TFF因其抗蛋白酶的特性和对黏液糖蛋白的高亲和力, 而被认为在上皮细胞的重组、修复过程中发挥重要的作用. 根据目前的研究[26-28], TFF对胃肠黏膜可能的保护机制为: 形成并稳定黏膜屏障、调控黏膜上皮分化、调节免疫反应和促进胃肠黏膜重建.

本实验结果显示, 模型大鼠结肠黏膜TFF_3表达未见显著性增高. 提示: TNBS造模后8 d, 大鼠结肠黏膜可能处于修复早期, 自身的黏膜修复机制启动, 部分有利于修复的因素, 如TFF_3分泌开始增多. 给予木香治疗后, 结肠黏膜TFF_3表达明显上调(P<0.05), 提示药物的治疗作用可能在于增加结肠上皮细胞TFF_3的分泌从而促进受损区域上皮细胞的重建, 加快上皮细胞移行速度, 促进结肠炎损伤愈合.

总之, 胃肠安丸具有芳香化浊、行气止痛等功效, 临床常用于治疗各种感染性、非感染性腹泻所造成的恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状. 前期药效试验证实其具有综合性多靶点止泻和杀菌作用. 而木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物可作用于结肠黏膜, 改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 从而阐释了胃肠安丸芳香化浊药物的作用机制.

本实验应用TNBS/乙醇法制备大鼠UC模型, 通过木香水煎剂干预治疗, 解析木香干预UC的作用机制, 明确在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵. 但实验中存在一些不足, 我们采用的是早在1989年Morris就已发明的经典模型, 其中TNBS致病机制是: 乙醇灼伤结肠黏膜后, TNBS与组织蛋白的赖氨酸ε-氨基团结合形成抗原, 使T淋巴细胞致敏, 导致与半抗原结合的动物自身细胞破坏, 从而引起肠道炎症[29]. 模型死亡率较高、灌肠液易漏出、动物个体差异较大, 以至部分数据SD较大. 实验组进行多次实验对比结果仍与前相似, 于是针对不足进行了改进: 以5%TNBS与50%乙醇溶液等体积混合后按4 mL/kg灌肠造模, 并在灌肠结束后使大鼠头低臀高位防止液体漏出. 改进后死亡率降低, 成模率升高, 但仍旧存在部分数据SD偏大问题, 有待后期实验进一步的完善.

4 参考文献

1 宋敏, 吴杰, 王萍. 老年溃疡性结肠炎的临床特点. 临床消化病杂志 2012; 24: 335-336
2 张芳艳, 毛新民, 武鸿莉, 哈木拉提·吾甫尔, 白丽, 易民, 张峰. 肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠的免疫学研究. 新疆医科大学学报 2004; 27: 367-369
3 郝微微, 马贵同. 溃疡性结肠炎发病机理的研究进展. 陕西医学杂志 2002; 31: 1100-1102
4 陈曦, 田耀洲, 夏军权. 溃疡性结肠炎治疗研究进展. 南京中医药大学学报 2013; 29: 293-296
5 胡瑞, 唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠血清电解质、VIP的影响. 陕西中医 2010; 7: 914-916
6 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠消化酶、水通道蛋白的影响. 中国中药杂志 2010; 21: 2899-2903
7 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对腹泻型肠易激综合

征大鼠的止泻作用及其机制研究. 中草药 2010; 12: 2039-2043
8 侯丽娟, 唐方, 王晓红, 孙晓萍. 溃疡性结肠炎模型的建立及影响因素. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3242-3245
9 魏华, 彭勇, 马国需, 许利嘉, 肖培根. 木香有效成分及药理作用研究进展. 中草药 2012; 43: 613-620
10 张建春, 蔡雅明, 周德斌, 王沙沙. 木香的研究进展. 甘肃科技 2010; 20: 170-173
11 Bian ZX, Zhang GS, Wong KL, Hu XG, Liu L, Yang Z, Li M. Inhibitory effects of magnolol on distal colon of guinea pig in vitro. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 790-795 [PMID: 16595919]
12 王本祥. 现代中药药理与临床. 第1版. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004; 263-265
13 Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-1355 [PMID: 10958782]
14 陈迟, 冉志华, 萧树东. 普伐他汀对乙酸诱导大鼠结肠炎的治疗作用及其机制的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 1284-1288
15 Myers KJ, Murthy S, Flanigan A, Witchell DR, Butler M, Murray S, Siwkowski A, Goodfellow D, Madsen K, Baker B. Antisense oligonucleotide blockade of tumor necrosis factor-alpha in two murine models of colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 411-424 [PMID:12490618 DOI: 10.1124/jpet.102.040329]
16 龚燕芳, 屠振兴, 张文俊, 许国铭, 李兆申, 满晓华. 溃疡性结肠炎和一氧化氮合酶的表达. 中华消化杂志 2004; 24: 50-50
17 庞艳华, 郑长青, 王轶淳, 李晓东, 李丰. IL-4和IL-13在溃疡性结肠炎中的表达. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 410-412
18 Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germenis AE, Potamianos SP. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mUCosal damage? *Growth Factors* 2010; 28: 461-466 [PMID: 20969541 DOI: 10.3109/08977194.2010.527967]
19 Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gast roenterol Hepatol* 2007; 4: 92-101 [PMID: 17268544 DOI: 10.1038/ncpqasthep0687]
20 段建华, 晏春根. 肠黏膜屏障研究进展. 实用医学杂志 2004; 20: 212-214
21 Hecht G. Innate mechanisems of epithelial host defense; spotlight on intestine. *Am J Physiol* 1999; 277: C351-C358 [PMID: 10484321]
22 张燕, 罗予. 肠道黏膜受损及保护机制的研究进展. 中国微生态杂志 2010; 22: 85-87
23 Hui WM, Chen BW, Kung AW, Cho CH, Luk CT, Lam SK. Effect of epidermal growth factor on gastric blood flow in rats: possible role in mucosal protection. *Gastroenterology* 1993; 104: 1605-1610 [PMID: 8500716]
24 吕根法, 张文惠, 吴玉章, 肖光夏. 前列腺素E2抑制T细胞活化的机制. 免疫学杂志 2002; 18: 224-226
25 严浩林, 李宗权, 孙鑫香. 结肠黏膜电位差及前列腺素E2测定对肠易激综合征的诊断意义. 内镜 1993; 10: 97-99
26 张跃. 三叶肽对胃肠道黏膜保护作用的研究进展. 临床消化病杂志 2000; 12: 238-240
27 聂时南, 李兆申, 屠振兴, 许国铭. 三叶肽对胃肠道黏膜损伤的保护作用. 胃肠病学 2001; 6: 187-189
28 聂时南, 李兆申, 屠振兴, 许国铭. 三叶肽与胃黏膜保护研究进展. 中华消化杂志 2002; 22: 108-110
29 张海燕, 黄穗萍, 黄邵刚, 张向飞, 王静. 祛湿法对实验性溃疡性结肠炎大鼠黏膜损伤的影响. 时珍国医国药 2010; 21: 354-356

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本研究探讨木香对UC大鼠的干预作用机制, 结果发现木香可有效减轻UC大鼠腹泻次数及黏液脓血便, 降低疾病活动指数、结肠黏膜损伤指数积分. 光镜下可见病变结肠上皮呈不同程度修复, 溃疡面积缩小. 血清超氧化物歧化酶、表皮生长因子、结肠肠三叶因子含量显著升高, 血浆丙二醛、前列腺素E_2含量显著性降低, 对临床推广应用胃肠安丸提供了科学依据.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4474

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4474-4478
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用

肖宝来, 田 夫

背景资料
自1997年Goh等报道用腹腔镜进行远端胃切除(Billroth Ⅱ式)以来, 国内外腹腔镜技术用于胃手术的报道逐渐增多, 吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用. 通常在Billroth Ⅱ式吻合后以丝线或微乔可吸收线加固缝合以减少出血和吻合口瘘的风险, 目前加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等, 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实.

肖宝来, 田夫, 荆州市第一人民医院 长江大学附属第一医院胃肠外科 湖北省荆州市 434000

肖宝来, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤外科治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题设计与研究过程由肖宝来与田夫共同完成; 数据分析与论文写作由肖宝来完成.

通讯作者: 肖宝来, 主治医师, 434000, 湖北省荆州市沙市区航空路8号, 荆州市第一人民医院; 长江大学附属第一医院胃肠外科. xiaodiwen@126.com
电话: 0716-8115072

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-27
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Bao-Lai Xiao, Fu Tian

Bao-Lai Xiao, Fu Tian, Department of General Surgery, First People's Hospital, First Affiliated Hospital of Changjiang University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Correspondence to: Bao-Lai Xiao, Attending Physician, Department of General Surgery, First People's Hospital, First Affiliated Hospital of Changjiang University, 8 Hangkong Road, Jingzhou 434000, Hubei Province, China. xiaodiwen@126.com

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-27
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To compare the short-term curative effect and safety of different ways to strengthen the suture line of gastrointestinal anastomosis in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was performed of the clinical data for 327 gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy with Billroth Ⅱ reconstruction from June 2008 to June 2016, including 119 cases with internal reinforcement after gastrointestinal anastomosis, 155 cases with external reinforcement, and 53 cases without reinforcement. Total operative time, intraoperative blood loss, time to ambulation, time to anal exhaust, time to intake of semifluid food, and length of hospital stay were compared by *t*-tests between different groups. Postoperative complications and mortality were compared using χ^2 test or Fisher's exact probability method.

RESULTS

Total operative time, intraoperative blood loss, time to ambulation, time to anal exhaust, time to intake of semifluid food, and length of hospital stay had no statistical differences between the three groups ($P > 0.05$). The total postoperative complication rates of the internal reinforcement, external reinforcement and non-reinforcement groups were 13.4% (16/119), 9.0% (14/155) and 22.6% (12/53), respectively, and there was no statistically significant difference between the groups (P

同行评议者
管小青, 教授, 主任医师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

= 0.121). The non-reinforcement group had a significantly higher incidence of anastomotic bleeding than the other two groups (χ^2 = 7.046, P = 0.03). The non-reinforcement group had a higher incidence of anastomotic fistula than the other two groups, but there was no statistically significant difference (χ^2 = 6.130, P = 0.05).

CONCLUSION

The application of internal or external reinforcement after gastrointestinal anastomosis in laparoscopic assisted radical gastrectomy for GC can reduce the incidence of postoperative complications and increase surgical safety.

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

Key Words: Laparoscopy; Gastrointestinal anastomosis; Gastrectomy

Xiao BL, Tian F. Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4474-4478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4474.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4474

摘要

目的

探索腹腔镜胃癌手术器械吻合后加固缝合方法, 比较不同方法安全性及短期效果.

方法

回顾性分析2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科行腹腔镜辅助远端胃癌根治术Billroth Ⅱ式胃肠吻合327例患者的临床资料. 胃肠吻合后腔内加固缝合组119例, 腔外加固缝合组155例, 未加固缝合组53例; 对比观察3组手术的总手术时间、术中出血量、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、术后住院时间. 采用SPSS17.0软件进行统计学处理, 住院时间的组间比较采用t检验, 3组患者术后并发症及病死率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验, P<0.05为差异有统计学意义.

结果

3组患者在术中出血量、手术时间、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、住院时间均无统计学意义(P>0.05); 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组并发症发生率分别为13.4%(16/119)、9.0%(14/155)和22.6%(12/53), 差异不具有统计学意义(P = 0.121); 未缝合组吻合口出血显著高于其他2组(χ^2 = 7.046, P = 0.03); 未缝合组吻合口瘘高于其他2组, 但差异无统计学意义(χ^2 = 6.130, P = 0.05).

结论

腹腔镜辅助胃远端癌根治术应用吻合器行Billroth Ⅱ式吻合后手工加固缝合吻合口可降低术后吻合口出血并发症, 增加手术的安全性.

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

关键词: **腹腔镜检查**; **胃肠吻合**; **胃切除术**

核心提要: 腹腔镜辅助胃癌根治术后消化道重建通过腹壁辅助小切口操作, 使用吻合器行胃肠吻合可降低手术难度, 提高吻合质量. 在器械吻合之后行手工加固缝合吻合口可降低术后吻合口出血并发症, 进一步增加手术的安全性.

肖宝来, 田夫. 腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4474-4478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4474.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4474

0 引言

自1997年Goh等报道用腹腔镜进行远端胃切除(Billroth Ⅱ式)[1,2]以来, 随着腹腔镜技术的发展, 国内外腹腔镜技术用于胃手术的报道逐渐增多, 成为目前的研究热点, 手术的安全性和疗效也得到广泛认可[3-6]. 吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用, 通常在Billroth Ⅱ式吻合后以丝线或微乔可吸收线加固缝合以减少出血和吻合口瘘的风险[7-11], 目前加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等[12,13], 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实. 本研究回顾性分析2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科行腹腔镜辅助远端胃癌根治术Billroth Ⅱ式吻合327例患者的临床资料, 以探讨合理的加固缝合方式.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科收治行腹腔镜远端胃癌根治

研发前沿

消化道重建有很多不同术式, 其中一些还存在争议. 腹腔镜下远端胃癌手术技术临床上已经成熟, 作者在此基础上进行胃空肠Billroth Ⅱ式吻合后加固吻合口方式的临床研究, 以期降低吻合口出血、吻合口瘘等风险, 为临床医生开展消化道重建手术提供参考.

相关报道

为了更好地规范消化道重建技术, 2008年由中华医学会外科学分会外科手术学学组组织撰写发表了一系列相关共识, 对消化道重建手术技术及缝合材料的选择进行总结和规范. 近年来赵玉沛教授等在上述共识基础上结合近年重建技术的进步和手术器械的发展, 选取了相对成熟并具有代表性的术式进行了总结和规范, 重新撰写消化道重建技术专家共识, 发表《消化道重建基本原则与基本技术》等一系列文章, 为临床医生开展消化道重建手术提供了规范化的指导依据.

创新盘点

吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用, 目前吻合口加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等, 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实. 本研究表明, 加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 是一有效且有一定必要性的辅助措施.

表 1　327例胃癌3组患者临床病理资料比较 (*n*)

分组	*n*	性别		年龄(岁)	合并症[1]		分化程度			
		男	女		有	无	高分化	中分化	低分化	未分化
腔内缝合组	119	83	36	56.1 ± 8.3	30	89	48	55	10	6
腔外缝合组	155	104	51	55.0 ± 9.7	38	117	59	67	19	10
未缝合组	53	40	13	54.6 ± 8.2	15	38	24	25	3	1
检验值		χ^2 = 0.216		*t* = 0.745	χ^2 = 0.285		χ^2 = 0.408			
*P*值		0.895		0.632	0.836		0.892			

[1]包括高血压病、糖尿病、心脑血管病、慢性阻塞性肺病、肺结核等.

术Billroth Ⅱ式吻合患者327例, 男227例, 女100例; 年龄32-76岁, 平均年龄为54.7岁±6.2岁. 所有患者术前均行胃镜及病检和胃CT检查确诊为远端胃癌, 病理类型均为腺癌. 本组病例纳入标准: (1)术前远端胃癌诊断明确; (2)早期及进展期胃窦癌, 无腹主动脉周围明显肿大淋巴结, 无远处转移(M0); (3)行腹腔镜辅助远端胃癌根治术、病理学诊断为R0切除; (4)排除中转开腹患者. Billroth Ⅱ式吻合后不同加固缝合方式分组: 119例患者采用胃腔内加强缝合(腔内缝合组), 155例采用胃腔外加强缝合(腔外缝合组), 53例腔内腔外均未加强缝合(未缝合组). 3组患者临床病理资料的差异均无统计学意义(表1).

1.2 方法 静脉吸入复合麻醉下行腹腔镜远端游离, 血管处理和淋巴结清扫, 上腹正中辅助切口(5-6 cm)行远端胃切除, 吻合器重建消化道. 本组消化道重建均采用强生29 mm管形吻合器行结肠前Billroth Ⅱ氏吻合. 于Treitz韧带下15-20 cm处空肠对系膜侧切开置入29 mm管形吻合器钉砧头, 荷包缝合固定, 行空肠残胃后壁吻合, 吻合口直径29 mm; 吻合完毕后采用3种不同缝合方式处理吻合口. 腔内缝合组: 通过远端胃壁切口, 拉钩牵开显露胃肠吻合口, 以3-0丝线行间断“8”字缝合, 缝合边距约3 mm, 针距间隔约3 mm, 缝合深度达全层, 缝合完毕以直线型缝合器离断胃远端; 腔外缝合组: 直线型缝合器离断胃远端, 然后以3-0丝线于胃肠吻合口处浆肌层“8”字缝合吻合口、缝合边距约3 mm, 针距间隔约3 mm; 未缝合组: 吻合完成后, 未行缝合加强.

1.3 术后观察与随访 记录3组患者手术相关指标, 包括手术时间、术中出血量; 术后恢复指标包括术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、术后住院时间; 统计术后近期并发症吻合口瘘、出血、狭窄, 腹腔出血, 肠梗阻情况; 术后采用门诊复诊或电话随访, 随访内容包括有无胃排空障碍、反流性食管炎、体质量、影像和内镜资料、肿瘤标志物等. 随访时间至2016-08, 比较术后并发症发生率.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学处理, 总手术时间、术中出血量、术后短期指标的组间比较采用*t*检验; 术后并发症及病死率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验, *P*<0.05有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者手术相关指标及术后恢复指标的比较 3组患者在手术时间、术中出血量、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、住院时间差异无统计学意义, 未缝合组的手术时间较腔内缝合组、腔外缝合组两组短8-16 min(表2).

2.2 术后并发症发生情况 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组并发症发生率分别为13.4%(16/119)、9.0%(14/155)和22.6%(12/53), 差异不具有统计学意义(*P* = 0.121); 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组胃肠吻合口瘘(经消化道碘水造影证实)发生率分别为0.8%(1/119)、0.6%(1/155)和5.7%(12/53), 未缝合组1例胃肠吻合口瘘患者死亡, 未缝合组吻合口瘘高于其他2组, 但差异无统计学意义(χ^2 = 6.130, *P* = 0.05); 未缝合组吻合口出血显著高于其他2组, 差异有统计学意义(χ^2 = 7.046, *P* = 0.03)(表3).

3 讨论

1997年, Goh等首次将腹腔镜胃癌D2根治术

应用要点

本文结果提示胃空肠Billroth Ⅱ式吻合使用器械吻合后加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 可操作性强, 易于学习. 为临床医生外科实践中提供借鉴和参考, 患者短期随访良好, 值得临床应用与推广.

表 2　腹腔镜下远端胃根治术Billoth Ⅱ式不同加固缝合各组各项指标的比较

分组	腔内缝合组(n = 119)	腔外缝合组(n = 155)	未缝合组(n = 53)	检验值	P值
总手术时间(min)	248.1 ± 84.1	240.3 ± 85.2	232.5 ± 82.6	1.192	0.373
术中出血量(mL)	128.4 ± 19.5	125.3 ± 20.6	125.7 ± 21.3	0.978	0.528
术后下床时间(d)	1.8 ± 1.5	1.8 ± 1.4	1.7 ± 1.6	0.206	0.891
肛门恢复排气时间(d)	2.9 ± 1.3	2.8 ± 1.4	2.9 ± 1.5	0.236	0.863
进流食时间(d)	3.6 ± 0.7	3.6 ± 1.1	3.7 ± 1.2	0.648	0.617
术后住院时间(d)	8.0 ± 2.2	8.1 ± 2.0	8.0 ± 2.3	0.150	0.928

表 3　327例胃癌患者不同加固缝合方式各组术后并发症及病死率的比较 n(%)

分组	腔内缝合组(n = 119)	腔外缝合组(n = 155)	未缝合组(n = 53)	χ^2值	P值
吻合口漏	1(0.8)	1(0.6)	3(5.7)	6.130	0.050
吻合口出血	1(0.8)	2(1.3)	4(7.5)	7.046	0.030
吻合口狭窄	2(1.7)	2(1.3)	1(1.9)	0.396	0.820
腹腔内出血	1(0.8)	0(0)	2(3.8)	4.951	0.084
肠梗阻	2(1.7)	1(0.6)	0(0)	1.142	0.565
胃排空障碍	4(3.4)	2(1.3)	1(1.9)	0.328	0.883
反流性食管炎	3(2.5)	4(2.6)	1(1.9)	0.357	0.836
切口感染	2(1.7)	2(1.3)	0(0)	0.944	0.624
手术死亡数	0(0)	0(0)	1(1.9)	4.317	0.115
总并发症	16(13.4)	14(9.0)	12(22.64)	4.183	0.121

名词解释

胃肠器械吻合：胃肠道手术中采用吻合器械代替传统手工操作离断和缝合以完成消化道重建，此方式可以提高吻合质量，减少手术时间.

用于治疗进展期胃癌, 取得了良好的近期疗效[14,15]. 2007年, Kitano等多中心大样本回顾性研究提示, 腹腔镜技术治疗早期胃癌有良好的长期生存率[14-18]. 随着淋巴结清扫技术的提高, 腹腔镜器械及胃肠吻合器械的更新, 腹腔镜胃癌手术在世界范围迅速发展, 其肿瘤根治效果和微创性得到越来越多外科医生的认同[19-23]. 综合研究[24-26]表明腹腔镜辅助远端胃癌根治术后行Billroth Ⅱ式吻合术安全可行, 其并发症发生率与开腹手术相当, 显示了较好的近期疗效.

腹腔镜辅助远端胃癌根治术主要步骤包括病灶切除, 淋巴结清扫, 消化道重建, 其中消化道重建是胃癌手术的关键步骤, 他与患者术后近期疗效和远期生活质量密切相关[27]. 目前腹腔镜辅助远端胃切除术后Billroth Ⅱ式重建是最普及、最经典的术式[28]. 腹腔镜手术较常用的方法是借用辅助切口, 将胃提出腹腔外, 切除远端胃, 应用29 mm管型吻合器行Billroth Ⅱ式吻合, 研究[29]表明吻合器可缩短手术时间, 降低手术难度, 且吻合安全可靠. 我们近10余年的时间提示, 使用吻合器行Billroth Ⅱ式重建后, 最主要的吻合口并发症主要是吻合口出血、狭窄、漏等. 虽然有证据表明吻合器消化道重建并发症发生率上明显低于手工吻合, 但器械吻合依然有一定的吻合口并发症出现, 因此我们认为可考虑在器械吻合完成后行手工加固缝合. 通过本回顾性研究我们认为在器械行胃肠吻合后行吻合口内或外的加固缝合有一定的必要性且容易操作, 与未缝合组比较手术时间虽有少许增加(P>0.05), 但吻合口出血并发症明显减少(P<0.05), 说明吻合口腔内或腔外二种加固缝合方式均具有降低术后吻合口并发症风险, 有良好的近期疗效.

吻合器避免了手工缝合繁杂的操作, 减少了手术时间和胃肠暴露时间, 术后胃肠功能恢复快. 在临床应用中快速发展, 他适应于绝大多数情况下的胃肠吻合[30,31]. 但吻合器有其器械的固定及局限性, 临床应用需选择其适用范围, 根据组织厚度, 血供等选择不同的钉仓或成钉高度. 为了确保器械重建后吻合口质量, 应适当地在吻合后加行腔内的黏肌层缝合及腔外的浆肌层缝合, 以降低吻合口出血和吻合口漏的风险. 本研究3组病例在术后下床活动时间, 肛门恢复通气时间, 进食流食时间上基本相同, 无明显差异.

同行评价

本文为临床病例资料的回顾性分析. 该研究的手术方法有助于临床医生预防上述的并发症, 具有一定的实用性和重要意义.

腹腔镜辅助胃癌根治术后消化道重建通过腹壁辅助小切口操作, 技术要求较高, 使用吻合器行胃肠吻合可降低手术难度, 提高吻合质量. 在器械吻合之后行手工加固缝合吻合口可进一步增加手术的安全性. 本研究表明, 加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 是一种有效且有一定必要性的辅助措施.

4 参考文献

1 黄昌明, 陆俊. 局部进展期胃上部癌腹腔镜淋巴结清扫的评价与策略. 第三军医大学学报 2013; 35: 1896-1899

2 Goh PM, Khan AZ, So JB, Lomanto D, Cheah WK, Muthiah R, Gandhi A. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 83-87 [PMID: 11330389 DOI: 10.1097/00129689-200104000-00003]

3 支永发, 高军林. 腹腔镜辅助下远端胃癌根治术(D2)的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3835-3838

4 艾尔哈提·胡赛音, 阿力木江·阿布力米提, 张文斌, 迪力旦·纳斯尔, 潘德光. 腹腔镜下胃癌手术对患者免疫功能及凝血功能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 262-266

5 苏志坚, 林周. 腹腔镜与开腹根治性全胃切除术治疗老年性Ⅱ、Ⅲ型胃食管结合部癌的近期疗效比较. 实用临床医药杂志 2014; 18: 85-87

6 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]

7 牟一平. 完全腹腔镜胃癌根治术消化道重建方式的选择及技巧. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 339-341

8 于建平, 韩晓鹏, 刘宏斌, 苏琳, 李坤. 腹腔镜下行全胃和近侧胃切除治疗胃上部癌的疗效对比. 重庆医学 2014; 28: 3716-3717

9 赵玉沛, 张太平. 消化道重建基本原则与基本技术. 中国实用外科杂志 2014; 34: 197-204

10 张太平, 王天笑, 赵玉沛. 上消化道重建手术缝线材料的合理选择. 中国实用外科杂志 2012; 32: 669-671

11 戚峰, 刘彤, 王鹏志. 胃切除消化道重建方式与术后并发症. 中国实用外科杂志 2013; 33: 337-339

12 谢平, 钱海, 吴小昌, 谈正华. 胃腔内缝合止血在胃肠器械吻合中的显效观察(附60对比报告). 浙江中医药大学学报 2013; 37: 410-411

13 高成满. 胃腔内缝合止血的临床应用与分析. 河北联合大学学报(医学版) 2012; 14: 376-377

14 孟德斌, 李钧, 翟刚, 党学义. 腹腔镜辅助胃癌D2根治术与开腹胃癌D2根治术治疗进展期胃癌疗效对比分析. 中国药物与临床 2014; 14: 1413-1414

15 余佩武, 罗华星. 腹腔镜胃癌手术应用前景. 中华消化外科杂志 2012; 11: 45-48

16 汪大田, 张亚铭, 马军, 汤代彬, 袁建伟, 蒋鹏. 腹腔镜根治性全胃切除术的技术难点. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 187-189

17 许田恩, 樊文娟, 姜雷, 关泉林. 腹腔镜与传统开腹手术治疗早期胃癌安全性和可行性系统评价. 中国实用外科杂志 2013; 33: 1038-1043

18 董帅军, 韩保卫, 李朝辉, 孙生安. 腹腔镜胃癌手术与开腹手术治疗早期胃癌患者的疗效比较. 中国临床实用医学 2015; 6: 58-59

19 余佩武, 郝迎学. 我国腹腔镜胃癌手术现状与未来发展. 浙江医学 2016; 54: 159-162

20 20杨宏, 崔明, 邢加迪, 张成海, 姚震旦, 张楠, 苏向前. 腹腔镜辅助胃癌根治术的临床疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 234-240

21 李国新. 中国腹腔镜胃癌外科临床研究现状. 中华消化外科杂志 2016; 15: 27-30

22 李业云, 彭泉, 张明金, 赵成功. 腹腔镜胃癌根治术154例临床分析. 中国微创外科杂志 2014: 14: 402-404

23 赵永亮, 余佩武. 腹腔镜全胃切除术后消化道重建方式的探讨. 第三军医大学学报 2013; 35: 1907-1909

24 马有伟, 刘宏斌, 韩晓鹏, 阎龙, 于建平. 毕Ⅱ式联合Braun吻合与单纯毕Ⅱ式吻合在全腹腔镜下远端胃癌根治术中的疗效比较. 中国普外基础与临床杂志 2016; 3: 311-314

25 罗运生, 夏涛, 李威. 腹腔镜辅助行II, III期胃癌根治术临床分析. 中国普通外科杂志 2013; 22: 509-511

26 楼珍燕. 开腹与腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术近远期疗效的对比研究. 浙江创伤外科 2015; 20: 913-915

27 尹刚, 张能维, 阿民布和, 许光中, 孙志鹏. 腹腔镜远端胃癌根治术的基础及临床应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 114-115

28 杜建军. 全腹腔镜下远端胃切除术消化道重建的术式和实践. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2014; 8: 32-35

29 季加孚, 季鑫. 应该重视胃癌根治术后的消化道重建. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 104-108

30 李国新, 王亚楠. 胃癌全胃切除术的重建术式选择. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2010; 42: 123-130

31 毛宏铭. 吻合器与传统手工缝合在胃癌根治术中的应用研究. 实用癌症杂志 2014; 29: 426-428

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4479

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4479-4483
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制

叶 芳, 颜 胜

叶芳, 颜胜, 建德市中医院消化内科 浙江省杭州市 311600

叶芳, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文实验由叶芳设计; 叶芳与颜胜共同完成实验并总结; 颜胜完成数据处理工作; 文章由叶芳写作完成.

通讯作者: 叶芳, 主治医师, 311600, 浙江省杭州市建德市新安江街道健康北路1号, 建德市中医院消化内科.
1633206513@qq.com

收稿日期: 2016-08-23
修回日期: 2016-09-28
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms

Fang Ye, Sheng Yan

Fang Ye, Sheng Yan, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jiankang North Road, Xin'anjiang Street, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China. 1633206513@qq.com

Received: 2016-08-23
Revised: 2016-09-28
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To investigate the relationship between blood concentration of rabeprazole sodium enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms.

METHODS

Three hundred volunteers were randomly selected from June 2012 to August 2015 at Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine. At 12 h after each of the volunteers took 20 mg of rabeprazole sodium enteric-coated tablets, blood samples were collected to measure blood drug concentration by high performance liquid chromatography (HPLC). Thereafter, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, and *CYP2C19*17* mutations were detected. Based on the genotype, volunteers were divided into different groups to compare pharmacokinetic parameters between different groups.

RESULTS

Genotype analysis showed *CYP2C19*1/*1* (homEMs) in 60 cases, *CYP2C19*1/*2* (hetEMs) in 200, and *CYP2C19*2/*2* (PMs) in 40. No *CYP2C19*17* genotype was detected. Pharmacokinetic parameters were analyzed, which revealed no significant differences in T_{max} in the three groups ($P > 0.05$). However, $t_{1/2}$ was significantly different in any two groups ($P < 0.05$). AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ showed a significant difference between patients with *CYP2C19*1/*1* genotype and those with *CYP2C19*1/*2* or *CYP2C19*2/*2* ($P < 0.05$). C_{max} between patients with homEMs and hetEMs genotypes differed significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION

HPLC is a simple, accurate and suitable

背景资料
雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的K^+-ATP、H^+中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性. K^+-ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效.

同行评议者
蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

研发前沿
雷贝拉唑对*CYP2C19*基因活性的抑制能力较弱, 但*CYP2C19*突变基因携带者的AUC出现了明显升高. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性. 最新研究发现, *CYP2C19*等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传.

method for the study of pharmacokinetics of rabeprazole sodium enteric-coated tablets. *CYP2C19* gene polymorphisms have an influence on the blood concentration and pharmacokinetics of rabeprazole enteric-coated tablets.

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

Key Words: Rabeprazole sodium enteric-coated tablets; *CYP2C19* gene polymorphism; Pharmacokinetics; Determination of plasma drug concentration

Ye F, Yan S. Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4479-4483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4479

摘要

目的
对雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的相关性进行研究.

方法
随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的300名志愿者, 让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度; 在此之后, 分别对所有受试者的等位基因*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*17*突变情况进行检测, 并依据检测的基因型将志愿者分为不同的表现型组, 再根据基因型和血药浓度研究不同表现型组中药动学参数存在的差异.

结果
将300名志愿者的血药浓度数据进行统计分析, 结果显示其基因型表现情况为: *CYP2C19*1/*1*(homEMs, 60例)、*CYP2C19*1/*2*(hetEMs, 200例)、*CYP2C19*2/*2*(PMs, 40例), 无CYP2C19*17这一基因型. 对药动学参数进行对比分析, 结果发现3组中的T_{max}并无明显变化(P>0.05); 任意两组进行对比, $t_{1/2}$均有显著差异(P<0.05); 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 肠溶片参数AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$均存在较大差异(P<0.05); C_{max}在homEMs、hetEMs两组中差异显著(P<0.05).

结论
HPLC法在研究雷贝拉唑钠肠溶片人体药动学方面具有简便、准确的优点; *CYP2C19*基因多态性对雷贝拉唑钠肠溶片的$t_{1/2}$、AUC、C_{max}均有影响.

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

关键词: 雷贝拉唑钠肠溶片; *CYP2C19*基因多态性; 药动学; 血药浓度测定

核心提要: 本文采用高效液相色谱法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 从这3个等位基因入手, 探讨雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性相关性进行分析, 并得出相关结论.

叶芳, 颜胜. HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4479-4483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4479

0 引言
雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的K^+-ATP、H^+中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性[1-3]. K^+-ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效. 在很大程度上, 质子泵抑制剂的代谢程度取决于*CYP450*酶, 而与其他的PPIs相比, 雷贝拉唑的代谢受到*CYP2C19*基因的基因型差异影响因素最小. 雷贝拉唑*CYP2C19*基因的依赖性并不是很强, 且其主要通过非酶途径代谢, 进而形成硫醚雷贝拉唑[4-6]. 目前研究表明, 雷贝拉唑对*CYP2C19*基因活性的抑制能力较弱, 但*CYP2C19*突变基因携带者的AUC出现了明显升高. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性. 研究[7,8]发现, *CYP2C19*等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传. 除此之外, *CYP2C19*中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; *CYP2C19*基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性[9-12]. 由于*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对*CYP2C19*17*的研究较少, 故本课

相关报道
有研究报道, *CYP2C19*中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; *CYP2C19*基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性.

表 1 单剂量口服雷贝拉错钠肠溶片20 mg后平均血药浓度 (μg/L)

时间(h)	mean	SD
1	0	0
2	28.365	78.201
3	226.127	189.476
4	317.768	198.163
5	187.242	106.235
6	87.736	58.143

题从这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的健康志愿者300名, 检测所有受试者的等位基因*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*17*突变情况, 并依据检测的基因型, 将志愿者分为不同的表现型组. 对象纳入标准[13]: (1)过往疾病史; (2)血常规、尿常规均正常, 心电图检测合格; (3)实验开始前24 h内未服用药物; (4)签订知情同意书. 对象排除标准[14]: 有严重疾病者或血尿常规检测、血生化检测不符者. 雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg, 10片/盒, 成都迪康药业有限公司); 去离子水(佛山市普天宇信水处理设备有限公司); TG16-WS台式高速离心机(上海卢湘仪仪器有限公司); 台式冷冻离心机(西安中团生物科技有限公司); 超纯水制造系统(北京泽祥永兴科技有限公司); BCD-330WTV美的冰箱.

1.2 方法

1.2.1 实验方案: 本次实验采取自身对照、随机交叉等方法, 将检测合格的300名志愿者禁食12 h后取清晨空腹血保存, 1 d后让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度. 服药期间禁止抽烟饮酒, 禁止服用其他药物. 试验后对受试者进行血、尿常规检测, 记录其临床症状.

1.2.2 血浆中雷贝拉唑钠测定方法: 储备液的配制[15-17]: 选取雷贝拉唑钠肠溶片20 mg, 溶解于NaOH-乙腈中, 储存在50 mL容量瓶内; 工作溶液配置: 取适量的雷贝拉唑储备液, 定容与25 mL容量瓶内, 并将工作液按照倍数进行稀释. 含药样品配制: 取适量的雷贝拉唑钠肠溶片, 按照制备工作液的方法制备A号工作液以及工作储备液. 取适量的储备液和A号工作液在正常血浆中定容至50 mL, 混合均匀.

1.2.3 *CYP2C19*基因分型: (1)将10 mL的红细胞裂解液加入离心管中, 再把5 mL左右标准血样加入其中, 混合均匀后离心, 倒去上层清液; 进行红细胞裂解, 再将重悬的白细胞团分散并加入5 mL细胞核裂解液, 混合均匀后加入饱和氯化钠溶液1.5 mL, 搅拌均匀之后离心; 再取上层清液5 mL, 加入等体积异丙醇, 得絮状DNA沉淀物, 再将DNA沉淀、漂洗、晾干、重新水化溶解; (2)引物不能过长, 碱基应随机地分布在引物中, GC的含量一般控制在40%-60%. DNA测序的原理是双脱氧链终止法. 高温状态下, 在一定反应物中, DNA的双联裂解, 再降温至合适温度, 使得引物与模板链结合起来, 进行PCR扩增. 获得足够产物后加入适量去离子水, 通过毛细管电泳法进行DNA测序.

统计学处理 采用SPSS20.0软件对3组药动学参数数据进行分析, 用HPLC法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 用3P87软件分析药时曲线数据, 数据用mean±SD表示, 结果以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 雷贝拉唑钠血药浓度测定结果 将测得的300名受试志愿者的血药浓度进行分析, 参与受试者单剂量口服雷贝拉错钠肠溶片20 mg后其平均血药浓度如表1.

2.2 口服雷贝拉唑钠肠溶片后受试者的药动学参数 依据基因型分型的结果, 将纳入分析的志愿受试者分为3组, 即*CYP2C19*1/*1*(homEMs, 60例)、*CYP2C19*1/*2*(hetEMs, 200例)、*CYP2C19*2/*2*(PMs, 40例), 药动学参数如表2. 由表2数据可知, 受试志愿者的药动学参数T_{max}的均值比为1.0∶1.0∶1.2, 进行对比后差异无统计学意义(P>0.05). 除此之外, 其他的药动学参数均值比都呈现PMs>hetEMs>homEMs趋势, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

2.3 药动学参数多重比较 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 雷贝拉唑钠肠溶片参数AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$均存在较大差异对比结果具有统计学意义(P<0.05); C_{max}在homEMs、hetEMs两组中差异显著且差异具

创新盘点

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对*CYP2C19*17*的研究较少, 故本研究以这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的关系.

应用要点

*CYP2C19*基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数. 服用肠溶片后, 药动学AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异; 而$t_{1/2}$在任意两组之间均存在较大差异; 除此之外, C_{max}在homEMs和hetEMs两组之间差异明显.

名词解释
雷贝拉唑钠肠溶片药品: 属于消化系统, 老年患者用药. 本药主要通过肝脏代谢, 一般高龄者功能低下, 会产生不良反应, 当不良反应严重时, 要暂停用药.

表 2　3组受试者口服雷贝拉唑钠肠溶片后药动学参数

参数	homEMs	hetEMs	PMs	均值比
n	60	200	40	
AUC_{0-1}	705.84 ± 162.56	987.61 ± 178.36	1552.15 ± 812.65	1.0 : 1.3 : 2.0
$AUC_{0-\infty}$	725.24 ± 163.87	1012.68 ± 170.65	1637.85 ± 780.25	1.0 : 1.3 : 2.2
$t_{1/2}$	0.84 ± 0.16	1.06 ± 0.16	2.31 ± 0.73	1.0 : 1.4 : 2.6
C_{max}	375.88 ± 75.23	542.14 ± 97.93	558.42 ± 404.27	1.0 : 1.4 : 3.0
T_{max}	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.7	4.2 ± 1.7	1.0 : 1.0 : 1.2

表 3　药动学参数多重比较

雷贝拉唑钠肠溶片	*n*	α = 0.05的子集		
		1	2	3
AUC_{0-1}(Ln)				
homEM	60	6.450		
hetEM	200		6.780	–
PM	40		7.234	
显著性		1.000	0.107	
$AUC_{0-\infty}$(Ln)				
homEM	60	6.778		
hetEM	200		6.305	–
PM	40		7.614	
显著性		1.000	0.057	
T_{max}(Ln)				
homEM	60	0.197		
hetEM	200		0.041	
PM	40			0.892
显著性		1.000	1.000	1.000

有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

由于雷贝拉唑钠具有不稳定性, 使得在建立方法学建立之前需要对其稳定性进行考察. 本课题从临床的状况入手, 对雷贝拉唑钠在血浆的采集与分离方面所遇到的一系列问题, 并将光照因素考虑在内, 在保证雷贝拉唑钠稳定的前提下用HPLC法测定血药浓度, 大大提高了测得结果的准确性. 临床实验方面, 本课题采用自身对照的方法, 比较准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程. DNA的提取方法步骤简单、操作方便, 不仅节约了大量时间, 而且提取出高纯度的DNA. 采用毛细管电泳法进行DNA测序, 提高了测量的准确率[17-20]. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 属于肝脏细胞色素P450酶系列的一种[20-24]. 之所以对*CYP2C19*基因型进行研究, 是因为其纯合子、杂合子和突变基因型对药物在体内的代谢作用具有显著性差异, 正常情况下, PMs组个体的血药浓度明显高于EMs组, 因此在服用等量的雷贝拉唑钠肠溶片时, PMs组更容易引发不良反应[25-27]. 此外, EMs组在等量雷贝拉唑钠肠溶片治疗时, 也可能因血药浓度过低而失败, 并且*CYP2C19*的不同基因型导致受试者的药动学参数也有所差别.

统计结果显示, *CYP2C19*基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数. 由数据分析得, 服用肠溶片后, 药动学参数AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异, 且对比结果具有统计学意义; 而$t_{1/2}$在任意两组之间均存在较大差异且差异具有统计学意义; 除此之外, C_{max}在homEMs和hetEMs两组之间差异明显, 且结果具有统计学意义. *CYP2C9*、*CYP2C19*酶是细胞色素P450系统中重要的药物代谢酶, 共同参与许多重要药物的体内代谢. 该基因具有高度多态性, 在基因编码区和非编码区存在许多碱基突变, 这种突变会进一步影响酶活性, 导致酶底物药物清除率发生改变, 从而导致药品不良反应的发生[28-30].

总之, 本课题采用HPLC法测定样品, 获得了准确的血药浓度, 进而完成了对雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的相关性研究. 研究结果表明*CYP2C19*基因的多态性明雷贝拉唑钠肠溶片的$t_{1/2}$、C_{max}、AUC有影响, 但由于本次试验并未对*CYP2C19*的其他等位基因进行研究, 故在今后的实验中还需进行更为全面的考察.

4 参考文献

1 杨海斌, 周贤斌. 雷贝拉唑钠肠溶片在幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡中的疗效、安全性及优势分析. 中国医院药学杂志 2015; 35: 2123-2126
2 于丽秀, 周莹, 黎维勇, 吴建才. 比较空腹及餐后雷贝拉唑钠肠溶微丸型胶囊的人体生物利用度. 中国医院药学杂志 2015; 35: 1474-1478
3 Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, Yin X, Hou Y. Combination Use of Clopidogrel

and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 Aug 10. *[Epub ahead of print]*[PMID: 27512080 DOI: 10.1177/1074248416663647]

4 Román M, Ochoa D, Sánchez-Rojas SD, Talegón M, Prieto-Pérez R, Rivas Â, Abad-Santos F, Cabaleiro T. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1893-1901 [PMID: 25495411 DOI: 10.2217/pgs.14.141]

5 陈珲, 蔡泓敏, 冯端浩, 赵冠人. CYP2C9和CYP2C19基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展. 中国药物应用与监测 2014; 11: 240-244

6 刘雯, 苗佳. CYP2C19基因多态性与个体化治疗的研究进展. 华西医学 2014; 29: 2382-2386

7 Vicente J, González-Andrade F, Soriano A, Fanlo A, Martínez-Jarreta B, Sinués B. Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 1267-1272 [PMID: 24430292 DOI: 10.1007/s11033-013-2971-y]

8 Saber M M, Boroumand M, Behmanesh M. Investigation of CYP2C19 allele and genotype frequencies in Iranian population using experimental and computational approaches. *Thromb Res* 2014; 133: 272-275 [PMID: 24315317 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.005]

9 Stingl J, Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med* 2015; 277: 167-177 [PMID: 25297512 DOI: 10.1111/joim.12317]

10 Chan MY, Tan K, Tan HC, Huan PT, Li B, Phua QH, Lee HK, Lee CH, Low A, Becker RC, Ong WC, Richards MA, Salim A, Tai ES, Koay E. CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 533-542 [PMID: 22462746 DOI: 10.2217/pgs.12.24]

11 袁红宇, 王永庆, 张宏文, 孟玲, 郝琨. 雷贝拉唑抑制胃酸分泌的药动学–药效学结合研究. 医药导报 2014; 33: 699-702

12 王彬, 薛玉生, 倪四峰, 于亮, 尚福军. 替格瑞洛与氯吡格雷的药效观察及与CYP2C19基因多态性的关系. 中华老年多器官疾病杂志 2016; 15: 35-38

13 钟皎, 赵文艳. 反相高效液相色谱法测定人血浆中雷贝拉唑钠浓度. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 751-753

14 Wang RG, Zhu XZ, Song W. Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in Macaca mulatta. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1998; 19: 50-53 [PMID: 10375759]

15 Skierka JM, Black JL. Analysis of compound heterozygous CYP2C19 genotypes to determine cis and trans configurations. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1197-205 [PMID: 25141895 DOI: 10.2217/pgs.14.72]

16 He LN, Yang AH, Cui TY, Zhai YR, Zhang FL, Chen JX, Jin CH, Fan YW, Wu ZJ, Wang LL, He X. Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity. *Xenobiotica* 2015; 45: 361-372 [PMID: 25815638 DOI: 10.3109/00498254.2014.984794]

17 Li X, Wang X, Li Y, Yuan M, Zhu J, Su X, Yao X, Fan X, Duan Y. Effect of exposure to acute and chronic high-altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in rats. *Pharmacology* 2014; 93: 76-83 [PMID: 24557547 DOI: 10.1159/000358128]

18 孟正丽. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑钠药动学影响的研究. 成都: 西南交通大学, 2014

19 西娜, 赵冠人, 王雪明, 李倩. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑与奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效的影响. 临床药物治疗杂志 2015; 13: 36-40

20 牛春燕, 罗金燕, 木尼拉, 王学勤. CYP2C19基因多态性与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者抑酸效应的关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2151-2155

21 梁嘉碧, 陈奕伸, 卓飞霞, 田琳, 冯文周, 胡海棠, 秦湘红. 细胞色素P4502C19基因多态性对雷贝拉唑的药效学影响. 北方药学 2015; 12: 101-102

22 郭宝磊, 符伟国, 郭大乔, 史振宇, 王利新, 唐骁, 李炜淼. CYP2C19基因多态性与下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后再缺血的相关性研究. 中华普通外科学文献(电子版) 2015; 9: 11-15

23 Oestreich JH, Best LG, Dobesh PP. Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. *Am Heart J* 2014; 167: 413-418 [PMID: 24576527 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.028]

24 Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Lack of association between peri-procedural myocardial damage and CYP2C19 gene variant in elective percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2015; 30: 572-579 [PMID: 24781308 DOI: 10.1007/s00380-014-0516-5]

25 Jeong TD, Kim SM, Kim HJ, Lee W, Kwon SU, Min WK, Kang DW, Chun S. CYP2C19 genotype and early ischemic lesion recurrence in stroke patients treated with clopidogrel. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 440-446 [PMID: 25529343 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.014]

26 曹艮元, 闫国强. 20例不稳定型心绞痛治疗无效病人的氯吡格雷抵抗及CYP2C19基因多态性分析. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 248-249

27 林云安. CYP2C19基因多态性对质子泵抑制剂联合阿莫西林与左氧氟沙星三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 广州: 广州医科大学, 2015

28 张日华, 赵福军, 汤琪云, 倪金良, 张国新. 细胞色素P450 2C19基因多态性对以质子泵抑制剂为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 中华消化杂志 2010; 30: 98-101

29 刘东波, 李淑英, 李泽华, 刘欢欢, 常卫利, 郎艳, 郭慧荣. 细胞色素P450酶2C19基因多态性与艾司西酞普兰临床效应的关系. 中国临床药理学杂志 2013; 29: 887-889

30 叶林虎, 孔令提, 肖冰心, 王倩, 何晓曦, 曹方瑞, 常琪. LC-MS/MS同时测定5种探针底物代谢产物和快速评价细胞色素P450同工酶的活性. 中国药物警戒 2013; 10: 263-268

同行评价

本文准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程, 具有一定的学术价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4484

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4484-4490
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析

齐向娟, 史宝欣, 江 勇

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)已被确认为与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等多种疾病密切相关, 我国*H. pylori*的感染率较高, 且抗生素的滥用导致*H. pylori*耐药的问题更为突出, 有必要寻找一种适合于我国人群的根除方案.

齐向娟, 史宝欣, 天津医科大学护理系 天津市 300070

江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

齐向娟, 主管护师, 主要从事内科护理学研究.

作者贡献分布: 本文课题设计由江勇完成; 数据分析由齐向娟、江勇及史宝欣共同完成; 论文写作由齐向娟与江勇完成.

通讯作者: 史宝欣, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理系. shibaoxin88@126.com
电话: 022-83336909

收稿日期: 2016-08-28
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis

Xiang-Juan Qi, Bao-Xin Shi, Yong Jiang

Xiang-Juan Qi, Bao-Xin Shi, Department of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Yong Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Bao-Xin Shi, Professor, Department of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. shibaoxin88@126.com

Received: 2016-08-28
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy, safety and ulcer healing rate of furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in China.

METHODS

Randomized controlled trials (RCTs) of furazolidone-based first-line therapy for *H. pylori* infection were identified from PubMed (1990-01/2016-05), EMBASE (1990-01/2016-05), Wanfang Data (1990-01/2016-05) and VIP Data (1990-01/2016-05). The quality of included RCTs was assessed, and mea-analysis was conducted with RevMan5.2.4 software.

RESULTS

Among ten included RCTs involving 1904 patients, the *H. pylori* eradication rate was 84.66% in the furazolidone group and 81.92% in the control group (RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08). For the per protocol (PP) analysis, the eradication rates of the furazolidone group and control group were 85.55% and 83.07%, respectively (RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07). The incidence rate of side effects was 12.73% in the furazolidone group and 12.68% in the control group (RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, P = 0.97). The ulcer healing rates in the furazolidone group and control group were 91.92% and 92.78%, respectively (RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, P = 0.59).

CONCLUSION

With similar efficacy, safety and the ulcer healing rate as the control group has, the furazolidone-based therapy could be recommended as a first-line therapy for *H. pylori* infection in China. However, more high quality RCTs are needed to prove our finding.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng

同行评议者
靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: China; Furazolidone; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Qi XJ, Shi BX, Jiang Y. Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4484-4490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4484

摘要

目的

评价中国人群以呋喃唑酮为基础的方案在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)初次治疗中的疗效、安全性及溃疡愈合率.

方法

计算机检索PubMed(1990-01/2016-05)、EMBASE(1990-01/2016-05)、万方数据库(1990-01/2016-05)、维普中文科技期刊数据库(1990-01/2016-05), 收集中国人群以呋喃酮唑为基础的方案初次治疗*H. pylori*的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究, 评价纳入研究质量, 用RevMan5.2.4软件进行统计分析.

结果

共纳入10个RCT, 共包含患者1904例, 其中呋喃唑酮组958, 对照组946例. 呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的ITT分析分别为84.66%与81.92%, PP分析分别为85.55%与83.07%, 其RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08, RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07, *P*值分别为0.08、0.10; 呋喃唑酮与对照组不良反应发生率分别为12.73%与12.68%, 其RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, *P* = 0.97; 呋喃唑酮组与对照组溃疡愈合率分别为91.92%、92.78%, 其RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, *P* = 0.59.

结论

中国人群以呋喃唑酮为基础的方案在*H. pylori*初次治疗疗效与对照组相似, 溃疡愈合率、药物不良反应发生率与对照组相近, 可作为*H. pylori*一线治疗方案, 但还需高质量的RCT来进一步验证.

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

关键词: 中国; 呋喃唑酮; 幽门螺杆菌; Meta分析

核心提要: 为客观评价我国人群以呋喃唑酮为基础的方案初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的疗效、安全性及对溃疡愈合率的影响, 特收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验进行Meta分析, 以确定呋喃唑酮的安全性和疗效性.

齐向娟, 史宝欣, 江勇. 中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4484-4490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4484

研发前沿

因*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案. 但有研究提示该药不良反应较多, 且未见其在我国人群中的系统评价.

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自1983年Warren和Marshall首次报道[1]以后, 世界各国学者相继开展了大量的基础及临床研究, 也已证实其与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等多种疾病密切相关[2,3]. 因此, 根除*H. pylori*是治疗与其相关的上消化道疾病的主要目标之一[4]. *H. pylori*胃炎京都全球共识[5]指出根除*H. pylori*的标准治疗是基于多种药物的联合疗法. 随着*H. pylori*对多种抗生素耐药率的不断上升, 目前*H. pylori*的根除率呈逐年下降趋势, 寻找一种根除率高、不良反应小, 且经济的根除方案迫在眉睫. 中国*H. pylori*的感染率超过50%[6], 且抗生素的滥用导致*H. pylori*耐药的问题更为突出, 有必要寻找一种适合于我国人群的根除方案. 由于*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案[7], 2012年全国*H. pylori*感染处理共识推荐将其列入四联根除治疗方案, 但有研究[8]报道呋喃唑酮不良反应多, 且未见我国人群疗效的系统评价, 为了更客观地评价我国人群中以呋喃唑酮为基础的治疗方案对初治*H. pylori*的疗效、对溃疡愈合率的影响及安全性情况, 现收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析.

1 材料和方法

1.1 材料 应用计算机进行国外文献检索PubMed(1990-01/2016-05)、EMBASE

相关报道 Fukase等的Meta分析发现埃索美拉唑或雷贝拉唑联合其他的抗生素根除*H. pylori*效果更佳; 我国吴利俊的一项Meta分析也发现, 以不同的质子泵抑制剂组成的三联疗法为研究对象, 埃索美拉唑与雷贝拉唑*H. pylori*根除率最高, 二者根除率要高于兰索拉唑或奥美拉唑; 吕志发也有研究显示, 使用含呋喃唑酮、左氧氟沙星的四联疗法用于一线治疗, 其*H. pylori*根除率接近90%.

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数比(F/C)	试验组疗法	对照组疗法	疗程(d)	评分
Xiao等[9]2001	229/219	O+F+C	O+M+C	7	5
刘晓敏等[10]2003	94/97	O+F+C	O+M+C	7	4
方文胜[11]2003	41/37	O+F+A	O+M+A	7	3
叶英[12]2007	60/60	O+F+A	O+C+A	7	3
仵细雷[13]2007	110/110	L+F+A	L+C+A	7	4
何旭东等[14]2010	52/46	E+F+A	E+C+A	7	4
周青美等[15]2012	88/88	E+F+A	E+C+A	7	3
陈伟[16]2012	48/53	E+LZ+F+A	E+LZ+C+A	7	4
张志坚[17]2012	60/60	R+F+A	R+C+A	14	3
许瑞雪[27]2013	176/176	E+F+A	E+C+A	7	3

O: 奥美拉唑; L: 兰索拉唑; E: 埃索美拉唑; R: 雷贝拉唑; F: 呋喃唑酮; C: 克拉霉素; M: 甲硝唑; A: 阿莫西林; LZ: 丽珠得乐.

(1990-01/2016-05); 国内文献检索维普中文科技期刊数据库(1990-01/2016-05)、万方数据库(1990-01/2016-05). 英文检索词为: furazolidone、nitrofuran、furoxone、cianfrone、*Helicobacter pylori*、*H. pylori*、Hp, 并以China或Chinese限制. 中文检索词包括幽门螺杆菌、随机对照、痢特灵或呋喃唑酮等. 文种限英文和中文. 对检索到文献的参考文献进行再次检索, 必要时辅以手工检索.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)纳入研究为RCT; (2)通过相关检查确诊为*H. pylori*现症感染的患者; (3)纳入研究方案中研究组与对照组均为三联或四联疗法, 其质子泵抑制剂及另一种抗生素或铋剂的种类、剂型、用量和疗程必须保持一致; (4)两组患者基线情况相似, 参与者近4 wk内未接受抗菌素或质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗, 均为初次治疗.

1.2.2 剔除标准: (1)剔除近4 wk内接受抗菌素或PPI治疗的研究; (2)剔除非初次根除*H. pylori*的研究; (3)剔除儿童、孕妇、严重肝肾功能不全的研究; (4)剔除重复发表的文献以及提供信息不完整的文献; (5)剔除低质量的随机对照研究.

1.2.3 结局指标: 以下1个及1个以上疗效评价指标: *H. pylori*根除率、溃疡愈合率及药物不良反应率.

1.2.4 质量评价: 文献的纳入由两名参研人员独立进行文献筛选, 如意见不统一时, 通过双方讨论解决或由第三者协助判断. 对纳入文献的质量进行Jadad评分, 评分标准参照以下3点: (1)随机化的方法以及方法恰当与否; (2)是否为盲法; (3)对退出和失访有无记录和处理. 分值范围为0-5分. 由两名研究者独立评分<3分者为质量较低的文献.

统计学处理 采用RevMan5.3软件进行统计分析. 对各研究的两组*H. pylori*根除率、溃疡愈合率及药物的不良反应进行分析. 若各研究间有足够的相似性时($P \geq 0.1$, $I^2<50\%$), 则采用固定效应模型进行合并分析. 若各研究间存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 则采用随机效应模型进行合并分析. 统计量采用RR及95%CI, 效应量检验水平为$\alpha = 0.05$. 分别以纳入Meta分析的*H. pylori*根治率(ITT分析、PP分析)、溃疡愈合率及药物不良反应RR值为横坐标, 以SE(logRR)为纵坐标绘制漏斗图, 通过观察其对称性, 评估发表偏倚的影响. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检索结果 共检出相关文献951篇, 通过阅读文题和摘要后排除不符合纳入标准的文献911篇, 纳入12篇文献, 其中两篇为不同语种的重复发表, 另有两篇是同一项研究的重复发表, 各剔除1篇后, 最终纳入10个RCT[9-18]. 对纳入的文献进行Jadad评分, 纳入的文献评分均在3分及以上. 共纳入1904例患者, 其中呋喃唑酮组(研究组)含958例, 对照组含946例, 纳入研究的基本情况如表1.

2.2 *H. pylori*根除率比较 呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率的ITT分析为84.66%与81.92%, 各研究间无统计学异质性($P = 0.12$, $I^2 = 36\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分

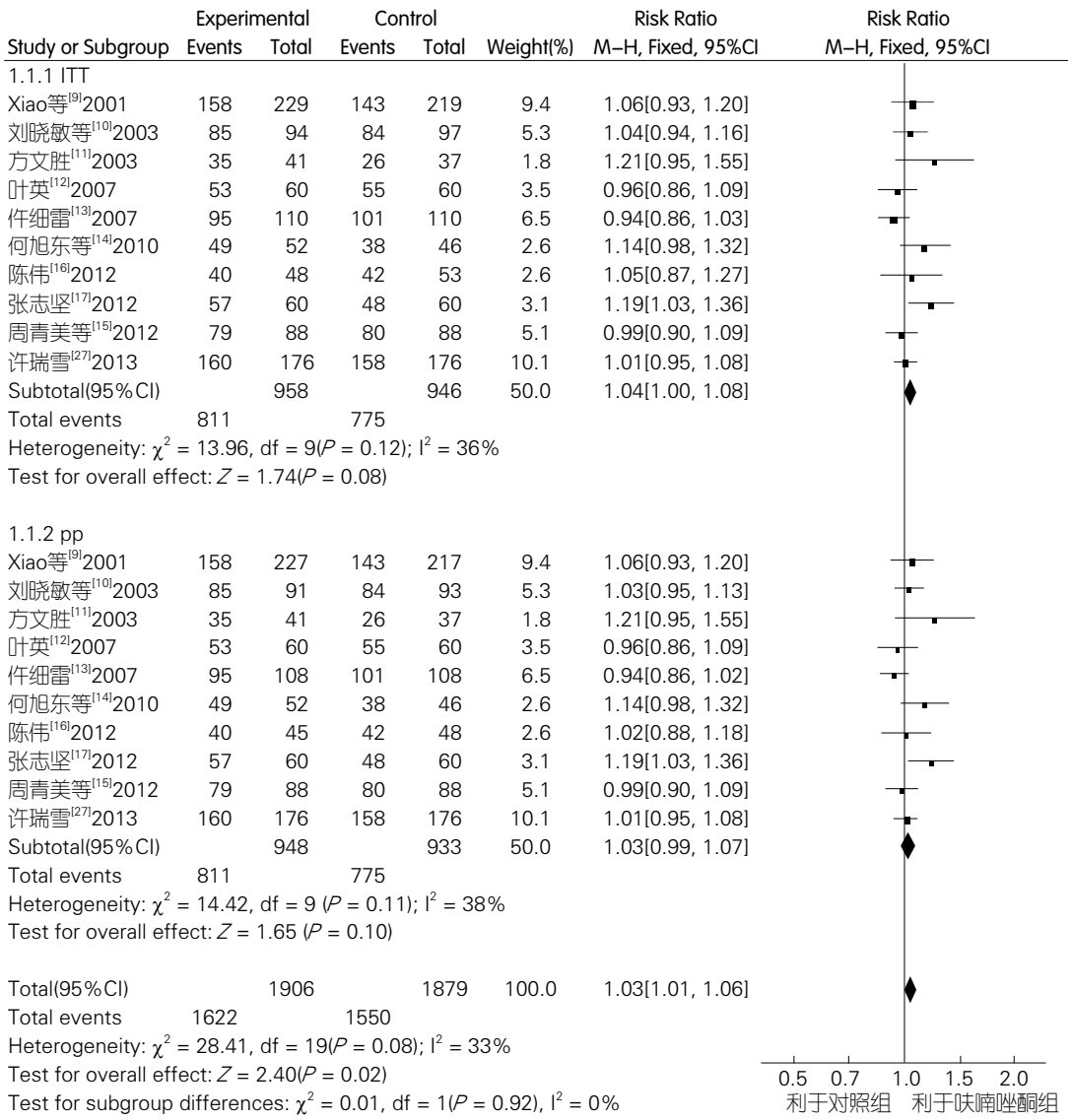


图 1 呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的Meta分析. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

创新盘点

因*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案, 但有研究报道呋喃唑酮不良反应多, 且未见我国人群疗效的系统评价, 为客观评价我国人群以呋喃唑酮为基础的方案初治*H. pylori*的疗效、安全性及对溃疡愈合率的影响, 特收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验进行Meta分析.

析. 结果显示两组*H. pylori*根除率差异无统计学意义(RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08, *P* = 0.08). 呋喃唑酮组有10例患者退出研究, 对照组有13例患者退出研究. 呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率的PP分析分别为85.55%与83.07%, 各研究间不存在统计学异质性(*P* = 0.11, I^2 = 38%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 两组间*H. pylori*根除率差异无统计学意义(RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07, *P* = 0.10)(图1).

2.3 不良反应比较 10项研究均进行了不良反应报道. 常见药物不良反应主要包括胃肠道反应、头晕、口腔异味、乏力、发热、嗜睡等, 但反应均轻微, 一般不需特殊处理. 呋喃唑酮组与对照组不良反应发生率分别为12.73%(122/958)与12.68%(120/946), 各研究间无统计学异质性(*P* = 0.51, I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示两组药物不良反应发生率差异无统计学意义(RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, *P* = 0.97)(图2).

2.4 溃疡愈合率比较 对6项有关十二指肠球部溃疡为研究对象的溃疡愈合率进行分析, 发现呋喃唑酮组与对照组十二指肠球部溃疡愈合率分别为91.92%(523/569)与92.78%(527/568), 各研究间无统计学异质性(*P* = 0.86, I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示两组十二指肠球部溃疡愈合率差异无统计学意义(RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, *P* = 0.59)(图3).

2.5 发表偏倚情况分析 呋喃唑酮组与对照组*H.*

应用要点

在我国人群中含呋喃唑酮根除*H. pylori*的治疗方案疗效好、溃疡愈合率高，不良反应较对照组无明显增高，且成本比较低，符合我国国情，可作为*H. pylori*初次治疗方案.

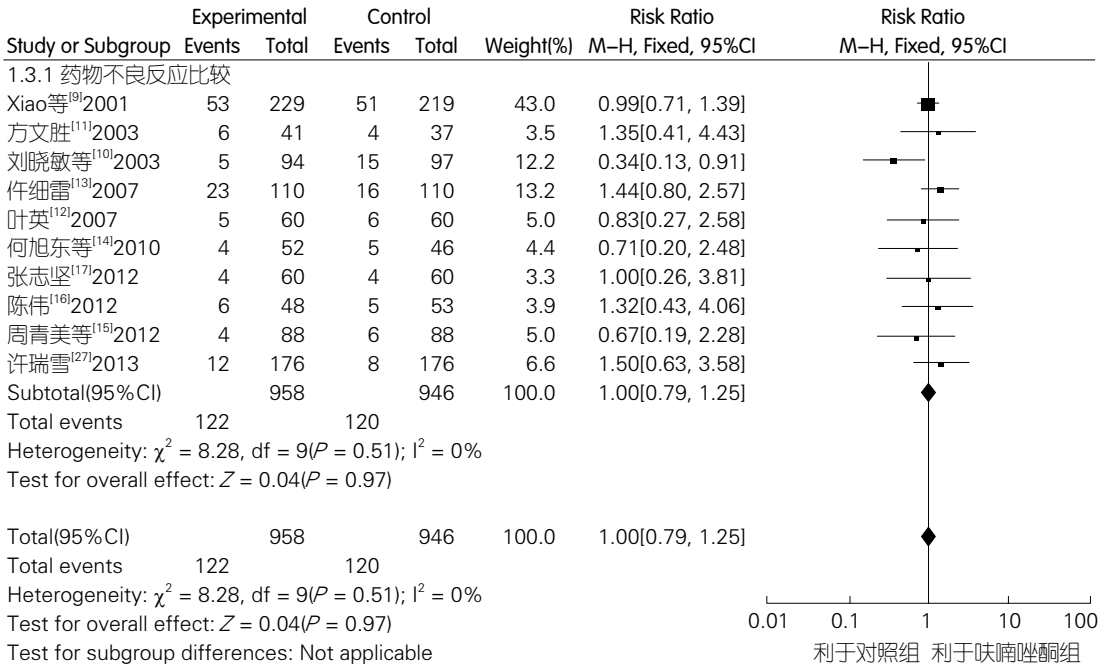


图 2 呋喃唑酮组与对照组药物不良反应的Meta分析.

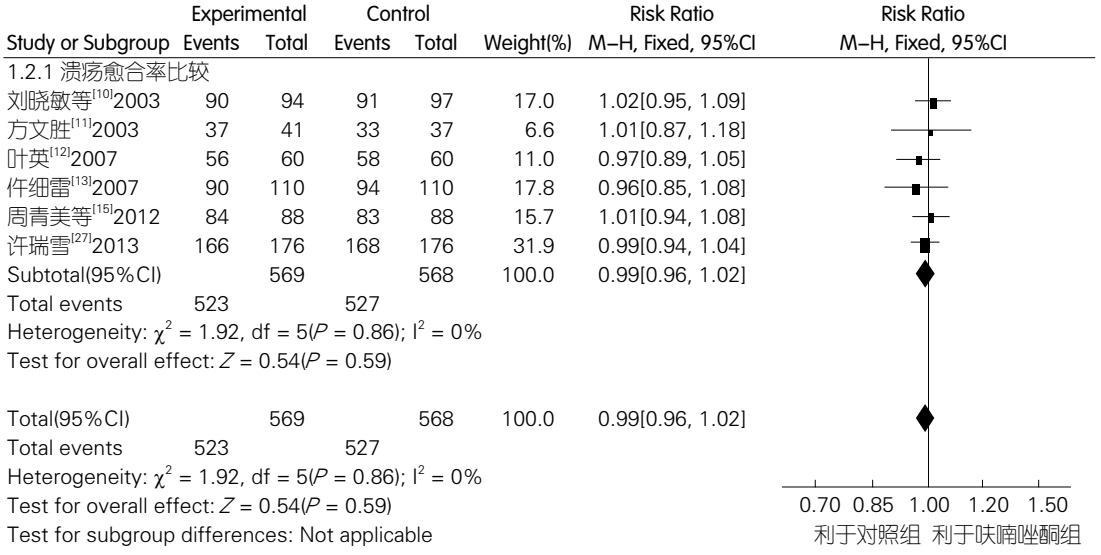


图 3 呋喃唑酮组与对照组十二指肠球部溃疡愈合率的Meta分析.

*pylori*根除率(ITT分析、PP分析)、不良反应发生率的漏斗图均基本呈现左右对称上窄下宽的图形, 不存在发表偏倚情况发生(图4, 5).

3 讨论

呋喃唑酮在中国很早便应用于治疗消化性溃疡, 并取得了良好的疗效. 该药能使细菌代谢发生紊乱并损伤DNA, 最终阻断细菌的正常代谢; 还可抑制单胺氧化酶, 增加胃肠黏膜中多巴胺的活性[19]. 在我国*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年第三次全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案[5]. 但由于其不良反应较多, 因此多用于*H. pylori*的补救治疗[20-22]. 因此, 本研究对以中国人群为研究对象、以呋喃唑酮为基础的初次治疗*H. pylori*的RCT进行系统评价分析, 以进一步明确呋喃唑酮在我国人群中的疗效、对溃疡愈合的影响及安全性.

本Meta分析发现呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率差异无统计学意义(ITT分析、

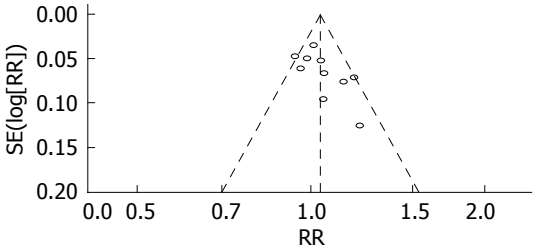


图 4　呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的漏斗图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

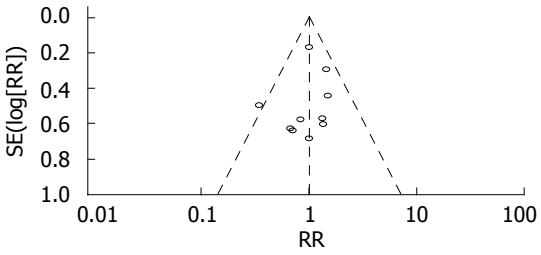


图 5　呋喃唑酮组与对照组药物不良反应的漏斗.

PP分析, P>0.05), 说明含呋喃唑酮组作为首次治疗与不含呋喃唑酮组疗效相近. 国外一项Meta分析发现[23]以呋喃唑酮为基础的序贯疗法是合理的根除*H. pylori*感染的一线治疗方案. 同时, 也有研究[24]报道, 使用含有左氧氟沙星、呋喃唑酮的四联疗法用于一线治疗时, 其*H. pylori*根除率接近90%.

呋喃唑酮常见的不良反应[25]包括: 胃肠道反应(如恶心、呕吐, 或食欲下降等以及头晕、头痛、发热、皮疹)和一些少见的不良反应(如黄疸、溶血性贫血、神经炎等). 其不良反应的发生与药物用量及服药持续时间有关[26]. 因此, 我国*H. pylori*共识意见中推荐呋喃唑酮的用量为100 mg, 2次/d. 本Meta分析中所有纳入研究用量即为100 mg, 2次/d. 因此, 呋喃唑酮的药物不良反应发生率与对照组相似(P>0.05); 同时, 我们将呋喃唑酮组与对照组对十二指肠球部溃疡愈合的影响比较, 发现十二指肠球部溃疡愈合率与对照组相似. 以上结论说明我国以呋喃唑酮为基础的方案安全性较好, 同时对溃疡愈合率接近于其他用药.

我国目前仍为发展中国家, 医疗花销无论对广大患者还是国家来说都是沉重的负担[27]. 降低人均医疗费用, 提高处方合理性具有重大的现实意义. 根据药物经济学原理, 成本-效果比(C/E)越低, 意味着该方案更有益处[28]. 周峰[29]通过对比埃索美拉唑+果胶铋, 及呋喃唑酮、阿莫西林、克拉霉素任选两种抗生素组成四联10 d疗法来根除*H. pylori*, 发现含呋喃唑酮的四联方案无论人均药物费用还是C/E比值均较低, 具有良好的药物经济学意义, 值得临床推广. 刘英超等[30]对比雷贝拉唑+阿莫西林, 加用克拉霉素、或呋喃唑酮、或呋喃唑酮+枸橼酸铋钾胶囊, 发现含呋喃唑酮的三联或四联方案无论成本-效果比(成本/*H. pylori*根除率)、还是成本-效果敏感度(药品价格下调15%后成本/*H. pylori*根除率)均要低于其他组, 因此, 认为含呋喃唑酮*H. pylori*根除方案既经济、疗效又高, 值得推广.

Meta分析是回顾性的研究, 在文献的筛选、纳入研究的标准均存在一定的偏倚, 以及发生偏倚也不可避免. 此外, 本研究仍存在以下局限性: (1)多数研究尽管提到采用盲法, 但未见其实施的记录; (2)所纳入的单项研究样本量较小, 增加了其异质性, 四联疗法仅1项研究, 2 wk疗法仅1项研究, 无法进行更进一步的分组; (3)某些研究的脱失情况未能进一步详细记录.

总之, 本Meta分析结果提示, 在我国人群中含呋喃唑酮根除*H. pylori*的治疗方案疗效好、溃疡愈合率高, 不良反应较对照组无明显增高, 且成本-效果比较低, 符合我国国情, 可作为*H. pylori*初次治疗方案. 但目前仍存在诸多问题, 期待更多的多中心、大样本的临床RCT研究的出现来进一步证实此结论.

名词解释

Meta分析: 指用统计学方法对收集的多个研究资料进行分析和概括, 以提供量化的平均效果来回答研究的问题.

4　参考文献

1 李保全. 根除幽门螺杆菌在治疗胃、十二指肠疾病中的重要性. 中国医药导报 2008; 5: 160-161
2 奚月芬. 含呋喃唑酮疗法根治幽门螺杆菌感染疗效观察. 中国医院用药评价与分析 2008; 8: 220-221
3 王建旭, 冯义朝. 幽门螺杆菌感染与胃癌局部浸润的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 268-271
4 杜颖(译). 发展中国家幽门螺杆菌感染/2010年世界胃肠组织全球指南. 世界胃肠组织, 2010
5 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要. 中华消化杂志 2016; 36: 53-57
6 陈烨. 幽门螺杆菌胃炎是一种感染性疾病. 中华消化杂志 2016; 36: 8-10
7 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 中华医学杂志 2008; 88: 652-656
8 贾宝洋, 关晓辉, 杨志平, 刘春雷. 新序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎的临床疗效对比. 中国老年学杂志 2016; 36: 1386-1387
9 Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, Wang JL, Zhou LY, Cheng NN. A multicentre study on eradication of Helicobacter pylori using four 1-week triple therapies in China. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 81-86 [PMID: 11136281

同行评价

本研究课题设计及研究方法合理, 论点明确, 论据充分, 结果可信, 有较高的临床价值.

DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00895.x]

10 刘晓敏, 唐建光, 颜丽萍. 根除幽门螺杆菌三联疗法临床观察. 中国地方病学杂志 2003; 22: 450-452

11 方文胜. 小剂量呋喃唑酮短程三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡. 交通医学 2003; 17: 500-501

12 叶英. 两种三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡临床观察. 医学研究杂志 2007; 36: 78-79

13 仵细雷. 两种兰索拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌随机对照研究. 中国综合临床 2007; 23: 25-26

14 何旭东, 胡阳黔, 汪之沫, 南丽艳. 埃索美拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮一周三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效及安全性. 临床内科杂志 2010; 27: 276-277

15 周青美, 谢宝强. 两种用药方案治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡的疗效对比. 中国老年学杂志 2012; 32: 940-941

16 陈伟. 含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌疗效观察. 长沙: 中南大学, 2012

17 张志坚. 阿莫西林联合克拉霉素根治幽门螺杆菌临床观察. 临床消化病杂志 2012; 24: 301-302

18 谢连海, 廖静, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. 含呋喃唑酮的四联疗法补救根除幽门螺杆菌疗效的Meta分析. 广西医学 2015; 37: 606-610

19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 525-530

20 Mc Nicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425 [PMID: 22803691 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x]

21 黄宣, 吕宾, 孟立娜. 呋喃唑酮初治方案治疗幽门螺杆菌感染效果的Meta分析. 中国循证医学杂志 2010; 10: 1048-1052

22 张大真, 李增烈. 中国幽门螺杆菌感染治疗的集成分析. 临床消化病杂志 2000; 12: 99-101

23 Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone Sequential Therapy for Helicobacter pylori: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 719-730 [PMID: 26173786 DOI: 10.1002/phar.1614]

24 吕志发, 谢勇. 呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌感染的有效性和安全性. 中华消化杂志 2014; 34: 286-288

25 Ma HJ, Wang JL. Quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 931-935 [PMID: 23429422 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.931]

26 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

27 许瑞雪. 两种用药方案治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡的疗效对比. 中国药物经济学 2013; 7: 298-299

28 崔斌, 王丽莉. 2014年全国基本医疗保险参保患者年度医疗费用负担分析. 中国卫生经济 2016; 35: 35-37

29 周峰. 含铋剂四联方案对根除幽门螺杆菌的疗效观察. 杭州: 浙江大学, 2013

30 刘英超, 钟继红, 孙静. 4种根除幽门螺杆菌方案的成本-效果及敏感度比较. 浙江医学 2013; 35: 1510-1512

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4491

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4491-4497
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

巨噬细胞亚群与肝病研究进展

武 超, 刘 平, 孙明瑜, 边艳琴

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴, 上海中医药大学附属曙光医院 上海中医药大学肝病研究所 上海市 201203

武超, 在读硕士, 主要从事慢性肝病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273729; 国家自然科学基金资助项目, No. 81530101; 上海市科委专项基金资助项目, No. 15DZ1900104.

作者贡献分布: 本文综述由武超、边艳琴及孙明瑜撰写; 刘平与孙明瑜审校.

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所.
mysun248@hotmail.com
电话: 021-20256520

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-21
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Macrophage subsets and liver diseases

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273729; National Natural Science Foundation of China, No. 81530101; Major Project of Shanghai Municipal S&T Commission, No. 15DZ1900104.

Correspondence to: Ming-Yu Sun, Professor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-21
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

Macrophages play a key role in inflammation, immunity, injury repair, fibrosis and tumors in the liver. The specific microenvironment of the liver in different disease states directly affects the phenotype and function of macrophages, which directly participate in the process of liver diseases. In this paper, we will discuss the different phenotypes and special functions of liver macrophages that contribute greatly to the occurrence, development and outcome of many liver diseases such as alcoholic and nonalcoholic liver disease, viral hepatitis, fibrosis and cirrhosis, regeneration and cancer.

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

Key Words: Macrophage; Liver disease; Phenotype; Inflammation; Immunity; Fibrosis; Cancer

Wu C, Liu P, Sun MY, Bian YQ. Macrophage subsets and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4491-4497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491

摘要

巨噬细胞在肝脏的炎症免疫、损伤修复、纤维化和肿瘤的发生发展中都有非常重要的作用. 肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病

背景资料
各种原因导致的肝脏炎症损伤, 是肝脏纤维化、肝硬化甚至肝癌形成的重要原因. 组织损伤后的炎症反应与再生修复的平衡是组织恢复正常功能的基础. 巨噬细胞在肝脏的免疫调控中发挥重要作用, 对于调控肝脏组织损伤后炎症反应与再生修复平衡发作重要作用, 其细胞表型会根据疾病状态下机体所特有微环境状态进行分化, 从而发挥作用参与肝脏疾病进程. 巨噬细胞功能复杂多变且具有高度可塑性, 对其细胞亚型功能的深入理解将有助于阐释肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的形成与逆转过程, 未来有望开发针对巨噬细胞靶点的新药.

同行评议者
李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

研发前沿
不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义, 可能成为慢性肝病治疗的潜在靶点. 巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一.

的进程和预后. 本文就巨噬细胞的表型转换及其在多种肝病如脂肪肝、肝硬化和肝癌等发生发展中的作用和意义进行综述.

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

关键词: 巨噬细胞; 肝病; 表型; 炎症免疫; 纤维化; 肿瘤

核心提要: 巨噬细胞会根据特定微环境重组细胞表型和功能. M1型主要参与组织炎症损伤和免疫防御, 而M2型更倾向于正常组织修复. 肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡直接影响肝病的进程.

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴. 巨噬细胞亚群与肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4491-4497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491

0 引言

肝脏的巨噬细胞主要有两种来源, 一种是肝脏固有的巨噬细胞, 又叫库普弗细胞(Kupfer cells, KC), 一种是肝脏在各种应激损伤时有血液募集而来的单核巨噬细胞[1]. 一般认为, KC是由胚胎时期卵黄囊和胚肝中的干细胞分化形成的, 但现又有证据表明组织中的固有巨噬细胞来源于卵黄囊中的红髓系祖细胞[2,3], 而血液源性的单核细胞则来源于骨髓中的造血干细胞, 并与树突状细胞有着密切的关系[4,5]. KC具有自我更新的能力, 在正常的生理状态下在肝脏中占有主导地位, 主要发挥着清除血液中的微生物和细胞碎片以及衰老的红细胞等相关异物等[6,7]. 然而肝脏中的KC是有限的, 因此当肝脏承受一定的应激和损伤后就会从血液中募集大量的单核细胞来补充肝脏巨噬细胞池[8-10]. 通常认为在应激情况下组织会通过差异性表达的趋化因子募集这些不具备自我更新能力的单核巨噬细胞发挥炎性效应, 而这类不具备自我更新能力细胞的衰老和凋亡可能是组织炎症消退的机制之一[11]. 这些募集的单核细胞可以和应激后激活的KC一起产生多种炎性因子, 在肝脏的炎症损伤和修复的过程中具有重要的作用.

1 巨噬细胞的表型与功能

虽然肝脏疾病种类多, 而巨噬细胞功能又复杂多变, 但总的来说肝脏在不同的疾病状态下所特有微环境状态与肝脏中巨噬细胞的表型和功能相适应, 即肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病的进程.

巨噬细胞的表型和功能具有高度的可塑性. 在理想的条件下, 特定的刺激物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、干扰素、白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13、IL-10以及免疫复合物等可以将巨噬细胞塑造成特定的表型如经典M1和M2型以及M2型中的多种亚型如M2a、M2b和M2c等[12], 并认为在组织损伤修复过程中M2型巨噬细胞差异性的表达基质金属蛋白酶和转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)在组织的修复过程中具有重要作用[13]. 虽然这是在比较理想的条件下通过比较特定的刺激对巨噬细胞做出的经典的分类, 但是这种分类对于探讨巨噬细胞在疾病中的作用具有重要的意义. 如在肝病中, 总的来说M1巨噬细胞与炎性介质的释放、病原微生物的杀伤和清除以及免疫刺激等相关, M2型与炎症的消退、肝胆再生以及基质降解、修复和组织重建等相关, 而肝脏损伤、肿瘤、缺氧、感染等因素会影响肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡而影响肝病的进程[14-16]. 在实际的情况中, 环境的复杂性可能导致巨噬细胞的功能多样性. 巨噬细胞功能的高度可塑性, 巨噬细胞表型和功能可以在M1型和M2型之间转换, 并认为肿瘤相关的巨噬细胞以及M2巨噬细胞的多种亚型就是巨噬细胞在M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞之间转换的结果[17]. 在具体的疾病中巨噬细胞的表型具有微环境的选择性, 即巨噬细胞会和组织的病理微环境相适应重组适合的表型. 因此巨噬细胞表型的分类可能要根据其在具体疾病特定阶段所起到的作用.

2 肝脏巨噬细胞参与多种肝病发生发展

首先, “肝脏被作为一个免疫器官”, 一个重要的原因在于其在感染性疾病中的作用, 最主要的是肠道迁移感染的菌群及其产生的内毒素等可以直接激活肝脏的免疫系统[18,19]. 免疫受损的肝实质细胞产生的危险模式分子(danger associated molecular patterns, DAMP)

以及细菌产物LPS等可以通过模式识别受体如Toll样受体(toll-like receptors, TLR)等直接激活巨噬细胞从而一方面发挥识别清除以及抗原提呈, 一方面产生大量的炎性介质参与肝脏疾病的进程[20-24]. 而在病毒性肝炎如乙型肝炎、丙型肝炎中也同样如此, 巨噬细胞不仅通过抗原识别提呈的方式参与了病毒的适应性清除而且还会通过直接杀伤被感染的肝细胞和清除受损的肝实质细胞, 并释放大量的炎性介质在肝脏固有的免疫反应和肝病的进展中起到重要作用[25,26].

其次, 肝脏作为一个重要的物质代谢器官, 各种代谢应激性疾病所具有的特定的肝脏微环境会直接影响肝脏巨噬细胞的表型和功能, 使之与肝病进程相适应. 在酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)中, 乙醇代谢过程中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、细胞因子的释放、线粒体功能障碍和内质网应激等将促进酒精性肝病的不断发展, 其中氧化应激是AFLD的驱动因素, 会导致血浆和细胞膜损伤和活性醛基的产生, 并进一步带来一系列的炎症反应. 肝巨噬细胞在这个过程中具有特别重要的意义, 其原因可能是: (1)乙醇直接损害肝实质细胞激活肝巨噬细胞; (2)肝巨噬细胞等产生的细胞因子和其活性分子的炎性效应参与了酒精的直接损伤, 如产生的ROS和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)直接促进肝细胞功能障碍和损伤; 最后, 乙醇可以导致肠道菌群的迁移和肠源性内毒素LPS的增加, 并可能通过TLR4激活肝巨噬细胞[27,28]. 而在长期的慢性酒精肝进展中, 活化的巨噬细胞会通过其释放的细胞介质如TNF-α、IL-1和TGF-β以及其他炎性因子共同促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化以及基质的沉积, 并最终形成肝纤维化[29].

在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, 巨噬细胞同样具有重要作用. 免疫系统被看做是机体代谢状态的感受器, 其在机体不同的代谢状态时会做出相对适应性的改变, 如在肥胖患者的脂肪组织中M1型巨噬细胞的比例会不断地升高[30,31]. 在NAFLD进展的过程中, 巨噬细胞的表型会有明显地改变, 重要表现为随着NAFLD的进展, M1型巨噬细胞的比例会增高, 可能原因在于: 一方面肝脏中脂质代谢紊乱, 过多的脂质堆积以及脂质代谢产物如氧化低密度脂蛋白等会导致肝脏应激和炎性损害激活肝KC, 并可募集血中的单核巨噬细胞, 通过M1型特定选择直接促进肝脏的炎症反应; 另一面肠道菌群的迁移感染及其产物LPS的刺激同样也会加强炎性反应. 此外, 脂质代谢的异常中间产物如甘油二酯等以及特定M1型选择后释放的炎症因子如TNF-α等会进一步导致胰岛素抵抗和加重营养物质的代谢紊乱[31-41]. 相反, M2型巨噬细胞则在酒精性和NAFLD中显示出保护作用[42]. 虽然从某种角度上来看, 脂质代谢的异常中间产物和巨噬细胞M1型选择后的炎症瀑布反应是代谢自我调节和保护的重要方式, 即在过多的营养负荷时通过负荷过程中的营养物质的中间代谢产物以及巨噬细胞活化的炎症反应来加强胰岛素抵抗从而降低营养物质利用和代谢负荷, 实现自我保护, 这也是为什么肥胖会导致胰岛素抵抗以及肥胖会导致组织炎症的深层次原因[43]. 然而在大多数情况下, 长期过多的营养负荷会导致M1型炎性巨噬细胞的长期募集活化以及相应的肝脏的炎症损伤, 并一导致肝纤维化发展[44].

此外, 巨噬细胞在肝脏肿瘤的发生发展中同样具有重要意义. 肿瘤被认为是一种炎症反应, 而在这个炎症反应中巨噬细胞有着双刃剑的作用. 主要表现为早期M1型巨噬细胞在炎症损伤、再生修复和清除作用的过程中对肿瘤倾向细胞的免疫监视和清除的同时也刺激肿瘤的形成, 而肿瘤一旦形成便会调控M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转化并促进肿瘤的逃逸和耐受, 即在肿瘤形成阶段M1被认为促进肿瘤的形成, M2则是抑制肿瘤的形成; 而肿瘤形成后, M2则会促进肿瘤的进展, 而M1则表现出肿瘤抑制的作用[45-47]. 而在更深的探讨中, 认为巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 如IL-12$^+$、主要组织相容性抗原复合物Ⅱ^{high}、诱导性一氧化氮合酶$^+$、TNF-α$^+$和CD80/86$^+$巨噬细胞促进肿瘤细胞的进展和转移, 精氨酸酶、MARCO$^+$、IL-10$^+$和IL-12$^+$巨噬细胞对肿瘤具有免疫抑制作用, 血管内皮生长因子受体1$^+$(vascular endothelial growth factor receptor 1$^+$, VEGFR1$^+$)、血管内皮生长因子、CXCR4$^+$、Tie2$^+$、CTS B&S$^+$和EST2$^+$的巨噬细胞可以促进肿瘤的血管新生, VEGFR1$^+$、

相关报道
M1型巨噬细胞在肿瘤形成阶段监视并清除肿瘤前体细胞; 而在肿瘤形成后便会由M1型向M2型转化, 促进肿瘤的逃逸和耐受.

创新盘点

巨噬细胞表型研究对于慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展具有重要意义, 其表型变化与机体微环境之间关系近年来才被研究者们所关注. 阐明其表型变化的机制有助于了解慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展机制, 为新的治疗靶点提供指导.

CCR2$^+$、CXCR4$^-$和Tie2$^-$巨噬细胞参与肿瘤的转移, Wnt信号通路、CTS B&S$^+$和管周和浸润的巨噬细胞参与炎症和血管新生的调控以及肿瘤的远植[48]. 因此从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一[49]. 而在肝脏中, 巨噬细胞同样可以作为肝脏肿瘤微环境中的重要组成部分也参与了肝脏肿瘤细胞的抑制和形成、肿瘤血管新生、细胞外基质重建以及肿瘤浸润转移等[50,51].

3 巨噬细胞参与肝病的损伤和修复过程

损伤和修复包括纤维化和再生是肝病中最基本的生理病理过程. 适度的损伤以及纤维化和再生修复是肝脏自我更新和防治各种应激, 恢复正常功能的保障, 而过度失衡的损伤以及再生和纤维化修复将会导致肝脏走向一个疾病的状态如肝纤维化、肝硬化以及再生变异形成的肿瘤等[52,53]. 而不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义.

在肝脏的炎症和纤维化的过程中, 巨噬细胞根据肝脏微环境不同的阶段(肝纤维化的形成阶段和逆转阶段)可分为促进纤维化的表型和抗纤维化的表型, 并在肝脏的炎症损伤和纤维化免疫机制中具有决定性的意义. 总的来说, 早期肝脏的应激会通过DAMP和模式分子配体等直接激活肝脏巨噬细胞, 并可募集血中的单核巨噬细胞进入肝脏, 随后会通过产生大量的TNF-α、IL-1、血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和TGF-β等直接刺激肝脏HSC的活化并促进其增殖和维持其生存, 从而促进纤维化的产生和发展. 而在肝脏应激去除之后的恢复阶段时, 肝脏会从促纤维化的表型向抗纤维化的表型转化, 其特征性的功能改变表现在TNF-α、IL-1和PDGF等炎症因子的分泌减少, 而基质金属蛋白酶等表达的增加, 从而促进HSC的失活和凋亡以及基质的降解, 并逆转肝脏的炎症和纤维化[54]. 从中可见, 促纤维化型的巨噬细胞具有M1型的炎性成分, 而M1型的炎性成分的减少是其向正常组织恢复的前提, 这也与临床上肝脏的慢性炎症导致肝纤维化的进展的事实相一致.

再生修复包括组织实质细胞的增生和组织结构的重建等会伴随着微环境依赖性的巨噬细胞表型的选择, 而再生修复伴随在肝纤维化的过冲程中, 同样受到巨噬细胞的调控. 虽然巨噬细胞在肝脏再生修复中的表型及功能的研究并没用像其在心脏、皮肤和肌肉再生中研究颇多和深入, 但其在肝脏再生的调控中具有重要意义, 如巨噬细胞可通过Wnt信号通路或Notch信号通路促进肝前体细胞向肝细胞或胆管细胞的再生[12-17,52-59]. 不同肝脏疾病所伴随的炎症反应除了直接促使肝脏纤维化的进程外, 尚与肝脏肿瘤的产生和发展相关, 表现为不良性再生修复. 代谢应激和感染造成肝组织损害, 首先会导致肝组织炎性损伤、纤维化和再生修复, 但是长期的炎性损伤时会导致肝组织产生变异增生的恶性组织结节并最终可形成肝脏肿瘤, 其机制可能为病因性的首次损伤打击外后巨噬细胞等介导的炎症反应会参与二次损伤打击, 共同促进增生组织表观学的改变进而导致细胞免疫逃逸和恶性增殖, 并最终形成肿瘤, 而巨噬细胞也会在肿瘤形成的不同时期进行微环境依赖性的表型选择从而发挥抗肿瘤和肿瘤抑制作用[60-63].

可见炎性损伤、纤维化和再生修复3个基本的病理过程整合在肝病的病程之中, 并与特定的微环境相适应, 而巨噬细胞则会根据特定的微环境来重组表型和功能, 从而与整个组织的病理环境相统一. 正是如此, 与组织修复相关的巨噬细胞可根据组织损伤修复中的4个基本病理阶段即组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建而分为与组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建相关的四类巨噬细胞, 并认为在这4种病理状态下巨噬细胞的表型是从M1向M2型逐渐的过渡, 而这种分类同样适用于肝脏的损伤和修复[13,64]. 总之, M1型参与了组织的炎症损伤和免疫防御等, 而M2型更倾向于正常组织的修复, 在复杂的环境中巨噬细胞所具有的M1型的特性会在M2型的基础上促使肝脏的不良性修复从而造成肝纤维化甚至肝癌, 抑制炎症对于防治肝纤维化和肝癌进展有重要意义.

4 参考文献

1 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025]

2 Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 643-675 [PMID: 25861979 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220]

3 Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, Garner H, Trouillet C, de Bruijn MF, Geissmann F, Rodewald HR. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015; 518: 547-551 [PMID: 25470051 DOI: 10.1038/nature13989]

4 Álvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Sieweke M, Ballestar E. Epigenetic control of myeloid cell differentiation, identity and function. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 7-17 [PMID: 25534619 DOI: 10.1038/nri3777]

5 Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 669-692 [PMID: 19132917 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557]

6 Fejer G, Sharma S, Gyory I. Self-renewing macrophages--a new line of enquiries in mononuclear phagocytes. *Immunobiology* 2015; 220: 169-174 [PMID: 25468723 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.11.005]

7 Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol* 2013; 14: 986-995 [PMID: 24048120 DOI: 10.1038/ni.2705]

8 Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guilliams M, Misharin A, Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013; 38: 79-91 [PMID: 23273845 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.001]

9 Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowdon VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186-E3195 [PMID: 23100531 DOI: 10.1073/pnas.1119964109]

10 Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 2007; 110: 4077-4085 [PMID: 17690256 DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841]

11 Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 659-702 [PMID: 24655300 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145]

12 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686 [PMID: 15530839 DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015]

13 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-737 [PMID: 21997792 DOI: 10.1038/nri3073]

14 Lech M, Anders HJ. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 989-997 [PMID: 23246690 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.12.001]

15 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]

16 Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Front Immunol* 2015; 6: 602 [PMID: 26635814 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602]

17 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]

18 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]

19 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]

20 Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell* 2010; 140: 798-804 [PMID: 20303871 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.015]

21 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]

22 Russell DG, Vanderven BC, Glennie S, Mwandumba H, Heyderman RS. The macrophage marches on its phagosome: dynamic assays of phagosome function. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 594-600 [PMID: 19590530 DOI: 10.1038/nri2591]

23 Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014; 59: 328-339 [PMID: 23703735 DOI: 10.1002/hep.26494]

24 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044]

25 Boltjes A, Movita D, Boonstra A, Woltman AM. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *J Hepatol* 2014; 61: 660-671 [PMID: 24798624 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.026]

26 Yang Q, Shi Y, Yang Y, Lou G, Chen Z. The sterile inflammation in the exacerbation of HBV-associated liver injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 508681 [PMID: 25892853 DOI: 10.1155/2015/508681]

27 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]

28 Tilg H, Moschen AR, Kaneider NC. Pathways of liver injury in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 1159-1161 [PMID: 21723837 DOI:

应用要点

本文进一步明确巨噬细胞在慢性炎症、纤维化及肝癌中表型转换及其作用机制，能够为这些疾病的治疗带来新的方向.

名词解释

危险模式分子(DAMP): 指机体自身细胞死亡所释放的内源性分子, 即内源性危险信号, 来源于受损或坏死组织激活的免疫细胞, 其可以与免疫细胞表面识别受体结合启动免疫反应.

10.1016/j.jhep.2011.05.015]

29 Fujii H, Kawada N. Fibrogenesis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8048-8054 [PMID: 25009376 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8048]

30 Odegaard JI, Chawla A. The immune system as a sensor of the metabolic state. *Immunity* 2013; 38: 644-654 [PMID: 23601683 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.001]

31 Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & amp; metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 503-518 [PMID: 25311170 DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.09.023]

32 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725.e6 [PMID: 22326434 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003]

33 Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol* 2013; 58: 801-810 [PMID: 23183522 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.014]

34 Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 162-176 [PMID: 18216772 DOI: 10.1038/nrm2335]

35 Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 635-645 [PMID: 22560216 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.001]

36 Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]

37 Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212-223 [PMID: 19447517 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.008]

38 Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673-684 [PMID: 23415219 DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041]

39 Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-246 [PMID: 20148674 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846]

40 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]

41 Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-337 [PMID: 19796705 DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.09.017]

42 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]

43 Saltiel AR. Insulin resistance in the defense against obesity. *Cell Metab* 2012; 15: 798-804 [PMID: 22682220 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.001]

44 Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 2013; 18: 470-477 [PMID: 23954640 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.06.016]

45 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

46 Hagemann T, Balkwill F, Lawrence T. Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell* 2007; 12: 300-301 [PMID: 17936555 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.10.005]

47 Hagerling C, Casbon AJ, Werb Z. Balancing the innate immune system in tumor development. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 214-220 [PMID: 25444276 DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.001]

48 Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010; 141: 39-51 [PMID: 20371344 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014]

49 De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell* 2013; 23: 277-286 [PMID: 23518347 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.02.013]

50 Shirabe K, Mano Y, Muto J, Matono R, Motomura T, Toshima T, Takeishi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Taketomi A, Morita M, Tsujitani S, Sakaguchi Y, Maehara Y. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2012; 42: 1-7 [PMID: 22116397 DOI: 10.1007/s00595-011-0058-8]

51 Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225 [PMID: 21763074 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010]

52 Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]

53 Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, Sen B, Khosla R, Sarin SK. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. *Liver Cancer* 2013; 2: 367-383 [PMID: 24400224 DOI: 10.1159/000343852]

54 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]

55 Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am J Pathol* 2013; 183: 1352-1363 [PMID: 24091222 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.034]

56 Aurora AB, Olson EN. Immune modulation of stem cells and regeneration. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 14-25 [PMID: 24996166 DOI: 10.1016/j.stem.2014.06.009]

57 Eming SA, Hammerschmidt M, Krieg T, Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 517-527 [PMID: 19393325 DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.04.009]

58 Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology* 2014; 219: 172-178 [PMID: 24080029 DOI: 10.1016/j.imbio.2013.09.001]

59 Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 875-881 [PMID: 23505314 DOI: 10.1189/jlb.1012512]
60 Martin M, Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med* 2012; 4: 8 [PMID: 22293089 DOI: 10.1186/gm307]
61 Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012; 56: 704-713 [PMID: 22120206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.020]
62 Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 2014; 147: 765-783.e4 [PMID: 25046161 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018]
63 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
64 Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 4111-4126 [PMID: 26210152 DOI: 10.1007/s00018-015-1995-y]

同行评价
本文综述了巨噬细胞亚群与肝病研究进展, 具有较好的学术价值. 该文章创新性较强, 表达清晰.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4498

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4498-4504
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展

文成丽, 何晓彬

背景资料
胃静脉曲张(gastric varices, GV)出血量大, 治疗难度大, 患者死亡率高. 近多年来人们不断探索GV破裂出血的治疗方法, 胃镜下套扎术及硬化剂注射术用于治疗食管静脉曲张破裂出血有效, 但不主张用于GV破裂出血的治疗.

文成丽, 何晓彬, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

文成丽, 在读硕士, 主要从事消化内科方向的研究.

作者贡献分布: 论文设计与论文写作主要由文成丽完成; 何晓彬尽心指导.

通讯作者: 何晓彬, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 西南医科大学附属医院消化内科.
2230963876@qq.com

收稿日期: 2016-08-27
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding

Cheng-Li Wen, Xiao-Bin He

Cheng-Li Wen, Xiao-Bin He, Department of Gastroenterology, Southwest Medical University Hospital, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Bin He, Professor, Department of Gastroenterology, Shouthwest Medical University Hospital, Jiangyang District, 25 Taiping Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 2230963876@qq.com

Received: 2016-08-27
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

Endoscopy is an important means for the prevention and treatment of gastric variceal bleeding. With definite curative effects and mild side effects, endoscopic tissue adhesive injection has become a preferred first-line treatment for gastric variceal hemorrhage and is now widely used in clinical practice. However, it is still controversial regarding surgical technique, long-term efficacy, risk of complications, and the effect of secondary prevention of gastric variceal bleeding. This article makes a summary of the above points of dispute.

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

Key Words: Gastric varices; Bleeding; Tissue adhesive injection

Wen CL, He XB. Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4498-4504 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4498

摘要

内镜是目前预防与治疗胃曲张静脉出血的重要手段之一, 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血即时止血疗效确切, 并发症少, 已成为胃静脉曲张出血的首选一线治疗方案, 被临床广泛采用. 但其在具体操作技术、远期疗效、并发症风险以及作为胃静脉曲张出血的二级预防的效果尚存在争议. 本文就以上争议点作一综述.

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

关键词: 胃静脉曲张; 出血; 组织胶注射

核心提要: 内镜下组织胶注射术是治疗胃静脉曲张破裂出血的首选一线治疗方案, 也是二级

同行评议者
孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

预防方法之一. 具体操作技术推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 此方法相对安全.

文成丽, 何晓彬. 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4498-4504
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4498

0 引言

胃静脉曲张(gastric varices, GV)发生于25%的门脉高压的患者[1], 占曲张静脉的10%-30%. GV出血发生于25%的GV患者[1,2]. 虽然GV破裂出血发生率较食管静脉曲张(esophageal varices, EV)低, 但其出血量较大, 危险性更高且更难治疗[3-5]. 近二十年来, 通过广大医务人员对胃曲张静脉破裂出血治疗方法的不断探索, 认为组织胶是GV破裂出血的一线治疗首选方法. 但其在具体操作技术、远期疗效、并发症风险以及作为GV出血的二级预防的效果尚存在争议, 本文即对此作一综述.

1 胃静脉曲张

胃曲张静脉按国际Baveno会议共识意见分型为[6]: (1)食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GEV)分两型: GEV1, 此型GV是EV的延续, 沿胃小弯延伸至胃食管连接处以下2-5 cm. 曲张静脉较直, 在GV中最常见; GEV-2, 此型静脉曲张经胃食道连接部延伸至胃底, 长且迂曲, 结节状; (2)孤立性胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)分两型: IGV1, 静脉曲张孤立位于胃底, 又叫孤立性胃底静脉曲张; IGV2, 异位静脉曲张, 位于胃体、胃窦、幽门周围. 门静脉压力正常时, 流经脾静脉及肠系膜上静脉的血液通过门静脉系统流入肝脏. 在门脉高压时, 通过门静脉流向肝脏的血流减少, 由于肝内血管阻力增加, 血流方向转向主要的静脉通路. 通过胃左右静脉流向食管末梢和贲门, 形成EV和GEV1, 由脾静脉通过胃短静脉或者胃后静脉流向胃底, 形成胃底静脉曲张(CEV2和IGV1)[7]; IGV2由胃网膜分支静脉扩张形成[8]. GV和EV出血均是门脉高压的严重并发症, 但二者形成静脉曲张的层的位置不同: EV发生在黏膜固有层和黏膜下层, 而GV发生在黏膜下层[9]. 胃静脉镜下主要表现为贲门区或胃底的团块样结节和迂曲盘旋状隆起[10], 存在多条交通支, 位置深, 静脉曲张管腔大, 分布广泛, 而且出血时血流量大, 胃底视野不清, 胃壁蠕动活动度大, 操作困难, 治疗难度大, 死亡率高.

2 胃静脉曲张出血治疗方法的探索

由于GV破裂出血, 出血量大, 患者死亡率高. 人们不断探索治疗GV出血的有效方法. 60%-85%的胃静脉存在脾肾分流或胃肾分流[7], 这就给经胃肾分流逆行球囊阻塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)提供了理论依据. 其治疗GV出血早期止血率约69%-100%, 再出血率约0%-15.4%[11-13]. BRTO可增加门静脉血流量, 增加门静脉压力, 加重门脉高压性胃病及EV, 增加EV破裂出血的风险, 导致胸水、腹水形成, 血红蛋白尿等严重并发症的发生[8]. 相关研究[14-17]报道经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts, TIPS)治疗急诊GV破裂出血, 早期止血率在80%-100%之间, 再出血率大约在10%-30%之间. 肝性脑病及分流处狭窄、闭塞是其常见并发症, 4%-16%的经TIPS治疗后的患者发生肝性脑病, 治疗后5年累积肝性脑病发生率高达50%[16,17]; 18%-82%的经TIPS治疗后的患者发生分流处狭窄或者闭塞[18,19]. 关于外科手术治疗, 大多数GV破裂出血的患者肝功能极差, 已经失去手术机会. 手术治疗花费高, 对患者创伤大, 并发症多且重, 不作为首选治疗. TIPS及外科手术治疗是内镜下治疗失败的补充治疗, 主要用于难治性GV出血的治疗. 三腔二囊管压迫止血, 又叫气囊压迫止血, 主要用于消化道大量出血时为争取更有效的治疗赢取时间, 其使用时间不能超过24 h[20]. 内镜下对GV的处理包括: 内镜下套扎术、硬化剂注射术、血凝酶注射术及组织胶注射术. 内镜下套扎术及硬化剂注射术治疗EV出血, 疗效确切, 且并发症少, 已经被推荐用于治疗EV出血以及CEV1型GV出血的治疗. 相关研究报道: 套扎术治疗GV后2-3年的累积再出血率高达63%-72%[21]; 硬化剂注射治疗GV止血率大约在67%-100%之间, 但其再出血率可高达90%[22]. 由于套扎术及硬化剂注射术治疗GV再出血发生率高, 不推荐作为GV出血的一线治疗. 相关研究[23]内镜下血凝内注射治疗GV出血, 早期止血率70%-100%, 再出血率7%-50%,

研发前沿
现在组织胶注射术的具体操作方法及组织胶的使用计量仍然没有统一标准; 关于GV的二级预防方案也没有统一标准, 需要大量随机对照研究比较组织胶、凝血酶、经颈静脉肝内门体分流术在GV二级预防中的疗效.

可以用于治疗GV出血, 但其缺乏大量的数据及随机对照试验研究, 临床使用少. 相关随机对照试验研究报道, 组织胶注射治疗GV破裂出血比套扎术及硬化剂注射更有效, 且再出血的发生率低, 并发症发生少[24,25], 被推荐作为GV出血的首选一线治疗方法[22,23,26,27].

3 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张

3.1 组织胶 1986年德国Soehendra等[24]第一次用组织治疗GV后, 其应用日趋广泛. 组织胶是一种快速水样固化物, 在微量阴离子存在的情况下, 特别是在生物组织上能产生瞬间聚合反应而固化. 目前研究[25]发现利用阴离子的物理-化学特性可以解释其聚合特点, 血浆蛋白和血管壁NH_2的单电子对起主要作用, 引起很快固化以及与血管壁强反应, 引起血管内皮剥脱. 组织胶通过损害内皮导致血管的细胞毒性以及产生炎症反应和免疫学的异物反应. 静脉注射组织胶后, 组织胶与血管壁直接黏附, 伴有内皮剥脱、破坏和内皮细胞列的消失, 占管壁的大部分. 由于聚合产生的热量、组织胶降解生成的毒性产物以及其周围聚集的分叶核粒细胞释放的细胞溶解酶导致栓塞后血管结构中管壁坏死[28]. 当内皮细胞受损, 基底膜及内皮下结缔组织裸露, 血小板黏附在其上, 并发生聚集、释放反应, 使其进一步聚集, 形成血小板血栓. 同时, 内皮下结缔组织中的胶原激活因子XⅡ启动内源性凝血途径. 血管壁受损所释放的组织凝血活酶又可启动外源性凝血途径, 最后通过共同途径, 纤维蛋白原变成纤维蛋白. 组织胶作为异物, 启动机体产生抗体介导的免疫排斥反应, 由于抗体和补体的沉积再次引起血管损伤, 随后出现血栓形成. 血栓形成后, 从血管壁向血栓长入内皮细胞和纤维母细胞, 随即形成肉芽组织, 他伸入血栓, 逐渐加以取代而发生机化[29]. 机化的血栓和血管壁有牢固的黏着, 不再有脱落的危险. 静脉注射组织胶后, 血管立即闭塞, 3 d-2 wk出现急性血管炎, 3 wk逐渐发展为亚急性血管炎, 4 wk发展为慢性肉芽肿异物反应, 2-3 mo胶块基本消失, 取而代之的为纤维结缔组织. 炎症反应只局限在局部, 没有向远处发展.

目前应用的组织胶属氰丙烯酸酯类, 包括N-丁基-2-氰基丙烯酸盐(Histoacryl)和异丁基-2-氰丙烯酸盐(Bucrylate)两种. 其中, 国外使用较多是N-丁基-2-氰基丙烯酸盐(Histoacryl), 且是唯一一个被Baveno V共识研讨会推荐使用的组织胶[20], 而后者因怀疑具有致癌性而停用. 我国生产的组织胶a-氰丙烯酸烷基酯已被国家食品药品监督局批准用于临床[30].

3.2 具体操作技术 内镜下组织胶注射治疗GV出血疗效确切, 止血速度快, 止血效果好, 且经济, 但其具体操作方法仍没有统一标准. 组织胶注射治疗的方法有稀释法和“三明治”夹心法. 稀释法一般采用碘油稀释, 稀释的比例多种多样, 组织胶与碘油稀释之比有1∶1、0.5∶0.8、1.0∶0.5等, 其中临床上使用最多的是1∶1. 相关文献报道[31]指出: 使用碘油稀释会延缓组织胶凝固, 会影响组织胶的止血效果, 还可能导致异位栓塞的发生. Monsanto等[32]使用组织胶稀释法(组织胶与碘油之比1∶1或者1.0∶1.5)治疗97例GV出血的患者, 其中有5.2%的患者出现肺栓塞, 3.1%的患者出现脑栓塞. Marques等[33]使用组织胶稀释法(组织胶与碘油之比0.5∶0.8, 按此比例平均可延长组织胶聚合时间约5-20 s)治疗48例GV出血的患者, 之后1例患者被确诊发生肺栓塞. “三明治”夹心法包括碘油+组织胶“三明治”夹心法、生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心法以及高渗糖+组织胶“三明治”夹心法. Cheng等[34]通过回顾性分析419例患者采用碘油+组织胶“三明治”夹心法(碘油1 mL+组织胶与碘油混合物+碘油1 mL)和364例采用改良组织胶“三明治”夹心法(生理盐水预填充注射针管+碘油0.3 mL+组织胶与碘油混合物+碘油0.3 mL+生理盐水1.2 mL)发生异位栓塞的情况, 发现经组织胶注射治疗后3 d, 通过X线或者CT检查提示5例患者发生异位栓塞, 且5例患者均采用碘油+组织胶“三明治”夹心法治疗, 而采用改良组织胶“三明治”夹心法治疗的患者无1例异位栓塞的发生. 碘油较黏稠, 推注费力, 推注缓慢, 大量使用碘油使得被稀释的组织胶不能保持原来的稀释比例而被再次稀释, 从而延缓了组织胶的凝固, 不能有效闭塞出血血管, 增加组织胶异位栓塞的风险; 其次碘油本身可以导致异位栓塞及碘油过敏反应. 因此, 减少碘油的使用剂量可减少异位栓塞风险的发生. Rengstorff等[35]采用生理盐水+纯组织胶“三明治”夹心法治疗25例胃底静脉曲张的患者, 无1例患者发生异位栓塞及

相关报道 Rengstorff等、Kahloon等、李坪等采用“生理盐水+组织胶”的方法注射, 无异位栓塞及注射针被凝固的发生, 而且避免了使用碘油导致的碘油异位栓塞及过敏反应出现的可能, 更为安全; Binmoeller等采用超声胃镜引导下注射, 无治疗相关并发症的发生, 该方法不受血液、潴留食物的影响, 使操作更加精确, 可用于择期内镜下治疗的患者及急诊止血后检查组织胶闭塞出血血管情况. 上述报道的注射方法有益于指导临床应用.

注射针被凝固. Kahloon等[36]使用生理盐水+纯组织胶“三明治”夹心法治疗41例GV出血, 无异位栓塞及注射针被凝固的发生. 李坪等[37,38]使用盐水推注纯组织胶, 由于没有使用碘油, 更是避免了碘油异位栓塞和碘油过敏反应出现的可能, 更为安全. 但关于纯组织胶的使用, 有2项临床研究报道[39,40], 采用纯组织胶注射后未及时拔针, 导致拔针困难, 拔针出血. 关于高渗糖水+组织胶“三明治”夹心法的报道较少. 汪斐等[41]采用高渗糖水+组织胶“三明治”夹心法注射治疗19例GV的患者, 1例患者术后3 h因呼吸衰竭而死亡, 考虑组织胶所致肺栓塞. 组织胶注射治疗GV出血的方法较多, 国内医师使用较多的是生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 此方法相对比较安全, 不易堵塞注射针, 还可降低异位栓塞风险的发生, 故推荐采用该方法. 关于使用纯组织胶注射的安全性还需要进一步探讨.

超声内镜引导下组织胶注射不受血液、潴留的食物等影响, 可以使操作更加精确, 组织胶用量相对于直接内镜下注射少, 能提高止血率及降低异位栓塞的发生率, 但超声引导下组织胶注射治疗技术要求更高且耗时较多[42]. 有相关研究报道[43], 采用超声引导下组织胶注射治疗30例胃底静脉曲张的患者, 单次注射止血成功率为96%, 1例患者发生再出血, 无治疗相关并发症的发生. 该方法可用于择期内镜下治疗的患者及急诊止血后检查组织胶闭塞出血血管情况.

3.3 *疗效* 大量研究[32,35,44-48]表明内镜下组织胶注射治疗GV出血, 止血速度快, 及时止血效果确切, 早期再出血发生率低, 但其远期疗效仍存在争议. 一项临床研究[49]显示, 对127例胃底静脉曲张患者行内镜下组织胶注射治疗, 随访1年、3年、5年的累积生存率为92.1%、84.2%、64.2%和45.3%. Marques等[33]对48例组织胶注射治疗GV出血的患者随访12-53 mo发现, 所有患者随访期间死亡率43.9%, 再出血是其主要死亡原因. Rajoriya等[50]对31例组织胶注射治疗的患者平均随访35 mo, 随访第1年再出血率10%, 至随访终点的再出血率为16%, 随访1、2年的死亡率需分别是23%和35%. 内镜下组织胶注射治疗GV出血的远期疗效好, 但现在大量临床病例长时间随访的研究较少, 还需要大量大数据的临床研究.

3.4 *并发症及预防* 内镜下组织胶注射治疗GV破裂出血的主要并发症有两种: 早期排胶出血和异位栓塞. 组织胶是一种异物会被人体免疫排斥反应自然地排斥到胃腔[51]. 王艳梅等[52]对148例GV出血排胶规律的研究发现12.1%在注射后1 wk内排胶, 42.8%患者注射后2 wk开始排胶, 86.1%的患者在1 mo内排胶, 形式多样, 无明显规律, 半年至1年内基本排完, 少数患者可持续多年, 排胶时间与组织胶的注射剂量无关. 大多数患者在组织胶注射后1 wk或者2 wk开始逐步排胶, 一般不会排胶出血. 但仍有少部分患者在组织胶注射治疗后出现早期排胶出血, 究其可能原因[53]: (1)曲张静脉过于粗大, 血流速度过快, 导致注射的组织胶量相对不足, 静脉没有完全闭塞; (2)患者免疫力强, 产生严重的排斥反应; (3)胃内炎症渗出较多, 导致血管难以闭合, 并可进一步刺激机体免疫反应, 加速组织胶排出. 预防早期排胶出血可以参考以下两点: (1)检查曲张静脉是否完全闭塞: 组织胶注射后可使用注射针鞘轻触静脉团以确认是否全部实变, 有条件的医疗机构可使用超声胃镜进行检查确认, 若未完全实变则追加组织胶; (2)定期胃镜检查: 根据组织胶注射后排胶规律, 组织胶注射后1、2 wk、1 mo进行常规胃镜检查, 若发现排胶部位炎症反应重或者排胶溃疡形成, 可早期进行抑酸护胃治疗. 组织胶注射后异位栓塞的发生率低, 但一旦发生可导致严重后果. 相关研究发现, 血流速度越快, 注射速度越慢, 黏合剂浓度越低, 形成的凝固物越细长, 并有较多碎片, 不易完全闭塞曲张静脉, 易形成异位栓塞[54]; 大量碘油的使用, 单点注射组织胶的计量及使用组织胶总量越大越易导致异位栓塞. 以下方法可减少异位栓塞风险的发生: (1)采用生理盐水+组织胶“三明治”夹心法注射; (2)单点使用组织胶限制在1 mL内, 择期治疗的患者可超声引导下治疗减少组织胶的使用总量; (3)操作者与助手的默契配合, 快速注射.

有关组织胶注射后拔针困难、拔针出血的报道较少. 要求操作者与助手都应经过专业培训, 操作娴熟, 配合默契. 关于组织胶注射治疗后出现的发热、感染、败血症的预防, 应严格遵循无菌操作减少感染机会, 治疗后预防性使用抗生素减少严重感染的发生. 组织胶注射治疗后胸痛、腹胀、腹痛较常见, 予以对症处

创新盘点

本文更深入阐述了组织胶注射术的具体操作方法, 且推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法; 全面阐述组织胶注射后相关并发症的产生原因及其预防方法: 例如超声胃镜的使用.

应用要点
实际操作推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 不易堵塞注射针, 还可降低异位栓塞风险的发生. 相关并发症的预防方法阐述清楚, 以指导临床操作, 较少并发症的发生.

理症状可缓解.

4 胃静脉曲张出血的二级预防—组织胶注射

关于组织胶注射用于GV的二级预防, 组织胶与心得安的随机对照试验[55]结果提示, 组织胶组的再出血率明显低于心得安组(15% *vs* 55%), 随访26 mo后, 死亡率也明显低于心得安组(3% *vs* 25%), 且二者差异具有统计学意义. 另一试验研究[56]表明, 将已经进行组织胶注射治疗止血的患者分成两组, A组采用组织胶注射术+心得安进行二级预防, B组只用组织胶注射术; 结果显示两组的再出血率及生存率相当, 差异无统计学意义. 陈虹彬等[39]使用组织胶注射治疗胃底静脉曲张破了出血, 术后半年内镜检查, 30.8% 曲张静脉完全消失; 41.5% 曲张静脉基本消失; 26.2%曲张静脉部分消失; 只有1例曲张静脉体积缩小<40%; 无效率为1.5%. 刘艳萍等[57]对154例组织胶注射治疗肝硬化GV出血的患者随访3-24 mo, 治疗后镜下静脉团基本消失63例, 占40.9%; 显著有效69例, 占44.8%; 有效12例, 占7.8%; 无效10例, 占6.5%; 显著有效率达85.7%. 因此, 内镜下组织胶注射治疗是预防GV出血的有效方法. 现缺乏大量随机对照试验, 比较组织胶、凝血酶、TIPS在GV出血二级预防中的疗效.

5 结论

内镜下组织胶注射治疗是治疗GV出血的一线治疗方案, 也是预防GV出血的二级预防方法. 但其具体操作技术、组织胶的使用剂量仍没有统一标准, 还需要大量的临床研究进一步探讨. 关于GV的二级预防方案也没有统一标准, 还需要大量随机对照试验, 比较组织胶、凝血酶、TIPS在GV二级预防中的疗效, 以便更好的预防和治疗GV出血.

6 参考文献

1 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]

2 Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25: 307-312 [PMID: 9021939 DOI: 10.1053/jhep.1997.v25.pm0009021939]

3 Kind R, Guglielmi A, Rodella L, Lombardo F, Catalano F, Ruzzenente A, Borzellino G, Girlanda R, Leopardi F, Pratticò F, Cordiano C. Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years' experience. *Endoscopy* 2000; 32: 512-519 [PMID: 10917182]

4 Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK, Lien HC, Yang SS. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 160-167 [PMID: 10922085 DOI: 10.1067/mge.2000.104976]

5 Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1-17 [PMID: 16803599 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02965.x]

6 Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 337-385 [PMID: 10836186]

7 Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434-440 [PMID: 3391371]

8 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756]

9 Arakawa M, Masuzaki T, Okuda K. Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 73-82 [PMID: 11928080 DOI: 10.1055/s-2002-23208]

10 龚飞跃, 曲洁新. 胃静脉曲张: 临床及内镜特征初探. 中华消化内镜杂志 2001; 18: 332-334

11 Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Radiol* 2003; 4: 109-116 [PMID: 12845306 DOI: 10.3348/kjr.2003.4.2.109]

12 Min SK, Kim SG, Kim YS, Bae JY, Lee JC, Lee SH, Kim HS, Jeong SW, Jang JY, Moon JH, Lee MS, Kim BS. [Comparison among endoscopic variceal obliteration, endoscopic band ligation, and balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treatment of gastric variceal bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 302-308 [PMID: 21623139 DOI: 10.3348/kjr.2003.4.2.109]

13 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]

14 Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding.

Gastroenterology 1998; 114: 981-987 [PMID: 9558287]
15 Rees CJ, Nylander DL, Thompson NP, Rose JD, Record CO, Hudson M. Do gastric and oesophageal varices bleed at different portal pressures and is TIPS an effective treatment? *Liver* 2000; 20: 253-256 [PMID: 10902977]
16 Gazzera C, Righi D, Doriguzzi Breatta A, Rossato D, Camerano F, Valle F, Gandini G. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): results, complications and predictors of mortality in the first month of follow-up. *Radiol Med* 2012; 117: 46-53 [PMID: 21509549 DOI: 10.1007/s11547-011-0682-9]
17 Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651 [PMID: 16697728 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.008]
18 Clark W, Hernandez J, McKeon B, Villadolid D, Al-Saadi S, Mullinax J, Ross SB, Rosemurgy AS. Surgical shunting versus transjugular intrahepatic portasystemic shunting for bleeding varices resulting from portal hypertension and cirrhosis: a meta-analysis. *Am Surg* 2010; 76: 857-864 [PMID: 20726417]
19 Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD000553 [PMID: 17054131 DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2]
20 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
21 Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697 [PMID: 16557539 DOI: 10.1002/hep.21145]
22 Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chen PH, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Management of acute gastric varices bleeding. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 539-546 [PMID: 23880574 DOI: 10.1016/j.jcma.2013.06.011]
23 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e51-e52 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
24 Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986; 18: 25-26 [PMID: 3512261 DOI: 10.1055/s-2007-1013014]
25 Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, Bartoli JM, Raybaud C. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine. *J Neuroradiol* 2003; 30: 95-102 [PMID: 12717295]
26 Toubia N, Sanyal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2008; 92: 551-574, viii [PMID: 18387376 DOI: 10.1016/j.mcna.2007.12.003]
27 Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 261-278 [PMID: 18346683 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.11.012]
28 Canter HI, Vargel I, Mavlll ME, Gököz A, Erk Y. Tissue response to N-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 520-526 [PMID: 12439021 DOI: 10.1097/01.SAP.0000015489.61205.86]
29 Calvo WJ, Lieber BB, Hopkins LN, Wakhloo AK. Europium fluorescence to visualize N-butyl 2-cyanoacrylate in embolized vessels of an arteriovenous malformation swine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 691-697 [PMID: 11290480]
30 令狐恩强, 冯佳. 组织黏合剂在食管、胃静脉曲张在内镜治疗中的应用. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 59-60
31 Matsumoto A, Takimoto K, Kuchide M, Yamauchi Y, Takemura T. Is the cyanoacrylate analogue, 2-octyl cyanoacrylate, a promising treatment for gastric fundal varices? *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1039-1040; author reply 1040-1041 [PMID: 15605037]
32 Monsanto P, Almeida N, Rosa A, Maçôas F, Lérias C, Portela F, Amaro P, Ferreira M, Gouveia H, Sofia C. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices with histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate): a South European single center experience. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 227-231 [PMID: 22766643 DOI: 10.1007/s12664-012-0191-3]
33 Marques P, Maluf-Filho F, Kumar A, Matuguma SE, Sakai P, Ishioka S. Long-term outcomes of acute gastric variceal bleeding in 48 patients following treatment with cyanoacrylate. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 544-550 [PMID: 17597405 DOI: 10.1007/s10620-007-9882-5]
34 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]
35 Rengstorff DS, Binmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 553-558 [PMID: 15044898]
36 Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalanchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2178-2183 [PMID: 24788319 DOI: 10.1007/s10620-014-3148-9]
37 李坪, 毛羽, 穆毅, 李常青, 王捷, 李娜, 刘晶. 内镜下3种组织胶注射治疗GEV1型胃底静脉曲张的疗效对比研究. 实用医学杂志 2010; 26: 1480-1483
38 李坪, 毛羽, 李常青, 周安, 王捷, 李娜, 刘晶. 内镜下单点注射组织胶治疗GEV1胃底静脉曲张. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3109-3112
39 陈虹彬, 汤善宏, 秦建平, 乔丽娟, 倪阵, 刘炼炼, 徐

名词解释

胃静脉曲张(GV): 在肝门静脉高压时, 通过门静脉流向肝脏的血流减少, 血液无法顺利回流, 瘀滞在胃静脉, 导致胃静脉迂曲、扩张. GV出血时, 出血量大, 治疗难度大, 死亡率高.

同行评价

本文作者阅读大量文献, 对文献作出了较多的总结与分析, 部分内容也较有新意. 此外, 此综述点把握准确, 事实叙述清晰, 重点突出.

辉, 蒋明德. 组织胶注射治疗胃底静脉曲张破裂出血安全性及疗效分析. 西南国防医药 2014; 24: 1294-1297

40 D'Imperio N, Piemontese A, Baroncini D, Billi P, Borioni D, Dal Monte PP, Borrello P. Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy* 1996; 28: 239-243 [PMID: 8739740 DOI: 10.1055/s-2007-1005435]

41 汪斐, 吕建华. 胃镜下组织黏合剂注射治疗胃静脉曲张疗效观察. 中外医学研究 2016; 14: 18-20

42 Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M, Marcos-Sanchez F, Caunedo-Alvarez A, Ortiz-Moyano C, Gomez-Parra M, Herrerias-Gutierrez JM. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 402-407 [PMID: 17643723 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.008]

43 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-1025 [PMID: 21889139 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030]

44 熊锦华, 陈力强, 范公忍. 急诊胃镜下组织胶治疗胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察. 医学综述 2013; 19: 4555-4556

45 Fry LC, Neumann H, Olano C, Malfertheiner P, Mönkemüller K. Efficacy, complications and clinical outcomes of endoscopic sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Dig Dis* 2008; 26: 300-303 [PMID: 19188718 DOI: 10.1159/000177012]

46 薛迪强, 杜宏伟, 明玉珍, 胡永芸, 关霞, 王丹. 急诊内镜下注射组织黏合剂治疗胃底静脉曲张破裂出血. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 241-242

47 Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, Jafri W. Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1247-1251 [PMID: 17451208 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1247]

48 曾庆贵, 彭鹏, 刘茂霞, 潘越, 周礼. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张破裂出血67例分析. 重庆医学 2015; 44: 3853-3855

49 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1494]

50 Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, Stuart RC, Carter RC, McKay CJ, Gaya DR, Morris AJ, Stanley AJ. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM* 2011; 104: 41-47 [PMID: 20871126 DOI: 10.1093/qjmed/hcq161]

51 Matsumoto A, Takimoto K. Gastric fundal varices: new aspects of nonsurgical treatment in Japan. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 4-5 [PMID: 16397587 DOI: 10.1038/ncpgasthep0364]

52 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. 中国内镜杂志 2010; 16: 9-13

53 Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ, Chen F, Kaplan B, Love J, Beck PL. Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 931-936 [PMID: 19018339]

54 Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, Saegusa H, Kajiyama M, Nakamura N, Takei M, Matsumoto A. Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy* 2002; 34: 73-77 [PMID: 11778133 DOI: 10.1055/s-2002-19384]

55 Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 [PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039]

56 McAvoy NC, Plevris JN, Hayes PC. Human thrombin for the treatment of gastric and ectopic varices. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5912-5917 [PMID: 23139607 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5912]

57 刘艳萍, 李国庆, 谢娟, 陈宏辉, 王正根, 朱理辉, 封英娟. 内镜下组织胶注射治疗肝硬化胃底静脉曲张出血的临床观察. 中南医科学杂志 2015; 43: 53-55

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4505

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4505-4513
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展

张静之, 包春辉, 施 征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦

张静之, 吴璐一, 上海中医药大学 上海市 201203

包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张静之, 在读硕士, 主要从事针灸治疗胃肠疾病的研究.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, Nos. 2009CB522900, 2015CB554500; 国家自然科学基金资助项目, No. 81503656, 81303033, 81473758; 上海高校高峰学科基金资助项目; 上海市卫生局中医药科研基金资助项目, No. 2014LQ065A; 上海市教育委员会科研创新基金资助项目, No. 2014YZ052.

作者贡献分布: 本文综述由张静之完成; 包春辉参与了修改; 资料收集及分析由张静之、包春辉及翁志军完成; 资料筛选由王晓梅与吴璐一完成; 吴焕淦与施征负责审校.

通讯作者: 吴焕淦, 教授, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. wuhuangan@126.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2016-08-29
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-28

Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Jing-Zhi Zhang, Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Lu-Yi Wu, Huan-Gan Wu

Jing-Zhi Zhang, Lu-Yi Wu, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Huan-Gan Wu, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), Nos. 2009CB522900 and 2015CB554500; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81503656, 81303033 and 81473758; the Peak Subject of University-Funded Projects in Shanghai; Scientific Research Fund of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 2014LQ065A; Scientific Research Innovation Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 2014YZ052.

Correspondence to: Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. wuhuangan@126.com

Received: 2016-08-29
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic non-specific inflammation of the intestinal tract, and it easily relapses. The pathogenesis of IBD is not fully clear up to now. Intestinal microbiota has been confirmed to play an important role in the development and activation of the intestinal immune system. The changes of intestinal microbiota may induce or aggravate IBD, and regulating intestinal microbiota may have positive effects on the treatment of IBD. This article will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota; Microbial ecological agent; Fecal microbiota transplantation

Zhang JZ, Bao CH, Shi Z, Weng ZJ, Wang XM, Wu LY,

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病机制尚待阐明, 肠道菌群失调引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症等方面的机制研究日益成为研究热点. 目前临床运用多种调节肠道菌群的方式抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生, 多项研究显示这种治疗手段具有一定临床疗效.

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

研发前沿

多项研究发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 其中尤以克罗恩病患者表现更明显. 但目前尚未筛选出特异性菌株和IBD患者肠道菌群的特异性变化, 其对肠道内环境的影响和临床运用还有待进一步研究.

Wu HG. Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4505-4513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4505

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的肠道炎症性疾病, 其发病机制尚不明确. 肠道菌群已被证实对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群变化可能诱发或加重IBD, 而调节肠道菌群对治疗IBD具有一定的积极作用, 本文就目前肠道菌群与IBD之间关系的研究进展作一综述.

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

关键词: 肠道菌群; 炎症性肠病; 微生态制剂; 肠道菌群移植

核心提要: 肠道菌群及其变化与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)之间的发展变化关系日渐成为研究热点. 调节肠道菌群结构, 抑制和缓解肠道炎症, 重建肠道免疫稳态成为治疗IBD的一种新方式, 但目前在筛选特异性菌株并明确其对肠道内环境的影响以及临床疗效等方面尚存在诸多问题.

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4505-4513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4505

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 流行病学研究[1,2]发现IBD在北美和北欧地区的发病率较高, 但近年来亚太地区发生率逐步上升, 其中中国成为亚洲发病率较高的国家之一. IBD好发于青壮年, 平均发病年龄39岁, 且多发于男性(占59%)[2]. IBD作为一种迁延不愈的慢性难治性疾病, 其发病机制尚不明确, 目前普遍认为是由遗传、环境、肠道菌群和免疫应答等多种因素相互作用所致[3]. 肠道菌群的存在对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群失调能造成免疫失衡. 研究[4-6]表明, IBD患者中肠道细菌生物多样性明显降低, 其肠黏膜更容易受到细菌的侵犯, 肠道有害菌群的增加会导致肠道的内环境紊乱, 影响病情的进展和加重. IBD患者肠道菌群的构成及代谢在各病程发展阶段中的变化有明显差异, 说明IBD患者的肠道菌群构成十分不稳定. 肠道菌群及其变化与IBD之间的关系是当前的研究热点, 已有文献针对肠道菌群与IBD的关系进行了报道[7,8], 而随着近年来该领域研究的不断深入, 有必要引入最新的研究成果更好地阐释两者的关系. 因此, 本文就近年来该领域的研究进展作一综述.

1 正常人肠道菌群

人体肠道存在由细菌、真菌、病毒、寄生虫及其他真核生物等组成的庞大而复杂的微生物群落, 其中肠道菌群的主要功能是代谢、保护和营养, 帮助消化和营养的吸收, 生产有益的化合物, 如短链脂肪酸, 作为对病原体的一个障碍, 产生免疫反应, 影响肠道上皮细胞的分化和增殖和肠道免疫系统的发展[9]. 目前研究[10]得知, 正常人体中的肠道菌群中厌氧菌的数量比兼性厌氧菌和需氧菌多2到3个数量级, 由此可分为主要菌群和次要菌群. 主要菌群数量在(10^7-10^8)/g以上, 主要为原籍菌或称为常驻菌, 包括优杆菌、拟杆菌、双歧杆菌等菌属; 次要菌群在(10^7-10^8)/g以下, 主要为外籍菌或称过路菌, 包括链球菌、肠球菌、大肠杆菌和乳杆菌等菌属[11]. 而从与宿主之间的关系可将肠道菌群大致可分为三类: 第一类为与宿主共生的生理性细菌, 多为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群(如类杆菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属和肠菌属等), 具有营养及免疫调节作用; 第二类是与宿主共栖的条件致病菌, 主要为兼性需氧菌(包括肠球菌和肠杆菌等), 是肠道非优势菌群, 当肠道菌群紊乱或不平衡时对人体有害; 最后一类为病原菌, 大多是过路菌, 长期定植的机会相比前两者少, 一般情况下并无影响, 但是一旦数量超出正常范围则会致病, 因此也称为潜在致病菌属, 比如: 变形杆菌和假单胞菌等.

2 IBD区别于正常人的肠道菌群变化

肠道菌群的组成变化受年龄、性别、饮食、个人的地理起源等环境因素及药物刺激(如抗

生素的使用)等方面的影响. 多项研究[12,13]发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 这些变化对肠道炎症的发生有重大意义, 其中尤以CD患者表现更明显.

2.1 UC患者的肠道菌群变化 UC患者已被证实其肠道菌群失调、菌群多样性降低[14]. Tyler等[15]、Michail等[16]研究观察到较正常人相比, UC患者肠道黏膜上拟杆菌门及厚壁菌门(以梭菌纲为主)的细菌数量明显降低, 变形菌门细菌数量明显增加. Rajilić-Stojanović等[17]、Yukawa等[18]、Day等[19]观察到UC患者肠道内酵母菌属、肠球菌属、拟杆菌属、消化球菌属及梭菌属的数量显著增加, 双歧杆菌属、乳杆菌属、真杆菌的数量显著下降. 此外, 牛敏等[20]发现变形杆菌属、克雷白杆菌属、阴沟肠杆菌、肠球菌属和溶血性链球菌等条件致病菌在UC患者中的优势生长率明显高于正常对照组, 其中变形杆菌属最高, 与之前结果相一致. 宋军民等[21]、张婷等[22]分别观察121例和116例UC病例, 得出了双歧杆菌属、乳杆菌属数量明显增加, 与之前的结论相悖. Biedermann等[23]、翟华珍等[24]在研究中检测UC肠道菌群, 其中肠球菌、酵母菌、小梭菌、肠杆菌及梭杆菌显著升高, 而消化球菌、拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌及真杆菌显著下降, 与之前的结论也不相一致.

此外, UC患者在不同病程肠道菌群的表现也不尽相同. Komanduri等[25]、梁淑文等[26]研究发现活动期UC患者较缓解期患者乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌及消化球菌的菌群数量显著减少, 大肠杆菌、肠球菌和小梭菌菌群数量显著增加; 缓解期UC患者与健康人相比较, 拟杆菌菌群数量降低明显.

由此可见, 国内外研究均证实了UC患者的肠道菌群与正常人的存在显著差异, 肠道菌群失调, 主要体现在优势菌数量减少. 但由于样本采集方法、检测手段及人种地域差异等因素的影响, 目前国内外针对UC患者肠道菌群变化的结果仍存较大差异, 各菌属的变化结果并不完全一致. 就目前的研究结果, 可以得出的一致观点认为UC患者肠道中肠杆菌、肠球菌、酵母菌及小梭菌数量增加, 梭菌、双歧杆菌、乳杆菌和真杆菌数量减少.

2.2 CD患者的肠道菌群变化 研究[12]发现, 相比UC患者, CD患者的肠道菌群构成与正常人的差异更明显, 其主要表现在厚壁菌门数量减少, 拟杆菌门及变形菌门(以肠杆菌属为主)数量增加. Rajca等[27]研究发现CD患者肠道菌群中厚壁菌门中的球形梭菌属、梭状芽胞杆菌属、普拉梭菌属数量明显降低. Gevers等[28]研究发现CD患者肠杆菌属、巴斯德菌属、韦荣球菌属和梭杆菌属数量增加, 而丹毒丝菌属、拟杆菌属和梭菌属减少. De Cruz等[29]观察了复发的CD患者6 mo内的肠道菌群变化, 研究发现, 肠球菌属、拟杆菌属、肠杆菌属及消化球菌属的数量明显增加, 而乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、真杆菌属的数量显著下降. 然而翟华珍等[24]的研究结果显示消化球菌和拟杆菌显著下降, 与之前的研究结果结论相悖. 可见CD患者肠道菌群的变化结论尚不一致.

Morgan等[30]学者从CD疾病活动性来研究肠道微生物, 研究发现活动期CD患者肠杆菌和酵母菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌下降, 而缓解期的CD患者双歧杆菌有回升, 但仍明显低于正常人, 并得出大肠杆菌/志贺氏杆菌比值与肠道炎症水平呈正相关的结论. Chassaing等[31]学者提出菌群分析所得的梭状芽胞杆菌/大肠杆菌的比值可用于评价CD患者菌群失调的水平, 从而来判断CD患者的疾病活动程度. CD患者肠道菌群的组成在疾病不同时期存在差异, 不同的病变部位也存在明显差异. Willing等[32]则从CD不同亚型间肠道菌群结构差异的角度进行研究, 发现回肠型相较结肠型CD患者柔嫩梭菌属及罗斯氏菌属的菌群数量明显减少甚至消失, 肠杆菌属和瘤胃球菌属的菌群数量明显增加.

以上均提示CD患者存在肠道菌群失调, 主要表现为: 优势菌群(如双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属等)数量减少与条件致病菌(如肠球菌、肠杆菌等)的过度增加, 且活动期患者较缓解期患者肠道菌群失调现象更为明显. 此外, 结肠型与回肠型的CD患者之间肠道菌群结构有明显差异.

3 肠道菌群失调对IBD的影响

3.1 肠道菌群失调可能激发肠道炎症 虽然IBD的病因尚不甚明确, 但众多研究[33,34]证实, 肠道菌群稳定性的改变、肠道易感性以及肠黏膜免疫异常等因素共同促使了IBD的发生.

相关报道 美国哈佛大学、麻省理工学院博德研究所的Wlodarska等学者对IBD中微生物与宿主之间的相互作用关系进行了较为系统的阐述, 文章发表在*Cell Host & Microbe*上.

创新盘点

本文总结了正常人与IBD患者间肠道菌群的差异、肠道菌群与IBD发病的关系, 同时阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群互相作用的机制, 介绍了目前纠正IBD患者肠道菌群失调的方法, 对了解IBD和肠道菌群失调的研究现况具有一定的临床参考价值.

在饲养动物模型的实验中, Kobayashi等[35]发现在无菌环境下饲养的动物模型不会发生肠道炎症, 而进入普通或清洁级环境下饲养的动物模型很快就能被诱发出肠道炎症. 这与早期实验[36,37]在无菌条件下无法诱发肠道炎症性变化的结论一致. 而且, IBD患者炎症改变最严重的部位恰好大多集中于肠道菌群定植数量最多的部位, 这更进一步说明了肠道菌群的改变与肠道炎症的高度关联性[38].

Frank等[39]研究得出携带与CD发病密切相关的主要易感基因—*NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者, 相比不携带该两种基因的患者, 肠道菌群组成明显不同, *NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者肠道内优势菌群柔嫩梭菌属及埃希氏杆菌属比例明显降低, 且发生肠道炎症反应的风险显著升高. Damman等[40]、Toumi等[41]、Nakanishi等[42]研究认为, 肠道菌群及其代谢物可以作为抗原持续刺激肠上皮细胞, 使肠黏膜屏障的完整性遭到破坏, 继而影响到定植于肠道的微生物稳定性, 使肠道条件致病菌和优势菌在肠道菌群中的比例发生改变, 从而引起自体免疫反应诱发IBD. Ghaisas等[43]学者认为肠道菌群失调会造成巨大的肠道微生物代谢功能的改变诱发肠道炎症. Carroll等[44]认为在一定条件下, 细菌蛋白酶可能转变为有害因子, 使肠道黏膜的通透性增加从而导致肠道炎症的发生或加重. 肠道黏膜对正常菌群的耐受性降低引起过激反应亦会引起肠道炎症的发生[45].

3.2 肠道菌群对宿主肠道免疫反应的影响 目前认为固有免疫应答和适应性免疫应答在IBD中扮演非常重要的角色, 肠道黏膜对有益菌形成耐受同时快速有效地清除致病菌, 均需要细菌表面抗原或菌群代谢产物激活免疫细胞而发挥作用.

Lahiri等[46]研究发现, 持续刺激细胞内模式识别受体NOD2能够一定程度上起到增加细胞自噬以及清除细菌的作用. 模式识别受体信号通路不但能够参与调节体内共生菌平衡和上皮细胞增殖, 还能诱导病原菌入侵时的炎症反应. 肠道黏膜固有层中包括巨噬细胞、树突细胞以及非免疫性细胞(肠上皮细胞、成纤维细胞等), 他们能够识别细菌和受体成分, 例如跨膜Toll样受体识别细菌脂多糖等成分激活胞内级联效应, 通过MyD88-依赖或非依赖途径, 发挥免疫监视作用[47]. T细胞的异常活化可导致细胞因子和趋化因子大量释放, 在放大炎症效应过程中发挥重要作用. 其中调节性T细胞(Treg)细胞能够抑制Th0细胞的增殖分化、转化生长因子-β水平, 同时产生抗炎因子白介素(interleukin, IL)-10, 维持肠黏膜屏障的平衡与稳定[48]. Poniedziałek等[49]在研究中证实CD患者Treg细胞凋亡比例较正常人群显著增加, 并有研究[50]证实拟杆菌属和梭状芽胞杆菌属可以诱导Treg细胞的扩张. Gálvez等[51]、Serriari等[52]研究发现大量Th17细胞浸润IBD 患者的肠黏膜固有层, 产生促炎因子IL-17A. Hundorfean等[53]、Spadoni等[54]同样证实, Th17/Treg的失衡参与了IBD的发生和发展. 说明细菌表面抗原或菌群代谢产物会直接改变Treg、Th17等细胞从而影响肠道免疫系统.

大量研究证实, 肠道菌群与宿主防御反应之间的动态平衡在IBD的发生和发展中起关键作用. 正常情况下, 肠黏膜对肠道内正常菌群处于免疫耐受状态, 当肠道菌群失调时, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 大量的细菌的移位及抗原持续刺激导致肠道黏膜免疫系统被激活, 肠黏膜细胞免疫反应亢进如Th17的异常激活引起Th17/Treg的失衡导致肠道免疫稳态的破坏, 直接参与IBD的发病.

4 纠正IBD患者肠道菌群失调的方法

4.1 抗生素 抗生素作为抑制和杀灭致病微生物的药物在临床治疗IBD中得到较为广泛运用. 抗生素可以通过抑制有害菌从而促进优势菌生长达到减轻症状、缓解炎症、防止复发[55]. 甲硝唑和环丙沙星最常运用于CD的治疗, 能够抑制肠杆菌等厌氧菌, Herfarth等[56]研究表明甲硝唑和环丙沙星能有效改善活动期的结肠型和回结肠型CD患者的炎症反应, 改善腹泻、腹痛等症状. 甲硝唑同时还能改善CD患者的肛周病变[57]. 利福昔明同样能够改善IBD患者的症状[58,59].

然而抗生素治疗容易出现不良反应, 如甲硝唑可能引起神经损伤, 环丙沙星、利福昔明可能引发难辨梭状芽胞杆菌感染[60]. 可见抗生素长期使用, 患者多不能耐受, 临床应用存在很大的局限性.

4.2 微生态制剂 微生态制剂(microbial ecological agent, MEA)是指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿

主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多种微生物. MEA包括益生菌、益生元以及合生元, 其中合生元是将益生菌和益生元以一定比例混合制成的生物制剂, 他可发挥益生菌活性, 也可增强益生菌活性, 使益生菌的作用更显著[61]. 当前临床常用制剂包括双歧杆菌、乳酸杆菌、乳果糖等. Tursi等[62]、Miele等[63]在临床上给UC患者服用益生菌制剂VSL#3, 症状较安慰剂组明显缓解且UC活动指数明显降低. Steed等[64]给35例活动期CD患者服用双歧杆菌制剂, 结果显示: CD活动指数明显下降、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)含量显著降低. 钟世顺等[65]研究认为, 双歧杆菌分泌型黏附素可改善肠道菌群失衡, 保护肠黏膜屏障功能. Dotan等[66]、Lammers等[67]在运用益生菌治疗UC的回顾性研究中发现, 患者体内促炎性细胞因子、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、TNF-α以及IL-12均下降, 且益生菌可影响致病菌对于肠黏膜的黏附, 病变黏膜的IL-1β、IL-8以及IFN-γ的mRNA明显下降, 从而提示益生菌对于病变黏膜免疫反应存在调节作用, 降低了促炎性细胞因子的合成与释放. 通过大量实验证实, MEA能够起到提升肠道屏障的功能、调节免疫以及帮助IBD患者营养吸收的作用, 还涉及增强巨噬细胞吞噬能力及IgA的分泌等作用.

但是不同种类的MEA对细胞因子的调节作用不同, 目前没有相关文献对不同种类MEA治疗UC或CD的疗效评价, 所以如何有效运用各种MEA纠正IBD患者肠道菌群失调达到治疗效果还有待研究.

4.3 肠道菌群移植 肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是向患者肠道移植健康人群肠道菌, 改善IBD患者肠道菌群失调, 重建正常微生态的治疗方式[68,69]. 有临床研究[70]通过系统回顾(17个研究包括41例UC及CD患者), 经FMT治疗可以使63%的活动期IBD患者临床缓解, 76%的患者可停用IBD相关药物, 而且消化道症状改善. Colman等[71]对18项研究(包含122例IBD患者: UC患者79例、CD患者39例、未分类患者4例)进行系统评价, 随访结果发现, FMT治疗可以使IBD临床缓解率达到45%.

然而, FMT在治疗IBD的过程中, 其缓解症状的疗效维持时间个体之间差异性很大. 有研究[40]表明随访的9例IBD患者中疾病缓解的持续时间从3 mo到13年不等. Gough等[72]、Khoruts等[73]提出, 在应用FMT治疗IBD时需要反复多次输入粪便, 才能获得长期的疾病缓解且在治疗过程中要注意捐赠者必须进行传播疾病的筛查. FMT可以通过结合胃管或鼻饲管、胃镜检查、结肠镜检查、乙状结肠镜检查或灌肠等途径进行给药[74], 然而选择给药途径是因人而异的, 需要量身定制, 还需要更深入和规范的研究来确定最佳的给药途径及治疗频率. 目前FMT治疗IBD还存在尚不能确定哪些健康人群的肠道菌群适合进行FMT术的问题, 且操作非常繁琐复杂, 远期疗效尚不明确.

■应用要点

本文不但总结了肠道菌群作为可能的致病因素与IBD之间的关系, 还阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群相互作用机制的研究, 综述了纠正IBD患者肠道菌群失调的临床应用进展及存在的问题, 对该领域的研究具有一定的参考意义.

5 结论

目前的研究结果提示IBD患者的肠道菌群结构及其多样性较正常人有明显差异, 目前一致的研究结论为IBD患者肠道内厚壁菌门及拟杆菌门的数量明显降低, 但由于分析方法、实验设计、研究对象(包括地理、基因和与年龄等)的差异, 并未明确地找出具有特异性的致病菌或是有明确变化特征的肠道菌群菌属. 虽然尚不清楚这种变化是导致IBD的诱发因素还是肠道发生炎症导致的病理变化结果, 但可以明确的是肠道菌群失调(包括优势菌的减少及条件致病菌的增加)会造成肠道内环境的紊乱, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 导致肠道免疫稳态的破坏, 引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症. 由此可见, 肠道菌群在IBD中扮演着重要角色. 现在临床上主要通过MEA和FMT两种方式纠正IBD患者的肠道菌群失调从而抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生. 但是IBD患者肠道菌群失调各不相同, 目前临床上使用的MEA无法有针对性地纠正不同情况的肠道菌群失调, 故MEA多运用于缓解期的一级、二级预防. FMT在治疗IBD的过程中, 因其操作繁琐, 没有统一的标准化治疗方案, 并且个体之间疗效维持时间差异大, 亦没有得到广泛运用.

在今后的研究中, 伴随基因测序技术的不断发展, 需要不断深入地研究肠道菌群各菌种的变化, 筛选出不同类型的IBD患者密切相关的特异性菌株, 明确该特异性菌株对肠道内环境的影响以及临床疗效, 研发出新的MEA、制定

名词解释

微生态制剂(MEA): 指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多种微生物.

统一FMT操作标准, 发展并优化调节肠道菌群的治疗手段, 以期为IBD的治疗带来新的希望.

6 参考文献

1 Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010; 11: 134-147 [PMID: 20579217 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00429.x]

2 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]

3 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

4 Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 577-591 [PMID: 25974300 DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008]

5 Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 161-177 [PMID: 21445715 DOI: 10.1007/s00005-011-0122-5]

6 Cucchiara S, Stronati L, Aloi M. Interactions between intestinal microbiota and innate immune system in pediatric inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S64-S66 [PMID: 22955361 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826a857f]

7 张静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1406-1410

8 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素. 世界华人消化杂志 2006; 14: 645-649

9 Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol* 2011; 60: 817-827 [PMID: 21330412 DOI: 10.1099/jmm.0.028126-0]

10 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]

11 谭蓓, 钱家鸣. 炎症性肠病与肠道菌群. 中华内科杂志 2015; 54: 399-402

12 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7 [PMID: 21219646 DOI: 10.1186/1471-2180-11-7]

13 Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-1106 [PMID: 25597840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007]

14 Batista D, Raffals L. Role of intestinal bacteria in the pathogenesis of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1481-1486 [PMID: 25046009 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000055]

15 Tyler AD, Knox N, Kabakchiev B, Milgrom R, Kirsch R, Cohen Z, McLeod RS, Guttman DS, Krause DO, Silverberg MS. Characterization of the gut-associated microbiome in inflammatory pouch complications following ileal pouch-anal anastomosis. *PLoS One* 2013; 8: e66934 [PMID: 24086242 DOI: 10.1371/journal.pone.0066934]

16 Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, Leleiko N, Kenche H, Stolfi A, Wine E. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1799-1808 [PMID: 22170749 DOI: 10.1002/ibd.22860]

17 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]

18 Yukawa T, Ohkusa T, Shibuya T, Tsukinaga S, Mitobe J, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kitahara T, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Koido S, Tajiri H. Nested culture method improves detection of Fusobacterium from stool in patients with ulcerative colitis. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 109-114 [PMID: 23514906 DOI: 10.7883/yoken.66.109]

19 Day AS. Inflammatory Bowel Disease and the Intestinal Microbiota. *J Pediatr Biochem* 2015; 5: 60-64 [DOI: 10.1055/s-0035-1564576]

20 牛敏, 邵天波, 陈瑞春, 杜艳. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分析和细菌毒素基因检测. 郑州大学学报(医学版) 2015; 4: 514-518

21 宋军民, 杨超, 常远, 夏坤锟, 王朝杰. 炎症性肠病患者肠道菌群变化与发病关系研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3425-3427

22 张婷, 陈烨, 王中秋, 周有连, 张绍衡, 王浦, 谢珊, 姜泊. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及其与炎性指标的关系. 南方医科大学学报 2013; 33: 1474-1477

23 Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 151-167 [PMID: 25563215 DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2]

24 翟华珍, 周有连. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性指标的关系. 实用临床医药杂志 2014; 18: 43-46

25 Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, Mutlu E, Keshavarzian A. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 352-360 [PMID: 17368235 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.001]

26 梁淑文, 王晓英, 屈昌民, 曹艳菊, 李连勇, 罗治文, 曾柏伦, 谢明水. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的临床研究. 医学研究杂志 2015; 44: 60-62

27 Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas

JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 978-986 [PMID: 24788220 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000036]

28 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]

29 De Cruz P, Kang S, Wagner J, Buckley M, Sim WH, Prideaux L, Lockett T, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 268-278 [PMID: 25087692 DOI: 10.1111/jgh.12694]

30 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]

31 Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1720-1728 [PMID: 21530738 DOI: 10.1053/j.gastro. 2011.01.054]

32 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]

33 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]

34 Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, Guillot A, Vaca S, Carapito C, Mondot S, Sykacek P, Sokol H, Blon F, Lepercq P, Levenez F, Valot B, Carré W, Loux V, Pons N, David O, Schaeffer B, Lepage P, Martin P, Monnet V, Seksik P, Beaugerie L, Ehrlich SD, Gibrat JF, Van Dorsselaer A, Doré J. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1566-1577 [PMID: 24436141 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303786]

35 Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE. NFIL3-deficient mice develop microbiota-dependent, IL-12/23-driven spontaneous colitis. *J Immunol* 2014; 192: 1918-1927 [PMID: 24442434 DOI: 10.4049/jimmunol.1301819]

36 Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359-2364 [PMID: 7964509]

37 Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66: 5224-5231 [PMID: 9784526]

38 Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]

39 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]

40 Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459 [PMID: 23034604 DOI: 10.1038/ajg.2012.93]

41 Toumi R, Abdelouhab K, Rafa H, Soufli I, Raissi-Kerboua D, Djeraba Z, Touil-Boukoffa C. Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 403-409 [PMID: 23638770 DOI: 10.3109/08923973.2013.790413]

42 Nakanishi Y, Sato T, Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 152-160 [PMID: 24938744 DOI: 10.1038/mi.2014.53]

43 Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 158: 52-62 [PMID: 26627987 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012]

44 Carroll IM, Maharshak N. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease-pathophysiology and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7531-7543 [PMID: 24431894 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7531]

45 Strober W. Inside the microbial and immune labyrinth: Gut microbes: friends or fiends? *Nat Med* 2010; 16: 1195-1197 [PMID: 21052070 DOI:

同行评价

本文较为全面的阐述了IBD和肠道菌群相关性方面最新的一些研究进展, 对临床了解两者之间的关系具有较大意义. 此外, 该研究对于了解IBD和肠道菌群失调的研究现况具有一定的临床价值, 内容详实, 条理清楚.

10.1038/nm1110-1195]
46 Lahiri A, Abraham C. Activation of pattern recognition receptors up-regulates metallothioneins, thereby increasing intracellular accumulation of zinc, autophagy, and bacterial clearance by macrophages. *Gastroenterology* 2014; 147: 835-846 [PMID: 24960189 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.024]
47 Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
48 Feng T, Elson CO, Cong Y. Treg cell-IgA axis in maintenance of host immune homeostasis with microbiota. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 589-592 [PMID: 21111079 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.016]
49 Poniedziałek B, Rzymski P, Karczewski J. Increased apoptosis of regulatory T cells in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 382-384 [PMID: 24901145]
50 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
51 Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014; 2014: 928461 [PMID: 25101191 DOI: 10.1155/2014/928461]
52 Serriari NE, Eoche M, Lamotte L, Lion J, Fumery M, Marcelo P, Chatelain D, Barre A, Nguyen-Khac E, Lantz O, Dupas JL, Treiner E. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 266-274 [PMID: 24450998 DOI: 10.1111/cei.12277]
53 Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 180-186 [PMID: 21381156 DOI: 10.1002/ibd.21677]
54 Spadoni I, Iliev ID, Rossi G, Rescigno M. Dendritic cells produce TSLP that limits the differentiation of Th17 cells, fosters Treg development, and protects against colitis. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 184-193 [PMID: 22236997 DOI: 10.1038/mi.2011.64]
55 Kale-Pradhan PB, Zhao JJ, Palmer JR, Wilhelm SM. The role of antimicrobials in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 281-288 [PMID: 23445237 DOI: 10.1586/egh.13.6]
56 Herfarth HH, Katz JA, Hanauer SB, Sandborn WJ, Loftus EV, Sands BE, Galanko JA, Walkup D, Isaacs KL, Martin CF, Sandler RS, Sartor RB. Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1073-1079 [PMID: 23511031 DOI: 10.1097/01.MIB.0000428910.36091.10]
57 Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1751-1758 [PMID: 21744430 DOI: 10.1002/ibd.21568]
58 Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, Tarkka E, Tissari P, Anttila VJ. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-128 [PMID: 23095030 DOI: 10.1111/apt.12111]
59 Isaacs KL. Rifaximin in IBD: is it time to beat back the bugs as induction therapy in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 457-458 [PMID: 23314246 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280fcf5]
60 Zullo A, Ridola L, Hassan C. Rifaximin therapy and Clostridium difficile infection: a note of caution. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 737 [PMID: 23507769 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828bea4b]
61 Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res* 2010; 1: 13-36
62 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
63 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
64 Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, Cummings JH, Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 872-883 [PMID: 20735782 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04417.x]
65 钟世顺, 李淑梅, 张振书. 双歧杆菌黏附素对大鼠肠缺血再灌注损伤后肠道菌群和细菌易位的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3632-3638
66 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
67 Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Caramelli E, Fiorentino M, d'Errico A, Volk HD, Campieri M. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 447-454 [PMID: 15867584 DOI: 10.1097/01.mpa.0000160302.40931.7b]
68 Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 184-189 [PMID: 23286925 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835d7b-ba]
69 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S,

Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]

70 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]

71 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]

72 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002 [PMID: 22002980 DOI: 10.1093/cid/cir632]

73 Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-360 [PMID: 20048681 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02]

74 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4514

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4514-4518
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义

陈现亮, 吴义娟, 吕 卓, 赵慧敏, 韩宝娟

背景资料
结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤, 被认为是结肠癌的癌前病变, 息肉的病理类型与息肉恶变密切相关, 积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径. 但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少, 且其具体机制尚不明确.

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科 河北省邢台市 054000

陈现亮, 主治医师, 主要从事消化道早癌的研究.

基金项目: 邢台市科技支撑计划基金资助项目, No. 2014ZC157.

作者贡献分布: 本文实验设计、文献检索、资料分析及撰写由陈现亮与吴义娟完成; 吕卓协助实验操作; 指导与审校由赵慧敏与韩宝娟完成.

通讯作者: 陈现亮, 主治医师, 054000, 河北省邢台市桥东区红星街16号, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科.
125569317@qq.com
电话: 0319-3286143

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-10-04
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo-Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Supported by: the Key Program of Science and Technology Office of Xingtai, No. 2014ZC157.

Correspondence to: Xian-Liang Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Qiaodong District, Xingtai 054000, Hebei Province, China. 125569317@qq.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-10-04
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To detect the expression of MTA1 and RECK in colonic polyps and colorectal carcinoma tissues, and to explore the role of MTA1 and RECK in the carcinogenesis of colonic polyps.

METHODS

Immunochemical staining was used to detect the expression of MTA1 and RECK proteins in 104 cases of colorectal carcinoma, 114 cases of colonic polyps and 30 cases of normal colorectal mucosa.

RESULTS

The positive expression rate of MTA1 gradually increased from normal colorectal mucosa to tubular adenoma, villous adenoma and colorectal carcinoma ($P < 0.05$). The positive expression rate of MTA1 in middle-severe dysplasia group was significantly higher than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ($P < 0.05$). The expression rates of RECK were 100.00%, 78.57%, 77.27%, and 53.85% in normal colonic tissue, tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma, respectively. The positive expression rate of RECK gradually decreased from normal colonic tissues to tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma. The expression rate of RECK in the severe dysplasia group was significantly lower than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MTA1 is highly expressed in colorectal carcinoma, but the expression of RECK is

同行评议者
黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

absent. MTA1 and RECK may be involved in the carcinogenesis of colonic polyps.

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

Key Words: MTA1; RECK; Colonic polyp; Colorectal carcinoma

Chen XL, Wu YJ, Lv Z, Zhao HM, Han BJ. Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4514-4518 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4514

摘要

目的

研究MTA1、RECK在结肠息肉及结肠癌组织中的表达, 探讨MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的作用.

方法

应用免疫组织化学法检测结肠癌组织104例、结肠息肉组织114例, 正常结肠黏膜组织30例中*MTA1*、*RECK*基因的表达.

结果

正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势($P<0.05$); 结肠息肉(中重度异型增生)组中MTA1的阳性表达率高于结肠息肉(轻度异型增生)组($P<0.05$); RECK在正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%. 正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势; 中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

结肠癌组织中MTA1呈高表达, RECK表达缺失. MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

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

关键词: MTA1; RECK; **结肠息肉**; **结肠癌**

核心提要: 本文应用免疫组织化学法检测结肠癌组织、结肠息肉组织、正常结肠黏膜组织中*MTA1*、*RECK*基因的表达, 得出结肠癌组织中MTA1呈高表达, RECK表达缺失. MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟. MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4514-4518 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4514

0 引言

结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤, 被认为是结肠癌的癌前病变, 息肉的病理类型与息肉恶变密切相关, 积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径. 但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少, 且其具体机制尚不明确. 近年来许多研究结果[1-5]显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关. 本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测, 探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 2010-2015年邢台市人民医院肿瘤外科手术切除结肠癌标本104例, 肠镜活检结肠息肉标本114例, 正常结肠黏膜组织30例. 鼠抗人MTA1单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, 羊抗鼠辣根过氧化物酶标记二抗; 兔抗人RECK单克隆抗体购自福州迈新生物技术开发有限公司, 工作浓度为即用型; 防脱片剂APES及DAB显色剂均购自北京中杉生物技术有限公司.

1.2 方法 免疫组织化学染色按免疫组织化学法试剂盒操作说明书进行. 所有采集组织经甲醛固定、脱水石蜡包埋2 μm厚连续切片. 标本常规脱蜡至水, 经高压抗原修复2 min, 抗原修复液为枸橼酸盐缓冲液, 3%H_2O_2作用10 min, 阻断内源性过氧化物酶活性, 鼠抗人MTA1多克隆抗体按1∶100稀释后4 ℃孵育过夜, 次日取出后室温恢复30 min, PBS清洗后, 滴加即用型二抗, 37 ℃孵育30 min, PBS清洗后, DAB染色, 复染后封片, 光镜下观察. PBS代替一抗作为阴性对照, 用已知的阳性切片作为阳性对

研发前沿

近年来许多研究结果显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关. 本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测, 探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用.

相关报道

*RECK*基因是在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因, 多种肿瘤与*RECK*基因的表达下调密切相关. 转移相关基因*MTA1*在多种肿瘤中均有高表达, 在肿瘤形成及侵袭过程中, 增强某些促肿瘤浸润转移因子表达, 下调某些抑制肿瘤浸润转移因子的转录, 使其在肿瘤形成、侵袭、转移、肿瘤上皮间质化过程中起着关键作用.

创新盘点

相关研究证实*MTA1*、*RECK*基因与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移密切相关, 但是目前对于*MTA1*、*RECK*基因在结肠息肉癌变及结肠癌的发生、发展中的作用所知甚少.

表 1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达

项目	*n*	MTA1			RECK		
		–	+	阳性率(%)	–	+	阳性率(%)
结肠癌组	104	16	88	84.61	48	56	53.85
绒毛状腺瘤组	44	16	28	63.64[a]	10	34	77.27[a]
管状腺瘤组	70	40	30	42.85[ac]	15	55	78.57[ac]
正常结肠组织组	30	28	2	6.67[ace]	0	30	100.00[ace]

[a]*P*<0.05 *vs* 结肠癌组; [c]*P*<0.05 *vs* 绒毛状腺瘤组; [e]*P*<0.05 *vs* 管状腺瘤组.

表 2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达

结肠息肉	*n*	MTA1			RECK		
		–	+	阳性率(%)	–	+	阳性率(%)
轻度异型增生	68	50	32	47.05[a]	8	74	90.24[a]
中重度异型增生	46	6	26	56.52	17	5	15.62

[a]*P*<0.05 *vs* 中重度异型增生.

照. 结果判断: MTA1蛋白阳性表达于细胞核, 表现为棕黄色颗粒; RECK蛋白在胞浆或胞核呈棕黄色着色为阳性表达. 结果判定: 所有病理染色标本均由2名病理医师判断, 判断标准: 染色强度按棕色的深浅可分为0、1、2及3分, 阳性细胞比例范围分为0(0%)、1(0%-30%)、2(30%-60%)和3(>60%)分; 最后将着色强度及着色范围相加, 0-2分判定为阴性结果, 3-6分判定为阳性结果.

统计学处理 采用SPSS13.0软件, 以χ^2检验进行统计学分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达 MTA1在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为6.67%、42.85%、63.64%、84.61%. MTA1阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势(表1). RECK在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%. RECK阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势(表1).

2.2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达 在结肠息肉中MTA1的阳性表达率分别为47.05%(轻度)、56.52%(中重度), 差异有统计学意义(*P*<0.05). *RECK*在结肠息肉(轻度异型增生)、结肠息肉(中重度异型增生)的表达率分别为90.24%、15.62%, 中重度异型增生结肠息肉中*RECK*阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

*MTA1*是1993年Pencil等[6]应用差异杂交技术从具有转移潜能的鼠乳腺癌细胞株13762NF中筛选克隆出来的基因, 他通过影响染色质的状态来调节转录, 调控组蛋白脱乙酰基从而发挥其生物学作用. MTA1是MTA家族的一员, 其与肿瘤的侵袭和转移密切相关[7-9]. MTA1是一种关键的癌蛋白, 有研究显示MTA1在人类肿瘤中表达上调, 其高表达与肿瘤的高侵袭特征如高病理分级、血管形成和预后不良等相关. MTA1可能通过以下机制在肿瘤发展进程中

发挥作用: (1)*MTA1*基因与组蛋白去乙酰化酶结合重塑染色质的结构, 实现转录相关蛋白的下调[10]; (2)*MTA1*基因能够改变细胞角蛋白纤维系统, 使细胞获得更强的侵袭及转移特征[11]. Toh等[12]运用RT-PCR技术检测人胃癌和大肠癌标本中MTA1 mRNA的表达水平, 结果发现34例胃癌标本中有13例MTA1 mRNA相对过表达, 占38.2%; 36例大肠癌标本中有14例的MTA1 mRNA相对过表达, 占总例数的38.9%; 同时Toh等还结合临床, 分析了病理特征与*MTA1*基因表达水平的关系, 发现MTA1过表达者胃肠壁浸润的深度更深, 淋巴结转移率更高, 并多处于Dukecs分期的晚期, 常伴淋巴细胞包绕. 这说明*MTA1*基因过表达与胃肠癌的浸润和转移有关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势, 且中重度异型增生结肠息肉中MTA1阳性表达率明显高于轻度异型增生结肠息肉, 提示MTA1的高表达是结肠腺癌发展过程中的早期事件.

*RECK*基因是1998年日本学者Takahashi等[13]在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因, *RECK*基因表达缺失的细胞周围黏连斑不能形成, 细胞间连接遭受破坏; 而对稳定细胞微管系统有显著作用的谷氨酸微管蛋白水平显著降低, 明胶溶解功能增加, 纤维黏连蛋白减少; 同时, *RECK*基因表达降低的成纤维细胞在迁移过程中, 其细胞极性消失, 细胞定向迁移的稳定性显著减弱而迁移速度却明显增加. 这表明*RECK*对于细胞形成和维持合适的细胞-细胞基质间黏连以及细胞的定向迁移具有调节作用; 而在恶性肿瘤中, 由于*RECK*基因表达的降低, 这一功能将会被弱化, 同时RECK具有抑制基质金属蛋白酶表达与活性的功能. 研究表明, *RECK*基因的表达受多种癌基因的调控. 在9号染色体短臂上, 特别是*RECK*基因定位的9p13-p12区域上的基因, 与许多肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关. 近年来研究[14-19]显示*RECK*基因参与了许多肿瘤的发生和发展, 这些肿瘤包括肺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌及膀胱异型细胞癌等. 并且该基因与恶性肿瘤的浸润、转移和预后密切相关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势, 且中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉. 由此我们可见MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

应用要点

通过本研究, 可以对具有癌变高危性结肠息肉在临床诊断、治疗及预后判断方面起到指导作用. 不仅在理论上丰富了结肠癌癌前病变的诊断标准和治疗方法, 更重要的是通过指导结肠息肉的正确治疗使广大患者受益, 降低结肠癌的发生率.

4 参考文献

1 Ohshiro K, Kumar R. MTA1 regulation of ERβ pathway in salivary gland carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 1016-1021 [PMID: 26168722 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.043]
2 Zhou XQ, Huang SY, Zhang DS, Zhang SZ, Li WG, Chen ZW, Wu HW. Effects of 5-aza-2′ deoxycytidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 254-260 [PMID: 25517920 DOI: 10.1590/1414-431X20144102]
3 Leite KR, Reis ST, Viana N, Morais DR, Moura CM, Silva IA, Pontes J, Katz B, Srougi M. Controlling RECK miR21 Promotes Tumor Cell Invasion and Is Related to Biochemical Recurrence in Prostate Cancer. *J Cancer* 2015; 6: 292-301 [PMID: 25663948 DOI: 10.7150/jca.11038]
4 Toh Y, Nicolson GL. Properties and clinical relevance of MTA1 protein in human cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 891-900 [PMID: 25359582 DOI: 10.1007/s10555-014-9516-2.]
5 Marzook H, Deivendran S, Kumar R, Pillai MR. Role of MTA1 in head and neck cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 953-964 [PMID: 25359583 DOI: 10.1007/s10555-014-9521-5]
6 Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762NF mammary adenocarcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 165-174 [PMID: 8347848]
7 Jang KS, Paik SS, Chung H, Oh YH, Kong G. MTA1 overexpression correlates significantly with tumor grade and angiogenesis in human breast cancers. *Cancer Sci* 2006; 97: 374-379 [PMID: 16630134 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00186.x.]
8 Hofer MD, Kuefer R, Varambally S, Li H, Ma J, Shapiro GI, Gschwend JE, Hautmann RE, Sanda MG, Giehl K, Menke A, Chinnaiyan AM, Rubin MA. The role of metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression. *Cancer Res* 2004; 64: 825-829 [PMID: 14871807]
9 Kai L, Wang J, Ivanovic M, Chung YT, Laskin WB, Schulze-Hoepfner F, Mirochnik Y, Satcher RL, Levenson AS. Targeting prostate cancer angiogenesis through metastasis-associated protein 1 (MTA1). *Prostate* 2011; 71: 268-280 [PMID: 20717904 DOI: 10.1002/pros.21240.]
10 Kumar R, Wang RA, Bagheri-Yarmand R. Emerging roles of MTA family members in human cancers. *Semin Oncol* 2003; 30: 30-37 [PMID: 14613024]
11 Hofer MD, Menke A, Genze F, Gierschik P, Giehl K. Expression of MTA1 promotes motility and invasiveness of PANC-1 pancreatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; 90: 455-462 [PMID: 14735193]
12 Toh Y, Oki E, Oda S, Tokunaga E, Ohno S, Maehara

同行评价
本文结构合理, 研究新颖, 对临床具有一定借鉴意义.

Y, Nicolson GL, Sugimachi K. Overexpression of the MTA1 gene in gastrointestinal carcinomas: correlation with invasion and metastasis. *Int J Cancer* 1997; 74: 459-463 [PMID: 9291440]
13 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, Kitayama H, Maki M, Hitomi K, Kitaura Y, Takai S, Sasahara RM, Horimoto A, Ikawa Y, Ratzkin BJ, Arakawa T, Noda M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13221-13226 [PMID: 9789069]
14 Liu W, Song N, Yao H, Zhao L, Liu H, Li G. miR-221 and miR-222 Simultaneously Target RECK and Regulate Growth and Invasion of Gastric Cancer Cells. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2718-2725 [PMID: 26364844 DOI: 10.12659/MSM.894324]
15 Lei L, Huang Y, Gong W. Inhibition of miR-92b suppresses nonsmall cell lung cancer cells growth and motility by targeting RECK. *Mol Cell Biochem* 2014; 387: 171-176 [PMID: 24162673 DOI: 10.1007/s11010-013-1882-5]
16 Gomes LR, Fujita A, Mott JD, Soares FA, Labriola L, Sogayar MC. RECK is not an independent prognostic marker for breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 660 [PMID: 26449734 DOI: 10.1186/s12885-015-1666-2]
17 Xie J, Tan ZH, Tang X, Mo MS, Liu YP, Gan RL, Li Y, Zhang L, Li GQ. MiR-374b-5p suppresses RECK expression and promotes gastric cancer cell invasion and metastasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17439-17447 [PMID: 25516656 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17439]
18 Lin HY, Chiang CH, Hung WC. STAT3 upregulates miR-92a to inhibit RECK expression and to promote invasiveness of lung cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 731-738 [PMID: 23820254 DOI: 10.1038/bjc.2013.349]
19 Lu XX, Zhang SM, Fang Y, Wang ZT, Xie JJ, Zhan Q, Deng XX, Chen H, Jin JB, Peng CH, Li HW, Shen BY. Clinical significance of RECK promoter methylation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3339-3343 [PMID: 23749490 DOI: 10.1007/s13277-013-0903-z]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4519

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4519-4525
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐 红

王志宏, 宋锦文, 兰州军区兰州总医院放射介入病区 甘肃省 兰州市 730050

顾立萍, 甘肃省中医药研究院 甘肃省兰州市 730050

徐红, 西京医院病理科 陕西省西安市 710032

王志宏, 主治医师, 主要从事肿瘤及血管疾病介入治疗方向的研究.

作者贡献分布: 王志宏与顾立萍对此文贡献均等; 此文由王志宏与顾立萍共同设计; 病例由徐红提供并行病理分析; 临床分析经宋锦文指导; 本论文写作由王志宏与顾立萍共同完成.

通讯作者: 顾立萍, 主治医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区瓜州路418号, 甘肃省中医药研究院. 565254493@qq.com
电话: 0937-2354559

收稿日期: 2016-08-22
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract

Zhi-Hong Wang, Li-Ping Gu, Jin-Wen Song, Hong Xu

Zhi-Hong Wang, Jin-Wen Song, Department of Interventional Radiology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Li-Ping Gu, Gansu Province Academy of TCM, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Hong Xu, Department of Pathology, Xijing Hospital, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li-Ping Gu, Attending Physician, Gansu Province Academy of TCM, 418 Guazhou Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 565254493@qq.com

Received: 2016-08-22
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To explore the clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein (AFP) positive and negative hepatoid adenocarcinoma (HAC) of the intestinal tract.

METHODS

A retrospective analysis was performed of three cases of HAC of the intestinal tract diagnosed at Xijing Hospital from January 2010 to July 2016. The clinical symptoms of patients were recorded. Serum tumor markers were tested by electrochemical luminescence. Imaging examinations of liver and lung metastases were performed. Carcinoma tissues were subjected to pathological and immunohistochemical analyses. Postoperative pathological characteristics and prognosis were assessed.

RESULTS

Before treatment, AFP was highly positive in one case with liver metastasis. All three cases underwent surgical treatment, and pathological staging suggested stage 3 in two cases and stage 4 in one case. Lymph node metastasis was detected in two cases. Vascular and nerve invasion was found in all cases by immunohistochemistry. Tumors consisted of glandular and hepatoid components. Eosinophilic vitreous bodies were found

背景资料
作为肠癌的特殊亚型-肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC), 目前研究多显示预后较普通型腺癌差, 但具体机制不清楚, 且易与肝细胞癌相混淆. 对于血清学甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的观察, 可能有一定的意义.

同行评议者
危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

研发前沿
本文对罕见病例肠道HAC的诊断及影响预后的因素进行了探讨与研究.

in the cytoplasm of some tumor cells. One patient died, and two cases survived between 2 and 16 mo.

CONCLUSION
HAC patients have no specific symptoms, but have clinicopathological features and immune phenotype. HAC should be differentiated from hepatocellular carcinoma and yolk sac tumors. Although a diagnosis of HAC cannot be achieved by AFP, AFP may be able to help predict the biological behavior, metastasis and recurrences of HAC; AFP negative patients may have better prognosis than positive ones.

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

Key Words: Intestinal tract; α-fetoprotein; Hepatoid adenocarcinoma; Pathology; Clinical; Prognosis

Wang ZH, Gu LP, Song JW, Xu H. Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4519-4525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4519.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4519

摘要
目的
探讨甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)阳性或阴性的肠道肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)的病理特征、诊断治疗及预后.

方法
收集2010-01/2016-07就诊于西京医院并经病理科确诊为肠道HAC的病例3例, 观察记录患者临床相关症状, 用电化学发光方法检测血清内肿瘤标志物, 影像科检查肝及肺转移情况, 手术后标本行常规病理及免疫组织化学验查染色, 观察分析病理特征, 随访预后并进行回顾性分析.

结果
术前患者血清学AFP检查, 1例呈高浓度阳性, 并发生肝转移, 1例为阴性, 1例未查. 3例患者均行肠癌根治术, 病理学特征为可见到肝细胞样和腺样两种分化, 肝细胞样分化区瘤胞浆内可见嗜酸性玻璃样小体, 免疫表型为AFP和/或Hepatocyte阳性. 术后临床病理分期为3期2例、4期1例, 淋巴结转移2例, 均可见或经免疫组织化学染色提示脉管、神经侵犯. 患者术后随访时间为2-16 mo, 1例死亡, 2例生存.

结论
HAC患者临床症状无特异性, 具有特征性的病理学特征和免疫表型, 需与肝细胞癌及卵黄囊瘤相鉴别. 依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, AFP阴性的患者预后可能要比阳性的好.

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

关键词: 肠道; 甲胎蛋白; 肝样腺癌; 病理特征; 临床特征; 预后

核心提要: 本文对罕见病例肠道肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)病例的病理及临床特征进行分析探讨, 发现HAC患者临床症状无特异性, 但具有特征性的病理学特征和免疫表型, 需与肝细胞癌及卵黄囊瘤相鉴别. 依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, 甲胎蛋白阴性的患者预后可能要比阳性的好.

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐红. AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4519-4525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4519.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4519

0 引言
肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC), 一种发病率很低的肿瘤, 在组织学上跟肝细胞癌十分相似, 往往与普通型腺癌相混合存在, 两者间可存在移行区, 可以呈实性、索状及假腺管状结构, 瘤细胞呈圆形或多边形, 部分文献报道[1]该肿瘤可产生大量的甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP). HAC可以发生于多种器官, 如胃[2]、卵巢、肾盂、子宫、胰腺[3]、胆囊、膀胱、结肠、肺[4]等部位, 但以发生于胃的最为常见. HAC是一种十分罕见的特殊亚型的癌, 据目前的文献汇报, 其发病率在0.38%-0.73%, 而发生在肠道的HAC则更是罕见[5], 大多文献报道发生在结肠. 由于其发病机制还不是很清楚, 在初次病理活检时通常被诊断为普通型腺癌, 在根治标本中可见到肝细胞样分化区, 仍易于肝细胞癌相混淆, 也

表 1　3例肠道肝样腺癌患者的临床资料

分组	病例1	病例2	病例3
性别	男	男	男
年龄(岁)	74	51	63
临床相关症状	乏力, 大便潜血阳性	下腹胀痛不适, 大便带血	腹泻, 间断性腹痛
基础疾病	高血压, 冠状动脉硬化性心脏病, 腔隙性脑梗死	结核	结核
术前AFP(ng/mL)	无	39447	0.86
其他阳性肿瘤标志物(ng/mL)	无	CEA: 9173, CA19-9: 115.3	CEA: 7.18
起病至治疗时间(mo)	1	2	24

AFP: 甲胎蛋白.

相关报道
目前关于HAC的报道多关注于胃, 对于肠道HAC的研究很少, 值得深入研究其诊治.

容易漏诊, 作为罕见病例, 许多医生对其认识不足. 遂本文就选择就诊于西京医院的3例肠道HAC病例进行分析, 以提高对本瘤的认识及诊断.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2016-07就诊于西京医院并经该院病理科诊断为胃HAC的病例3例, 活检及根治病例仅计数为1个病例, 均为男性, 年龄分布51-74岁, 平均年龄62.7岁. 在此期间, 西京医院共收治肠癌并行手术治疗患者3719例, HAC诊断以病理形态学及免疫组织化学染色相结合为准, 不论AFP水平是否有升高. 免疫组织化学抗体包括: Hepatocyte、AFP、Glypican-3、CgA、Syn、CD56、Her-2、S-100、CD34、D2-40、Ki-67、CK8/18、CK19、CK7、CK20、CDX-2、Villin、TTF-1、SALL4、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、c-Met, 其中Hepatocyte、Glypican-3购自上海基因公司; Her-2、c-Met购自罗氏公司; AFP、CD34购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 其余抗体购自福州迈新生物技术开发有限公司.

1.2 方法 3例患者入院后均进行详细的病史采集及体格检查, 并具备完善的实验室检查(主要包括AFP等肿瘤标志物检测)、影像学检查(主要包括肝脏检查)结果, 所有患者均行手术治疗, 其中病例2采取达芬奇机械系统腹腔镜行癌根治术, 术后3例标本经病理科诊断为肠道HAC, 包括常规HE染色、免疫组织化学染色及特殊染色(包括PAS染色、PAS+消化染色、AB染色). 术后均定期复查肿瘤标志物检查及全身检查且随访.

2 结果

2.1 临床症状 患者相关症状包括乏力、下腹部胀痛不适、大便带血或便血、腹泻、间断性腹痛. 起病据就诊时间为1-24 mo. 基础疾病包括高血压、冠状动脉硬化性心脏病, 腔隙性脑梗死、贫血、结核(表1).

2.2 术前实验室检查及影像学检查结果 病例1术前未查肿瘤标志物, 影像资料示右肺中叶及左肺舍叶多发结节影, 纵膈淋巴结肿大, 但未能明确是否存在转移瘤. 病例2在术前肿瘤标志物检查显示AFP阳性(39447 ng/mL), 且呈高浓度阳性(>400 ng/mL), 其他肿瘤标志物中CEA(9173 ng/mL)及CA19-9(115.3 ng/mL)值也很高, 在初次就诊时就腹部增强CT提示肠癌并周围淋巴结肿大, 肝脏易发现多发转移瘤, 右肺中叶可见小结节影, 但未明确性质. 病例3AFP阴性, CEA值(7.18 ng/mL)稍高于正常值, 余无阳性发现(表1).

2.3 手术及治疗情况 3例患者均住院并行肿瘤根治性切除术治疗. 病例1仅行手术治疗, 据目前为止仅为术后2 mo, 暂未行化疗. 病例2在手术前行1次化疗, 方案为氟尿嘧啶500 mg和亚叶酸钙200 mg, 其余2例术前未行化疗. 病例2采取达芬奇机械系统腹腔镜直肠癌根治手术, 术后化疗方案为奥沙利铂加卡培他滨, 在首次肠道肿瘤切除并化疗2个周期后行肝脏肿瘤切除手术, 术后仍用原化疗方案治疗. 病例3在根治术后行腹腔循环灌注热化疗, 过程如下: 患者取仰卧位, 常规消毒铺巾, 2%利多卡因2.5 mL自穿刺点浸润麻醉至腹膜, 沿

创新盘点
本文发现依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, AFP阴性的患者预后可能要比阳性的好.

表 2　3例肠道肝样腺癌患者的病理及预后

病理特征	病例1	病例2	病例3
手术方式	右半结肠切除术	直肠切除术	部分小肠切除术
肿瘤部位	回盲部	直肠	小肠
肿瘤长径(cm)	11	3.5	6.0
生长方式	缩窄型	溃疡型	溃疡型
组织学类型	低分化腺癌+肝样腺癌	中-低分化腺癌+肝样腺癌	低分化腺癌+肝样腺癌
免疫组织化学	AFP(局部+), Hep(局部+)	AFP(弥漫+), Hep(局部+)	AFP(-), Hep(局部+)
病理分期	T4aN0	T3N2a	T3N2
淋巴结转移	0/18	4/16	11/16
脉管侵犯	可见	可见	可见
神经侵犯	可见	可见	可见
肝转移	无	有	无
术后随访	术后2 mo生存	术后9 mo死亡	术后16 mo生存

AFP: 甲胎蛋白.

穿刺点处垂直进针3 cm后, 接生理盐水、顺铂20 mg行腹腔循环灌注, 术给予顺铂20 mg、白介素-2 200万IU、速尿20 mg、地塞米松10 mg留置腹腔. 术后均定期复查肿瘤标志物技全身检查且随访(表2).

2.4 病理检查结果 本组3例患者术后标本均行常规病理检查, 符合HAC. 患者的切片中可看到由肝样分化区和腺样分化区两种结构构成, 可见到两者移行. 在肝样分化区的肿瘤细胞呈片状或梁索状排列, 细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 细胞核深染, 异型性显著, 核分裂易见, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 部分区域可见血窦样结构. 肝样分化区可表达AFP和/或Hepatocyte. 病例2, 在肝脏肿瘤切除标本中, 仍可见到腺样分化及肝样分化区域(图1A), 部分瘤细胞内可见嗜酸性玻璃样小体(图1B), 且肝样分化区域瘤细胞异型性显著, 免疫组织化学验查结果显示: 肝样分化区瘤细胞Hepatocyte(局灶+)、Glypican-3(+)、AFP(弥漫+)(图1C)、CK8/18(+)、CK19(+)、CK7(-)、CK20(局灶+)、CDX-2(+)、Villin(+)、CD56(-)、CgA(局灶+)、Syn(-)、TTF-1(-)、SALL4(灶+), 而肝细胞Hepatocyte(-)、Glypican-3(-)、AFP(-)(图1D), 符合直肠HAC肝转移. 3例根治患者中, 肿瘤部位分别为回盲部、直肠、小肠, 溃疡型2例, 缩窄型1例, 中-低分化腺癌+HAC1例, 低分化腺癌+HAC2例. 根据《临床实践指南》的相关小肠和结直肠的相关规定, 3例患者的术后临床病理分期为3期2例、4期1例, 淋巴结转移2例, 可见或经免疫组织化学染色提示脉管、神经侵犯(表2).

2.5 预后情况 本患者术后随访时间为2-16 mo, 1例死亡, 2例生存(表2).

3 讨论

AFP可以由胚胎肝、卵黄囊及胚胎胃肠道细胞产生, 在血清学检查中显著提高, 但在出生后会急剧降低. 在肝细胞癌患者的血内可检查到AFP水平显著升高, 他可以由再生的肝细胞产生. 一些除肝细胞癌的外的肿瘤细胞也可以产生AFP. 早在1970年, Bourreille等[6]就首次报道了约1.3%-15.0%的胃腺癌可以产生AFP, 之后Ishikura等[7]提出了“肝样腺癌”的概念, 提出他的组织形态学不单一, 由腺样及肝样分化的癌细胞构成. 据文献报道[1]HAC的癌细胞可以产生大量的AFP, 在血清中可以查到或可以用组织病理检测到AFP阳性表达, 但也有报道[8]发现有些癌细胞与肝细胞癌在组织学上很相似, 但不产生AFP. HAC的诊断还是依靠肿瘤组织形态学和免疫组织化学来确诊, 大多文献均发现其预后较普通型腺癌要差[9].

从本组患者的临床资料来看, 肠道HAC患者特点如下: (1)患者均为中老年人(年龄分别为74、51、63岁), 与文献报道[10]相一致; (2)本组病例患者临床症状无特异性, 多表现为消

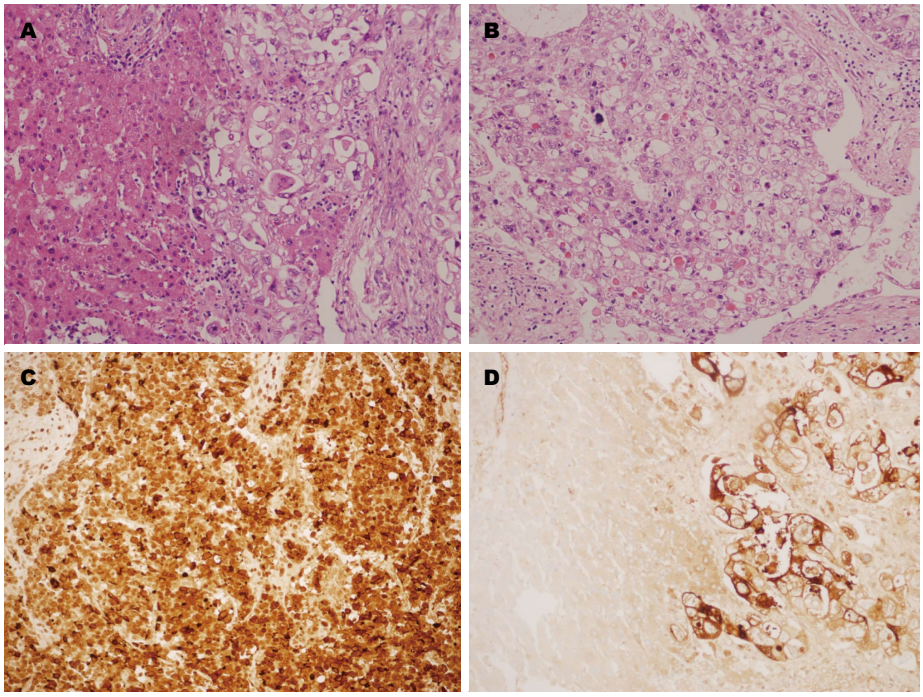


图 1　病例2的直肠癌在肝脏内的转移灶, 其常规染色及免疫组织化学的结果. A: 肝脏内转移灶(肝样分化区瘤组织与正常肝交界区)瘤细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 异型性显著; B: 瘤细胞内可见大小不等的嗜伊红玻璃样小体; C: 肝样分化区瘤细胞核AFP强阳性表达; D: 呈腺管状、巢团状排列的瘤细胞, AFP阳性表达而正常肝组织阴性. AFP: 甲胎蛋白.

应用要点

因肠道HAC十分罕见且预后差, 本文有望增强各医师对本肿瘤的认识, 及早诊断、治疗患者, 改善患者预后, 有利于提高大家对该病的认识.

化道不适及便血; (3)检验科肿瘤标志物检查结果显示: AFP、CEA及CA19-9均可升高, 但仅占1/3, 其中病例2的AFP为9447 ng/mL, 其他肿瘤标志物中CEA及CA19-9值也很高, 与其他类型的胃肠道腺癌没有显著不同, 病例3的AFP阴性; (4)影像学资料显示在初次就诊时就腹部增强CT均提示肠壁异常增厚, 病例2同时发现肝脏多发转移灶, 右肺中叶可见小结节影. 通过本组患者的临床资料, 发现HAC患者从血清检查(AFP值)来诊断HAC, 本组研究认为不可行, 与先前的文献以AFP升高来诊断HAC不同[11]. 本研究组还对胃HAC的病例也做过研究, 发现在血清学检查中检测到AFP升高的病例并不是很多, 仅3/14, 而且仅2例为高浓度阳性(>400 ng/mL).

本组病例发病部位为回盲部、直肠、小肠, 与文献报道[12]常见的结肠部位不同. 就诊时肿物最长径分别为11.0、3.5、6.0 cm, 呈溃疡型或缩窄型, 与普通型肠道腺癌无差异[13]. HAC患者术后的病理切片具有相对特异的组织形态学特征: 具有肝样分化区和腺样分化区, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 此种结构是诊断HAC的典型结构, 与文献报道[14]相一致. 病例2中部分瘤细胞呈片状或梁索状排列, 细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 细胞核深染, 异型性显著, 部分区域可见血窦样结构, 部分区域可见血窦样结构, 首先需要与肝细胞癌相鉴别, 免疫组织化学验查结果显示: 肝样分化区瘤细胞显示局部或一定强度的显示肝细胞癌的一些标志物, 如Hepatocyte、Glypican-3和AFP, 但同时弥漫强阳性的表达消化系肿瘤的一些标志物, 如CK8/18、CK19、CDX-2及Villin, 而肿瘤侵蚀的残存正常肝组织未见肝细胞癌的标志物, 所以肝脏肿物支持为转移灶而非肝脏原发肿瘤. 其次, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 这与卵黄囊瘤[15]的组织形态学存在交叉, 需要与其相鉴别, 且卵黄囊瘤也可以AFP弥漫阳性, 在组织学上在也可见到腺样、肝样等结构, 瘤细胞也可呈索状排列、间隔以血窦, 瘤细胞胞浆也很丰富, 在胞浆内可见到嗜酸性透明小体, 但本例SALL4仅局灶阳性, 特染色亦不支持, 遂排除卵黄囊瘤. 总之, HAC的诊断金标准仍未病理, 但其虽具有相对特异的组织形态学特征, 仍难以与肝细胞癌肠

名词解释

肝样腺癌(HAC): 一种发病率很低的肿瘤, 在组织学上跟肝细胞癌十分相似, 往往与普通型腺癌相混合存在, 两者间可存在移行区, 可以呈实性、索状及假腺管状结构, 瘤细胞呈圆形或多边形, 部分文献报道该肿瘤可产生大量的AFP.

道转移及卵黄囊瘤相区分, 免疫组织化学染色为诊断和鉴别诊断的最力手段, 抗体可选择Hepatocyte、Glypican-3、AFP、CK8/18、CK19、CDX-2、Villin及SALL4等.

患者的治疗仍以肿物的根治性切除为主, 鉴于病例1患者年龄偏大, 现未行化疗. 病例2采取化疗方案, 但患者仍于根治性切除及肝转移灶切除后9 mo死亡, 在初次就诊即发现肝转移, 与文献报道[16](HAC易于肝脏转移、预后差)相一致. 该例患者血清学肿瘤标志物显著升高, 尤其是AFP, 该肿瘤的恶性程度高, 预后很差. 虽然AFP是否阳性, 并非诊断HAC的必要条件, 但Hiroshima等[17]的研究发现, AFP与VEGF呈正相关, 可诱导和调节肿瘤血管的形成, 也是其导致其恶性生物学行为的一个因素, 但具体的作用机制还不是很清楚. 病例3虽然没有AFP的升高、肿瘤呈T3期、而且有11枚淋巴结转移, 但随访16 mo仍生存, 也未检测到复发或转移, 提示AFP可能能够预测肿瘤的生物学行为及转移情况、复发情况, 可能AFP阴性的患者预后要比阳性的好. 但因此肿瘤十分罕见, 无法得到明确的结论, 如果多家医院共同研究, 可能能得到可靠的结论. 病例3患者术后采取腹腔循环灌注热化疗, 取得良好的治疗效果, 术后16 mo无复发、转移, 值得推广, 可能是治疗HAC患者可行的有效治疗方案, 但仍需要大量的病例资料来证实.

因HAC十分罕见[18], 本组病例来自西京医院6年多的病例, 在此期间, 西京医院共根治肠癌3719例, 仅占0.08%, 病例极少, 可能不能代表此种肿瘤在肠道的所有生物学行为, 但希望本文能增强各医师对本肿瘤的认识, 及早诊断、治疗患者, 改善患者预后.

4 参考文献

1 Mao X, Luo F1, Chen Z, Wang Z, Wang J, Guo F. To improve the understanding on gastric hepatoid carcinoma and AFP-producing gastric cancer. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2015; 37: 401-403 [PMID: 26463140]

2 Shen Z, Liu X, Lu B, Ye M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report of a rare type of gastric cancer. *Oncol Lett* 2016; 11: 1077-1080 [PMID: 26893695 DOI: 10.3892/ol.2015.4023]

3 Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 185 [PMID: 25986692 DOI: 10.1186/s12957-015-0586-6]

4 Sun JN, Zhang BL, Li LK, Yu HY, Wang B. Hepatoid adenocarcinoma of the lung without production of α-fetoprotein: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016; 12: 189-194 [PMID: 27347123 DOI: 10.3892/ol.2016.4559]

5 Ogbonna OH, Sakruti S, Sulieman M, Ali A, Shokrani B, Oneal P. Hepatoid Adenocarcinoma of the Duodenum: An Unusual Location. *Case Rep Oncol* 2016; 9: 182-187 [PMID: 27064217 DOI: 10.1159/000444746]

6 Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970; 78: 1277-1278 [PMID: 5426134]

7 Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848 [PMID: 2410093]

8 Xie Y, Zhao Z, Li P, Wang Y, Guo C, Wang X, Tang W, Liu Q, Lu N, Xue L, Zhao D. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach is a special and easily misdiagnosed or missed diagnosed subtype of gastric cancer with poor prognosis but curative for patients of pN0/1: the experience of a single center. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6762-6772 [PMID: 26221214]

9 Gaeta R, Ugolini C, Castagna M. Case Report of an Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: e6-e8 [PMID: 26844385 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000286]

10 Zhou RU, Cai Y, Yang YI, Xiang J, Chen Z. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015; 9: 2126-2128 [PMID: 26137025 DOI: 10.3892/ol.2015.2979]

11 Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 646-653 [PMID: 26728165 DOI: 10.3109/00365521.2015.1124286]

12 Armaghani A, Hernandez Gonzalo D, Daily K. Hepatoid adenocarcinoma of the colon. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii bcr2014206222 [PMID: 25883249 DOI: 10.1136/bcr-2014-206222]

13 Liu XM, Chen GQ, Li SL, Zai TS. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015; 9: 2133-2136 [PMID: 26136947 DOI: 10.3892/etm.2015.2393]

14 Xiao C, Wu F, Jiang H, Teng L, Song F, Wang Q, Yang H. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Nine case reports and treatment outcomes. *Oncol Lett* 2015; 10: 1605-1609 [PMID: 26622718 DOI: 10.3892/ol.2015.3430]

15 Young RH. The yolk sac tumor: reflections on a remarkable neoplasm and two of the many intrigued by it-Gunnar Teilum and Aleksander Talerman-and the bond it formed between them. *Int J Surg Pathol* 2014; 22: 677-687 [PMID: 25395492 DOI: 10.1177/1066896914558265]

16 Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, Lin WR, Chiu CT. Clinicopathologial features of gastric hepatoid adenocarcinoma. *Biomed J* 2015; 38: 65-69 [PMID:

25163499 DOI: 10.4103/2319-4170.126860]
17 Hiroshima K, Iyoda A, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, Ishikura H, Ohwada H. Alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma: report of three cases. *Pathol Int* 2002; 52: 46-53 [PMID: 11940206 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2002.01311.x]
18 Baek S K, Han S W, Oh D Y, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastri ccancer. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 56 [PMID:21592404 DOI: 10.1186/1471-230X-11-56]

同行评价
本文选题具有一定的新颖性, 肠道HAC罕见, 且易与肝细胞癌相混淆, 也容易漏诊, 研究内容有一定临床意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4526

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4526-4530
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后

洪娜, 王进

背景资料
胃肠道神经内分泌肿瘤是一组起源于消化道神经分泌细胞的异质性肿瘤, 可分泌多种激素, 并显示了缓慢生长、低度恶性的特征, 国内报道显示以直肠为好发部位, 近年来, 关于直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的报道越来越多, 研究其临床病理特征及预后, 对临床工作具有重要的指导意义.

洪娜, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

洪娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文病例收集、统计分析及论文写作由洪娜独立完成; 王进校审.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院.
wangjin3@medmail.com.cn
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-22
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors

Na Hong, Jin Wang

Na Hong, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhegnzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhegnzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-22
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical and pathological features and prognosis of rectal neuroendocrine neoplasms (NENs) to improve the diagnosis and treatment of this disease and reduce its misdiagnosis and missed diagnosis.

METHODS

We collected the clinical data of 84 patients with rectal NENs, who were diagnosed by endoscopic biopsy or surgical pathologic examination at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2012 to April 2015. The clinical manifestations, pathological manifestations, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed.

RESULTS

The average age of the 84 patients was 48.8 ± 13.4 years (range 21-70, years), and there were 52 (61.9%) males. Main symptoms were bowel habit change, gastrointestinal bleeding and abdominal pain, and there was no carcinoid syndrome. Pathological grading results were: G1 in 40 (47.6%) cases, G2 in 40 (47.6%), and G3 in 4 (4.8%). With regard to immunohistochemical markers, all cases were positive for Syn, 58 (69.0%) cases were positive for CgA, and 36 (42.9%) positive for NSE. Of all the patients, 20 were treated by endoscopic therapy, 56 treated by surgery, and 8 by palliative care. Twelve (14.3%) cases developed metastases, including lymph node metastasis in eight cases and liver metastasis in four cases. The median follow-up period was 16 mo (3-32 mo). During follow-up, four cases recurred and eight cases died.

CONCLUSION

Rectal NENs are a group of low grade malignant tumors with atypical clinical manifestations and relatively good prognosis.

同行评议者
陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 李华, 教授, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

The awareness of rectal NENs should be improved. Suspicious lesions that cannot be diagnosed by endoscopic biopsy should be subject to pathological examination as early as possible to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis.

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

Key Words: Neuroendocrine tumors of the rectum; Clinical features; Prognosis

Hong N, Wang J. Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4526-4530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526

摘要

目的

探讨84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床病理特征、预后分析, 以提高对该疾病的认识水平, 减少误诊及漏诊.

方法

收集2012-04/2015-04 3年间郑州大学第一附属医院内镜活检或手术病理检查确诊为NENs的84份患者的临床资料, 对其临床表现、病理特征、诊断、治疗及预后进行分析.

结果

本组84例NENs患者, 年龄范围21-70岁, 平均48.8岁±13.4岁, 其中男性52例(61.9%), 主要症状为排便习惯改变、便血和腹痛, 均无类癌综合征表现. 病理分级G1级40例(47.6%), G2级40例(47.6%), G3级4例(4.8%); 免疫组织化学指标突触素(Syn)阳性率者84例(100%), 嗜铬颗粒蛋白(CgA)阳性者58例(69.0%), 神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性者36例(42.9%). 其中, 20例行内镜下治疗, 56例行外科手术治疗, 8例姑息治疗; 发生转移者12例(14.3%), 其中淋巴结转移8例, 肝转移者4例. 随访时间中位数为16 mo(3-32 mo). 随访期内, 共有4例(4.8%)复发, 8例(9.5%)死亡.

结论

NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 临床工作中应提高对其的认识, 对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检, 减少误诊及漏诊.

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

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 临床特征; 预后

核心提要: 本文通过对84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床特征及预后分析显示NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 特异性免疫组织化学指标是: CgA和NSE, 对于一些早期确诊病变, 应尽可能行内镜下治疗.

洪娜, 王进. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4526-4530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526

0 引言

直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种少见的起源于肠道神经内分泌细胞的惰性肿瘤, 呈低度恶性, 少部分可伴有类癌综合征的表现. 最新的SEER数据表明约61%的神经内分泌肿瘤发生在胃肠道及胰腺, 而直肠是其最好发的部位, 约占所有神经内分泌肿瘤的17.7%[1], 约占所有直肠肿瘤的1.1%-1.3%[2,3]. 近年来, 随着人们对NENs认识的提高, 其检出率及诊断率也所提高, 本文将对所收集的84例NENs的临床病理特征及预后进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-04/2015-04郑州大学第一附属医院内镜活检或术后病理确诊为NENs的84份患者的临床资料. 回顾性分析纳入患者的一般临床特征、病理分级、治疗方式等, 并对所有采用电话随访、住院或门诊复查的方式进行随访, 并收集相关资料进行分析.

1.2 方法

1.2.1 分类及分级标准: 分类标准采用2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NETs)的命名和分类标准[4,5], 将其分成三大类: NET: 分化良好的神经内分泌瘤; NEC: 低分化的神经内分泌癌; MANEC: 肿瘤的内分泌细胞(至少占所有肿瘤细胞的30%)中有非内分泌成分(常为腺癌结构), 称为混合性腺-神经内分泌癌. 分级标准采用2010年欧洲神经内分泌肿瘤协会分级

研发前沿
关于NENs病因及治疗, 尤其是新型靶向药物治疗及介入治疗仍需进一步探讨, 及其与传统治疗方法的对比仍需大样本数据的支持.

相关报道
Li等认为NEN是一类具有恶性潜能的肿瘤, 在标准化治疗干预下, 恶性潜能高低直接决定预后, 高分化的NEN, 如能早期诊断, 早期治疗, 其预后较好, 5年生存率>90%.

创新盘点
既往文献多以分析NEN的临床病理特征为主, 本文通过对所收集病例的随访, 并进一步对死亡及复发两组预后分析, 通过数据支持NENs低度恶性的特点.

表 1 患者临床症状及肿瘤特征分析

临床症状或肿瘤特征	*n*(%)
临床症状	
排便习惯改变	40(47.6)
便血	20(23.8)
腹痛	24(28.6)
肛周不适	4(4.8)
消瘦	4(4.8)
体检无症状者	12(14.3)
病理分级	
G1级	40(47.6)
G2级	40(47.6)
G3级	4(9.5)
生化标志物	
Syn阳性	84(100)
CgA阳性	58(69.0)
NSE阳性	36(42.9)

标准以核分裂数(10 HPF)及Ki-67阳性指数为参考, 将其分为神经内分泌瘤G1级(核分裂数<2/10 HPF, Ki-67阳性指数≤2%), 神经内分泌瘤G2级(核分裂数: 2-20/10 HPF, Ki-67阳性指数3-20%), 神经内分泌癌G3级(核分裂数20/10 HPF, Ki-67阳性指数>20%).

1.2.2 *治疗方法*: 20例行内镜下治疗, 其中12例行ESD, 5例行EMR, 3例行电频烧灼术; 56例行外科手术治疗(经肛门直肠肿物切除术25例, 经腹直肠癌根治术31例), 其中6例因直径>1.5 cm内镜下治疗后切缘不尽后追加经腹直肠癌根治术; 姑息治疗8例, 其中4例行化疗, 4例未治疗.

统计学处理 本研究采用SPSS19.0统计学分析软件进行数据处理, 计量资料统计描述用mean±SD表示, 随访时间采用中位数(最小值-最大值)表示, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示. 采用Kaplan-Meier法来评估患者在随访期内复发和死亡情况.

2 结果

2.1 *一般临床特点* 年龄及性别构成比: 患者的平均年龄为48.8岁±13.4岁(21-70岁), 其中男性52例(61.9%), 男女发病比例为1.62∶1. 随访时间中位数为16 mo(3-32 mo), 随访率为91.7%(77/84).

2.2 *患者临床症状* 患者的临床表现无特异性, 包括大便习惯改变(包括便频、便溏、便秘、排便不尽感等)者40例(47.6%), 便血者20例(23.8%), 腹痛者24例(28.6%), 肛周不适者4例(4.8%), 消瘦者4例(4.8%), 体检无症状者12例(14.3%), 所有患者均无类癌综合征表现(表1).

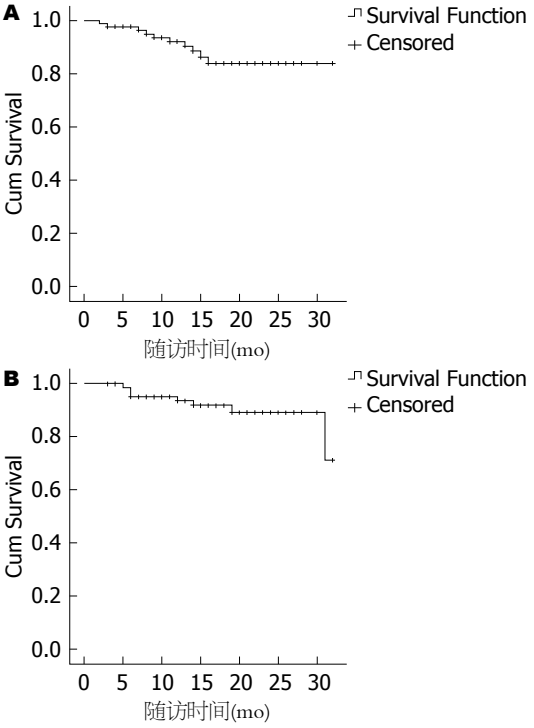


图 1 **复发及死亡生存曲线图**. A: 复发; B: 死亡.

84例患者中有23例有高血压、糖尿病或二者兼有, 15例有冠心病, 3例有脑梗塞, 2例有慢性乙型病毒性肝炎, 所收集病例均无合并其他恶性肿瘤性疾病.

2.3 *肿瘤特点分析* 肿瘤大小0.2-3.0 cm, 平均为1.21 cm±0.72 cm; 肿瘤发生位置距肛门距离为3-10 cm, 平均为6.19 cm±1.90 cm.

采用欧洲神经内分泌肿瘤协会分级标准, G1级40例(47.6%), G2级36例(42.8%), G3级8例(9.5%). 免疫组织化学结果: Syn阳性率者84例(100%), CgA阳性者58例(69.0%), NSE阳性者36例(42.9%)(表1).

2.4 *预后分析* 发生转移者12例(14.3%), 其中淋巴结转移8例, 肝转移4例. 本研究84例患者随访期内, 共有4例(4.8%)复发, 8例(9.5%)死亡, 7例失访, 随访率为77/84(91.7%). 死亡患者中有6例死于肿瘤晚期消耗, 1例死于肺心病, 1例死于脑出血, 采用Kaplan-Meier法对复发和死亡进行生存分析, 生存曲线如图1.

3 讨论

NENs是一组起源于肠道嗜铬细胞的低度恶性肿瘤, 具有生缓慢、分布范围广、转移率低等

特点, 由于其发病率较低, 临床表现及内镜下表现不典型, 且缺乏特异性肿瘤标志物, 故其诊断较为困难, 误诊及漏诊率较高. 本研究84例患者中, 临床表现均无特异性, 与直肠其他疾病难以鉴别, 有10例在外院首次肠镜下活检病理均提示为息肉或是腺癌, 后经郑州大学第一附属医院病理确诊为神经内分泌肿瘤, 误诊率高达11.9%. 郭林杰等[6]研究显示, 我国胃肠胰神经内分泌肿瘤的误诊率可高达55.1%(1544/2802). 因此, 对肠镜下可疑为神经内分泌肿瘤的病变有再次或多次活检的必要性.

本研究所收集的所有病例均为单发, 分类标准采用2010年WHO对GEP-NETs的命名和分类标准, 均为NET或NEC, 无MANEC. 15例合并有直肠或结肠息肉, 无合并结直肠腺癌, 但有研究证实神经内分泌肿瘤合并其他恶性肿瘤的危险度增加. Kato等[7]推测神经内分泌肿瘤与肠道腺癌的发生机制可能有共同途径, 其研究发现CK20阳性同步发生在大细胞神经内分泌肿瘤及结直肠腺癌, 这表明不同类型的胃肠道肿瘤在早期肿瘤形成早期可能拥有一个相似的基因突变而起源于共同的干细胞克隆. 因此, 仍有必要对确诊为神经内分泌肿瘤的患者提高可能存在其他恶性肿瘤的警惕. 84例NEN肿瘤大小为0.2-3.0 cm, 其中4例G3级肿瘤大小为1.5-3.0 cm, 且浸润深度均在黏膜下层. 考虑不同组织学类型可能与肿瘤大小有关, 肿瘤越大, 浸润越深, 分级越高, Ki-67增殖指数越高, 肿瘤细胞增殖活性就越高, 就越易发生转移[8]. 本研究中的4例G3级患者中, 3例发生肝转移, 1例发生淋巴结转移, 可见肿瘤大小与转移率发生之间存在一定的相关性.

由于NET生长缓慢的特性, 对于发生肝转移的患者是否行肝脏手术治疗仍存在争议. Valadares等[9]对22例首发于胰腺及胃肠道的伴发肝转移的神经内分泌肿瘤行肝脏手术治疗病例, 进行平均为37 mo的随访, 其5年总体生存率为44.2%, 术后复发率为46.1%. 也有研究报道[10], 肝脏手术包括肝移植对于年龄小于50岁且Ki-67指数低表达的患者更有益. 本文中4例肝转移患者3例行化疗, 1例未治疗, 均未行肝脏手术治疗. 由于本研究样本量的限制, 对其长期生存及术后复发情况的说明力度是不够的.

近年来随着内镜技术的发展, 由于其无创、经济、住院时间短、术后并发症少等特点日渐成为一种新的趋势, 主要术式包括ESD和EMR, 由于NEN低转移性, 对于直径<10 mm且没有肌层及固有肌层浸润的直肠NEN可行内镜下直接切除术, 然而大多数NEN浸润至黏膜肌层并形成结节样病变, 因此, ESD或EMR是一种比较不错的选择[11]. 但是关于内镜治疗或是外科手术治疗, 其预后好坏则需要更大样本及的数据支持及更长期的随访.

发病部位是影响胃肠道NEN生存的重要因素因素, Tsikitis等[12]研究发现直肠和阑尾NEN预后最好, 5年生存率分别为95.6%和90.3%. 由于本研究对84例直肠NEN随访时间较短, 仅4例复发和8例死亡, 可见直肠NEN低度恶性、预后好的特点.

总之, NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 临床工作中应提高对其的认识, 对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检, 减少误诊及漏诊, 并加强对内镜下治疗新技术的学习, 争取做到早发现、早治疗, 以期提高患者生活质量, 延长生存期.

■应用要点

对NENs进行科学的分类、分级, 对于制定合理的治疗方案及判断预后至关重要, 对于早期病变, 内镜治疗由于其经济、无创、术后并发症少等优点或许会成为一种更好的选择.

4 参考文献

1 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]

2 Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569 [PMID: 1157019]

3 Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, Sugimoto J, Shen KL, Lee CH, Straus FH. Rectal carcinoid tumors--treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670-676 [PMID: 6623366]

4 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 11-20

5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]

6 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. 胃肠病学 2012; 5: 276-278

7 Kato T, Terashima T, Tomida S, Yamaguchi T, Kawamura H, Kimura N, Ohtani H. Cytokeratin 20-positive large cell neuroendocrine carcinoma of the colon. *Pathol Int* 2005; 55: 524-529 [PMID:

同行评价

本文为回顾性研究, 纳入病例尚可, 病理分级符合国际规范, 观察指标具有临床意义, 计数及计量资料清楚, 统计方法正确, 结果较可靠, 具有一定临床指导意义.

15998383 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01864.x]
8 刘志, 张新华, 汪芳裕, 周航波, 章如松, 周晓军. 直肠类癌20例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志 2007; 4: 416-419
9 Valadares LJ, Costa Junior W, Ribeiro HS, Diniz AL, Coimbra FJ, Herman P. Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 25-31 [PMID: 25992697 DOI: 10.1590/0100-69912015001006]
10 Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Olausson M. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 265-269 [PMID: 15153443 DOI: 10.1196/annals.1294.029]
11 Son HJ, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Kim BC, Park JW, Choi HS, Chang HJ, Oh JH. Factors associated with complete local excision of small rectal carcinoid tumor. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 57-61 [PMID: 22821140 DOI: 10.1007/s00384-012-1538-z]
12 Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302 [PMID: 22773933 DOI: 10.7150/jca.4502]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则[c]*P*<0.05, [d]*P*<0.01; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

郭强 主任医师
云南省第一人民医院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李成刚 副教授
解放军总医院肿瘤外二科

李鹏 教授
首都医科大学附属北京友谊医院消化科

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘松林 教授
湖北中医药大学中医临床基础学科实验室

陆建波 主任医师
昆明医科大学第一附属医院病理科

马赟 副教授
首都医科大学

毛德文 教授
广西中医药大学第一附属医院肝病科

毛高平 主任医师
解放军空军总医院

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦雪 教授
广西医科大学第一附属医院检验科

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

任粉玉 教授
延边大学附属医院消化内科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

唐映梅 副主任医师
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王德盛 教授
第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

徐进 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张万广 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
第四军医大学西京医院消化外科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

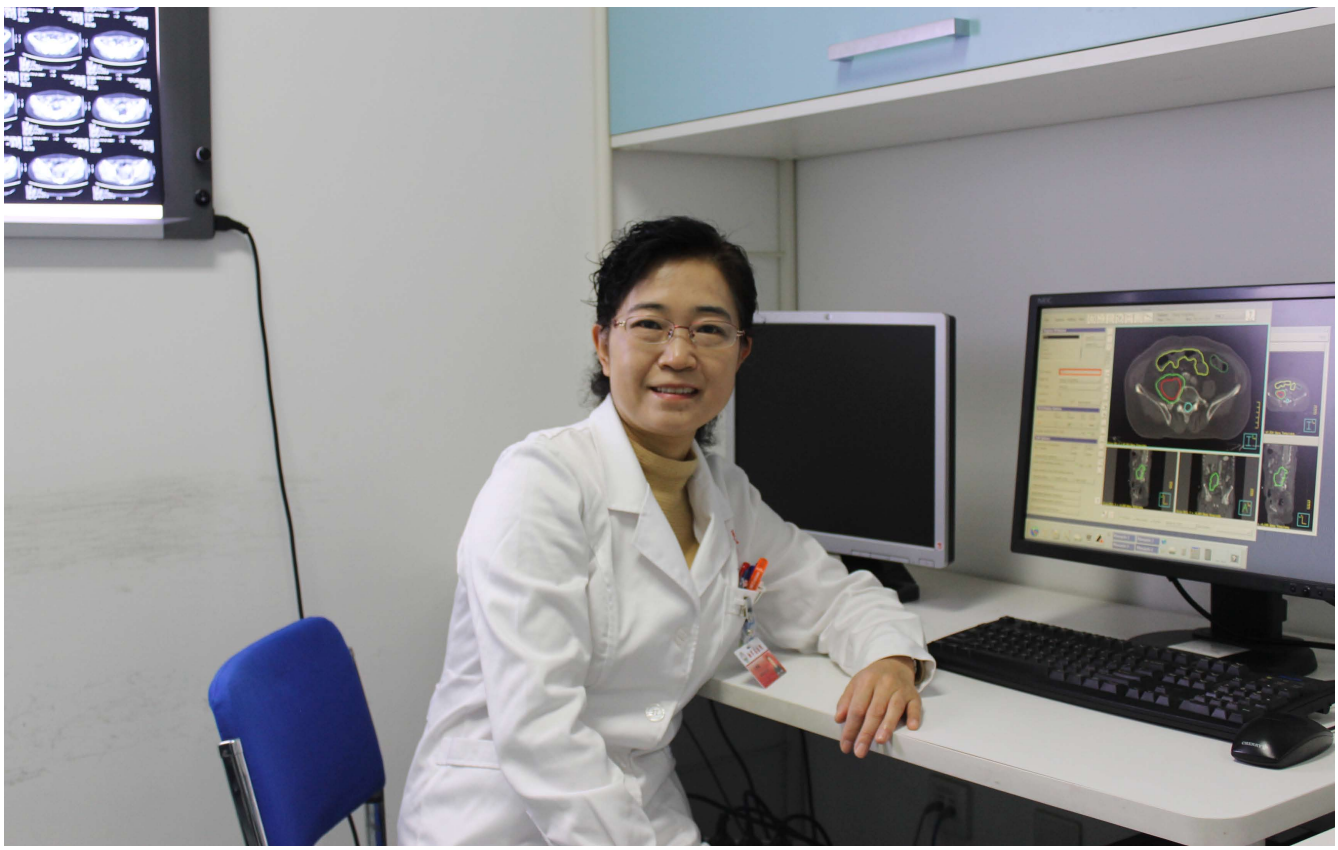
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 12 月 8 日　第 24 卷　第 34 期　(Volume 24 Number 34)



34/2016

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 34>

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

世界华人消化杂志
www.wjgnet.com
二零一六年十二月八日
第二十四卷
第三十四期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年12月8日 第24卷 第34期 (总第546期)

述评

4531 食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议

王雅棣, 路娜

4537 先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状

吴学东

4542 如何提高肝胆胰手术的安全性

王坚, 陈炜

4549 蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥

4555 2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展

田西朋, 姜福全, 崔彦

基础研究

4562 应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧

临床研究

4568 *CMTM7*基因在肝细胞癌中的表达及临床意义

曾文, 朱小年, 罗伟, 陈秋月, 张瑛, 谭盛葵

4576 MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌易感性的Meta分析

刘飘, 高振华, 马继春, 杨健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪

文献综述

4584 表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤

4589 Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰

研究快报

4596 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊

4600 PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果

宋健, 郑惠

临床经验

4604 鼻饲肠内营养混悬液+微生态制剂对老年患者腹泻的预防作用

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆

4608 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛

4615 肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲

附　　录　　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4548 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4561 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4567 《世界华人消化杂志》栏目设置
4575 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4583 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4595 《世界华人消化杂志》正文要求
4614 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4620 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100700, 北京市东城区南门仓5号, 北京军区总医院放射治疗科. 从事放射肿瘤专业近30年, 擅长各种肿瘤的放射治疗和综合治疗. 担任北京军区放射治疗专业委员会主任委员、北京医学会放射肿瘤学会副主任委员、北京乳腺病防治学会放射肿瘤专业委员会副主任委员、全军放射治疗专业委员会常务委员、中日医学科技交流协会放射肿瘤专业委员会常务委员、中华放射肿瘤学杂志编委、国际科技合作同行评议专家等多项学术任职. 主持国家自然基金等课题共8项, 在研2项. 主编专著1部, 参编专著6部, 第一或通讯作者发表论文90余篇, SCI论文20余篇. 获河北省科技进步二等奖1项, 三等奖数项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-12-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 34 December 8, 2016

EDITORIAL

4531 Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma

Wang YD, Lu N

4537 Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula

Wu XD

4542 How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery?

Wang J, Chen W

4549 Proteomics technology for evaluating preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustionon in gastric ulcer

Yan XK, Xing JM, Dong LL, Zhang A

4555 Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes

Tian XP, Jiang FQ, Cui Y

BASIC RESEARCH

4562 Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*

Liang JH, Zhang W, Guo Q, Tang H

CLINICAL RESEARCH

4568 Clinical significance of expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma

Zeng W, Zhu XN, Luo W, Chen QY, Zhang Y, Tan SK

4576 Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials

Liu P, Gao ZH, Ma JC, Yang J, Zhang YB, Yan HL, Yao JB, Da MX

REVIEW

4584 Progress in epigenetic research of ulcerative colitis

Zhang HJZ, Yang H, Hu YS, Wang X, Wu QF

4589 Role of Pygo2 in tumors

Qin WY, Lv LY, Zhou CF, Chen XZ, Tang JF

RAPID COMMUNICATION

4596 Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors

Bai RR, Long T, Li Z, Huang L

4600 Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization

Song J, Zheng H

CLINICAL PRACTICE

4604 Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients

Zhang YP, Qin L, Jin Y, Yan WF, Xu QJ, Chen Z

4608 Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients

Liu BW, Xiang HL, Liang J, Han T

4615 Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures

Zheng XM, Wu SG, Wei LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 34 December 8, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, Beijing Military Region General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4531

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4531-4536
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议

王雅棣, 路 娜

王雅棣, 路娜, 陆军总医院放射治疗科 北京市 100700

王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事食管癌分子基础和临床实践方面的研究.

作者贡献分布: 本文由王雅棣与路娜共同完成.

通讯作者: 王雅棣, 教授, 主任医师, 100700, 北京市东城区南门仓5号, 陆军总医院放射治疗科. wangyadi@hotmail.com
电话: 010-66721137

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-06-08
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-12-08

Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma

Ya-Di Wang, Na Lu

Ya-Di Wang, Na Lu, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Correspondence to: Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. wangyadi@hotmail.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-06-08
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

Radiotherpay is the mainstay treatment for esophageal cancer. Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and intensity-modulated radiotherapy have been widely applied in routine clinical work, because they can raise the target dose and reduce the injury to normal tissue, and therefore raise the five-year survival rate to > 20%. In recent years, a number of studies on 3DCRT have been carried out with regard to radiation dose, target volume contour, and preventive lymph node irradiation, and this article will summarize these issues.

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

Key Words: Esophageal cancer; Radiotherapy; Target volume; Lymphatic drainage area

Wang YD, Lu N. Consensus and controversies on dose and target volume of three-dimensional conformal radiotherapy for esophageal carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4531-4536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4531.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4531

摘要

放射治疗是食管癌的主要治疗手段之一, 三维适形/调强放疗技术在降低正常组织损伤的同时, 实现了肿瘤剂量的提升, 也使5年生存率提高到20%以上, 已广泛的应用于临床. 近年来, 国内外对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面做了大量的研究, 本文就以上问题做一综述.

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

关键词: 食管癌; 放疗; 靶区; 淋巴引流区

■背景资料
三维适形/调强放疗(three-dimensional conformal radiotherapy/intensity-modulated radiotherapy, 3DCRT/IMRT)技术治疗食管癌, 降低正常组织损伤的同时, 不仅实现了肿瘤剂量的提升, 也使5年生存率有了提高. 但是, 对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面, 认识尚不一致.

■同行评议者
陈晓, 教授, 副主任医师, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室

研发前沿
放射治疗是食管癌治疗的主要手段之一, 已从二维的模糊治疗转入精确治疗时代, 但对于照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面认识不一致, 困扰临床, 是目前研究的热点, 也是亟待解决的问题.

核心提要: 食管癌放疗后失败的主要原因是局部失败, 其原因之一是肿瘤靶体积照射剂量不足, 但增加剂量并没有带来生存获益, 本文重点针对这些问题进行剖析.

王雅棣, 路娜. 食管癌三维适形/调强放疗剂量与范围的共识与争议. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4531-4536 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4531.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4531

0 引言

食管癌的放射治疗已从二维的模糊治疗转入精确治疗时代, 其疗效也由过去常规放疗的10%左右的5年生存率[1,2], 提高到24.5%-34.8%[3-5]. 肖泽芬等[6]的研究显示, 我国食管癌采用“一前两后斜野”的常规放疗技术(2-dimensional radiotherapy, 2DRT), 以射野中心点给予处方剂量DT 60 Gy/(30次•6 wk), 只有37%的大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)和27%的肿瘤临床靶区(clinical target volume, CTV)体积能够获得60 Gy的照射剂量. 食管癌放疗后局部高复发的原因之一是肿瘤靶体积照射剂量不足. 三维适形(three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT)和调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)可以在降低正常组织损伤的同时, 实现肿瘤剂量的提高[7]. 研究[8,9]显示: 3DCRT和IMRT以及容积旋转调强和螺旋断层调强的精确放疗模式越来越多的应用于食管癌的治疗, 与2DRT相比其疗效明显提高, 5年生存率由10%左右提高至20%以上. 尤其是超分割治疗模式更使5年生存率提高了2.24倍[10]. 但是3DCRT/IMRT技术的照射剂量、靶区范围、淋巴结预防照射与否等方面的认识还不尽一致.

1 照射剂量

早在90年代, 万钧等[11]回顾性分析了1000例食管癌常规50 Gy照射, 其疗效不差于70 Gy, 继之, 该科又对221例患者进行了随机对照研究50 Gy/5 wk和70 Gy/7 wk, 5、10年生存率分别为: 16.7%、9.3%[2]; 17.2%、11.1%[12], 得到同样的结果. 满运艳等[13]100例随机对照研究50 Gy与70 Gy组的5年生存率均为12%. 按照肖泽芬等[6]的研究计算, 以上的2DRT 50 Gy增至70 Gy仅对肿瘤靶体积剂量提高了5.6 Gy, 该剂量显然对于肿瘤控制率的增加微不足道, 但却给正常组织增加了20 Gy的毒性, 得出“剂量增加生存获益不明显”的结论不足为奇. 至于精确治疗的3DCRT和IMRT技术, 剂量的增加是否可以转化为生存获益这一问题, 赵快乐等[14]以提高剂量能否降低食管癌的局部失败为题报道了“提高食管癌的放射治疗剂量是否有益-食管癌三位适形放疗临床Ⅰ/Ⅱ期剂量递增试验”的结论: 食管癌的放射治疗不应追求高剂量, 当剂量超过70 Gy, 放射损伤明显增加. 这几个研究均显示, 食管癌外照射的疗效并不能因为剂量增加而提高, 相反还可能影响患者的存活. 所以, 推荐的剂量: 60-70 Gy/6-7 wk. 最近张安度等[3]的1349例食管癌3DCRT长期疗效分析也显示, 照射剂量为60-65 Gy组患者的生存最优, 5年生存率为26.2%.

相关报道
关于照射范围的问题, 河北医大四院的两个研究小组的报道也不尽一致, 乔学英研究组主张累及野照射, 而祝淑钗研究组则建议扩大野照射, 可能是由于病期与治疗采取的手段差异所致.

2 照射范围

2.1 影像学食管病变范围 目前食管癌亚临床病灶的确认仍然是放射肿瘤学、病理学和影像学关注的热点. 非手术下放疗靶区的确定只能依靠各种影像学手段, 哪种检查更接近实际大小? 王军等[15]和陈俊强等[16]应用CT扫描、食管造影和内窥镜等不同检查手段测量74例和598例食管癌病变长度与考虑收缩比后的病理标本进行比较, 发现食管癌病变长度从小到大依次为镜检长度、实体肿瘤长度、食管造影长度和CT扫描长度, 其中镜检和造影长度与实体肿瘤长度较为接近. 侯栋梁等[17]比较CT、T2WI下MRI及磁共振弥散加权成像与手术标本的差值, 发现CT/MR DWI融合图像勾画的食管癌GTV长度与实际长度最为接近, 其次是T2WI. 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)空间分辨率非常有限, 仅为4-5 mm, 因此原位癌、T1和T2期病变的假阴性率较高[18,19], 单纯PET判断肿瘤的价值尚不满意. PET-CT判断肿瘤的灵敏度和准确性较PET有所提高. Yu等[20]将PET-CT显示食管病变长度与手术病理标本结果进行比较, 发现SUV阈值为2.36时诊断的敏感性和特异性分别为76.2%和96.0%. 另外, 还有研究[21-23]分别比较食管镜、食管钡餐造影、超声内镜、CT、PET-CT图像上病变长度, 发现PET-CT以SUV2.5阈值勾画的GTV长度与实际食管病变长度最为接近, 其次是食管钡餐造影. 可是, 吴培培等[24]发现肿瘤FDG摄取越高, 异质性越高,

单一的SUV百分率或SUV2.5绝对值法勾画的靶区体积百分率差异也越大. 更有Jeganathan等[25]甚至认为用目测法测得的食管肿瘤长度与病理结果的一致性优于SUV = 2.5. 可见, 不同研究者所报道的最佳勾画标准不一, 而且这些勾画方法与大体标本仅仅是达到了长度上的相对符合, 肿瘤横断面轮廓如何勾画尚无定论[26].

在临床应用上, Moureau-Zabotto等[27]分别在CT和PET/CT勾画34例食管癌患者的GTV, 19例(56%)的GTV做了修改: 其中12例(35%)减小, 7例(21%)增大. 由于PET/CT显示肿瘤长度缩短, 4例患者GTV体积减少了1/4以上. 2例GTV体积增大1/4以上, 其中1例是由于PET检测出纵隔淋巴结转移, 另外1例是由于PET显示食管病变长度增加.

鉴于以上研究的影像学特点, 建议GTV勾画应在CT定位的基础上, 参照其他影像学检查, 尤其是食管钡餐造影来确定GTV范围, 有条件的医院还可结合PET-CT和MRI等检查手段.

2.2 病理食管病变范围 CTV指食管癌亚临床灶范围. 对于该范围定义尚无高级别循证医学证据. 以往在常规放疗时, 国内学者通常在食管肿瘤纵轴上外放3-5 cm边界作为照射的范围, 此范围是否适合应用于精确放疗, 各研究结果尚不统一.

国内史鸿云等[28]对52例食管癌手术标本分析得出, 要包括95%、90%的CTV, 上端须外放5.0、4.5 cm, 下端外放7.5、5.0 cm. Gao等[29]和王军等[30]分别对34例和1162例食管鳞癌手术标本分析发现, 残端阳性最远可发生在标本固定后癌上切除8.0 cm和癌下切除4.0 cm处[30], 但94%近、远端播撒距离在3 cm以内[29], 上残阳性总体发生率在5%以内; 标本固定后癌下切除范围>1.5 cm时, 下残阳性率仅为0.4%, 认为食管癌放射治疗时CTV在GTV范围纵轴上外扩2.0 cm, 下外扩3.5 cm可能较为合适[30]. Song等[31]同样运用病理大切片对食管癌亚临床病灶研究后提出, CTV在GTV上端外扩3 cm, 下端外扩4 cm才能包括95%的亚临床病灶, GTV上、下端均外扩3 cm仅能包括90%的亚临床病灶. 以上研究都是基于手术切除标本, 尽管考虑了标本体外收缩率, 其术后标本病变范围与肿瘤实际病变长度仍存在一定误差, 且常规染色并不能发现食管癌亚临床病灶中的淋巴结微转移和孤立性瘤细胞. 所以, 目前对于食管癌病变范围的确定尚无一种理想的手段, 有研究[32-34]显示分子影像和功能影像可能成为诊断食管癌亚临床病灶的新方法.

2.3 食管病变照射范围 RTOG85-01[35]将全食管包括在内放疗, 结果不良反应严重, III/IV级急性反应为64%, 且发生2%的治疗相关性死亡率. 因此, 在随后进行的RTOG94-05[36]研究中, GTV轴向外扩2 cm, 纵向外扩5 cm作为亚临床病灶的照射范围. Button等[37]回顾性分析145例在腔内超声和/或CT确定的原发灶GTV上下方向外放2 cm, 食管管周外放1 cm, 不进行淋巴引流区预防性照射, 照射剂量50 Gy/(25次•5 wk)的根治性放化疗结果, 96%的局部失败发生在照射野内. 显示照射范围缩小, 其失败模式并没有改变. 2010年中华医学会放射治疗分会食管癌专业组关于食管癌放疗指南[38]: CTV为纵向外扩3 cm, 轴向外扩0.5 cm; 并根据解剖屏障做调整, PTV为CTV外扩0.5-1.0 cm. 日本[39]: 在纵轴外放4 cm, 照射至40-46 Gy, 缩至2 cm. 美国2015 NCCN指南[40]: 纵轴外放3-4 cm, 四周外放1 cm.

2.4 淋巴结预防照射区范围 除原位癌不发生淋巴结转移外, T1-T4有28%-83%的转移发生, 而且纵向是横向的6倍[41], 且选择放弃手术者多是中晚期, 因此根治性放疗食管癌的淋巴引流区照射与否还存在争议.

既往的常规放疗复发的主要部位是治疗前的原发肿瘤内[42]. 3DCRT/IMRT技术应用于临床后, 国内外进行了大量的累及野照射(involved-field irradiation, IFRT)失败模式研究, 如汪杰华等[43]和Zhao等[44]仅给予原发肿瘤和转移淋巴结后程加速超分割, 68.4 Gy/41 F放疗或全程加速超分割的3DCRT/IMRT, 60 Gy/40 F或57 Gy/38次, 1、2、3年OS分别为77%、56%、41%, 失败原因为野内复发和远处淋巴结和/或脏器转移, 照射野外的淋巴结转移仅占8%[45]; Zhang等[45]对80例局部进展期食管癌回顾性分析发现, 在治疗失败的76例患者(95%)中, 野内复发率、远处转移率和野外局部失败率分别为53.75%、41.25%和30.00%. 国外的研究[36]也显示不进行淋巴引流区照射者44%野内复发, 46%远处转移, 8%为野外区域淋巴结复发, 失败模式同样也是野内复发和远处转移为主. 英国Button等[37]对145例食管癌行IFRT(PTV = GTV+3 cm, 轴

创新盘点
本文围绕目前临床研究热点及争议的焦点进行总结分析, 阐述自己的观点, 便于读者解读.

应用要点
精确治疗技术使得食管癌疗效有了一定程度的提高, 在此基础上无论是增加照射剂量还是扩大照射范围收益均有限, 单纯从放射治疗技术和模式的改变来提高肿瘤的控制率似很困难, 下一步更多的应考虑细胞的生物特异性与放射敏感性之间的关系.

向+1.5 cm), 不进行纵隔淋巴结预防性照射, 剂量为50 Gy/25 F, 同步顺铂和5-Fu方案化疗, 野内复发65%, 远处转移15%, 照射野外区域淋巴结转移仅3例. 进一步, 李曼等[46]和王薇[47]分别对94例和60例行3DCRT放疗的食管癌患者随机分为累及野组(CTV包括原发灶上下外扩3 cm、周围外扩0.8-1.0 cm及肿大淋巴结累及区)和扩大野组(食管原发灶CTV外扩同累及野组, 但需根据原发灶部位不同给予区域淋巴引流区的预防照射), 结果均显示: 扩大野组在生存率、局部控制率、无瘤生存率方面未表现出优势, 且放射性食管炎及放射性肺炎的发生率均高于累及野组, 且IFRT有较高的生存率. 对于食管癌的治疗, IFRT即可. 日本的研究[39]野内复发和远处转移各占50%, 美国的RTOG研究也显示缩小照射野并没有明显降低疗效[48]. 以上研究均显示无论是预防照射还是累积野照射, 失败的主要原因都是野内复发和远处转移, 野外区域淋巴结转移率并不高, 扩大野照射无法有效的提高局控率和生存率, 提示扩大的预防照射无必要. 但是, 近两年河北四院的祝淑钗研究组分别对105[49]和126[50]例IFRT, 114[49]和119[50]例选择性淋巴引流区预防照射(elective nodal prophylactic irradiation, ENI)的回顾性研究显示, 疗后总失败率和局部区域失败率IFRT为73.1%和62.2%, ENI为60.3%和42.1%[50], 且发现IFRT复发组的GTV-V60、CTV-V60、PTV-V60(接受60 Gy照射剂量的体积占该靶区体积的百分比)均明显小于无复发组[49], 提示复发的原因可能是缘于肿瘤靶区边缘存在低剂量区或漏照区, ENI可使治疗靶区体积获得更高的处方剂量, 降低总失败率和局部区域失败率, 尤其当食管病变偏小和未同步化疗时, 从ENI中获益更大, 即使在病变长度≤5.0 cm的早期食管鳞癌的放疗中也显示ENI的OS及肿瘤特异性生存率提高, 而局部复发率LR及远处转移率DM降低[51-53]. 同样Onozawa等[54]和Yamashita等[55]的国外研究也报道ENI可以有效地预防区域淋巴结复发的发生.

3 结论

放疗作为食管癌的主要治疗手段之一, 3DCRT/IMRT等精确治疗技术使得疗效有了一定程度的提高, 在此基础上无论是增加照射剂量还是扩大照射范围收益均有限, 单纯从放射治疗技术和模式的改变来提高肿瘤的控制率似很困难, 下一步更多的应考虑细胞的生物特异性与放射敏感性之间的关系.

4 参考文献

1 汤钊猷. 现代肿瘤学(第3版). 上海: 复旦大学出版社, 2011: 812-828
2 万钧, 高淑珍, 郭宝仲. 食管癌放疗剂量研究的远期结果. 中国放射肿瘤学 1990; 4: 4-5
3 张安度, 孔洁, 刘丽虹, 王澜, 张钧, 韩春. 1349例食管癌三维适形放疗疗效及预后分析. 四川医学 2015; 36: 774-778
4 王澜, 孔洁, 韩春, 祝淑钗, 高超, 李晓宁, 张靖, 田华. 781例不同部位食管癌三维放疗预后分析. 中华放射肿瘤学杂志 2013; 22: 18-21
5 Chen CZ, Chen JZ, Li DR, Lin ZX, Zhou MZ, Li DS, Chen ZJ. Long-term outcomes and prognostic factors for patients with esophageal cancer following radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1639-1644 [PMID: 23539205 DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1639]
6 肖泽芬, 章众, 张红志, 戴建荣, 梁军, 韩伟. 用三维治疗计划系统评估食管癌常规放射治疗中肿瘤剂量的分布. 中华放射肿瘤学杂志 2004; 13: 31-35
7 储开岳, 吴建亭, 葛彬彬, 刘于. 中段食管癌三维适形放疗与调强放疗剂量比较. 中华实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 996-998
8 白文文, 周志国, 甄婵军, 宋玉芝, 张若辉, 刘明, 李静, 乔学英. 159例颈及胸上段食管癌调强放疗长期疗效分析. 中华放射医学与防护杂志 2016; 36: 28-34
9 Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Cox JD, Komaki R, Liao Z. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1078-1085 [PMID: 22867894 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.015]
10 Zhu LL, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao GY, Liu C, Sun NN, Li XJ, Zhai SC, Niu LJ, Zhang JB, Ji HL, Li XM. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0128616 [PMID: 26046353 DOI: 10.1371/journal.pone.0128616]
11 万钧, 肖爱勤, 高淑珍, 郭宝仲, 王雅棣, 周道安. 食管癌放疗后近期疗效评价标准-附1000例分析. 中国放射肿瘤学 1989; 3: 3-5
12 万钧, 刘明, 韩春, 李任, 周道安, 祝淑钗. 食管癌放疗剂量研究的十年结果. 中华放射肿瘤学杂志 1996; 5: 200-201
13 满运艳, 韩俊庆, 刘秀清, 王仁本, 孔丽. 食管癌不同照射剂量与疗效的关系. 中华放射肿瘤学杂志 1994; 3: 61
14 赵快乐, 施学辉, 蒋国梁. 提高食管癌的放射治疗剂量是否有益?-食管癌三维适形放疗临床Ⅰ/Ⅱ期剂量递增试验. 中国癌症杂志 2008; 18: 354-357
15 王军, 张辛, 韩春, 祝淑钗, 肖爱勤, 麻国新, 王澜. 不同检测方法测量食管癌病变长度的一致性分析. 肿瘤预防与治疗 2008; 21: 59-61
16 陈俊强, 潘建基, 陈明强, 陈韵彬, 朱坤寿, 郑雄伟, 李伟宁, 吴君心, 陈文娟, 邱素芳, 肖锦榕. 应用CT勾画胸段食管癌肿瘤靶区准确性研究. 中华放射肿瘤学杂志 2008; 17: 90-92
17 侯栋梁, 房彤, 刘辉, 王亚宁, 刘博. CT/MR图像融

合在食管癌精确放疗大体肿瘤靶区勾画中的应用价值. 中华放射医学与防护杂志 2014; 34: 129-132
18 Tanabe S, Naomoto Y, Shirakawa Y, Fujiwara Y, Sakurama K, Noma K, Takaoka M, Yamatsuji T, Hiraki T, Okumura Y, Mitani M, Kaji M, Kanazawa S, Fujiwara T. F-18 FDG PET/CT contributes to more accurate detection of lymph nodal metastasis from actively proliferating esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 854-859 [PMID: 21892033 DOI: 10.1097/RLU.0b013e318217adc9]
19 Hsu PK, Lin KH, Wang SJ, Huang CS, Wu YC, Hsu WH. Preoperative positron emission tomography/computed tomography predicts advanced lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *World J Surg* 2011; 35: 1321-1326 [PMID: 21476114 DOI: 10.1007/s00268-011-1081-z]
20 Yu W, Fu XL, Zhang YJ, Xiang JQ, Shen L, Chang JY. A prospective evaluation of staging and target volume definition of lymph nodes by 18FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e759-e765 [PMID: 21470788 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.065]
21 贾敬好, 王澜, 韩春, 李晓宁, 高超, 吕冬婕. 功能影像在食管癌精确放疗中的应用价值研究. 中华放射肿瘤学杂志 2010; 19: 212-216
22 Rollins KE, Lucas E, Tewari N, James E, Hughes S, Catton JA. PET-CT offers accurate assessment of tumour length in oesophageal malignancy. *Eur J Radiol* 2015; 84: 195-200 [PMID: 25435270 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.014]
23 Wang YC, Hsieh TC, Yu CY, Yen KY, Chen SW, Yang SN, Chien CR, Hsu SM, Pan T, Kao CH, Liang JA. The clinical application of 4D 18F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer. *J Radiat Res* 2012; 53: 594-600 [PMID: 22843625 DOI: 10.1093/jrr/rrs009]
24 吴培培, 胡善亮, 房玉芝, 董鑫哲, 邢力刚, 孙晓蓉, 尹勇, 于金明. 食管鳞癌-(18)F-FDGPET图像异质性及其对放疗靶区勾画影响分析. 中华肿瘤防治杂志 2013; 20: 1270-1273
25 Jeganathan R, McGuigan J, Campbell F, Lynch T. Does pre-operative estimation of oesophageal tumour metabolic length using 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT images compare with surgical pathology length? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 656-662 [PMID: 21161213 DOI: 10.1007/s00259-010-1670-3]
26 刘琪, 傅小龙. PET-CT在食管癌放疗中的应用进展. 中华放射肿瘤学杂志 2012; 21: 293-296
27 Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, Deniaud-Alexandre E, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, Grès B, El Balaa H, Kerrou K, Montravers F, Keraudy K, Tiret E, Gendre JP, Grange JD, Houry S, Talbot JN. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 340-345 [PMID: 16168829 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.039]
28 史鸿云, 祝淑钗, 翟福山, 苏景伟, 李任, 韩春. 食管癌病理特点对放疗靶区的影响. 中华放射肿瘤学杂志 2006; 15: 280-284
29 Gao XS, Qiao X, Wu F, Cao L, Meng X, Dong Z, Wang X, Gao G, Wu TT, Komaki R, Chang JY. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 389-396 [PMID: 17236963 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.09.015]
30 王军, 祝淑钗, 韩春, 张辛, 肖爱勤, 麻国新. 1162例食管癌病理标本亚临床病灶范围的研究. 第四届中国肿瘤学术大会暨第五届海峡两岸肿瘤学术会议. 天津, 2006: 2
31 Song Y, Liang Y, Zang R, Hu L, Zhu S. Application of serial section method to determine the radiotherapy target volume for esophageal squamous carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2013; 66: 351-356 [PMID: 23325307 DOI: 10.1007/s12013-012-9473-8]
32 Zhang G, Han D, Ma C, Lu J, Sun T, Liu T, Zhu J, Zhou J, Yin Y. Gradient-based delineation of the primary GTV on FLT PET in squamous cell cancer of the thoracic esophagus and impact on radiotherapy planning. *Radiat Oncol* 2015; 10: 11 [PMID: 25572431 DOI: 10.1186/s13014-014-0304-5]
33 李彦康, 郭延娈, 张棚, 李建彬. PET与四维CT图像结合构建胸段食管癌计划靶体积研究. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 1226-1231
34 Nkhali L, Thureau S, Edet-Sanson A, Doyeux K, Benyoucef A, Gardin I, Michel P, Vera P, Dubray B. FDG-PET/CT during concomitant chemo radiotherapy for esophageal cancer: Reducing target volumes to deliver higher radiotherapy doses. *Acta Oncol* 2015; 54: 909-915 [PMID: 25417733 DOI: 10.3109/0284186X.2014.973062]
35 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281: 1623-1627 [PMID: 10235156 DOI: 10.1001/jama.281.17.1623]
36 Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167-1174 [PMID: 11870157 DOI: 10.1200/JCO.20.5.1167]
37 Button MR, Morgan CA, Croydon ES, Roberts SA, Crosby TD. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 818-823 [PMID: 18718726 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.062]
38 Esophageal Carcinoma Cooperative Group of Radiation Oncology Society of Chinese Medical Association. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). *Chin J Cancer* 2010; 29: 855-859 [PMID: 20868554 DOI: 10.5732/cjc.010.10250]
39 Kato K, Muro K, Minashi K, Ohtsu A, Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y,

名词解释
肿瘤临床靶区(CTV): 又叫临床靶区, 包括肿瘤累及区域和亚临床病灶.

同行评价
本文提供了食管癌3DCRT/IMRT剂量与范围研究的一些新的观点和发现, 在应用上有一定的参考价值.

Fukuda H. Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 684-690 [PMID: 20932658 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.033]

40 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Besh S, Chao J, Das P, Denlinger C, Fanta P, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Jasperson K, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Leong S, Lockhart AC, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Poultsides GA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK Jr, Washington MK, Willett CG, Wright CD, Zelman D, McMillian N, Sundar H, National comprehensive cancer network. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 194-227 [PMID: 25691612]

41 Akutsu Y, Matsubara H. Lymph node dissection for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 397-401 [PMID: 23529259 DOI: 10.1007/s11748-013-0237-1]

42 赵快乐. 食管癌的精确放射治疗. 中国癌症杂志 2008; 18: 350-353

43 汪杰华, 李晓丽, 陈赟, 施学辉, 赵快乐. 食管癌三维适形/调强放疗时采用累及野照射的失败模式. 中国癌症杂志 2012; 22: 601-604

44 Zhao KL, Ma JB, Liu G, Wu KL, Shi XH, Jiang GL. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 446-451 [PMID: 20004527 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.078]

45 Zhang X, Li M, Meng X, Kong L, Zhang Y, Wei G, Zhang X, Shi F, Hu M, Zhang G, Yu J. Involved-field irradiation in definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 64 [PMID: 24571804 DOI: 10.1186/1748-717X-9-64]

46 李曼, 乔学英, 周志国, 甄婵军, 宋玉芝. 胸段食管癌三维适形放疗临床靶体积前瞻性随机临床研究. 中国肿瘤临床 2012; 39: 1294-1298

47 王薇. 食管癌三维适形放射治疗临床靶体积前瞻性随机分组临床研究. 石家庄: 河北医科大学, 2008

48 Ajani JA, Winter K, Komaki R, Kelsen DP, Minsky BD, Liao Z, Bradley J, Fromm M, Hornback D, Willett CG. Phase II randomized trial of two nonoperative regimens of induction chemotherapy followed by chemoradiation in patients with localized carcinoma of the esophagus: RTOG 0113. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4551-4556 [PMID: 18574157 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6918]

49 祝淑钗, 尤鑫, 李曙光, 许金蕊, 赵彦, 宋春洋. 食管癌三维适形调强放疗不同靶区照射局部失败的剂量学比较. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 830-834

50 董辉, 祝淑钗, 苏景伟, 沈文斌, 刘志坤, 李娟. 食管癌根治性放疗中ENI与IFI失败模式研究. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 479-483

51 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 曹彦坤, 刘志坤, 李曙光, 苏景伟, 李娟. 选择性区域淋巴结照射对临床早期食管癌放疗疗效的影响. 中华放射医学与防护杂志 2015; 35: 265-269

52 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 曹彦坤, 李曙光, 苏景伟, 刘志坤, 李娟. 食管癌累及野照射淋巴结引流区受照剂量分析. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 220-224

53 沈文斌, 高红梅, 祝淑钗, 李幼梅, 李曙光, 曹彦坤, 苏景伟, 刘志坤, 李娟. 食管癌累及野照射时淋巴结引流区IID与复发关系的初步研究. 中华放射肿瘤学杂志 2014; 23: 302-306

54 Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T. Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Radiother Oncol* 2009; 92: 266-269 [PMID: 18952308 DOI: 10.1016/j.radonc.2008.09.025]

55 Yamashita H, Okuma K, Wakui R, Kobayashi-Shibata S, Ohtomo K, Nakagawa K. Details of recurrence sites after elective nodal irradiation (ENI) using 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) combined with chemotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma--a retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2011; 98: 255-260 [PMID: 21074880 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.021]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4537

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4537-4541
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状

吴学东

吴学东, 大理大学附属医院暨临床医学研究中心小儿外科 云南省大理市 671000

吴学东, 教授, 硕士生导师, 主要从事小儿外科的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由吴学东独立完成.

通讯作者: 吴学东, 教授, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学附属医院暨临床医学研究中心小儿外科.
xuedong3288@sina.com
电话: 0872-2201514

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-12-08

Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula

Xue-Dong Wu

Xue-Dong Wu, Department of Pediatric Surgery, the Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China. xuedong3288@sina.com

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-12-08

Abstract

Esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula (EA/TEF) is a congenital life-threatening malformation which requires surgical repair, but it is still a challenge for patients and surgeons because of EA itself, possible combined severe deformities, and surgical risk. Thanks to the development and improvement of diagnostic and therapeutic methods and techniques, especially the progress achieved in preoperative EA diagnosis, successful surgery for long-gap EA/TEF, and the application of thoracoscopic technology, the survival rate after surgery has reached 95%. However, the possible postoperative complications and its managements should not be ignored.

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

Key Words: Esophageal atresia; Tracheoesophageal fistula; Diagnosis; Treatment; Complications

Wu XD. Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4537-4541
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4537

摘要

食管闭锁并气管食管瘘(esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula, EA/TEF)是一种需要手术修复的威胁生命的先天畸形, 但不论是食管闭锁本身、可能存在的严重合并畸形还是手术的实施, 仍是对患儿和医者的考验和挑战. 随着诊疗方法和技术的发展与提高, 尤其是术前对EA的分型诊断、长段缺失型手术成功的积累增多及胸腔镜技术的应用等均取得进展, 手术存活率已达到95%, 但术后并发症及其处置仍需

■背景资料
随着诊疗方法和技术的发展与提高, 食管延期一期吻合术、食管替代术和胸腔镜技术等的应用不仅使长段型先天性食管闭锁(esophageal atresia, EA)得以治疗, 而且手术存活率达到了较高的水平, 但在积累越来越多长段型EA/气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF)成功修复经验的同时, 与之有关的术后并发症也增多, 因此, 必须重视长段型根治手术的选择和术后并发症的处置.

■同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■研发前沿
EA的分型基于是否存在TEF, 但EA段长短与手术方式选择和手术效果关系密切, 尤其以长段缺失型手术难度大且并发症多. 因此, 本文聚焦术前分型诊断和对EA段的测量及长段型EA根治手术的决策.

不断得到重视.

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

关键词: 食管闭锁; 气管食管瘘; 诊断; 治疗; 并发症

核心提要: 食管闭锁(esophageal atresia, EA)是一种需要手术修复的威胁生命的先天畸形, 尤其长段食管缺失的EA往往需要多次手术且修复难度大、并发症多, 手术前明确闭锁类型和闭锁段长短对决策根治手术方式和减少并发症有重要意义.

吴学东. 先天性食管闭锁并气管食管瘘的诊断与治疗现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4537-4541 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4537.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4537

0 引言

先天性食管闭锁(esophageal atresia, EA)并不罕见, 在出生活婴中的发生率为1/(1500-5000)[1,2], 可单独存在, 但多同时存在闭锁远端或近端气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF), 即EA/TEF. 这是一种威胁生命的畸形, 不仅因为EA/TEF本身及其可能的合并畸形, 也因为手术介入和可能发生的致命并发症, 所以, 手术治疗该病不仅是对医者的考验, 更是对生命的挑战, 在过去的60年里, 手术存活率逐渐提高, 现已超过90%, 部分发达地区已超过95%[3-5], 而时至今日能否实施EA/TEF手术仍然是小儿外科实力和技术水平的标志. EA/TEF的诊断已多无问题但对术前分型的认识上仍有差异, 而对不同类型的EA/TEF手术经验也各异, 尤其是对长段缺失型闭锁, 术后转归尤其是远期随访结果尚有待完善.

■相关报道
在对EA段的术前测量中, 苏鹏俊等和汪松等分别描述了高频超声和多层螺旋CT的应用及结果, 而郑珊等、黄金狮等和Huh等分别报道长段型EA手术治疗中延期一期吻合中内或外牵引的应用和胸腔镜技术的应用; Schneider等和Chang等报告了法国和韩国EA术后近期的随访结果, 而Kovesi等及Huynh-Trudeau等均分别报告了远期甚至到成人的随访结果; Maghsoudlou等报告了食管干细胞的研究结果.

1 进行术前EA/TEF分型诊断的重要性

通常根据病史、临床表现和鼻(口)胃管造影可确立EA/TEF的诊断. 对于孕中后期羊水过多、生后喂养困难和口溢泡沫等就应怀疑存在EA的可能, 发现新生儿腹部不膨隆且放置胃管受阻不能到达胃并抽得胃液时, 存在EA的可能性很大, 经胃管注射造影剂摄X片即可确诊并能初步分型.

食管腔不连续即为EA, 可合并或无TEF, 或虽食管腔连续即未闭锁但存在TEF, 通常将EA/TEF分成5型: Ⅰ型即食管腔不连续, 闭锁上下端各形成盲端, 无TEF; Ⅱ型即闭锁的食管上端与气管相通, 下段呈盲端; Ⅲ型即食管上段为盲端而下端与气管相沟通; Ⅳ型即闭锁食管的上、下端分别与气管相沟通; Ⅴ型虽无EA但存在TEF, 又称H型. 其中Ⅲ型最为常见, 占总数的90%左右, 另外4型仅为总数的10%左右[6]. Ⅰ型因无TEF, Ⅱ型虽有瘘但吞咽的气体均不能进入胃肠道, 因而生后腹部不膨隆, 摄腹部X线平片可无气体影, 其他各型均可见腹部膨隆且腹部X线平片可见气体影.

各型EA/TEF均需手术才能矫治, 但手术前明确食管缺失段的距离是非常重要的, 便于根据缺失段的长短选择手术方式和是否分期手术, 因此又根据食管缺失段的长度分为缺失<2.0 cm并可一期吻合的短段型、缺失2.0-3.5 cm的长段型和>3.5 cm的超长段型[7], 后二者的手术修复较为困难且治疗周期较长, 可选择延期一期吻合、二期修复或食管替代术. 经鼻(口)胃管造影可明确EA/TEF的诊断和初步分型, 但难以得知食管缺失段的长度, 以往多在剖胸探查和胃造瘘的基础上同时经胃管和造瘘管注射造影剂摄X片, 可准确测量食管显影两盲端间的距离, 现在鼻(口)胃管造影的基础上通过高分辨率B超和多层螺旋CT(multisliecs helieal CT, MSCT)三维重建及容积再现技术能显示食管缺失段的长度[8,9], 因此, 术前有条件应作MSCT扫描, 既无创也准确.

2 EA/TEF手术的策略

随着术前EA/TEF分型诊断技术和对食管缺失段长度测量准确性的提高, 以往常规将胃造瘘术作为分期一期手术已不再常规推荐, 因为多数EA/TEF均能一期修复, 但是EA/TEF常合并其他畸形或为早产儿、低体质量儿或极低体质量儿, 或因生后不能及时作出EA/TEF的诊断并采取恰当有效的护理指导, 导致发生吸入性肺炎等, 这些因素都将使治疗的决策和实施变得更加困难. 尽管随着诊疗措施的增加和技术的提高, 体质量和肺炎已不再是影响预后的重要因素, 但低体质量伴有严重心血管畸形者却是与手术成活率关系较为紧密的因素, 尤其是体质量<1500 g且合并严重的心血管畸形者, 手术存活率降低, 生存质量也较差[10,11].

食管本身是修复EA/TEF最好的材料[6], 一期或延期一期吻合术应作为首选的修复方式. 对于绝大多数III型(包括IIIA和IIIB两个亚型)均可在结扎并修补TEF后作食管一期吻合术尤其是食管缺失段<1.5 cm的IIIB型, 大部分IIIA型和部分长段型可经努力后一期吻合即食管延长吻合或延期一期吻合术, 均有相应成功的经验值得借鉴, 有游离食管延长、近端食管瓣翻转、食管肌层螺旋切开延长等, 对于经游离后仍难以进行吻合者, 内牵引或外牵引1 wk后再吻合即延期一期吻合术也有成功的经验[12-14]. III型中IIIB型多见, 缺失段短, 可直接吻合, 对吻合口的血供影响较小且吻合张力不大, 术后发生并发症较少, 生活质量较高, 但对于缺失段>1.5 cm者或经延长后的吻合仍有张力者, 发生吻合口瘘或狭窄的机会增加. 当然, 除了吻合口血供和张力外, 吻合技术是最为重要的防止吻合口瘘和狭窄的措施, 通常采用的是黏膜对黏膜的一层吻合, 进行二层吻合者, 瘘和狭窄的机会增加[1,3,15]. 有的作者报告通过闭锁两盲端交叉“+”字切开后嵌合吻合法对预防狭窄是有帮助的[16].

对于超长段型难以作一期或延期一期吻合者可选择分期手术或食管替代术[17]. 分期手术中, 一期完成胃造瘘并经肠营养, 食管上端持续牵引, 术后采取头低脚高位刺激食管生长, 加强营养支持并积极预防吸入性肺炎, 8 wk后再行食管吻合术或食管替代术[12], 这可降低新生儿期手术的风险, 不仅手术安全而且术后并发症也相对较少; 食管替代材料可根据术者经验选择管状胃、全胃、结肠、小肠或回盲部进行替代[18]. 由于长段型手术修复困难, 除进行延期一期吻合或自身器官替代外, 组织工程食管将可能是解决该问题的努力方向, 目前已有作者[19]开始研究食管干细胞的分离、培养, 但仍处于探索阶段, 一旦获得成功, 将给长段型EA的修复更多选择.

另有作者报道[20]一种特殊类型即闭锁近端食管盲端缺失并气管远端食管瘘, 但尚未看到对此类型EA修复成功的报道, 当然, 先作TEF修补和胃造瘘并进行肠内营养是挽救患儿生命的必要措施.

随着腔镜技术的发展和应用越来越广泛, 胸腔镜下食管吻合术已应用于各型EA的修复, 其中在长段型修复中的应用已凸显微创的优势[13,21,22].

尽管食管本身是最理想的修复EA的材料, 也有越来越多的分期或延期一期吻合成功修复长间隙EA的报道, 但长间隙EA术后狭窄的机会较多, 切除狭窄段后仍可能再狭窄[23], 而且发生胃食管反流、吞咽困难等其他并发症的机会也增多, 因此, 针对食管缺失达到或超过6个椎体的超长段EA根治手术的选择, 除了术者的经验和可利用的便利条件外, 食管替代术可能在提高手术效果和远期生存质量上更有优势.

3 术后并发症和处置

文献报道术后并发症的发生率差异较大, 包括结构性和功能性的问题, 但吻合口瘘和狭窄仍是围手术期和1年内主要、重要而且需要进行处置的并发症, 其他并发症如胃食管反流等仅极少数需要手术介入[3,24-28], 随着全静脉肠外营养和经空肠营养管肠内营养支持的进展[29], 未继发胸腔感染的吻合口瘘已不再是威胁生命的并发症, 但由于长段型EA修复成功的病例积累逐渐增多, 食管延长吻合术的应用等, 术后食管狭窄的报道也增加, 其中端端吻合术后吻合口狭窄的发生率较食管胃管吻合者多[3,6,30], 而这仍是影响生活质量并需要积极处理的问题.

食管扩张术是被普遍采用处置术后食管狭窄的方法, 该方法不仅需要频繁实施, 而且痛苦较明显, 也由于操作技巧问题, 食管穿孔、TEF复发等时有发生[31,32], 内镜下超声和食管扩张不仅可以诊断狭窄的原因并可获得较理想的扩张效果, 而且可降低食管穿孔的发生率[33,34]. 以往, 对于严重瘢痕食管狭窄可选择狭窄段切除再吻合, 但仍难以避免再度狭窄[23], 为此有作者报道[2]植入食管支架可使食管得以持续扩张并缓解吞咽困难的症状.

尽管吻合口瘘和狭窄仍是EA术后常见的并发症, 但由于越来越多的长段型EA得以治疗, 术后并发症的发生率也增加, 有的甚至达到100%, 尤以超长段缺失型为著[7], 而有的并发症是在患者生长发育过程中逐渐显现, 虽然多数均可通过保守治疗而长期缓解, 有的并发症却长期困扰患者的生活, 导致营养不良、生长发育迟滞等[35-38], 有的甚至需手术如采用Nissen手术治疗返流等, 因此, EA术后患者需

创新盘点
本文作为二次文献, 聚焦目前已报道的关于EA术前分型诊断, 对EA段的测量、长段型EA根治手术方式及手术并发症等的原始报道, 针对长段型EA的诊断和治疗方法进行评价, 为长段型EA的手术决策提供了依据.

应用要点
随着长段缺失型EA手术成功的积累增多, 相关的并发症也随之增加, 本文的撰写对如何更合理的选择长段型的根治手术和减少并发症具有积极意义, 尤其倡导对超长段缺失型EA根治手术的决策需要循证化.

名词解释
延期一期吻合术: 是指在实施食管吻合术前或术中确定为长段型或经游离后闭锁食管两盲端间仍有一定距离难以完成端吻合时, 先作内牵引或外牵引, 1 wk后再实施的食管吻合术.

长期甚至终生随访.

4 结论

随着诊疗方法的发展和技术的提高, 术前可对EA/TEF作出明确的分型诊断并准确测量食管缺失段的长度, 为长段型EA的手术决策提供了依据, 食管吻合术、食管替代术及胸腔镜技术等的应用不仅使长段型EA得以治疗, 而且手术存活率达到了较高的水平, 但在积累越来越多长段型EA/TEF成功修复经验的同时, 需重视与之有关的术后并发症, 对超长段缺失型EA根治手术的决策也需循证化.

5 参考文献

1 Askarpour S, Peyvasteh M, Javaherizadeh H, Askari N. Evaluation of risk factors affecting anastomotic leakage after repair of esophageal atresia. *Arq Bras Cir Dig* 2015; 28: 161-162 [PMID: 26537137 DOI: 10.1590/S0102-67202015000300003]
2 Gebrail R, Absah I. Successful Use of Esophageal Stent Placement to Treat a Postoperative Esophageal Stricture in a Toddler. *ACG Case Rep J* 2014; 2: 61-63 [PMID: 26157909 DOI: 10.14309/crj.2014.86]
3 Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, Podevin G, Sfeir R, Fouquet V, Jacquier C, Lemelle JL, Lavrand F, Becmeur F, Petit T, Poli-Merol ML, Elbaz F, Merrot T, Michel JL, Hossein A, Lopez M, Habonimana E, Pelatan C, De Lagausie P, Buisson P, de Vries P, Gaudin J, Lardy H, Borderon C, Borgnon J, Jaby O, Weil D, Aubert D, Geiss S, Breaud J, Echaieb A, Languepin J, Laplace C, Pouzac M, Lefebvre F, Gottrand F, Michaud L. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 206 [PMID: 25496976 DOI: 10.1186/s13023-014-0206-5]
4 IJsselstijn H, Gischler SJ, Toussaint L, Spoel M, Zijp MH, Tibboel D. Growth and development after oesophageal atresia surgery: Need for long-term multidisciplinary follow-up. *Paediatr Respir Rev* 2016; 19: 34-38 [PMID: 26438973 DOI: 10.1016/j.prrv.2015.07.003]
5 Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, Rintala RJ. Revisional surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 250-254 [PMID: 25638612 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.004]
6 Chang EY, Chang HK, Han SJ, Choi SH, Hwang EH, Oh JT. Clinical characteristics and treatment of esophageal atresia: a single institutional experience. *J Korean Surg Soc* 2012; 83: 43-49 [PMID: 22792533 DOI: 10.4174/jkss.2012.83.1.43]
7 Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V, Pandey A, Upadhyaya AD. Prognosis of congenital tracheoesophageal fistula with esophageal atresia on the basis of gap length. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 767-771 [PMID: 17579871 DOI: 10.1007/s00383-007-1964-0]
8 苏鹏俊, 袁宇航, 张志波, 黄英, 王大佳. 高频超声在诊断先天性食管闭锁并气管食管瘘中的价值. 中华小儿外科杂志 2014; 35: 586-589
9 汪松, 尹传高, 胡俊, 王昶, 刘翔. MSCT诊断食管闭锁合并远端气管-食管瘘. 中国医学影像技术 2015; 32: 554-557
10 Zani A, Wolinska J, Cobellis G, Chiu PP, Pierro A. Outcome of esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in extremely low birth weight neonates (< 1000 grams). *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 83-88 [PMID: 26519042 DOI: 10.1007/s00383-015-3816-7]
11 Hannon EJ, Billington J, Kiely EM, Pierro A, Spitz L, Cross K, Curry JI, De Coppi P. Oesophageal atresia is correctable and survivable in infants less than 1 kg. *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 571-576 [PMID: 27090660 DOI: 10.1007/s00383-015-3851-4]
12 沈淳, 郑珊, 李凯, 刘小舟, 朱海涛, 孙松, 肖现民. Ⅰ型食管闭锁延期根治手术临床经验总结. 中华小儿外科杂志 2014; 35: 564-568
13 van der Zee DC, Gallo G, Tytgat SH. Thoracoscopic traction technique in long gap esophageal atresia: entering a new era. *Surg Endosc* 2015; 29: 3324-3330 [PMID: 25669641 DOI: 10.1007/s00464-015-4091-3]
14 Bairdain S, Hamilton TE, Smithers CJ, Manfredi M, Ngo P, Gallagher D, Zurakowski D, Foker JE, Jennings RW. Foker process for the correction of long gap esophageal atresia: Primary treatment versus secondary treatment after prior esophageal surgery. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 933-937 [PMID: 25841281 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.010]
15 Askarpour S, Ostadian N, Peyvasteh M, Alavi M, Javaherizadeh H. End-to-end versus end-to-side anastomosis in the treatment of esophageal atresia or tracheo-esophageal fistula. *Arq Bras Cir Dig* 2016; 29: 48-49 [PMID: 27120740 DOI: 10.1590/0102-6720201600010012]
16 Melek M, Cobanoglu U. A new technique in primary repair of congenital esophageal atresia preventing anastomotic stricture formation and describing the opening condition of blind pouch: plus ("+") incision. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 527323 [PMID: 21687616 DOI: 10.1155/2011/527323]
17 Lee HQ, Hawley A, Doak J, Nightingale MG, Hutson JM. Long-gap oesophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and oesophageal replacement with gastric tube. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1762-1766 [PMID: 25487479 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.017]
18 Gallo G, Zwaveling S, Van der Zee DC, Bax KN, de Langen ZJ, Hulscher JB. A two-center comparative study of gastric pull-up and jejunal interposition for long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 535-539 [PMID: 25840058 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.026]
19 Maghsoudlou P, Ditchfield D, Klepacka DH, Shangaris P, Urbani L, Loukogeorgakis SP, Eaton S, De Coppi P. Isolation of esophageal stem cells with potential for therapy. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 1249-1256 [PMID: 25354803 DOI: 10.1007/s00383-014-3615-6]
20 Harjai MM, Badal S, Khanna S, Singh AK. Absent upper blind Pouch in a case of tracheo-esophageal fistula. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015; 20: 37-39 [PMID: 25552830 DOI: 10.4103/0971-9261.145543]

21 黄金狮, 陈快, 陶俊峰, 樊纬, 刘智文, 徐美汉, 陶强. 延期一期胸腔镜下食管吻合术治疗先天性Ⅰ型食管闭锁二例. 中华小儿外科杂志 2014; 35: 631-633

22 Lee S, Lee SK, Seo JM. Thoracoscopic repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: overcoming the learning curve. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1570-1572 [PMID: 25475795 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.04.016]

23 Dall'Oglio L, Caldaro T, Foschia F, Faraci S, Federici di Abriola G, Rea F, Romeo E, Torroni F, Angelino G, De Angelis P. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: New and traditional treatments. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 212-219 [PMID: 26962403 DOI: 10.4253/wjge.v8.i4.212]

24 Dingemann C, Dietrich J, Zeidler J, Blaser J, Gosemann JH, Ure BM, Lacher M. Early complications after esophageal atresia repair: analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Dis Esophagus* 2016; 29: 780-786 [PMID: 25893931 DOI: 10.1111/dote.12369]

25 Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest* 2004; 126: 915-925 [PMID: 15364774 DOI: 10.1378/chest.126.3.915]

26 Huynh Trudeau V, Maynard S, Terzic T, Soucy G, Bouin M. Dysphagia among adult patients who underwent surgery for esophageal atresia at birth. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 91-94 [PMID: 25803019 DOI: 10.1155/2015/787069]

27 Allin B, Knight M, Johnson P, Burge D. Outcomes at one-year post anastomosis from a national cohort of infants with oesophageal atresia. *PLoS One* 2014; 9: e106149 [PMID: 25153838 DOI: 10.1371/journal.pone.0106149]

28 Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *J Pediatr* 2010; 156: 755-760 [PMID: 20123142 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.038]

29 Bawa M, Menon P, Mahajan JK, Peters NJ, Garge S, Rao KL. Role of feeding jejunostomy in major anastomotic disruptions in esophageal atresia: A pilot study. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2016; 21: 24-27 [PMID: 26862291 DOI: 10.4103/0971-9261.165843]

30 Huh YJ, Kim HY, Lee SC, Park KW, Jung SE. Comparison of outcomes according to the operation for type A esophageal atresia. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 83-90 [PMID: 24761413 DOI: 10.4174/astr.2014.86.2.83]

31 Jain P, Debnath PR, Jain V, Chadha R, Choudhury SR, Puri A. Multiple anastomotic complications following repair of oesophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a report of two cases. *Afr J Paediatr Surg* 2011; 8: 244-248 [PMID: 22005378 DOI: 10.4103/0189-6725.86075]

32 Chauvet C, Bonnard A, Mosca A, Bellaïche M, Philippe-Chomette P, Viala J. Post-Surgical Perforation of the Esophagus Can be Treated Using a Fully-Covered Stent in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 Apr 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27082103 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001235]

33 Terui K, Saito T, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H. Endoscopic management for congenital esophageal stenosis: A systematic review. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 183-191 [PMID: 25789088 DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.183]

34 Chapuy L, Pomerleau M, Perreault P, Faure C. Mucosal bridge as a cause of dysphagia after surgery for esophageal atresia. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 350 [PMID: 25157523 DOI: 10.1155/2014/419641]

35 Koziarkiewicz M, Taczalska A, Jasinska-Jaskula I, Grochulska-Cerska H, Piaseczna-Piotrowska A. Long-term Complications of Congenital Esophageal Atresia, Single Institution Experience. *Indian Pediatr* 2015; 52: 499-501 [PMID: 26121726 DOI: 10.1007/s13312-015-0664-4]

36 Sistonen S, Malmberg P, Malmström K, Haahtela T, Sarna S, Rintala RJ, Pakarinen MP. Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults. *Eur Respir J* 2010; 36: 1106-1112 [PMID: 20351029 DOI: 10.1183/09031936.00153209]

37 Bakal U, Ersoz F, Eker I, Sarac M, Aydin M, Kazez A. Long-Term Prognosis of Patients with Esophageal Atresia and/or Tracheoesophageal Fistula. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 401-404 [PMID: 26558918 DOI: 10.1007/s12098-015-1930-0]

38 Connor MJ, Springford LR, Kapetanakis VV, Giuliani S. Esophageal atresia and transitional care--step 1: a systematic review and meta-analysis of the literature to define the prevalence of chronic long-term problems. *Am J Surg* 2015; 209: 747-759 [PMID: 25605033 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.09.019]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

同行评价

本文对EA/TEF的分型诊断, 食管缺失段长度测量在治疗中的应用及术后并发症的处理进行系统综述, 对EA/TEF的临床诊疗具有一定指导意义.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4542

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4542-4548
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

如何提高肝胆胰手术的安全性

王坚, 陈炜

背景资料
随着手术器械、材料进展和理念的更新, 肝胆胰外科正朝着更精准、更微创、更规范和快速康复的方向发展. 然而, 肝胆胰解剖、生理、病理和临床表现极为复杂, 因而肝胆胰外科手术在现今的消化外科手术中仍然最具挑战性.

王坚, 陈炜, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科 上海市 200127

王坚, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰疾病的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文写作主要由王坚完成; 陈炜为参与者.

通讯作者: 王坚, 教授, 主任医师, 200127, 上海市浦东新区浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科.
dr_wangjian@126.com
电话: 021-68383713

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-06-13
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-12-08

How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery?

Jian Wang, Wei Chen

Jian Wang, Wei Chen, Department of Biliary-pancreatic Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jian Wang, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-pancreatic Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 160 Pujian Road, Pudong New District, Shanghai 200127, China. dr_wangjian@126.com

Received: 2016-05-04
Revised: 2016-06-13
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

The diversity of disease spectrum, anatomical variability, pathophysiological complexity, and the invasiveness and uncertainty of hepato-bilio-pancreatic diseases pose a great challenge to hepato-bilio-pancreatic surgeons and result in a high incidence of perioperative complications. To ensure the safety of operation is an eternal issue of hepato-bilio-pancreatic surgery. The technique of hepato-bilio-pancreatic surgery is complicated, and the concept of minimally invasive surgery and enhanced recovery after surgery (ERAS) puts forward higher requirements for hepato-bilio-pancreatic surgery. Therefore, hepato-bilio-pancreatic surgeons should pay attention to the balance of minimal invasiveness between operation mode and the incision. ERAS should be started with simple diseases and be developed at a steady pace. Standardized training is the key to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery and precision surgery is an effective method. Accurate preoperative assessment, meticulous preoperative preparation, precise surgical planning, accurate operation and excellent postoperative management can help achieve the aims of best plan, lowest cost, minimum invasiveness and fastest recovery.

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

Key Words: Safety; Operation; Minimally invasive; ERAS; Precision surgery

Wang J, Chen W. How to improve the safety of hepato-bilio-pancreatic surgery? Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4542-4548 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4542.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4542

同行评议者
田虎, 主任医师, 山东省千佛山医院普外中心肝胆外二科; 沈世强, 教授, 武汉大学人民医院普外科

摘要

肝胆胰疾病谱的多样性、解剖的变异性、

病理生理的复杂性、疾病的侵袭性和疾病性质的不确定性导致肝胆胰手术难度大, 围手术期并发症发生率高. 保证手术安全性是肝胆胰手术的永恒主题. 肝胆胰手术技术复杂, 微创和加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念的提出对肝胆胰手术提出更高的要求, 应注意术式微创和切口微创效应的平衡, 在开展ERAS时应从简单疾病入手, 稳步发展. 规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键, 精准外科是提高肝胆胰手术安全性的有效手段. 通过精确的术前评估、精细的术前准备、精密的手术规划、精准的手术操作和精良的术后管理, 才能达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标.

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

关键词: 安全性; 手术; 微创; 加速康复; 精准外科

核心提要: 肝胆胰手术难度大, 技术复杂, 围手术期并发症发生率高, 保证手术安全是永恒主题, 微创和加速康复理念又对手术提出更高的要求. 规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键, 精准外科是提高肝胆胰手术安全性的有效手段.

王坚, 陈炜. 如何提高肝胆胰手术的安全性. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4542-4548 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4542.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4542

0 引言

肝胆胰手术是普外科最具挑战性和风险性的手术. 近年来随着手术理念的更新, 手术器械的发展和手术材料的改进, 虽然肝胆胰手术禁区不断被打破, 手术难度也不断提高, 肝胆胰手术正朝着更精准、更微创、更规范和加速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)的方向发展[1], 但是手术安全性仍是永恒的主题. 以开展近一百年的胰十二指肠切除术为例, 虽然其已是个十分成熟的术式, 但即使在大型肝胆胰诊治中心, 如美国John Hopkins医院Cameron等[2]总结了其2000例胰十二指肠切除术, 围手术期并发症率为45%, 死亡率为1.4%. 其中胰漏的发生率为15%、术后迟发性出血发生率为2%、胃瘫发生率为21%、伤口感染发生率为11%, 乳糜漏1%, 再次手术率3.5%. 由上可见如何兼顾手术的彻底性和手术安全性的平衡, 以最小的手术创伤换取患者最快捷的康复, 并且降低手术并发症, 提高长期疗效仍是肝胆胰外科界长期努力与奋斗的目标.

研发前沿
肝胆胰疾病具有复杂性、多样性和不确定性. 面对复杂的肝胆胰手术, 如何以最小的创伤使病患获得最大的康复, 从而提高手术的安全性和长期疗效, 是肝胆胰外科界共同奋斗的目标.

1 认识肝胆胰疾病的复杂性是提高手术安全性的前提

1.1 疾病的多样性 肝胆胰外科疾病涵盖炎症、结石、肿瘤、创伤、先天变异和寄生虫等多种类型, 疾病谱广. 每一种疾病都有不同的解剖特点和病理生理进程, 有着不同的手术目标、手术路径和手术方式. 加之不同疾病之间常互相转化、互相促进, 如肝内胆管结石常并发胆道炎症[3], 而长期炎症既会引起胆道肿瘤[4], 又会引起肝门胆管狭窄、黏连, 进而增加手术难度[5]. 简单疾病首次处置不当, 常成为疑难复杂病例, 如胆囊切除时损伤胆管, 就会引起胆漏、损伤性胆管狭窄、阻塞性黄疸和反复胆管炎等, 导致术后再次手术, 且手术难度显著增加[6].

1.2 解剖的变异性 肝胆胰区域的解剖是腹腔解剖最复杂的区域. 胆管、胰管与血管系统, 如肝动脉、肠系膜上静脉、门静脉、肝静脉纵横交错, 形成立体网络结构. 各种脉管又存在诸多的空间位置变异、属支变异和起源变异等各种变异组合. 其中肝门区与胆胰肠结合部又是解剖变异最多的区域. 例如肝门区胆管汇合方式至少有6型, 胆囊管汇入肝总管的方式至少有4种[7], 肝内门静脉的变异有Ⅰ-Ⅳ型[8]. 如果术前与术中未能正确发现这些变异, 常会造成术中误伤正常解剖结构[9]. 临床上应特别重视以下几种变异情况: (1)肝门区胆管走行与胆囊管汇入方式的变异, 如: 右叶肝管汇入胆囊管、胆囊管汇入右副肝管、右后肝管与左肝管汇合, 这是胆囊切除与肝脏切除中胆管损伤的重要原因; (2)右肝动脉起自肠系膜上动脉, 胆管离断时极易损伤右肝动脉造成右肝缺血, 术后发生肝功能不全及胆道并发症; (3)右肝动脉在右肝管前方通过, 行肝门板分离时极易损伤; (4)左右肝动脉低位分叉或右肝动脉起源于胃十二指肠动脉, 在行胰十二指肠切除, 离断胃十二指肠动脉时易损伤; (5)左肝动脉发自胃左动脉, 行小网膜离断时应注意保护; (6)十二指肠壶腹部变异, 65%人体中壶腹位于十二指肠降部中1/3, 其余位于十二指肠降部上

创新盘点
本文系统阐述了在肝胆胰疾病复杂多样性、围手术期并发症发生率高、微创和加速康复理念提出的前提下, 如何通过规范化培训和精准外科实践, 以提高肝胆胰外科手术的安全性.

或下1/3, 甚至位于横部起始部. 如果不注意上述解剖变异, 探查胆总管远端时, 探条容易穿透胆总管, 甚至伤及胰腺及十二指肠.

正确掌握解剖变异既能防止误伤正常结构, 提高手术安全性, 也能合理利用解剖变异, 设计个体化手术, 提高手术安全性. 如我们曾遇到一例特殊类型的IIIA型肝门胆管癌, 其右后肝管绕过门静脉后方, 与左肝管汇合, 右前门静脉与门静脉左支汇合后再与右后门静脉汇合. 右肝动脉起自肠系膜上动脉. 利用此解剖变异, 我们行Ⅴ、Ⅷ段肝叶切除即达到肝门胆管癌根治效果, 避免行右半肝切除, 保留了Ⅵ、Ⅶ段肝脏, 减少了切肝脏体积, 提高了手术安全性.

1.3 病理生理的复杂性 阻塞性黄疸是肝胆胰疾病最常见的病理生理改变, 引起胆道感染、凝血功能障碍、肝功能不全、肝硬化、内毒素血症等[10], 增加手术风险和并发症. 肝萎缩与增生、肝硬化、门静脉曲张、门脉海绵样变性, 常导致肝门旋转、术中大出血及术后肝功能衰竭. 此时常需先行门静脉高压分流或断流手术, Ⅱ期实施针对原发病的手术. 患者也常因门静脉高压症肝功能不全而丧失手术机会, 并大大增加围手术期并发症率与死亡率. 肝脏原有的基础性疾病如病毒性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎等, 如术前准备不当也会增加术后肝功能衰竭的发生率[11].

1.4 疾病的侵袭性 肿瘤是肝胆胰常见的疾病, 发现时大多已处中晚期[12], 常侵犯肝动脉、门静脉、腹腔干、肠系膜上动脉而导致无法切除或根治性切除[13]. 为达R0切除, 常需联合血管切除, 增加了手术创伤和术后并发症, 尤其是当存在阻塞性黄疸的情况下, 术后极易出现肝功能衰竭. 例如以肝门胆管癌为例, 联合肝动脉切除未重建者术后胆道并发症发生率高达100%, 重建者则下降为20%[14], 但仍高于未联合肝动脉切除者[15]. 即使良性疾病, 如胰头肿块性胰腺炎, 炎症性血管侵犯造成肠系膜上静脉全维度、全长度的炎性黏连, 比肿瘤的节段性侵犯更难解剖, 手术中更易出血和损伤血管, 继而导致手术寸步难行的局面.

1.5 疾病性质的不确定性 即使结合影像学、术前临床生化和肿瘤标志物等多种检查, 许多时候肝胆胰疾病术中仍无法明确疾病性质, 如: 胰头肿块型胰腺炎, 虽然术前经内镜超声活组织病理检查是定性诊断的金标准, 但仍有15%的胰头部肿块无法区分炎性抑或恶性[16]. 即使术中探查, 结合细针多点穿刺, 其敏感性也约在90%左右[17]. 其他又如胆管末端占位、肝门局段性自身免疫性胆管炎等, 面临同样问题, 这势必造成手术方式选择困难, 增加了手术的不确定性.

2 顺应现代外科发展趋势是提高肝胆胰手术安全性的新要求

随着医学模式从单纯的生物医学模式转入生物-心理-社会医学模式, 二十一世纪的外科已进入微创外科与精准外科时代, 尤其是ERAS外科理念的提出, 对肝胆胰外科的安全性提出了更高的要求. 如何以最小的创伤让患者获得最快速的康复已成为肝胆胰外科的新命题[18-20].

2.1 微创与手术安全性 微创不只是指切口小, 而是以最小的手术创伤, 尽量减少患者的不良生理心理反应和对内环境的干扰, 使机体更快恢复到正常生理状态[21]. 因此微创的疗效是以手术安全性为前提的. 微创对于手术安全性提出了更高的要求. 例如腹腔镜胆囊切除是微创, 但若腹腔镜胆囊切除时, 造成胆管损伤就变成了“巨创”. 随着微创技术的发展和机器人外科的出现, 腹腔镜与机器人辅助胰十二指肠切除术在某些中心均能顺利开展, 而且数量也在逐渐扩大[22]. 众所周知, 胰十二指肠切除术从术式上讲, 本身即是“巨创”, 而且并发症众多, 如何在微创操作下确保手术安全性, 尤其是确保学习曲线内手术安全性显得十分重要, 因为微创对于患者的效应最多1 wk时间, 而安全性对于患者的效应是终身的. 因此对于开展复杂肝胆胰的微创手术更需要经专业培训, 由易至难逐步推进. 在患者手术指征的选择上应更加严格, 永远确保“微创与手术的安全性相比安全为先; 微创与长期疗效相比, 长期疗效为先”的原则. 在肝胆胰手术的微创效应中, 更应注意切口微创效应与术式微创效应的平衡, 强调术式合理、术式微创的重要性. 例如腹腔镜胆囊切除为何一推出即成为胆囊良性疾病治疗的金标准, 因为其手术方式本身创伤小, 同时又能避免原开腹手术的切口创伤, 所以整体而言十分微创. 又如胰头良性肿块, 在开腹状态下能行保留十二指肠的胰头切除术, 若腹腔镜下由于技术限制只能做胰十二指肠

切除术, 两者相比哪个更微创呢? 显然从切口大小而言, 腹腔镜更微创, 但从术式上而言, 从对患者长远的利益看, 开腹手术更微创、更安全. 因此微创是一种手术理念, 是一种相对的概念. 开腹也有相对微创的理念, 例如, 对于十二指肠乳头占位性病变, 恶性者行胰十二指肠切除术无可厚非, 但对于良性病变, 显然胰十二指肠切除术因为要切除胆道、十二指肠、胰头部、部分胃和空肠, 手术范围过大了. 而施行十二指肠乳头肿瘤局部切除, 其疗效肯定, 能完整切除肿块、手术创伤小、术后胆胰通路符合生理, 符合微创理念.

总之, 在肝胆胰手术中只有保证手术同质(术中出血量、术后并发症及其严重程度和手术根治的彻底性等)或更优的前提下才能显示微创效应. 所以微创对肝胆胰手术提出更高的安全性要求与标准.

2.2 ERAS与手术安全性 自20世纪90年代, 丹麦外科医生Kehlet等[23]提出ERAS外科理念后, 逐步被外科界认同. ERAS是指围手术期采用各种干预措施以降低机体应激反应从而促进术后恢复, 是个贯穿术前、术中、术后的综合体系, 是个多学科协作运营模式, 符合MDT的潮流[24]. 手术安全性是ERAS的前提和基石, 手术的微创化与精准化为ERAS的实施提供了技术支持. 多模式镇痛减少了患者的疼痛应激, 舒缓了患者对手术的恐惧. 肝胆胰手术围手术期质量控制环节多, 引流管多, 并发症多. 在开展ERAS时应从简单疾病入手, 探索经验, 磨合流程, 制定标准. 例如上海交通大学医学院附属仁济医院先从腹腔镜胆囊切除日间手术做起, 制定相应ERAS流程, 再过渡到复杂的大型肝胆胰手术[25]. 2016年《中华消化外科杂志》刊出了肝胆胰外科术后ERAS专家共识, 分别从术前、术中、术后和出院标准4个方面进行了规范. 我们认为在肝胆胰ERAS实施过程中, 永远以患者的安全性为核心, 遵循组织创伤应激和组织修复愈合的病程规律, 注意患者的个体差异与疾病差异, 稳步开展, 扩大样本, 积累经验, 不断完善.

2.3 规范化培训是提高肝胆胰手术安全性的关键 无论传统开腹手术还是腹腔镜、机器人手术, 术者永远是肝胆胰手术的决策者与实施者, 术者的经验、技术、习惯、态度和理念是决定手术安全性的关键. 一个成熟的肝胆胰外科医生应该拥有扎实的专科及多学科知识背景, 对疾病有综合判断与评估能力, 有精确的影像学读片能力, 有娴熟的手术技术, 有丰富的处置并发症的经验, 有勇于挑战手术难度的勇气和认真负责、精益求精的手术风格. 仅从手术技术讲, 一个优秀的肝胆胰外科医生应掌握肝脏外科技术、胃肠外科技术、血管切除吻合技术、内镜技术[如胆道镜、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等], 术中超声技术、各种吻合技术、胰腺外科技术等等[26-28]. 尤其是微创外科的兴起, 腹腔镜下解剖、暴露、缝合、打结技术的掌握, 都需要在知名的肝胆胰外科中心经过多年的严格的规范化培训才能完成[29]. 十年磨一剑, 一个优秀肝胆胰外科医生的培养, 至少需十年的专业化训练, 而且需要终生的学习与提高, 实践与领悟. 因此我们认为应结合基地医生与专科医生培训制度, 学习美国的fellow制度, 结合我国国情, 制定多层次, 终身职业培训体系, 充分发挥大型肝胆胰疾病诊治中心的诊疗培训的辐射能力. 对于一些疑难复杂的肝胆胰患者, 应及时转运至大型肝胆胰中心治疗, 这是对患者的安全负责. 例如, 以胆道损伤的修复成功率为例, 有文献报道, 在有经验的专科医院, 修复的成功率高达79%, 甚至超过90%, 明显高于非专科医院的27%[30].

2.4 精准外科是提高肝胆胰外科手术安全性的有效手段 精准外科是个系统工程, 涵盖病情评估、临床决策、手术规划、手术作业和围手术期管理的全过程[31]. 包括手术前对患者进行认真评估, 根据患者情况、技术条件、治疗指南为患者制定最优化的个体化的手术方案[32]; 手术中运用先进的手术器械和精准的操作技术, 避免出现大出血、吻合口瘘等手术并发症; 手术后的精细管理、及早发现和处理手术并发症. 精准外科的实施能最大程度满足目标病灶清除的彻底性、剩余器官功能代偿状况及手术创伤侵袭程度三者之间的平衡, 从而最大程度提高手术安全性[31]. 通过实施精准外科, 达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标.

2.4.1 精确的术前评估: 包括影像学评估和手术安全性评估. 影像学评估: 应用超声、CT、磁共振等影像学手段[33], 一方面可充分评估病

应用要点
应用精准外科理念, 可提高肝胆胰手术安全性, 达到最佳方案、最低费用、最小创伤和最快康复的治疗目标. 同时, 本文对外科医师的规范化培养, 具有指导意义.

同行评价
本文概念新颖、内涵丰富、覆盖面广, 对外科医师的培养和教育有积极的意义.

变的可切除性, 尤其对于恶性肿瘤. 通过各种影像学手段, 结合三位重建软件技术, 大体可判断病变对周围脏器的侵犯范围, 对周围血管(动、静脉)侵犯的分级以及有无淋巴结和远处的肿瘤转移等[34,35]. 通过结合评估, 制订最佳手术路径和手术方案, 提高手术精准度. 我们曾诊治一例胆囊癌侵犯肝门的患者, 肿瘤侵犯门静脉右支并完全包绕肝动脉, 读片后我们发现该病例左肝动脉发自胃左动脉, 这样行右半肝切除时, 切除肝固有动脉, 就不用担心残余左肝血供.

安全性评估主要针对患者对麻醉和手术的耐受性, 以及预判术后脏器的代偿能力. 对于肝胆胰手术而言, 鉴于大部分患者存在阻塞性黄疸和需要肝脏切除, 因此, 残肝体积和代偿功能的评估尤为重要. 大范围肝脏切除的肝功能耐受标准及评估方案可依据中华医学会肝胆外科学组制订的相关指南操作[36], 但尽量不要挑战20%剩余肝体积的极限. 麻醉、全身和营养状况评估, 可运用相关评分共识, 参见相关指南[37].

已有许多手术风险预测评分系统, 但在肝胆胰手术中应用最广的是死亡率和并发症发生率的生理学和手术严重性评分(physiologic and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity, POSSUM)和改良POSSUM评分(improved POSSUM scoring system, P-POSSUM)[38]. 然而, 由于POSSUM和P-POSSUM评分系统对于肝胆手术风险的预测能力还是有限, 目前的临床应用中, 这些评分系统的预测结果仅能作为临床治疗的参考指标, 而无法决定个体患者的治疗方案[39].

2.4.2 精细的术前准备: 术前合并基础疾病的患者, 应积极加以治疗, 控制血糖、血压, 改善心肺功能. 纠正贫血和低蛋白血症. 阻塞性黄疸将严重影响手术安全性和术后肝功能恢复, 对于需要大范围肝脏切除、手术时间长、创伤大和难度高的肝门手术, 术前血总胆红素超过200 μmol/L, 需术前减黄[40]. 术前减黄应以经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepaticcholangial drainage, PTCD)引流为主, 不提倡行ERCP下支架引流, 后者易引起逆行胆道感染和引流不畅[41]. 由于肝门疾病常导致左右肝管分隔, 应行左右肝管多支胆管PTCD引流, 至少要引流保留侧肝脏的胆管. 如果残肝体积不足以维持正常生理功能, 术前可采用患侧门静脉栓塞的方法促进残肝增生[42].

2.4.3 精密的手术规划: 根据患者的影像学评估病情和全身状况, 应对手术切除范围、手术路径、手术方式等作出规划, 预估手术中可能出现的困难情况, 作出预案. 术中应根据探查所见, 再次评估, 必要时调整手术规划, 以减少手术盲目性, 提高手术安全性.

2.4.4 精准的手术操作: 精准的手术操作, 减少术中出血是提高手术安全性的重要步骤, 也是减少术后并发症, ERAS的决定性环节. 手术应追求精细解剖, 摒弃盲目求快的风格. 解剖应层次分明, 逐层递进. 病灶切除应完整、彻底, 吻合应规范精准. 手术路径是决定手术精度, 防止术中大出血的关键环节. 对于侵犯血管的病灶, 应循血管解剖, 游离出未受肿瘤侵犯的血管上下段, 予以控制, 再处置病灶. 我们最近提出的肝门显露技术, 肝外、肝内顺逆结合的解剖路径, 能在敞开肝门板的前提下, 充分显露肝门病灶与血管、胆管的关系, 从而大大提高围肝门疾病手术的切除率和安全性[43]. 合理运用新的设备和器械如超声吸引刀、能量平台、超声刀和吻合器等有助于提高手术精准度[44]. 尤其是手术缝线选择, 对于吻合质量十分重要. 对于胆肠吻合, 提倡用适宜粗细的PDS线. 提倡手术全程使用带针的可吸收线, 由于缝线光滑, 针尖损伤小, 可减少组织创伤.

2.4.5 精良的术后管理: 术后管理是保证手术安全性的一个重要环节. 若能早期诊断和有效治疗并发症, 有助于减轻并发症导致的不良后果, 降低围手术期死亡率. 需要注意管控以下常见并发症: 胆漏、胰漏、胃排空障碍、腹腔内或消化道出血、腹腔积液、腹腔感染、肺部感染、胸水、肝功能不全和术后全身炎症反应综合征. 胆漏、胰漏是最常见的并发症, 引流不畅还易导致胃排空障碍、腹腔感染、出血等[45]. 因此保持引流通畅, 及时进行腹腔积液穿刺是减少腹腔感染, 防止腹腔出血的重要手段.

2.5 肝功能保护 术后注意纠正低血压和缺氧[46], 加强营养支持, 纠正水、电解质紊乱, 及时发现和处理术后并发症与感染[47]. 术后检查肝功能异常者, 加强保肝药物治疗, 禁用对肝脏有损害的药物.

2.6 营养支持 对于术前全身状况差、营养不良的患者术后应继续营养支持, 对于该类患者

以及预判术后可能出现胃排空障碍者, 术中应行空肠营养性造瘘术, 使患者尽早过渡到肠内营养[48].

2.7 血糖管理 术后血糖升高的原因多样, 如原先合并糖尿病, 应激性血糖升高, 胰腺部分切除或全胰腺切除等. 因此, 对于肝胆胰大手术, 术后应常规监测并控制血糖, 尤其胰腺切除患者[49].

3 结论

面对复杂的肝胆胰手术, 手术安全是达到手术目标和治愈疾病的基础, 精准外科的理念是实现这一目标的保证. 作为一名肝胆胰外科医生, 要把每一台手术都当作一件完美的艺术品来精雕细琢, 精益求精, 尽善尽美, 只有这样, 才能不断提高肝胆胰外科手术的安全性.

4 参考文献

1 董家鸿, 张宁. 精准外科. 中华外科杂志 2015; 53: 321-323
2 Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 530-536 [PMID: 25724606 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031]
3 吴一武, 杨志伟, 梁建深, 张程亮, 孔庆利. 肝内胆管结石并局部胆管炎症改变42例胆道镜和病理分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2008; 2: 41-45
4 王昊陆, 张超峰, 王坚. 胆管癌的危险因素及相关病理机制. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 594-596
5 彭承宏, 邓侠兴, 张天. 肝门胆管癌手术中的关键技术. 肝胆外科杂志 2014; 22: 321-322, 370
6 黄晓强, 黄志强. 医源性胆管损伤的处理. 中国实用外科杂志 2001; 21: 413-414
7 王钦尧. 胆道与胆胰十二指肠区域外科手术图谱. 北京: 科学出版社, 2013: 15, 20
8 Atri M, Bret PM, Fraser-Hill MA. Intrahepatic portal venous variations: prevalence with US. *Radiology* 1992; 184: 157-158 [PMID: 1609075 DOI: 10.1148/radiology.184.1.1609075]
9 Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, Estivalet L, Genson PY, Pottecher P, Gehin S, Krausé D, Cercueil JP. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 730-739 [PMID: 26682142 DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.10.04]
10 刁同进, 高百春, 蔡宏剑, 官林, 矫学黎, 于茜茜. 恶性阻塞性黄疸临床分析153例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1575-1581
11 丁义涛, 江春平. 肝切除术后肝功能衰竭: 病理生理、危险因素与临床治疗. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 279-282
12 张斌, 吴志勇. 肝门胆管癌的早期诊断. 肝胆胰外科杂志 2007; 19: 124-126
13 李风, 周光文. 2280例肝门胆管癌的荟萃分析. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 171-176
14 Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, Torzilli G, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Konishi M, Kinoshita T, Miyagawa S, Kawasaki S. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery* 2000; 127: 498-505 [PMID: 10819057 DOI: 10.1067/msy.2000.104673]
15 梁力建, 赖佳明, 李绍强, 彭宝岗, 殷晓煜, 汤地, 吕明德, 黄洁夫. 103例肝门部胆管癌的外科手术切除治疗. 中华外科杂志 2006; 44: 882-884
16 张太平, 李建, 赵玉沛. 胰头部肿块型慢性胰腺炎的处理对策. 中华消化外科杂志 2014; 13: 244-246
17 廖泉, 赵玉沛. 慢性胰腺炎外科治疗难点探讨. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2011; 5: 30-34
18 黄志强. 微创外科时代胆道外科的前程与归宿. 中华消化外科杂志 2015; 14: 19-22
19 楼文晖, 方圆. 加速康复外科在胰腺外科中的应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 29-32
20 黄志强. 腔镜技术下的肝胆胰外科. 军医进修学院学报 2011; 32: 101-102, 110
21 郑民华, 马君俊. 微创外科技术在普外科的应用与发展. 临床外科杂志 2013; 21: 893-895
22 张宇华, 洪德飞. 微创胰十二指肠切除术: 从腹腔镜到达芬奇机器人手术系统. 中华消化外科杂志 2015; 14: 980-982
23 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]
24 戴荣国, 魏强, 陈强谱. 加速康复外科理念在肝胆胰外科中应用. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 37-39
25 沈火剑, 李可为, 季福, 丁俊, 陈涛, 杨林华, 何敏, 朱宏毅, 施维锦. 日间腹腔镜胆囊切除术的临床应用分析. 肝胆胰外科杂志 2011; 23: 43-45
26 夏雷, 夏强. 肝脏外科技术进展. 国际外科学杂志 2014; 41: 282-284
27 张小明. 血管外科技术在肿瘤切除中的应用. 中华外科杂志 2007; 45: 161-162
28 汪家富, 刘绪舜. 介入超声在胆道外科临床应用现状. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 171-174, 177
29 邓侠兴, 沈柏用, 彭承宏. 胰腺肿瘤的微创治疗. 上海医学 2010; 33: 989-991
30 Wu YV, Linehan DC. Bile duct injuries in the era of laparoscopic cholecystectomies. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 787-802 [PMID: 20637948 DOI: 10.1016/j.suc.2010.04.019]
31 董家鸿. 精准肝脏外科. 中华消化外科杂志 2014; 13: 405-411
32 董家鸿, 项灿宏. 肝门部胆管癌的精准外科手术治疗. 中华消化外科杂志 2013; 12: 170-173
33 许尔蛟, 毛仁, 廖梅, 李凯, 任杰, 苏中振, 郑荣琴, 陈规划. 术中和经皮三维超声胆道造影技术在胆管解剖变异诊断中的价值. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 631-634
34 陈军, 钱叶本. CT三维重建在肝门部胆管癌诊疗中的价值. 肝胆外科杂志 2015; 23: 37-40
35 张正锃, 陈燕浩, 江燕萍, 金朝林, 张树桐. 64层螺旋CT三期增强扫描结合血管成像对胰腺癌诊断及术前评估价值. 实用医学杂志 2011; 27: 1007-1009
36 董家鸿, 郑树森, 陈孝平, 窦科峰, 樊嘉, 别平, 耿小平, 吕文平. 肝切除术前肝脏储备功能评估的专家共识(2011版). 中华消化外科杂志 2011; 10: 20-25
37 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝胆胰外科术后加速康复专家共识(2015版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 1-6
38 刘夕水, 宗明. POSSUM评分系统的临床应用. 肝胆外科杂志 2009; 17: 315-317
39 王昊陆, 王辉, 陈涛, 陈炜, 宋艳艳, 王坚. POSSUM和P-POSSUM评分系统预测肝胆手术风险价值的Meta分析. 中国询证医学杂志 2014; 14: 443-448
40 戴朝六, 许永庆. 肝门胆管癌的术前减黄问题. 临床

肝胆病杂志 2012; 28: 502-505
41 蔡云峰, 苏树英, 崔伟珍, 费凛, 李杰原. 可切除肝门部胆管癌术前胆道引流方式的选择. 中国普通外科杂志 2011; 20: 844-847
42 嵇武, 马宽生, 董家鸿, 何振平, 黄晓兰. 术前选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除中的应用. 中华肝胆外科杂志 2003; 9: 348-351
43 王坚, 陈炜. 围肝门外科技术在胆道外科的应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 284-287
44 陈焕伟, 甄作均, 苏树英, 蔡云峰, 廖珊. 术中超声和超吸刀在解剖性肝切除中的应用. 中华肝胆外科杂志 2010; 16: 545-546
45 He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 83-90 [PMID: 23472829 DOI: 10.1111/hpb.12078]
46 陈正斌, 金大龙. 胆道探查术中持续低血压致患者术后死亡的教训. 临床误诊误治 2010; 23: 335-336
47 田毅峰, 王耀东, 周松强, 邱福南, 何协. 胆道术后感染危险因素的病例对照研究. 肝胆外科杂志 2006; 14: 382-383
48 吴国豪. 胰腺癌病人围手术期营养支持. 中国实用外科杂志 2004; 24: 264-266
49 龙锦, 葛春林, 郭仁宣, 陆明双, 郭克建, 张莉. 胰腺手术病人术后血糖变化及其意义. 中国实用外科杂志 2006; 26: 121-123

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}^{l}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *Vd*, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4549

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4549-4554
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张 奥

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥, 甘肃中医药大学针灸推拿学院 甘肃省兰州市 730000

严兴科, 教授, 主要从事针灸调节效应机制方面的研究.

基金项目: 甘肃郑氏针法学术交流派传承工作室开放基金资助项目, No. LP0128060-kfjj04; 甘肃省高等学校基本科研业务费基金资助项目, No. 甘财教[2013]116-08.

作者贡献分布: 严兴科负责论文立题及文章的撰写; 邢家铭、董莉莉及张奥负责查阅部分文献.

通讯作者: 严兴科, 教授, 730000, 甘肃省兰州市定西东路35号, 甘肃中医药大学针灸推拿学院. yangxingke@126.com

收稿日期: 2016-05-05
修回日期: 2016-06-13
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-12-08

Proteomics technology for evaluating preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustionon in gastric ulcer

Xing-Ke Yan, Jia-Ming Xing, Li-Li Dong, Ao Zhang

Xing-Ke Yan, Jia-Ming Xing, Li-Li Dong, Ao Zhang, College of Acupuncture and Moxibustion and Tui-na Massage, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: Open Fund of Gansu Zheng Acupuncture Academic Exchanges Heritage Faction Studio, No. LP0128060-kfjj04; Gansu Provincial Basic Research Project for Universities, No. [2013]116-08.

Correspondence to: Xing-Ke Yan, Professor, College of Acupuncture and Moxibustion and Tui-na Massage, Gansu University of Chinese Medicine, 35 Dingxi East Road, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxingke@126.com

Received: 2016-05-05
Revised: 2016-06-13
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

Proteomics is a discipline that aims to clarify the mechanism of life at the protein level. In recent years, the application of proteomics technology in studying gastric ulcer and evaluating the preventive and therapeutic effects of acupuncture and moxibustion has attracted great attention. This article reviews recent advances in the study of the mechanism of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of gastric ulcer from a perspective of proteomics, and discusses the problems encountered in related studies. We believe that proteomics technology will play an important role in further study of the mechanism and regulatory effects of acupuncture and moxibustion in gastric ulcer.

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

Key Words: Proteomics; Acupuncture and moxibustion; Gastric ulcer; Effect

Yan XK, Xing JM, Dong LL, Zhang A. Proteomics technology for evaluating preventative and therapeutic effects of acupuncture and moxibustionon in gastric ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4549-4554 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4549.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4549

摘要

蛋白质组学是一门在蛋白质水平认识生命机制的学科. 近年来, 应用蛋白质组学技术

背景资料
蛋白质组学已经成为后基因组时代研究的主流, 运用蛋白组组学技术, 对同一疾病不同证候和同一证候不同疾病各类组织和细胞的蛋白质组进行分离、质谱鉴定及生物信息学检索查询, 构建“证候-蛋白质表达谱”, 对于揭示中医证候的科学内涵, 加速中医药现代化有重要意义.

同行评议者
吴巧凤, 副研究员, 成都中医药大学针灸推拿学院

研发前沿
利用蛋白质组学研究单味中药及中药复方在消化系疾病中应用的药效和药理作用, 是目前该领域研究的核心, 利用蛋白质组学技术研究中医药治疗消化系疾病前后蛋白质的蛋白质谱的变化, 在整体水平上评价中药药效, 从而揭示中药的作用靶点和作用过程, 阐明中药多靶点、多层次作用的分子机制.

开展针灸防治胃溃疡效应的研究日益受到重视. 本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 并就研究中存在的相关问题进行分析, 认为利用蛋白质组技术研究针灸机制和调节效应是未来针灸研究的重要突破口和发展方向.

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

关键词: 蛋白质组学; 针灸; 胃溃疡; 效应

核心提要: 蛋白质组学是一门在蛋白质水平认识生命机制的学科. 本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 并就研究中存在的相关问题进行分析, 认为利用蛋白质组技术研究针灸机制和调节效应是未来针灸研究的重要突破口和发展方向.

严兴科, 邢家铭, 董莉莉, 张奥. 蛋白质组学技术与针灸防治胃溃疡效应. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4549-4554
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4549.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4549

0 引言

蛋白质组学是以基因组编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质组的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理过程. 其主要包括表达蛋白质组学、功能蛋白质组学和结构蛋白质组学. 将蛋白质组学技术应用到胃溃疡的研究中, 从整体上探索胃溃疡的发病机制, 能够为阐明胃溃疡相关中医证候特征的本质提供科学依据, 并对该病的治疗奠定基础. 例如, 应用蛋白质芯片技术可对胃溃疡的临床表现进行分析、研究, 并且可用于探讨症状和证候之间的关系, 挖掘其演变规律, 并且更进一步对主要症候进行分子生物学检测, 寻找不同证候间的蛋白质差异表达, 寻找胃溃疡新型证候标志物[1]. 目前, 针灸作为治疗胃溃疡的有效方法, 其分子机制和生物途径仍不清楚, 现代科学研究的证据不足, 在一定程度上阻碍了针灸现代化的进程. 将蛋白质组学技术引入针灸学研究, 契合了针灸多指标、多层次、多靶点的研究需要, 可对阐释针灸效应规律和生物学基础提供有价值的信息; 可为针灸基础研究提供更科学、更符合针灸作用规律的证据, 并对全面系统的揭示针灸学的科学内涵, 促进针灸现代化有重要意义.

相关报道
苏丽等利用蛋白质组学及相关技术来研究炎症性肠病(inflammotary bowel disease, IBD), 有利于IBD特异性标志物的筛选、IBD治疗靶点的确定以及判断其病情发展情况, 进一步深入了解IBD的发病机制, 为其诊断、治疗、预后带来新的思路.

1 概述

蛋白质组首先由澳大利亚Macquarie大学的Williams和Wilkins于1994年提出, 指“一个细胞或组织所表达的全部蛋白质”[2]. 蛋白质组学是指以基因编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理[3,4]. 应用蛋白质组学技术能够深入探究蛋白质内部的调控机制及蛋白质群组之间相互作用的规律[5]. 当人体内发生生理或者病理变化时, 必然会导致体内的蛋白质组或者代谢物的蛋白质组发生相应的改变, 通过蛋白质组学技术找到这些新产生的蛋白质或减少甚至消失的蛋白质, 这些蛋白叫做差异蛋白, 是用于研究生理、病理变化的诊断的潜在“靶点”[6]. 通过对差异蛋白的进一步质谱鉴定, 还可以研究这些差异蛋白的生理、病理作用规律.

随着蛋白质组学的不断发展, 蛋白质组学技术呈现了多样化, 并各自有技术优势, 目前主要有: 双向凝胶电泳加质谱联用技术(two-dimensional gel electrophoresis/mass spectrometry, 2-DE/MS)、差异凝胶电泳技术(difference gel electrophoresis, DIGE)和荧光差异双向凝胶电泳技术(two-dimensional difference gel electrophoresis, 2D-DIGE)、同位素编码亲和标签技术、抗体微阵列、表面增强激光解析电离飞行时间质谱(surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)(蛋白质指纹图谱技术)、蛋白质芯片、毛细血管电泳技术、高效液相色谱价值谱分析技术(high performance liquid chromatography/mass spectrometry, HPLC/MS). 目前采用最多的是2-DE、2D-DIGE和HPLC/MS技术. 2-DE技术具有高通量、高灵敏度、高分辨率的优点, 其不足主要为对低分子及高分子质量的蛋白缺乏灵敏性, 难以对极端酸性和碱性环境下的蛋白质进行分离, 从而无法对低分度的蛋白进行检测[7]; 2D-DIGE技术弥补了以上缺陷, 可精确的对蛋白质进行定量分析; SELDI-TOF-MS技术是在2-DE/MS上产生的新技术, 可广泛应用于低丰度小分子生物标志蛋白的筛选[8,9]; HPLC/MS技术具有自动化程度高、灵敏度高等特点, 常用于膜蛋白及低

丰度蛋白的分离鉴定[10].

近些年, 蛋白质组学技术逐渐应用到中医药的研究中. 由于该技术能够对机体内蛋白质进行整体地、定量地、动态地、全方位的研究, 其研究方法所体现的时空性与整体性, 与中医精髓的整体观念十分贴近[11]; 同时, 蛋白质组学通过采用高分辨率的蛋白质分离技术及高效率的蛋白质鉴定技术, 可对各种特定情况下的蛋白质谱进行全方位的研究[12], 所以将蛋白质组学技术应用到针灸调节效应的研究中, 可作为针灸调节效应研究的有利武器[13].

2 蛋白质组技术在中医药研究中的价值

蛋白质组学是一门在蛋白质分子水平认识生命机制的学科, 其研究领域涉及到信号转导、细胞分化、蛋白质折叠等生物现象, 并将成为寻找疾病分子标记和药物靶标最有效的方法之一. 其研究主要为认识细胞内全部表达蛋白, 包括数目、序列和表达蛋白的更新, 转译后对蛋白的修饰, 以及蛋白与蛋白、蛋白与其他分子之间在细胞内、细胞膜和细胞外的相互作用. 蛋白质组学技术对于疾病的早期发现和治疗有重要的意义. 目前, 将蛋白质组学技术应用到中医的研究中, 通过构建“证候-蛋白质表达谱”, 对于揭示中医证候的科学内涵, 为中医辨证的客观化提供依据和方法有重要的应用价值[14]. 例如, 应用蛋白质组学技术研究单味中药及中药复方在消化系统疾病中应用的药效和药理作用, 通过比较中医药治疗消化系疾病前后蛋白质的蛋白质谱的变化, 在整体水平上评价中药药效, 揭示中药的作用靶点和作用过程, 阐明中药多靶点、多层次作用的分子机制[15].

3 蛋白质组学技术目前存在的不足

蛋白质组学技术为中医的研究提供了重要的技术保证, 但该技术仍存在很多不足: (1)目前蛋白组学的主要研究方向为癌症和神经系统疾病等临床发病机制不明、治疗无特效性的疾病, 而对其他系统疾病, 尤其是有明确发病原因及治疗手段的疾病研究较少; (2)在疾病的研究中, 主要用于临床指导用药以及临床药物的筛选, 而在疾病的诊断与治疗、相关致病机制研究仍不够深入, 并且鉴定出的生物标志物数量多, 但相互间的作用关系不明确, 无法作为临床诊断的特异性指标[16]; (3)蛋白质组学研究方法标准不统一, 蛋白样品的准备、2-DE图像的分析、蛋白质的鉴定程序操作程序不够规范, 对于低丰度蛋白的监测缺乏灵敏度高的方法, 实验结果重复性差[17,18]; (4)低丰度蛋白常被高丰度蛋白掩盖而很难分离, 并且尚缺乏类似基因, 对极端酸性、碱性和难溶性蛋白质的分离和鉴定仍有困难, 因而可能丢失许多重要的蛋白质信息[19].

4 蛋白质组学技术在胃溃疡研究中的应用

虽然, 蛋白质组学技术存在上述不足, 但相对于传统疾病检测, 蛋白质组学具有操作简便、取材方便、对人体创伤性少、结果精确、敏感性高等优势. 将蛋白质组学技术应用到胃溃疡的研究中, 有利于胃溃疡特异性标志物的筛选、胃溃疡治疗靶点的确定以及判断其病情发展情况, 进一步深入了解胃溃疡的发病机制, 为其诊断、治疗、预后带来新的思路[20]. 例如, 申定珠采用2-DE、MS及免疫组织化学技术筛选与胃溃疡复发相关的蛋白质, 探讨胃溃疡复发的发病机制, 结果获得了分辨率较高、重复性较好的胃溃疡复发大鼠和正常大鼠胃组织的2-DE图谱, 质谱分析共鉴定了12个差异蛋白质点, 并用免疫组织化学验证了部分差异蛋白质的表达水平, 这为揭示胃溃疡复发的机制提供了线索[21]. 郑小伟等[22]探讨肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织总蛋白的差异表达及柴黄胃溃宁的疗效机制, 采用2-DE分析模型大鼠与正常大鼠胃窦组织总蛋白质的表达差异, 研究结果表明: 模型组大鼠的血清胃泌素、血清淀粉活性、血浆去甲肾上腺素和血浆5-羟色胺等指标出现紊乱, 与正常组比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$); 与正常组匹配后, 模型组5个蛋白质点表达下调, 2个蛋白质点表达上调; 经柴黄胃溃宁治疗后, 大鼠上述血清、血浆指标复健; 模型组和中药组匹配后, 模型组5个蛋白表达低于中药组, 1个点表达高于中药组, 认为与正常组的蛋白质可能是肝郁脾虚证胃溃疡的相关蛋白; 柴黄胃溃宁对肝郁脾虚证胃溃疡疗效可靠, 其作用机制可能与调控上述蛋白有关.

5 蛋白质组学技术在针灸治疗胃溃疡研究中的应用

中医针灸治疗胃溃疡具有明确的临床疗效, 其机制研究也日益深入. 现有研究已表明: 针灸

创新盘点

目前, 针灸调节的生物学效应机制的研究缺乏高效的方法. 蛋白质组技术的诞生, 为针灸调节的生物学效应提供了重要的技术支撑和保障. 该技术已经应用到中药的药效评价的研究中, 但应用于针灸效应机制的研究相对较少. 在针刺防治胃溃疡的研究中, 应用蛋白质组学技术的研究报道并不多, 将该技术应用到针刺治疗胃溃疡机制的研究中对于针灸调节效应的研究有重要作用.

应用要点
本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 选题对推动针灸研究的现代化具有重要意义. 文章主要介绍了国内外胃溃疡蛋白质组学的相关研究进展, 以及针灸治疗胃溃疡的蛋白质组学研究概况, 阅读本文能够使读者更直观、清晰和全面的认识针灸防治胃溃疡领域的研究进展.

可通过调节机体内多种活性物质的表达而起到修复损伤胃黏膜的作用[23]; 针灸能够对人体的免疫功能进行有效的调节而起到抗感染、减轻炎症反应的作用[24,25]; 针灸治疗胃溃疡具有双向调节作用, 能促进胃黏膜损伤的修复, 提高胃幽门括约肌的张力, 促进胃运动及其分泌功能[26,27]. 目前, 应用蛋白质组学技术研究胃溃疡及针灸防治效应也引起了重视, 这有助于进一步加强针灸防治胃溃疡蛋白效应机制的深入研究, 并为该病的早期诊断及治疗等奠定分子基础[6].

5.1 艾灸治疗胃溃疡的蛋白质组学研究 消化系统疾病中最为常见的病理损伤为胃黏膜遭到破坏, 研究表明: 艾灸可对损伤的胃黏膜起到较好的修复作用[28], 通过艾灸可降低胃黏膜损伤指数而起到修复胃黏膜的作用[29]. 杨宗保等[23]应用蛋白质指纹图谱技术和疏水芯片、亲水芯片检测艾灸对修复胃黏膜损伤相关的细胞信号蛋白质的作用机制, 发现艾灸能够对胃黏膜损伤模型大鼠的多种相关信号蛋白的差异表达起到有效的调节作用; 其后续研究[30]进一步表明, 对急性胃溃疡模型大鼠胃经穴进行艾灸可调节其胃黏膜细胞相关标志蛋白的差异表达, 促进胃黏膜损伤的修复, 效果优于穴位旁开1 cm处, 认为艾灸对胃黏膜损伤修复不是单纯针对一种或两种蛋白质的调节而发挥治疗作用, 可能是多种蛋白参与的复杂级联反应.

上述结果表明, 艾灸对胃黏膜损伤的修复不是对单一的一种或两种蛋白起调节作用, 而是通过对多种蛋白的群组之间进行调节而对损伤的胃黏膜进行有效的修复. 蛋白质组学技术能够在整体水平上对蛋白质的作用模式、功能机制及其之间的作用规律进行研究. 并且, 艾灸对机体的调节是整体性的调节, 应用蛋白组学技术可从整体观测的层面观察艾灸干预后机体整个蛋白群组的调节变化, 并且应用该技术能够更直观的监测机体的整体特征变化[30].

5.2 针刺治疗胃溃疡的蛋白质组学研究 针刺防治胃溃疡病的资料众多, 针刺能显著促进溃疡修复和愈合[31]. 蛋白质组学具有全面性、整体性、动态性、高通量、大规模的特点, 该技术可有效分离复杂蛋白质混合物质, 全面分析蛋白质的表达差异, 可全面真实的揭示疾病发生发展的病理过程, 同时可以揭示针刺治疗疾病的效应机制.

王朝辉等[32]研究针刺对应激性胃溃疡模型大鼠蛋白质谱的影响, 通过SDS-聚丙酰胺凝胶电泳技术对胃组织匀浆上清液中的蛋白进行有效的梯度分离后, 采用纳升级电喷雾高效液相仪联合LTQ线性离子阱质谱仪检测蛋白表达水平, 结果筛选出感兴趣差异表达蛋白有: (1)酶类, 包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶、碳酸酰酶1、碳酸酰酶3等; (2)运动(骨架)蛋白, 包括α1肌动蛋白、β肌动蛋白、α肌动蛋白等; (3)运输蛋白, 包括血清铁传递蛋白和钙网蛋白; (4)热休克蛋白, 包括*M*r 10000的热休克蛋白, 据此认为合募配穴预防应激性胃溃疡效果优于单穴组及俞募配穴组, 机制可能与多种蛋白的表达变化有关. 严洁等[33]应用蛋白质指纹图谱技术获得各组大鼠胃黏膜细胞的蛋白质指纹图谱, 对比分析各组的差异蛋白质质荷比峰, 结果表明: 针刺治疗结束后, 1个大鼠胃黏膜细胞蛋白质质荷比峰明显升高, 3个蛋白质质荷比峰明显降低. 姚雯[34]以急性胃黏膜损伤模型大鼠为研究对象, 通过对其血清中相关分子蛋白质表达的研究, 从蛋白组学角度探讨电针足阳明经对急性胃黏膜损伤的修复机制, 结果表明: 治疗组血清中有3个标志性蛋白表达显著增高(其质荷比分别是4474.775、15231.140、13826.550 Da), 有4个标志性蛋白质表达显著降低(其质荷比分别是4268.035、17352.760、13071.320、15216.110 Da), 认为电针足阳明胃经穴对胃黏膜损伤的修复作用主要是通过改变血清中相关分子蛋白表达的方式来实现的, 并且这种调节方式具有特异性、双向性的特点. 蛋白指纹图谱技术能够在同一时间段内对整个蛋白组进行分析, 具有高灵敏度、高通量、高特异性的特点, 因此, 将该技术应用到针灸效应特异性的研究中具有重要的意义[35]. 易受乡等[36]将蛋白质芯片技术应用到针刺调节蛋白磷酸化信号转导通路的研究中, 结果发现针刺能够对蛋白质的磷酸化水平起到上下调节的作用, 当磷酸化水平上调1.5倍蛋白质时, 针刺胃经穴激活了6条通路, 磷酸化水平下调1.5倍蛋白质时, 针刺胃经穴激活了3条通路, 认为电针足阳明胃经穴可通过多靶点、多通路、多途径而起到修复损伤的胃黏膜的作用, 并且整个修复过程与MAPKS信号转导通路有密切的关系. 杨波等[37]利用纳升

级二维液像色谱技术筛选并分离合募配穴法治疗应激性胃溃疡模型大鼠后, 胃组织中的特定效应蛋白, 结果表明: 针刺治疗应激性溃疡主要是通过对5种多肽含量的调节而发挥作用, 从蛋白分子水平揭示了针灸防治应激性胃溃疡的作用机制. 上述研究改变了以往针灸效应多关注于单个蛋白的静态研究, 而从蛋白质组的整体变化研究和揭示针灸防治胃溃疡效应的分子基础, 对阐明针灸疗效的现代生物学机制具有较好的借鉴和指导意义.

目前, 对应用蛋白质组学技术而获得的经穴、经脉作用特异性的研究结果还需要进一步的验证, 蛋白质表达的改变的病理意义还需进一步明确, 对细胞内、外大量的基因和蛋白分子信号转导通路在经穴-脏腑相关联系中的作用和相互联系规律, 还需做更多的分析研究[38]. 同时, 蛋白组学在针灸治疗胃溃疡的研究中仍然存在很多不足之处. 例如: 目前研究技术对于鉴定极端性质蛋白质如: 极酸、极碱、小分子蛋白等能力仍有限; 在证候造模的蛋白质组学研究中, 大多数未排除造模药物或方法的干扰(缺乏必要的对照), 而简单的定义为证候差异蛋白等[39].

6 结论

蛋白质组学技术对于阐明人类的发病机制有重要的意义[40]. 目前, 随着高通量技术的不断发展及生物信息分析法的不断完善, 将这些技术与蛋白质组学技术相结合, 对于疾病的系统性研究、全面揭示并阐明生物体的发病机制具有重要的意义, 并且这种研究方法和思路必将成为今后疾病研究的重要方向[41]. 蛋白质组学技术是生命科学进入后基因组时代的里程碑, 可在蛋白质水平对机体进行整体性研究[42]. 将蛋白质组学技术引入到中医药的现代化研究中, 对于中医药的现代化研究有着巨大的推动作用. 蛋白质组学技术在研究方法上具有整体性、动态性、网络性的特点, 中医对人类机体活动的认识也基于“整体观念”的理论基础, 中医学认为人是一个有机的整体, 二者对机体的认识有十分相似的地方, 这为两者之间的有效结合提供了理论平台[43]. 因此, 将蛋白质组学技术应用到中医的现代化研究中显得更具有价值.

多年来, 针灸研究的主要方向为针灸临床有效性的问题中, 而对于针灸调节的生物学效应机制研究较少, 也缺乏高效的方法. 蛋白质组技术的诞生, 为针灸调节的生物学效应提供了重要的技术支撑和保障. 目前, 该技术已经应用到中药的药效评价的研究中, 但应用于针灸效应机制的研究相对较少[6], 可将针刺效应的作用靶点作为研究的突破口进行研究[44]. 目前, 在针刺防治胃溃疡的研究中, 应用蛋白质组学技术的研究报道并不多, 并且大多停留于对蛋白质表达的研究, 而对蛋白质的相互作用、性质、功能、信号传导的研究还未见报道, 在今后的研究中可从这几个方面开展针刺治疗胃溃疡机制的研究.

名词解释

蛋白质组学: 是指以基因编码的所有蛋白质为研究对象, 从细胞水平及整体水平上研究蛋白质的组成及其变化规律, 从而深入认识有机体的各种生理和病理, 应用蛋白质组学技术能够深入探究蛋白质内部的调控机制及蛋白质群组之间相互作用的规律.

7 参考文献

1 洪朝金, 郭泳. 表面增强激光解析电离-飞行-质谱(SELDI-TOF-MS)蛋白芯片技术在大肠癌围手术期中医证候研究中的应用价值. 中医学报 2012; 27: 398-399

2 Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, Duncan MW, Harris R, Williams KL, Humphery-Smith I. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-1094 [PMID: 7498152 DOI: 10.1002/elps.11501601185]

3 Wilkins MR, Williams KL, Appel RD. ProteomeResearch: New Frontiers in Function Genomics. New York: Springer Berlin Heidelberg, 1997: 1-2 [DOI: 10.1007/978-3-662-03493-4]

4 刘晓勇, 王世立, 韩金祥. 蛋白质组学技术及其在胃肠道肿瘤标志物研究中的进展. 中华肿瘤防治杂志 2006; 13: 69-73

5 Wilkins MR, Pasquali C, Appel RD, Ou K, Golaz O, Sanchez JC, Yan JX, Gooley AA, Hughes G, Humphery-Smith I, Williams KL, Hochstrasser DF. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Biotechnology* (N Y) 1996; 14: 61-65 [PMID: 9636313 DOI: 10.1038/nbt0196-61]

6 陶蓓蕾, 邱德仁, 杨芃原. 蛋白质组学研究中医中药进展和评述. 化学世界 2011; 52: 626-634

7 魏晓丽, 王悦. 癌蛋白质组学技术及其应用. 基础医学与临床 2008; 28: 1107-1110

8 Kiehntopf M, Siegmund R, Deufel T. Use of SELDI-TOF mass spectrometry for identification of new biomarkers: potential and limitations. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1435-1449 [PMID: 17970700 DOI: 10.1515/CCLM.2007.351]

9 Ortsäter H, Sundsten T, Lin JM, Bergsten P. Evaluation of the SELDI-TOF MS technique for protein profiling of pancreatic islets exposed to glucose and oleate. *Proteomics* 2007; 7: 3105-3115 [PMID: 17661320 DOI: 10.1002/pmic.200601019]

10 Fields S. Proteomics. Proteomics in genomeland. *Science* 2001; 291: 1221-1224 [PMID: 11233445 DOI: 10.1126/science.291.5507.1221]

11 李喜悦, 张文生, 王永炎. 蛋白质组学技术在方证相

同行评价

本文综述了目前针灸防治胃溃疡的蛋白质组学研究的相关进展, 选题具有较好的科学价值, 对推动针灸研究的现代化具有重要意义.

关理论研究中的应用探讨. 中医研究 2007; 20: 5-6

12 王若光. 蛋白质组学研究与中医药学的原创性发展. 中国医药学报 2003; 18: 619-620

13 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化疾病中医药研究中的应用. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 386-388

14 廖圣银, 陈建勇. 蛋白质组学及其在中医药研究领域的应用. 江西医药 2012; 47: 550-552

15 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化系疾病中医药研究中的应用. 湖北中医学院学报 2006; 8: 67-69

16 刘萍, 章怡祎. 蛋白质组学技术在医学研究中的应用. 湖北中医学院学报 2006; 8: 67-69

17 王彪, 徐伟文. 蛋白质组学技术在临床医学中的应用. 现代医学仪器与应用 2008; 20: 38-51

18 申定珠, 蔡震峰, 李家邦, 陈亮, 蒋荣鑫. 蛋白质组学及其在消化系统疾病中的应用. 医学综述 2016; 12: 52-55

19 黄海涛, 许桦林. 蛋白质组学技术在消化疾病研究中的应用. 临床消化病杂志 2006; 18: 127-128

20 苏丽, 李楠. 蛋白质组学技术在炎症性肠病研究中的应用研究进展. 中华消化病与影像杂志 2012; 2: 234-237

21 申定珠, 李家邦, 叶川, 凌江江, 马国添, 叶仁群, 黄国栋, 蒋荣鑫. IL-1β致乙酸性胃溃疡复发大鼠的比较蛋白质组学分析. 世界华人消化杂志 2007; 15: 332-339

22 郑小伟, 王颖, 宋红. 肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦组织差异蛋白质表达及柴黄胃溃宁的干预研究. 中华中医药杂志 2011; 26: 2840-2843

23 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇峰, 刘琼. 艾灸对大鼠胃黏膜损伤修复相关细胞信号蛋白质的影响. 中医杂志 2013; 54: 1945-1948

24 牟向东, 谢鹏雁, 刘建湘, 帅晓玮, 李江. 电针刺大鼠足三里穴对LESP血浆胃泌素和胃动素的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1069-1073

25 易受乡, 阳任达, 严洁, 常晓荣, 林亚平. 针刺对胃粘膜损伤家兔表皮生长因子、生长抑素及生长抑素受体基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1721-1723

26 杨宗保, 严洁, 邹晓平, 易受乡, 常小荣, 林亚平. 针刺血清对胃溃疡大鼠胃粘膜细胞磷脂酶Cγ-1活性的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 985-988

27 杨宗保, 严洁, 邹晓平, 常小荣, 易受乡, 林亚平. 电针大鼠胃经后血清对其胃粘膜细胞表皮生长因子受体表达的影响及浓缩效应. 中国临床康复 2006; 10: 87-89

28 谢华, 常小荣, 严洁, 易展, 刘密, 易受乡, 岳曾辉, 林亚平, 宋炯. 温和灸治疗浅表性胃炎脾胃虚寒证的临床研究. 中华中医药杂志 2011; 26: 2856-2858

29 刘密, 常小荣, 严洁, 易受乡, 林亚平, 岳增辉, 彭艳, 彭芬. 艾灸预处理大鼠应激性胃粘膜损伤的保护作用. 中华中医药杂志 2012; 7: 61-65

30 杨宗保, 王晨光, 龚安, 谢宇锋, 刘琼, 杨青. 艾灸调节急性胃溃疡大鼠胃粘膜细胞相关标识蛋白表达的研究. 中国针灸 2013; 33: 1017-1021

31 刘涌, 许冠荪. 电针足三里对应激性胃粘膜损伤的保护作用. 安徽中医学院学报 2000; 19: 27-28

32 王朝辉, 单纯筱, 周丹, 严兴科, 王富春. 不同配穴针刺预防应激性胃溃疡的效应比较及差异表达蛋白的筛选. 吉林大学学报(医学版) 2013; 39: 441-447

33 严洁, 张英进, 田浩梅, 易受乡, 陈斌国, 常小荣, 林亚平. 电针对大鼠胃粘膜损伤相关信号分子的影响. 中医杂志 2009; 50: 1002-1005

34 姚雯. 电针胃经穴对胃粘膜损伤大鼠血清中相关信号分子蛋白质表达的影响. 长沙: 湖南中医药大学, 2009

35 晏光荣, 曹亚. 蛋白质组在信号转导研究中的应用. 生命的化学 2004; 24: 10-12

36 易受乡, 田浩梅, 严洁, 张进英, 姚雯. 电针胃经(穴)大鼠胃粘膜修复相关蛋白磷酸化信号转导通路的多途径变化. 中国组织工程研究与临床康复 2009; 13: 8075-8079

37 杨波, 严兴科. 胃溃疡大鼠在合募配穴针刺后胃组织的纳升级二维液相色谱. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2355-2358

38 刘俊岭, 王俊英, 陈淑萍, 高永辉, 乔丽娜, 韩焱晶. 经穴/经脉-脏腑相关及其机制研究的进展. 针刺研究 2010; 35: 71-77

39 陈小玲, 傅肖岩, 王薇. 蛋白质组学在消化系疾病中医药研究中的应用. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 386-388

40 顾炜峰. 蛋白质组学技术及其临床应用研究. 中国医药导报 2006; 6: 5-8

41 杨旭, 焦睿, 杨琳, 吴莉萍, 李英睿, 王俊. 基于新一代高通量技术的人类疾病组学研究策略. 遗传 2011; 33: 829-846

42 熊邵权, 周岱翰, 龙奇达. 蛋白质组学在中医药科研中的现状、问题及对策. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 197-200

43 申定珠, 李家邦, 蒋荣鑫, 凌江红. 证候蛋白组学与中医证候学相关性探讨. 中国中西医结合杂志 2006; 26: 366-368

44 俞琳娜, 裴健. 差异蛋白组织学在针刺机理的研究中的应用. 中西医结合学报 2011; 9: 819-823

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4555

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4555-4561
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展

田西朋, 姜福全, 崔 彦

田西朋, 崔彦, 安徽医科大学解放军第306临床学院普通外科 北京市 100101

姜福全, 崔彦, 解放军第306医院普通外科 北京市 100101

崔彦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化外科的临床与基础研究工作.

基金项目: 全军医学科研“十二五”重点课题基金资助项目, No. BWS11J051.

作者贡献分布: 本课题由崔彦设计; 由田西朋与姜福全共同收集资料与分析; 论文撰写由田西朋完成, 崔彦指导论文写作.

通讯作者: 崔彦, 教授, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔北里9号, 解放军第306医院普通外科. dryancui@aliyun.com
电话: 010-66356106

收稿日期: 2016-05-10
修回日期: 2016-06-13
接受日期: 2016-06-20
在线出版日期: 2016-12-08

Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes

Xi-Peng Tian, Fu-Quan Jiang, Yan Cui

Xi-Peng Tian, Yan Cui, Department of General Surgery, PLA 306 Teaching Hospital of Anhui Medical University, Beijing 100101, China

Fu-Quan Jiang, Yan Cui, Department of General Surgery, PLA 306 Hospital, Beijing 100101, China

Supported by: Key Research Project of PLA Medical Science Foundation in the “Twelve Five-year Plan” Period, No. BWS11J051.

Correspondence to: Yan Cui, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, PLA 306 Hospital, 9 Anxiang Beili, Chaoyang District, Beijing 100101, China. dryancui@aliyun.com

Received: 2016-05-10
Revised: 2016-06-13
Accepted: 2016-06-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

The last three decades have witnessed a rapid rise in the number of people with type 2 diabetes (T2DM), and China has the largest population of diabetes in the world. Patients with T2MD are more susceptible to a variety of infections due to impaired host immunity. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hosted in the human stomach is the pathogen of a series of gastric and extragastric diseases, and has infected > 50% of the world population. *H. pylori* infection is rapidly becoming a serious threat to public health. Epidemiological surveys have indicated an obvious relationship between *H. pylori* and diabetes. *H. pylori* infection in T2MD cases can induce systemic inflammation, increase the risk of diabetic nephropathy and retinopathy, and is associated closely with the micro- and macro-vascular complications. Chronic *H. pylori* infection may have a harmful impact on pancreatic β-cells and may be a risk factor for T2MD and insulin resistance. Treatment of *H. pylori* infection and control of T2MD are becoming increasingly challenging due largely to the huge population of patients with the two diseases and to the relative complexity of treatment regimens. Further clinical and basic studies are needed to control *H. pylori* infection and T2MD effectively.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Diabetes mellitus;

■背景资料
近30年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率呈现全球性快速增长趋势. T2DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染. 定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 感染了超过50%的世界人口. 一系列研究表明, T2DM与*H. pylori*感染有明显关联性.

■同行评议者
高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科

研发前沿
T2DM与*H. pylori*感染均对公共健康造成重要危害. 近年来对两者的相关性虽已有了较多研究, 但有关基础与临床研究亟待深入探讨.

Type 2 diabetes mellitus

Tian XP, Jiang FQ, Cui Y. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4555-4561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4555.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4555

摘要

近30年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率呈现快速增长趋势, 我国已成为全球糖尿病患者人数最多的国家. T2DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染. 定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 感染了超过50%的世界人口. *H. pylori*与T2DM均对公共健康造成重要危害. 一系列研究表明, T2DM与*H. pylori*感染有明显关联性. T2DM患者*H. pylori*感染可引发系统性炎性反应, 增加了肾病和视网膜病变的危险性, 与糖尿病微血管及大血管并发症密切相关. 慢性*H. pylori*感染与胰岛素分泌损害相关, 可能是T2DM以及胰岛素抵抗的一个危险因子. 面对*H. pylori*感染和T2DM疾病的庞大人群和处置难度, 在进一步开展临床和基础研究的同时, 应合理有效予以控制以遏制一系列相关病理进程.

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

关键词: 幽门螺杆菌; 糖尿病; 2型糖尿病

核心提要: 本文复习文献, 综述了近年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染关联性研究进展, 对T2DM患者*H. pylori*感染发病情况和危害性、*H. pylori*感染发展为T2DM的危险性及可能机制、T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗等进行了述评, 为进一步相关研究提供依据和思路.

田西朋, 姜福全, 崔彦. 2型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4555-4561 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4555.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4555

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重威胁人类健康的代谢性疾病, 全球每年约380万成年人因DM而死亡[1]; 近30年来, 随着人们生活水平提高、生活方式西化以及人口老龄化等, DM患病率呈现快速增长趋势. 2010年中国DM和代谢紊乱研究小组流行病学调查结果显示, DM患病率达9.7%, 前驱DM的比例达15.5%, 二者的患病率仅次于美国[2]. 2013年调查报告[3]显示二者的比例进一步升高, 分别达11.6%和50.1%. 众所周知, DM患者由于自身免疫状态受损害而容易并发各种感染. 研究[4-6]发现, 定植于人类胃黏膜上皮的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一些胃肠及胃肠外疾病的病原体, 其具有极强的传染性, 感染超过50%的世界人口. 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与*H. pylori*感染有一定关联性[7-9], 现将该领域的研究进展作一综述.

1 T2DM患者*H. pylori*感染发病情况及机制

1989年Simon等[9]报道DM患者中*H. pylori*感染明显高于对照人群(62% *vs* 21%), 所用方法为快速尿素酶试验技术且未能矫正年龄因素. 随后有关*H. pylori*与DM相关性的研究报道陆续不断. 尽管有学者对此有所质疑, 但越来越多的研究证明, *H. pylori*与DM均对公共健康造成重要危害, 同时, 两者之间存在明确的相关关系.

Bener等[10]进行的病例对照研究表明, T2DM和非DM患者中*H. pylori*抗体阳性率(免疫球蛋白A≥300)分别为76.7%和64.8%, *H. pylori*感染在T2DM患者中明显升高, 表明*H. pylori*感染与T2DM密切相关. Devrajani等[11]调查DM和非DM住院病例各74例, 研究发现在DM中两类患者中*H. pylori*粪抗原阳性比率差异显著, 分别为73.0%和51.4%, 进一步揭示了两种疾病之间的关联性, 明确认为DM患者更倾向于*H. pylori*感染. Zhou等[12]进行一项基于PubMed和EMBASE共41篇文献14080例Meta分析, 结果表明DM患者中*H. pylori*感染为对照组的1.33倍, 进一步分析发现T2DM患者*H. pylori*感染率明显高于对照组(63.81% *vs* 42.16%), 结论认为在DM尤其T2DM患者中*H. pylori*感染呈明显增多趋势, 亟需进一步临床随机对照研究. Bajaj等[13]研究*H. pylori*在T2DM患者中的发病情况以及*H. pylori*感染与糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})水平的关系, 横断面病例对照研究结果显示, 80例T2DM

患者和60例对照病例的*H. pylori*感染率分别为77.5%和58.3%, 合并*H. pylori*感染和未合并*H. pylori*感染DM患者的平均HbA_{1c}分别为8.19%±1.16%和6.90%±0.84%, 结果表明DM患者的*H. pylori*感染明显高于非DM对照人群的*H. pylori*感染, 并且*H. pylori*感染与HbA_{1c}水平密切相关. Vafaeimanesh等[14]进行211例DM患者和218例非DM患者的对照研究, 同样发现DM患者的血清*H. pylori*抗体明显高于非DM患者(65.9% *vs* 50.5%). 一系列研究结果表明, T2DM与*H. pylori*感染确实存在明显相关性.

关于DM患者*H. pylori*感染的机制众说纷纭, 但不外乎以下几点: (1)DM导致的胃肠运动紊乱和胃酸分泌减少有利于*H. pylori*在内脏的定植和繁殖[15]; (2)DM患者糖代谢异常损害巨噬细胞的多种功能, 包括细胞移动、吞噬和细胞内病原体杀灭作用, 高血糖还可通过多元醇通路消耗尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸及还原型谷胱甘肽, 损害细胞的抗氧化能力, 从而利于*H. pylori*感染[16]; (3)*H. pylori*感染影响胰岛素抵抗性, 即*H. pylori*感染和T2DM之间存在作用叠加和恶性循环的可能关系[17]; (4)DM患者频繁就诊, 比健康人群更容易暴露于医院环境中, 导致医源性*H. pylori*感染的几率增加; (5)T2DM人群中自主神经病变发生率达65.2%, 有研究[18]表明, 自主神经病变与*H. pylori*感染高度关联; (6)DM造成的细胞和体液免疫功能损害影响*H. pylori*的有效清除[19].

2 T2DM患者*H. pylori*感染的危害性

研究发现, *H. pylori*的细胞毒素相关基因蛋白(cytotoxin associated gene A, CagA)是T2DM患者胃外器官损害的重要风险因子. CagA与内皮细胞具有相同的抗原序列, 这种抗原序列在正常条件下不暴露, 但在T2DM相关内皮细胞损害过程中被暴露, 触发级联反应, 继而介导广泛的内皮细胞损害[6,20].

研究[21,22]证实, DM患者*H. pylori*感染与微量白蛋白尿密切相关, 后者是指24 h尿白蛋白/肌酐比率增加到30-300 μg/mg, 这是DM肾病发展的一个重要指标. *H. pylori* $CagA^+$介导内皮细胞损伤机制可解释T2DM合并*H. pylori*感染患者广泛的内皮损伤、白蛋白尿泄漏、DM肾病和动脉粥样硬化形成等, 这为临床防治研究提供了新的视角[20].

Wang等[23]进行的一项Meta分析显示, *H. pylori*感染增加了肾病和视网膜病变的危险性, 同时发现*H. pylori*感染与东方人肾病危险性和T2DM明显相关联, 结论认为*H. pylori*感染与T2DM患者视网膜病变及肾病危险性密切相关, *H. pylori*在东方人T2DM肾病中的作用更强. Zhou等[24]研究发现*H. pylori*感染增加了T2DM患者肾病的易感性, 证实DM肾病和*H. pylori*感染明确相关.

Hamed等[25]研究DM患者*H. pylori*感染与DM血管并发症尤其是脑血管意外的相关性, 发现DM患者的*H. pylori*感染率高于对照组(85.0% *vs* 76.7%), *H. pylori*感染和DM微血管及大血管并发症密切相关, 后者包括动脉粥样硬化、缺血性脑病和颈动脉内膜增厚等.

长期以来, 学术界对动脉粥样硬化是否存在感染因素争论不休. 越来越多的流行性学和临床研究[26-28]结果显示, *H. pylori*慢性感染可增加心血管疾病的风险. 有研究[28-30]表明, *H. pylori*感染能激发机体的慢性感染, 在协同因素作用的基础上, 可造成DNA氧化损伤、血脂代谢异常、高同型半胱氨酸血症以及高血凝状态等, 损害葡萄糖代谢和内皮细胞功能, 促发动脉粥样硬化, 而*H. pylori*清除治疗则可降低心血管疾病的发病率并改善该类患者的预后. 显然, 无论单纯*H. pylori*感染, 还是DM患者感染*H. pylori*, 均对心血管系统可造成损害, 导致动脉粥样硬化.

3 *H. pylori*感染发展为T2DM的危险性与可能机制

Jeon等[15]进行782例年龄>60岁拉丁裔人群的前瞻性队列研究, 发现血清学阳性的受试者发展为T2DM的危险率明显高于血清学阴性的人群. 该项研究每年2次连续10年检测*H. pylori*抗体、1型单纯疱疹病毒抗体、水痘-带状疱疹病毒抗体、巨细胞病毒抗体、弓形虫抗体等. 在研究过程中, 144例受试者发展为DM, 在调整了年龄、性别、受教育背景、吸烟、体质量指数、血压和血脂等后, *H. pylori*血清学阳性人群发展为DM是血清学阴性人群的2倍多, 相比之下, 其他感染性病原体抗体并未增加罹患DM的风险性.

Wang等[23]完成的一篇汇总1997-2002年Medline和EMBASE上39篇文献超过2万病例

创新盘点

本文从T2DM患者*H. pylori*感染发病情况和机制及危害性、*H. pylori*感染发展为T2DM的危险性及可能机制、T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗等方面对T2DM与*H. pylori*感染关联性研究进展进行了述评, 未见类似研究报道.

应用要点
T2DM与*H. pylori*感染关联性研究进展为进一步相关基础和临床研究提供依据, 为解决两者因果关系, 设计更健全的RCT研究提供思路.

的Meta分析, 证实了*H. pylori*感染与DM及DM肾病危险性的相关性, 尤其在T2DM患者群中*H. pylori*感染在其整个发病进程中起着重要协同致病作用. Yang等[31]收集2000-2009年19-85岁的受试者1285例进行横断面研究, 将受试者分为正常血糖耐受、DM前期和DM三组, 发现不同组之间*H. pylori*感染率明显不同, *H. pylori*感染与DM明显相关(OR = 1.42, 95%CI: 1.01-2.01), 进一步说明了*H. pylori*感染的危害性及协同诱发DM的可能性.

胰岛素分泌不足或/和胰岛素抵抗是T2DM的病理基础. 慢性*H. pylori*感染是否为T2DM的一个危险因子, 有学者已经在*H. pylori*感染者的血糖调节、胰岛素分泌和胰岛素抵抗等方面进行了一系列研究. HbA_{1c}是葡萄糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化糖基化反应的产物, 其量与血糖浓度呈正相关. 血糖控制不良者HbA_{1c}升高, 并与血糖升高的程度和持续时间相关. HbA_{1c}反映患者近3-4 mo平均血糖水平. Chen等[32]研究报道, *H. pylori*血清学阳性尤其是伴有$CagA^+$与HbA_{1c}水平升高呈明显正相关, 同时发现, 高体质量指数与HbA_{1c}水平升高也呈正相关, 高体质量指数与*H. pylori*感染有协同增效作用, 能提升HbA_{1c}水平. 该项研究结果表明, *H. pylori*在成人糖耐量受损中起着重要作用, 可直接或间接地增加成人HbA_{1c}水平, 这在肥胖人群尤为显著. Hsieh等[33]对台湾地区病例研究发现, 长期慢性*H. pylori*感染与高水平HbA_{1c}、胰岛素分泌减少和T2DM高患病率密切相关. 在校正性别、年龄、体质量指数和DM家族史后发现, *H. pylori*阳性组血清HbA_{1c}水平较之*H. pylori*阴性对照组明显升高(5.78% *vs* 5.69%, $P = 0.007$), *H. pylori*阳性组HOMA-B和胰岛素水平比*H. pylori*阴性对照组明显降低(53.85±38.43 *vs* 60.64±43.40, $P = 0.02$; 5.29±3.90 *vs* 5.85±4.50, $P = 0.05$). 研究结果证实, *H. pylori*阳性组的T2DM患病率明显高于*H. pylori*阴性对照组.

胰岛素分泌不足是T2DM主要发病机制之一, HOMA-B是反映胰岛素分泌不足的有效指标. Rahman等[34]研究发现, HOMA-B在*H. pylori*感染特别是CagA阳性受试者中比其阴性对照组明显升高, 表明*H. pylori*感染本身与胰岛素分泌损害有关. So等[35]研究认为, 国人*H. pylori*感染浓度测定可作为预测胰腺β细胞功能不正常的一项独立指标. Hsieh等[33]也报道指出, *H. pylori*感染者最有可能在青年期即对胰岛素分泌造成损害, 继而增加了罹患T2DM的风险.

胰岛素抵抗是T2DM的特征之一, 胰岛素抵抗稳态模式评估法(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)是评价胰岛素抵抗的常用指标. Vafaeimanesh等[36]研究DM患者中*H. pylori*血清阳性和HOMA-IR的关系, 发现*H. pylori*阳性和*H. pylori*阴性病例中HOMA-IR分别为4.5±3.8和3.2±3.3, 差异显著. 结果表明, *H. pylori*感染的DM患者胰岛素抵抗明显, *H. pylori*感染的DM患者需要大剂量胰岛素方能有效控制血糖水平. 另有研究[37-39]亦表明, *H. pylori*感染是胰岛素抵抗的危险因子, 能显著增加胰岛素的抵抗. 岳春艳等[40]对国内外各大数据库自建库至2015-07公开发表的关于*H. pylori*感染与胰岛素抵抗指数关系的文献进行Meta分析, 结果表明*H. pylori*感染与胰岛素抵抗水平升高度相关.

有关*H. pylori*感染与T2DM发病的机制研究比较广泛. *H. pylori*感染导致可各种促炎因子包括C反应蛋白、白介素(interleukin, IL)-β、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子-α、干扰素-γ等的释放, 与其他巨噬细胞分泌因子协同作用, 激活丝氨酸激酶如c-JNK和核因子-κB激酶β抑制蛋白, 磷酸化胰岛素受体底物蛋白, 干扰其与受体的相互作用, 诱导β细胞凋亡, 抑制胰岛素分泌, 造成胰岛素抵抗[30,41-43]. Zhou等[44]进行*H. pylori*感染对葡萄糖代谢效应的研究中发现, *H. pylori*感染通过c-Jun/miR-203/SOCS3信号通路引起肝胰岛素抵抗. 越来越多的研究[17,45]表明, *H. pylori*能影响瘦素、胃饥饿素、胃泌素、生长抑素等胃肠激素分泌, 进而影响胰岛素的敏感性和血糖平衡. Omori等[46]研究证实, *H. pylori*空泡毒素通过影响凋亡上下游B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)基因、Bcl-2相关X蛋白调节通路及Caspase 9和Caspase 3作用来诱导线粒体依赖的细胞凋亡, 可引起胰岛素β细胞的损害, 影响胰岛素代谢.

4 T2DM患者*H. pylori*感染的预防和治疗

无论是有效控制*H. pylori*感染以预防其可能引发T2DM等一系列病理进程, 还是控制血糖、

筛查和及时有效根除T2DM患者的*H. pylori*感染, 在三联或四联抗*H. pylori*治疗以及T2DM综合处置方案基础上的临床和基础研究将会进一步加强, 这包括*H. pylori*感染和治疗的敏感性及耐药性的检测和监测[47]. 目前关键的问题在于随着临床和基础研究的进一步深入和机制的不断阐明, 临床理念和整体综合处置措施宜进行相应调整. Sapmaz等[48]进行DM和非DM患者*H. pylori*感染根除率的研究发现, T2DM患者的血清泮托拉唑水平较低, *H. pylori*感染的根除率也低下, 提示血清泮托拉唑水平对*H. pylori*的根除率有较好的预测价值, 王莉等[49]研究158例*H. pylori*阳性慢性胃炎或消化性溃疡患者胃黏膜病变活检标本, 观察*H. pylori*感染密度及其在胃黏膜层不同深度定植对胃黏膜炎症程度和活动性的影响, 从细菌生物膜形成及细菌深层休眠状态等方面解释了*H. pylori*的致病强度及对抗生素耐药性的形成机制, 提出对初治失败的患者, 在拟定补救方案时, 除了检测*H. pylori*耐药基因及抗生素药敏, 还需考虑从病理组织学角度观察*H. pylori*感染密度及定植深度等因素.

5 结论

*H. pylori*感染与T2DM均对公共健康造成重要危害, 近年来对两者之间相关性已有了广泛的研究, 但尚存争议, 作用机制也需要进一步探讨. 关于*H. pylori*感染与T2DM相关研究不一致的报道可能与*H. pylori*感染诊断和T2DM状态评估等方面方法的不一致性、有限的样本含量以及未校正混杂因素譬如年龄、人口社会经济学因素等有关. 此外, 受试者的知识文化和理解力、回忆性偏倚、语言偏倚等也会影响结果的可信度. 不同国家种族基因差异性和*H. pylori*等位基因的异质性也是不可忽视的因素. 从文献方面看, 多数基于临床资料的横断面病例对照研究, 缺乏前瞻性随机对照研究、队列研究和实验研究. 两者相关性的研究和阐释可能会对解决备受争议的T2DM影响*H. pylori*的根除率以及*H. pylori*根除率影响血糖控制等问题提供依据和诊治思路. 在进一步开展临床和基础研究的同时, 应合理有效控制T2DM和*H. pylori*感染以遏制一系列相关病理进程.

6 参考文献

1 van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 Suppl 1: S3-S8 [PMID: 20489418 DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a]

2 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]

3 Xu Y, Wang L, He J, Bi Y, Li M, Wang T, Wang L, Jiang Y, Dai M, Lu J, Xu M, Li Y, Hu N, Li J, Mi S, Chen CS, Li G, Mu Y, Zhao J, Kong L, Chen J, Lai S, Wang W, Zhao W, Ning G. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013; 310: 948-959 [PMID: 24002281 DOI: 10.1001/jama.2013.168118]

4 Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 1-9 [PMID: 21896079 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x]

5 Malfertheiner P, Selgrad M. Helicobacter pylori. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 589-595 [PMID: 25268839 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000128]

6 黄玉玲, 易勇, 崔彦. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白和空泡毒素研究进展. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 5897-5900

7 宋淑然, 赵丽梅, 赵宝华. 幽门螺杆菌感染与糖尿病. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1220-1226

8 Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, Ilhan A, Kocaman O. Relationship between Helicobacter pylori Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis* 2015; 2015: 290128 [PMID: 26464868 DOI: 10.1155/2015/290128]

9 Simon L, Tornóczky J, Tóth M, Jámbor M, Sudár Z. The significance of Campylobacter pylori infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil* 1989; 130: 1325-1329 [PMID: 2664637]

10 Bener A, Micallef R, Afifi M, Derbala M, Al-Mulla HM, Usmani MA. Association between type 2 diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 225-229 [PMID: 18080918]

11 Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for Helicobacter pylori infection: A hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 22-26 [PMID: 20431802 DOI: 10.4103/0973-3930.60008]

12 Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 200-208 [PMID: 23395214 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.012]

13 Bajaj S, Rekwal L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of helicobacter pylori infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 694-699 [PMID: 25285288 DOI:

同行评价

本文总结了近年来T2DM与*H. pylori*感染关联性的研究进展, 具有一定的新颖性和创新性. 行文流畅、规范, 对临床研究具有一定的指导意义.

10.4103/2230-8210.139235]
14 Vafaeimanesh J, Parham M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection prevalence: Is it different in diabetics and nondiabetics? *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 364-368 [PMID: 25932391 DOI: 10.4103/2230-8210.152773]
15 Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE. Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 520-525 [PMID: 22279028 DOI: 10.2337/dc11-1043]
16 Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, Pacifico A, Maioli M, Graham DY, Realdi G. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition* 2000; 16: 407-410 [PMID: 10869894 DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00267-7]
17 He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4607-4617 [PMID: 24782613 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4607]
18 Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B, Culha C, Koc G, Ozkaya M, Cakal E, Serter R, Aral Y. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 214-217 [PMID: 15952404 DOI: 10.1007/BF03345375]
19 Borody T, Ren Z, Pang G, Clancy R. Impaired host immunity contributes to Helicobacter pylori eradication failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3032-3037 [PMID: 12492186 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07121.x]
20 Pietroiusti A, Giuliano M, Magrini A, Bergamaschi A, Galante A. Cytotoxin-associated gene A strains of Helicobacter pylori represent a risk factor for the development of microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1399-1401 [PMID: 16732032 DOI: 10.2337/dc06-0404]
21 Ibrahim A, Zaher T, Ghonemy TA, El-Azim SA, El-Azim MA, Ramadan A. Impact of cytotoxin-associated gene A of Helicobacter pylori strains on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 694-700 [PMID: 20587874]
22 Chung GE, Heo NJ, Park MJ, Chung SJ, Kang HY, Kang SJ. Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 97-102 [PMID: 23326169 DOI: 10.3322/caac.21254]
23 Wang F, Liu J, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 930-938 [PMID: 24143873 DOI: 10.3109/00365548.2013.844351]
24 Zhou F, Zhong X, Chen J, Li C, Shang M, Jiang C, Yang H, Zhao W, Liu L. Helicobacter pylori infection associated with type 2 diabetic nephropathy in patients with dyspeptic symptoms. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 328-334 [PMID: 26547504 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.09.008]
25 Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, Ahmed EA, Abdel Rahman MS. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of helicobacter pylori infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 86-94 [PMID: 18346651 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006]
26 Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, Rechciński T, Rudnicka K, Miszczyk E, Walencka M, Strapagiel D, Gajewski A, Chmiela M. Putative consequences of exposure to Helicobacter pylori infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. *Arch Med Sci* 2016; 12: 45-54 [PMID: 26925118 DOI: 10.5114/aoms.2015.50772]
27 Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of Helicobacter pylori infection in pathogenesis of atherosclerosis. *World J Cardiol* 2015; 7: 134-143 [PMID: 25810813 DOI: 10.4330/wjc.v7.i3.134]
28 Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with Helicobacter pylori infection. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 34 [PMID: 27148410 DOI: 10.1186/s13098-016-0149-1]
29 Sharma V, Aggarwal A. Helicobacter pylori: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J Cardiol* 2015; 7: 19-25 [PMID: 25632315 DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.19]
30 Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5226-5234 [PMID: 24833852 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5226]
31 Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric Helicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1794-1799 [PMID: 24731067 DOI: 10.1111/jgh.12617]
32 Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis* 2012; 205: 1195-1202 [PMID: 22427676 DOI: 10.1093/infdis/jis106]
33 Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 949-956 [PMID: 23879740 DOI: 10.1111/eci.12124]
34 Rahman MA, Cope MB, Sarker SA, Garvey WT, Chaudhury HS, Khaled MA. Helicobacter pylori Infection and Inflammation: Implication for the Pathophysiology of Diabetes and Coronary Heart Disease in Asian Indians. *J. Life Sci* 2009; 1: 45-50 [PMID: 22308070]
35 So WY, Tong PC, Ko GT, Ma RC, Ozaki R, Kong AP, Yang X, Ho CS, Lam CC, Chan JC. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and Helicobacter pylori titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 89-95 [PMID: 19747747 DOI: 10.1016/j.diabres.2009.08.010]
36 Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Heidari A, Motii F, Parham M. Diabetic patients infected with helicobacter pylori have a higher Insulin Resistance Degree. *Caspian J Intern Med* 2014; 5: 137-142 [PMID: 25202440]
37 Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011; 16: 79-88 [PMID: 21435084 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x]
38 Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi

A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1966-1970 [PMID: 19009348 DOI: 10.1007/s10620-008-0557-7]
39 Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter* 2009; 14: 144-150 [PMID: 19751440 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x]
40 岳春艳, 杨彩哲, 刘朝阳, 杨殷. 幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗水平关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 5238-5249
41 Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2012; 38: 183-191 [PMID: 22252015 DOI: 10.1016/j.diabet.2011.11.006]
42 Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β-cell function. *Metabolism* 2011; 60: 1664-1672 [PMID: 21632069 DOI: 10.1016/j.metabol.2011.04.008]
43 Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the Progression of Pancreatic β-Cell Dysfunction. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 515136 [PMID: 21113299 DOI: 10.1155/2010/515136]
44 Zhou X, Liu W, Gu M, Zhou H, Zhang G. Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J Gastroenterol* 2015; 50: 1027-1040 [PMID: 25689935 DOI: 10.1007/s00535-015-1051-6]
45 Dai YN, Yu WL, Zhu HT, Ding JX, Yu CH, Li YM. Is Helicobacter pylori infection associated with glycemic control in diabetics? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5407-5416 [PMID: 25954115 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5407]
46 Omori K, Mitsuhashi M, Ishiyama K, Nair I, Rawson J, Todorov I, Kandeel F, Mullen Y. mRNA of the pro-apoptotic gene BBC3 serves as a molecular marker for TNF-α-induced islet damage in humans. *Diabetologia* 2011; 54: 2056-2066 [PMID: 21567299 DOI: 10.1007/s00125-011-2183-8]
47 Patel KA, Howden CW. Update on the Diagnosis and Management of Helicobacter pylori Infection in Adults. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 461-467 [PMID: 25811119 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000318]
48 Sapmaz F, Kalkan IH, Suslu I, Demirci H, Atasoy P, Guliter S. Lower plasma pantoprazole level predicts Helicobacter pylori treatment failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Dig Dis* 2015; 16: 531-536 [PMID: 26147605 DOI: 10.1111/1751-2980.12272]
49 王莉, 谢会忠, 刘友斌, 王炳淑, 张丽媛, 叶长华, 陈桂妃, 符仲标, 刘昌江, 温必盛. 幽门螺杆菌感染的密度和在胃黏膜层不同深度的定植对其致病性和抗生素耐药的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 347-354

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4562

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4562-4567
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧

背景资料
大肠癌对人类健康危害巨大, 原代细胞由于更接近体内状态, 更具研究意义. 所以, 探索出一套简便有效的大肠癌原代培养方法有着重要的理论意义及实用价值.

梁剑华, 昆明理工大学医学院 云南省昆明市 650504

郭强, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)消化科 云南省昆明市 650032

梁剑华, 张雯, 唐慧, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所 云南省昆明市 650032

梁剑华, 在读硕士, 主要从事肿瘤免疫与消化系肿瘤机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260323, 81460463, 81502556; 云南省中青年学术技术带头人后备人才培养基金资助项目, No. 2013HB083.

作者贡献分布: 此课题由唐慧设计; 研究经费由唐慧与郭强提供; 研究过程由梁剑华与张雯操作完成; 数据分析由梁剑华完成; 本论文写作由梁剑华完成.

通讯作者: 唐慧, 副教授, 650032, 云南省昆明市西山区金碧路157号, 云南省第一人民医院(昆明理工大学附属医院)临床基础医学研究所. htang1122@aliyun.com
电话: 0871-63390070

收稿日期: 2016-09-07
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-08

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 张鹏, 副研究员, 主治医师, 同济大学附属第十人民医院普外科; 王道荣, 主任医师, 江苏省苏北人民医院胃肠外科; 孙莉, 副主任护师, 大连医科大学附属第一医院心脏重症监护室

Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*

Jian-Hua Liang, Wen Zhang, Qiang Guo, Hui Tang

Jian-Hua Liang, College of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, Yunnan Province, China

Qiang Guo, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jian-Hua Liang, Wen Zhang, Hui Tang, Institute of Basic Medical Sciences, the First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260323, 81460463 and 81502556; Young and Middle-aged Academic Technology Leaders Reserve Personnel Training Fund of Yunnan Province, No. 2013HB083.

Correspondence to: Hui Tang, Associate Professor, Institute of Basic Medical Sciences, the First People's Hospital of Yunnan Province (Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology), 157 Jinbi Boulevard, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. htang1122@aliyun.com

Received: 2016-09-07
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To investigate methods of primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro* by application of improved tissue piece enzyme digestion method.

METHODS

Human colorectal cancer cells were cultured by improved tissue piece enzyme digestion method, which combines the tissue explant method with Ⅳ collagenase digestion method. Colorectal cancer cells were obtained by optimizing culture conditions, promoting adherence, controlling pollution, and purifying the cells. Wright Giemsa staining and immunocytochemistry were used to identify the cells.

RESULTS

Wright Giemsa staining of the cells showed karyomegaly and purple red-stained colorectal cancer cells. Immunocytochemistry staining showed that the cells were carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) positive and the cytoplasm was brown.

CONCLUSION

We have improved the tissue piece enzyme digestion method, which allows to obtain free cells quickly and make full use of the tissue pieces which have not been digested completely. The improved tissue piece enzyme digestion method has a high success rate, and cultured cells have been identified as colorectal cancer cells.

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

Key Words: Colorectal cancer; Primary culture; Tissue piece enzyme digestion method

Liang JH, Zhang W, Guo Q, Tang H. Application of improved tissue piece enzyme digestion method in primary culture of human colorectal cancer cells *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4562-4567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4562.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4562

摘要

目的

探讨应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞的方法.

方法

应用结合组织块法和Ⅳ胶原酶消化法的改良的组织块酶消化法体外原代培养人大肠癌细胞, 通过对培养条件、促进贴壁、控制污染、细胞纯化等方面的探索得到了大肠癌细胞, 并最终用形态学方法(瑞姬氏染色)、和免疫学方法(免疫细胞化学)鉴定所得细胞.

结果

经改良的组织块酶消化法体外培养的人大肠癌原代细胞, 瑞姬氏染色进行细胞形态学鉴定, 结果显示胞核呈紫红色, 核质比明显增大, 符合肿瘤细胞特征; 细胞胃肠癌相关糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)进行细胞免疫学鉴定, 结果显示胞浆呈棕色, 细胞CA19-9阳性.

结论

改良的组织块酶消化法在培养方法改良、促进贴壁、控制污染和去除杂细胞四方面进行了改进, 既可快速获得游离细胞, 又充分利用了未彻底消化的组织块. 采用该改良的组织块酶消化法原代培养细胞成功率高, 所培养的细胞进行初步鉴定证明为大肠癌细胞.

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

关键词: 大肠癌; 原代培养; 组织块酶消化法

核心提要: 本研究利用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞, 并通过细胞形态学及细胞免疫学方法鉴定所得细胞.

梁剑华, 张雯, 郭强, 唐慧. 应用改良的组织块酶消化法体外培养人大肠癌原代细胞. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4562-4567 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4562.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4562

0 引言

大肠癌包括直肠癌和结肠癌, 是目前常见的恶性肿瘤, 严重危害人类健康[1-4]. 大肠癌细胞多以商品化的细胞株为材料, 然而, 相比之下, 原代培养的肿瘤细胞离体时间短, 变异少, 生物特性更接近体内状态, 对大肠癌防治的研究更有参考意义. 截至目前, 国内外已有较多关于大肠癌原代培养的报道, 但成功率极低且成本高[5-7]. 在前人工作的基础上, 本研究对部分方法做了改良, 以期找到更优化的培养条件, 提高大肠癌原代培养的成功率, 为大肠癌原代细胞培养提供一种成功率高且成本较低的方法.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验样本: 收集于云南省第一人民医院普外科手术切除的新鲜大肠癌组织样本, 患者术前均未接受放化疗. 收集的所有组织样本均经病理检查证实. 本研究获得了云南省第一人民医院伦理委员会的批准, 同时样本采集得到了患者的知情同意.

1.1.2 主要试剂: Ⅳ胶原酶、透明质酸酶、DNA酶、胰岛素均购自Sigma公司; Trypsinase、RPMI 1640培养基、胎牛血清和红细胞裂

研发前沿
关于大肠癌细胞的原代培养, 较多学者已做过探索, 但操作繁琐、成功率低, 仍是亟待解决的问题.

相关报道
关于大肠癌细胞的原代培养, 目前应用较多的方法是组织块培养法和酶消化培养法. 而对于培养过程中细胞的纯化, 较多学者应用胰酶消化法、反复贴壁法、机械刮除法等方法去除成纤维细胞.

创新盘点
组织块酶消化法多见于牙周膜细胞的原代培养, 本研究将该方法改良后应用于人大肠癌细胞的原代培养, 并取得较好的效果.

表 1 实验过程各步骤所用的试剂配方

实验步骤	试剂名称	试剂配方
肿瘤组织的处理	取组织用液	Hank's液+10倍抗生素/抗霉菌药物溶液
肿瘤组织的清洗	洗组织用液	PBS+5倍青链霉素
肿瘤组织的消化	组织消化液	Ⅳ胶原酶+透明质酸酶+DNA酶
肿瘤组织碎块和游离细胞的培养	完全培养基	RPMI 1640培养基+10%胎牛血清+1%双抗+0.5 μg/mL胰岛素+成纤维细胞抑制剂

组织消化液中消化酶的终浓度为0.1%的Ⅳ胶原酶, 0.01%的透明质酸酶, 0.02%的DNA酶.

解液均购自GIBCO公司; 成纤维细胞抑制剂购自齐氏生物科技有限公司; 糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)抗体购自Abcam公司; 抗生素/抗霉菌药物溶液(青霉素/链霉素/两性霉素B)、青链霉素购自HyClone公司; 瑞姬氏染色液、免疫细胞化学相关试剂等购自福州迈新生物技术有限公司. 实验过程中各个步骤所用的主要试剂配方如表1.

1.2 方法

1.2.1 肿瘤组织标本的收集和处理: 患者手术切除的新鲜大肠癌组织, 找到肿瘤细胞最丰富的部位, 取1-3 cm^3大小的组织样本, 放入装有取组织用液的无菌离心管, 于冰上迅速带至实验室, 使组织浸泡于取标本用液中10-20 min, 尽快开始后续操作.

1.2.2 原代培养: 以下步骤均在超净工作台内操作, 必须严格遵循无菌操作要求, 同时, 所用到的手术器材(手术剪、手术镊、玻璃皿等)均经过高压灭菌处理: (1)将取回的组织置于玻璃皿内, 用洗组织用液清洗组织7-10次; (2)用剪刀剪去组织周围脂肪组织、坏死组织以及肠膜部分; (3)洗组织用液适量, 处理组织5 min; 75%酒精适量, 处理组织1 min; 弃去酒精, 加洗组织用液适量, 处理组织5 min; (4)将组织块置于玻璃器皿内, 剪碎至1-3 mm^3大小. 将组织碎块收集至无菌离心管, 加适量洗组织用液, 1000 r/min, 5 min, 重复几次, 直到上清透亮即可, 弃去上清; (5)加入适量红细胞裂解液重悬, 置于4 ℃, 8 min; 1000 r/min, 5 min, 弃去上清; 洗组织用液清洗一次, 弃去上清; (6)根据组织碎块的量添加消化酶: 每1 mL组织碎块, 加入1 mL胶原酶、100 μL透明质酸酶及20 μL DNA酶. 轻轻震荡混匀, 于37 ℃震荡消化2-4 h; (7)消化结束后, 可看到离心管内消化液已变浑浊. 加入适量洗组织用液, 1000 r/min, 5 min, 清洗数次, 至上清透亮即可, 弃去上清; (8)向离心管内加入少量完全培养基, 用吸管吹打数次. 用吸管将消化后所得部分(组织碎块和游离细胞)放入培养皿, 再向培养皿内加入1-2 mL完全培养基(不宜太多, 尽量使组织碎块黏附附于底部); (9)在保证未污染的前提下, 静置细胞3 d(此时不宜反复观察, 以免影响细胞及组织块贴壁).

1.2.3 细胞处理: (1)换液: 静置3 d后, 适当补加完全培养基(动作务必轻缓, 避免剧烈晃动). 培养初期, 细胞生长较慢, 可4-5 d左右换液1次. 培养至第10天左右, 贴壁的组织块周围有细胞游出, 且密度明显高于其他部位; (2)传代: 大肠癌细胞较难消化, 但为了保证后续培养过程中的细胞活力, 应掌握好消化时间, 切勿消化过度.

1.2.4 大肠癌原代细胞鉴定: (1)形态学观察: 做细胞爬片, 用瑞姬氏染色液染色, 观察细胞形态; (2)免疫学鉴定: 做细胞爬片, 用免疫细胞化学方法. 由于CA19-9与胃肠癌密切相关[8-10], 故检测细胞CA19-9.

2 结果

2.1 原代培养细胞形态 培养至第10天左右, 显微镜下观察, 贴壁的肿瘤组织块周围可见有细胞游出(图1).

2.2 原代细胞鉴定结果 瑞姬氏染液染色后, 胞核呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大(图2A), 符合肿瘤细胞特征. 免疫细胞化学检测胃肠癌相关抗原CA19-9, 阳性细胞的胞浆被染成棕色(图2B).

3 讨论

3.1 大肠癌细胞体外原代培养的组织块酶消化法 大肠癌细胞的原代培养是极具技术性和

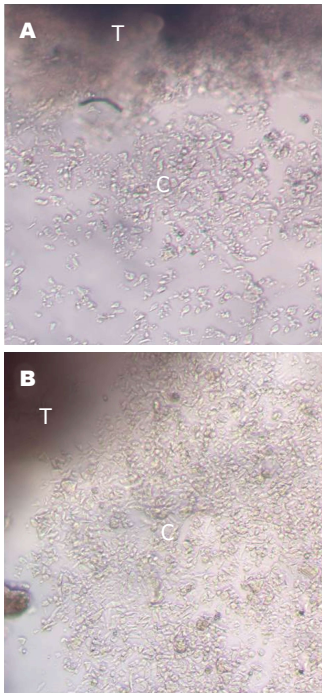


图 1　原代培养至第10天时游出细胞的形态. A, B均为贴壁肿瘤组织块周围有细胞游出. 图中上方黑色阴影部分为大肠癌肿瘤组织块, 下方为游出的细胞(A, B: ×100). T: 肿瘤组织块; C: 游出的细胞.

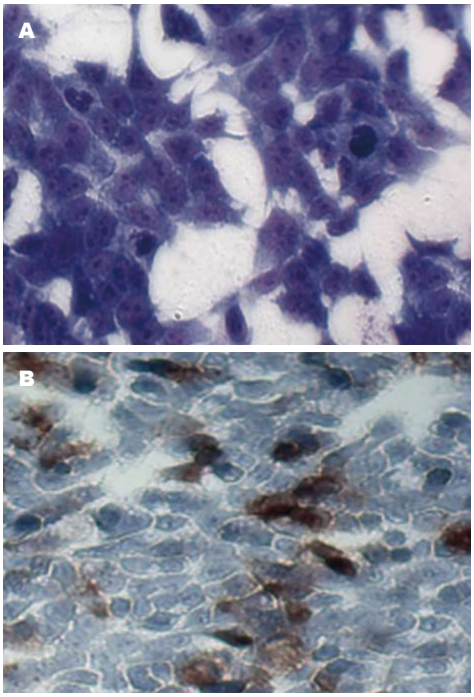


图 2　原代细胞瑞姬氏染色和免疫细胞化学检测CA19-9结果. A: 瑞姬氏染液染色结果, 胞核呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大; B: 免疫细胞化学检测CA19-9, 阳性细胞的胞浆被染成棕色(A, B: ×400). CA19-9: 糖链抗原19-9.

应用要点
本文利用酶消化组织块法进行了大肠癌的原代培养, 结果可供科研工作者借鉴参考.

挑战性的工作, 影响实验成败的因素众多. 所以, 找到更优化的培养条件对提高实验成功率至关重要. 本研究在培养方法、促进细胞的贴壁、污染的控制和去除如成纤维细胞等杂细胞这四方面均做了一些改良: (1)培养方法: 目前, 文献报道的大肠癌细胞原代培养方法主要为酶消化法和组织块培养法[11-13], 但两种方法各有优缺点. 酶消化法, 一般用胶原酶消化、过滤后可直接得到单细胞悬液, 但往往浪费了残留的组织碎块, 其中仍含有大量肿瘤细胞. 另有研究表明, 细胞间的相互接触可以减少细胞凋亡, 利于保持细胞的固有特性[14,15]. 组织块培养法, 操作简便, 但需要较长时间才可看到有细胞爬出. 组织块酶消化法可以结合两者的优点, 效果更好. 本研究中, 将三种方法做了对比, 培养至10 d左右时, 发现酶消化法贴壁细胞少、组织块法游出细胞少, 均不能进一步增殖, 但组织块酶消化法可以较快速的得到大肠癌细胞. 目前, 组织块酶消化法已被很多学者用于人牙周膜细胞、血管瘤内皮细胞等的原代培养[16-19], 但大肠癌细胞原代培养方面报道尚少见. 大剂量的胰岛素往往对细胞不利, 而低剂量时则可促进细胞的生长, 本研究采用的胰岛素浓度为文献报道的0.5 μg/mL, 发现细胞在该胰岛素浓度下生长状态良好[20-22]; (2)促进贴壁: 组织块的贴壁对细胞迁出十分重要, 所以培养初期在保证未污染的前提下, 保持绝对静置3-4 d. 待组织块中细胞贴壁稳定后, 方可补加培养基, 以免冲散刚贴壁的组织块, 导致重新漂浮, 而影响成活. 补液后继续静置, 进一步促进细胞贴壁生长. 大量学者证明, 用鼠尾胶原包被过的培养瓶培养, 可显著提高细胞的贴壁效率[23-25]. 我们在培养初期, 只加入1-2 mL培养基, 该“干涸法”也可达到促进贴壁的目的; (3)污染的控制: 由于肠道本身的开放性, 且内部微生物种类丰富、数量庞大[26-28], 所以污染是大肠癌原代培养最常见的问题之一. 取标本时尽量剪取靠近癌灶内部的部分. 我们在取组织用液和洗组织用液中都加入了高浓度的抗生素, 结果表明, 用高浓度抗生素多次冲洗之后, 基本可避免污染. 实验过程所用到的手术器材必须经过高压灭菌, 严格遵守无菌操作; (4)去除杂细胞: 成纤维细胞生命力强、生长速度快, 是大肠癌原代培养中最常见的杂细胞来源. 不少文献中报道, 利用成纤维细胞与上皮细胞贴壁速度差异和对胰酶敏感性的差异, 可用反复贴壁法或者胰酶消化法对细胞进行纯化; 也有学者将细胞稀释后用96孔板进行单细

名词解释
组织块酶消化法: 即组织块法和酶消化法相结合的方法, 将剪碎的组织块利用酶消化一段时间后, 放入培养瓶一起培养的方法.

胞克隆培养, 从而筛选出目的细胞, 但往往操作繁琐且效果有限[29-32]. 本研究中, 我们分别尝试进行了反复贴壁法和胰酶消化法以期去除成纤维细胞, 但经细胞爬片染色、观察, 仍有大量成纤维细胞存在, 未达到理想效果. 最终通过向培养基中加入成纤维细胞抑制剂, 即可有效控制成纤维细胞的生长, 得到纯度较高的肿瘤细胞.

3.2 体外原代培养的大肠癌细胞生长特征及鉴定结果分析 利用组织块酶消化法培养的细胞瑞姬氏染液染色观察细胞核大呈紫红色, 胞浆呈浅蓝色, 核质比明显增大, 具有肿瘤细胞的典型特征. 免疫细胞化学检测细胞中胃肠癌相关抗原CA19-9, 表明CA19-9阳性, 证明该细胞簇来源于肠道的肿瘤细胞. 以上实验初步鉴定所培养的细胞为大肠癌细胞.

4 参考文献

1 Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-1047 [PMID: 20304247 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4]
2 Nautiyal J, Banerjee S, Kanwar SS, Yu Y, Patel BB, Sarkar FH, Majumdar AP. Curcumin enhances dasatinib-induced inhibition of growth and transformation of colon cancer cells. *Int J Cancer* 2011; 128: 951-961 [PMID: 20473900 DOI: 10.1002/ijc.25410]
3 Liu S, Zheng R, Zhang M, Zhang S, Sun X, Chen W. Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 22-28 [PMID: 25717222 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.01]
4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
5 Dangles-Marie V, Pocard M, Richon S, Weiswald LB, Assayag F, Saulnier P, Judde JG, Janneau JL, Auger N, Validire P, Dutrillaux B, Praz F, Bellet D, Poupon MF. Establishment of human colon cancer cell lines from fresh tumors versus xenografts: comparison of success rate and cell line features. *Cancer Res* 2007; 67: 398-407 [PMID: 17210723 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0594]
6 Rowehl RA, Burke S, Bialkowska AB, Pettet DW, Rowehl L, Li E, Antoniou E, Zhang Y, Bergamaschi R, Shroyer KR, Ojima I, Botchkina GI. Establishment of highly tumorigenic human colorectal cancer cell line (CR4) with properties of putative cancer stem cells. *PLoS One* 2014; 9: e99091 [PMID: 24921652 DOI: 10.1371/journal.pone.0099091]
7 Maletzki C, Stier S, Gruenert U, Gock M, Ostwald C, Prall F, Linnebacher M. Establishment, characterization and chemosensitivity of three mismatch repair deficient cell lines from sporadic and inherited colorectal carcinomas. *PLoS One* 2012; 7: e52485 [PMID: 23300683 DOI: 10.1371/journal.pone.0052485]
8 Filipovic B, Milinić N, Gacic J, Markovic O, Djokovic A, Filipovic B. Benign Hydronephrosis and Elevated of Serum Levels of Carbohydrate Antigen CA 19-9: A Case Report. *Am J Case Rep* 2016; 17: 395-397 [PMID: 27287959 DOI: 10.12659/AJCR.897900]
9 Al-Shuneigat JM, Mahgoub SS, Huq F. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *J Biomed Sci* 2011; 18: 50 [PMID: 21787404 DOI: 10.1186/1423-0127-18-50]
10 Burz C, Aziz BY, Bălăcescu L, Leluţiu L, Buiga R, Samasca G, Irimie A, Lisencu C. Tumor markers used in monitoring the tumor recurrence in patients with colorectal cancer. *Clujul Med* 2016; 89: 378-383 [PMID: 27547057 DOI: 10.15386/cjmed-635]
11 高丽萍, 白松, 杨丽娟, 邹英鹰, 王芳. 大肠癌细胞原代培养方法的研究进展. 昆明医科大学学报 2015; 36: 156-159
12 Arul M, Roslani AC, Ng CL, Cheah SH. Culture of low passage colorectal cancer cells and demonstration of variation in selected tumour marker expression. *Cytotechnology* 2014; 66: 481-491 [PMID: 23824584 DOI: 10.1007/s10616-013-9600-4]
13 Pastor DM, Poritz LS, Olson TL, Kline CL, Harris LR, Koltun WA, Chinchilli VM, Irby RB. Primary cell lines: false representation or model system? a comparison of four human colorectal tumors and their coordinately established cell lines. *Int J Clin Exp Med* 2010; 3: 69-83 [PMID: 20369042]
14 Kondo J, Endo H, Okuyama H, Ishikawa O, Iishi H, Tsujii M, Ohue M, Inoue M. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 6235-6240 [PMID: 21444794 DOI: 10.1073/pnas.1015938108]
15 Hofmann C, Obermeier F, Artinger M, Hausmann M, Falk W, Schoelmerich J, Rogler G, Grossmann J. Cell-cell contacts prevent anoikis in primary human colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 587-600 [PMID: 17258732 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.017]
16 张丽娟, 段春红, 郝梅, 张娜, 王婷. 酶消化组织块盖玻片培养法原代培养人牙周膜细胞. 中国药物与临床 2014; 14: 37-39
17 鄂玲玲, 刘洪臣, 王东胜. 酶消化贴壁组织块反复消化法培养人牙周膜细胞. 中华老年口腔医学杂志 2014; 12: 70-73
18 郑桂婷, 徐燕, 赵璇, 沈继龙. 发育期牙根端复合体细胞条件培养液对脂肪干细胞增殖、分化的影响. 牙体牙髓牙周病学杂志 2014: 331-337
19 唐诗鹏, 俞松, 闫陶然, 陆建国, 卓金伟, 柳望舒, 于怀景. MEK/ERK信号通路在体外培养血管瘤内皮细胞中的表达及意义. 中华小儿外科杂志 2014; 35: 890-894
20 杨磊磊, 戴岳初, 董米连, 朱敏, 林雪飞, 廖伟, 梅统. 大肠癌细胞的原代培养方法. 中国中西医结合外科杂志 2012; 18: 341-345
21 Radulescu RT. Intracellular insulin in human tumors: examples and implications. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 5 [PMID: 21457557 DOI: 10.1186/1758-5996-3-5]
22 Liang D, Zhang Y, Chen J, Wang H, Huang T, Xue X. Effects of Exogenous Growth Hormone

on Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis of Human Gastric Cancer Cell. *Chin Med J* 2014; 5: 259-269 [DOI: 10.4236/cm.2014.54031]
23 Failli A, Consolini R, Legitimo A, Spisni R, Castagna M, Romanini A, Crimaldi G, Miccoli P. The challenge of culturing human colorectal tumor cells: establishment of a cell culture model by the comparison of different methodological approaches. *Tumori* 2009; 95: 343-347 [PMID: 19688974]
24 Xue X, Shah YM. In vitro organoid culture of primary mouse colon tumors. *J Vis Exp* 2013; 2001: e50210 [PMID: 23711911 DOI: 10.3791/50210]
25 袁航, 屠世良. 大肠癌原代细胞培养方法的探索. 温州医科大学学报 2013; 43: 808-812
26 Moore AM, Munck C, Sommer MO, Dantas G. Functional metagenomic investigations of the human intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2011; 2: 188 [PMID: 22022321 DOI: 10.3389/fmicb.2011.00188]
27 Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e39743 [PMID: 22761885 DOI: 10.1371/journal.pone.0039743]
28 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]
29 姜文静, 张忠献, 王尧河, 石海亮, 赵瑞华, 宗红, 曹风雨. 腹水来源胃癌原代细胞的建立及鉴定. 郑州大学学报(医学版) 2016; 28: 498-502
30 孙永刚, 徐惊涛, 才让东智, 马志杰. 牦牛输卵管上皮细胞分离培养和纯化鉴定. 生物学杂志 2013; 30: 22-25
31 Wang XY, Lai ZS, Yeung CM, Wang JD, Deng W, Li HY, Han YJ, Kung HF, Jiang B, Lin MC. Establishment and characterization of a new cell line derived from human colorectal laterally spreading tumor. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1204-1211 [PMID: 18300345 DOI: 10.3748/wjg.14.1204]
32 Ku JL, Shin YK, Kim DW, Kim KH, Choi JS, Hong SH, Jeon YK, Kim SH, Kim HS, Park JH, Kim IJ, Park JG. Establishment and characterization of 13 human colorectal carcinoma cell lines: mutations of genes and expressions of drug-sensitivity genes and cancer stem cell markers. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1003-1009 [PMID: 20176655 DOI: 10.1093/carcin/bgq043]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

同行评价

原代培养的肿瘤细胞, 其生物特性更接近在体肿瘤. 如何稳定、高效获得大肠癌原代肿瘤细胞仍亟待研究. 该论文探讨应用结合组织块法和Ⅳ胶原酶消化法的改良的组织块酶消化法体外原代培养人大肠癌细胞, 通过优化细胞培养方法、促进贴壁措施、控制污染和减少杂细胞等手段, 可较短时间获得游离的肿瘤特征性细胞, 值得进一步探索比较研究.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4568

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4568-4575
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

*CMTM7*基因在肝细胞癌中的表达及临床意义

曾 文, 朱小年, 罗 伟, 陈秋月, 张 瑛, 谭盛葵

背景资料
中国每年约有36万新发病例和35万死亡病例, 广西是我国肝癌的高发区, 肝癌死亡率高居广西肿瘤死因谱首位. 尽管以手术切除和肝移植为主的综合治疗使肝癌的疗效有较大提高, 但肝癌临床治愈率和长期生存率无明显改善, 目前国内外对肝癌的发病原因、预后标志物、分子靶点和癌变机制等进行了广泛的研究, 已有相关报道*CMTM7*为潜在的抑癌基因的作用, 其在肝癌中的分子机制尚不完全清楚.

曾文, 朱小年, 罗伟, 张瑛, 谭盛葵, 桂林医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室 广西壮族自治区桂林市 541004

陈秋月, 桂林医学院附属医院病理科 广西壮族自治区桂林市 541004

曾文, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81460515.

作者贡献分布: 本文的设计、写作、修正及审阅由谭盛葵完成; 研究过程与文献搜索由曾文完成; 朱小年、罗伟、张瑛及陈秋月指导完成实验.

通讯作者: 谭盛葵, 教授, 硕士生导师, 541004, 广西壮族自治区桂林市七星区环城北二路109号, 桂林医学院公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室. sktan2008@sina.cn
电话: 0773-2216868

收稿日期: 2016-09-16
修回日期: 2016-10-12
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-08

Clinical significance of expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma

Wen Zeng, Xiao-Nian Zhu, Wei Luo, Qiu-Yue Chen, Ying Zhang, Sheng-Kui Tan

Wen Zeng, Xiao-Nian Zhu, Wei Luo, Ying Zhang, Sheng-Kui Tan, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiu-Yue Chen, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460515.

Correspondence to: Sheng-Kui Tan, Professor, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guilin Medical University, 109 Huancheng North Second Road, Qixing District, Guilin 541004, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

Received: 2016-09-16
Revised: 2016-10-12
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To detect the expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma (HCC) and to analyze its clinical significance.

METHODS

Tissue microarray and immunohistochemistry method were used to detect 75 pairs of HCC tissues and tumor-adjacent normal tissues. The relationship of *CMTM7* expression with clinical pathological features and overall survival of postoperative patients was analyzed statistically.

RESULTS

The expression rate of *CMTM7* in HCC tissues (20.00%, 15/75) was significantly lower than that in paired para-carcinoma normal tissues (81.33%, 61/75; $P < 0.05$). The expression of *CMTM7* in HCC had no obvious correlation with gender, age, smoking history, drinking history, family history of hepatitis B virus infection or tumor, tumor number, pathological classification, or clinical stage. However, *CMTM7* expression had a significant correlation with liver cirrhosis, distant metastasis, tumor size, TNM stage, and α-fetoprotein levels ($P < 0.05$). The survival

同行评议者
朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院; 李江涛, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院外科

time of postoperative HCC patients in the *CMTM7* negative group was obviously lower than that of patients in the *CMTM7* positive group, suggesting that *CMTM7* expression may be related to the prognosis of HCC patients.

CONCLUSION

The down-regulated expression of *CMTM7* may be closely related with the occurrence and development of HCC.

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

Key Words: Liver neoplasms; Hepatocellular carcinoma; *CMTM7*; Immunohistochemistry; Prognosis

Zeng W, Zhu XN, Luo W, Chen QY, Zhang Y, Tan SK. Clinical significance of expression of *CMTM7* in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4568-4575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4568.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4568

摘要

目的

探讨*CMTM7*基因在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及其癌旁正常组织中的表达及其临床意义.

方法

采用组织芯片技术和免疫组织化学法检测75例HCC及其对应癌旁正常组织中*CMTM7*基因的表达, 分析其与HCC临床病理特征及与患者预后的关系.

结果

*CMTM7*在HCC中的表达(20.00%, 15/75)明显低于其癌旁正常组织(81.33%, 61/75), 组间比较差异有统计学意义(P<0.05). *CMTM7*表达与HCC患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、乙型肝炎病毒感染、肿瘤家族史、肿瘤数目、病理分级、临床分期、是否合并肝硬化及远处转移等无关, 与肿瘤大小、TNM分期和甲胎蛋白水平有相关性(P<0.05). *CMTM7*阴性组患者的术后生存时间明显低于阳性组, 提示*CMTM7*阴性表达可能与HCC患者的预后有关.

结论

*CMTM7*基因表达下调可能与HCC的发生、发展密切相关.

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

关键词: 肝肿瘤; 肝细胞癌; *CMTM7*; 免疫组织化学; 预后

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是多基因遗传因素与环境因素共同作用而引起的恶性肿瘤, 本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是HCC不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标.

曾文, 朱小年, 罗伟, 陈秋月, 张瑛, 谭盛葵. *CMTM7*基因在肝细胞癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4568-4575 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4568.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4568

0 引言

*CMTM7*基因是*CMTM*家族成员之一, 位于第3号染色体(3p22.3), 是2003年北京大学人类疾病基因研究中心韩文玲博士等[1]在国际上首先克隆的人类新基因, 其结构和功能特点介于经典的趋化因子与4次跨膜蛋白之间, 定位于抑癌基因富集区, 其启动子区具有典型的CpG岛. 研究[2-7]发现, *CMTM7*基因在人类正常组织和上皮细胞中广泛表达, 而在多种肿瘤来源的细胞株和原发肿瘤组织中表达下调或缺失, 其启动子区存在甲基化修饰, 在肿瘤细胞中恢复其表达, 可抑制肿瘤细胞增殖、迁移, 甚至启动细胞凋亡, 提示*CMTM7*在肿瘤的临床诊断、个性化治疗以及预后分析中具有潜在的实用价值. 迄今, 国内外有关*CMTM7*与肿瘤的研究主要集中于食管癌和肺癌, 而有关在其他肿瘤的研究甚少, 特别是在肝癌发生发展中的研究目前尚未见报道. 本文应用免疫组织化学SP法检测*CMTM7*在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和癌旁组织中的表达, 分析其与HCC临床病理特征及预后的关系, 为寻找早期诊断的分子标志物及分子靶向治疗的有效靶点提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 收集桂林医学院附属医院病理科2007-2015年存档的HCC及相应的癌旁组织石蜡标本75例, 临床和病理诊断均为HCC, 选

研发前沿

Li等初步报道了CMTM7蛋白在Liver cancer和Normal liver中表达比较, 但并未对其临床意义进行后续研究, 其结果还有待进一步验证. 本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标. 至于*CMTM7*在肝癌发生、发展中的机制以及可能参与的分子信号通路, 能否成为肝癌早期诊断的分子标志物以及分子靶向治疗的有效靶点, 还需要全面地、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证*CMTM7*阴性表达在肿瘤防治中的指导作用

相关报道 *CMTM7*基因是*CMTM*家族成员之一, 位于第3号染色体(3p22.3), 是2003年北京大学人类疾病基因研究中心韩文玲博士等在国际上首先克隆的人类新基因. 研究发现, *CMTM7*基因在人类正常组织和上皮细胞中广泛表达, 而在多种肿瘤来源的细胞株和原发肿瘤组织中表达下调或缺失, 其启动子区存在甲基化修饰, 在肿瘤细胞中恢复其表达, 可抑制肿瘤细胞增殖、迁移, 甚至启动细胞凋亡,提示*CMTM7*在肿瘤的临床诊断、个性化治疗以及预后分析中具有潜在的实用价值.

取的癌旁组织距癌灶距离>2 cm. 所有患者均行手术治疗, 术前均未进行放、化疗, 且有完整的临床资料; 男性61例, 女性14例, 年龄18-73岁, 均值为49.81岁±13.29岁; 肿瘤直径<5 cm者36例, 直径≥5 cm者39例; 肿瘤数目单发40例, 多发35例; 伴有转移24例(包括淋巴结转移、癌栓形成及远处转移等); TNM分期为T1+T2为43例, T3+T4为32例; 血清甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)≥400 ng/mL者43例, AFP<400 ng/mL者32例. 所有患者通过门诊复查或电话进行随访. 自入组之日起, 每半年随访1次, 随访时间截至2015-06. 生存时间从术后第1天开始计算, 至患者出现转移、复发或死亡或随访结束日, 以月为单位计算生存期. 所有标本获取均征得患者及家属同意, 并通过医院伦理委员会批准. 由桂林泛谱公司将石蜡组织标本制成组织芯片, 包含HCC和癌旁组织的有效组织共150例. 一抗兔抗人CMTM7多克隆抗体购自美国SAB公司(Catalog No:#36884); 羊抗兔二抗购自福州迈新公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学SP法: 采用免疫组织化学SP法检测CMTM7表达, 具体步骤如下: 先将组织芯片放于60 ℃烘箱中烤片2 h后取出经二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 置于pH 8.0的EDTA缓冲液中高压加热抗原修复2 min, 浸泡于3%过氧化物溶液15 min去除内源性过氧化物酶, PBS缓冲液清洗后滴加羊血清封闭20 min, 甩干后滴加CMTM7一抗(工作浓度1∶60), 4 ℃冰箱过夜; 第2天用PBS缓冲液清洗后滴加羊抗兔二抗, 室温下孵育30 min, PBS缓冲液清洗后滴加DAB显色, 显微镜下观察3-10 min至显色合适为止. 苏木精复染、1%的盐酸酒精分化、流水返蓝、梯度酒精脱水、透明、中性树胶封片固定. 全程无干片情况.

1.2.2 结果判定: (1)在400倍镜下随机选取5个不同的视野, 计数细胞总数及阳性细胞数按阳性细胞所占的百分比记分: 染色细胞≤5%为0分, 6%-25%为1分, 26%-50%为2分, 51%-75%为3分, >75%为4分; (2)按染色强弱程度计分: 未着色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 黄褐色为3分. 最后将两项得分结果相乘: 0分为(-), 1-4分为(+), 5-8分为(++), 9-12分为(+++), 本组中总分≤4分为阴性, >4分为阳性.

统计学处理 所有数据均经SPSS19.0软件进行统计学处理, 各组间差异比较采用χ^2检验, 生存概率采用Kaplan-Meier法估计, 组间生存曲线采用Log-rank检验. 以P<0.05为差异具有统计学意义.

表 1 *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的表达

HCC组织	癌旁组织		合计
	+	-	
+	14	1	15
-	47	13	60
合计	61	14	75

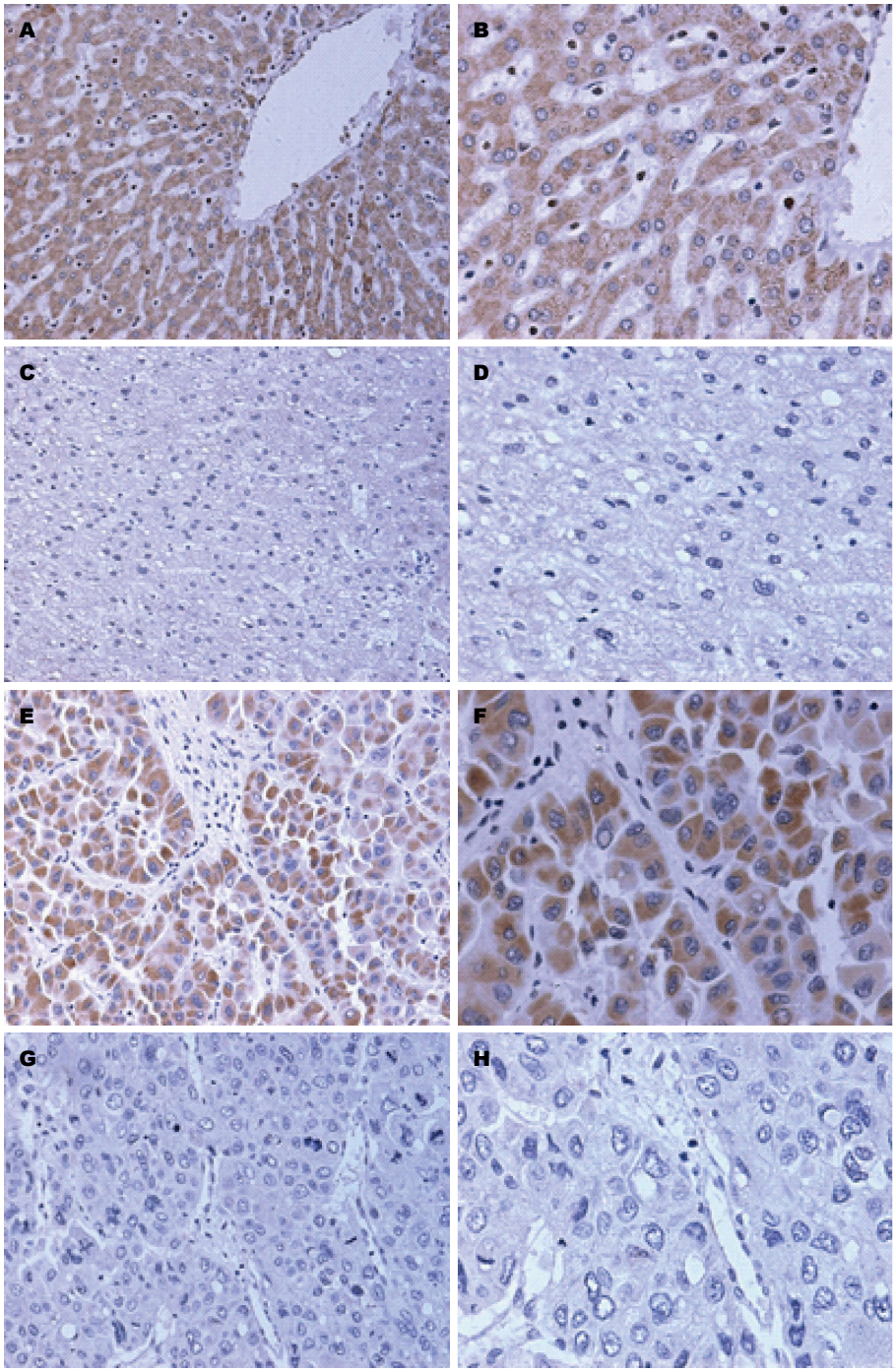
HCC: 肝细胞癌.

2 结果

2.1 *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的表达 HCC组织中*CMTM7*表达主要呈阴性; 癌旁组织中*CMTM7*表达主要呈阳性, 其阳性表达部位主要位于细胞质和细胞膜, 但在癌中可见少许的核表达(图1). *CMTM7*在HCC及其癌旁组织中的阳性率分别20.00%(15/75)、81.33%(61/75), *CMTM7*在HCC中阳性表达明显低于癌旁组织, 组间比较差异有统计学意义(χ^2 = 54.74, P<0.05, 表1).

2.2 *CMTM7*表达与HCC临床病理特征的关系 *CMTM7*表达与HCC患者性别、年龄、吸烟、饮酒、是否合并乙型肝炎病毒感染、是否有肝癌家族史等均无明显相关性(P>0.05), 而与肿瘤大小、肿瘤数目、病理分级、临床分期、TNM分期、血清AFP水平及远处转移等则具有相关性(P<0.05, 表2). 多因素逻辑回归分析发现*CMTM7*表达与远处转移有关(P<0.05), 其OR值为5.291(95%CI: 1.021-27.418).

2.3 *CMTM7*表达与HCC患者预后的关系 采用Kaplan-Meier模型分析*CMTM7*表达对HCC患者预后的影响发现: *CMTM7*阳性组患者的中位生存时间为68 mo(95%CI: 37.79-98.21); 而*CMTM7*阴性组患者的中位生存时间是45 mo (95%CI: 30.66-59.34), 进一步行Log-rank检验发现: *CMTM7*阴性组患者术后存活时间显著低于*CMTM7*阳性组(P = 0.017, 图2). 通过校正性别、年龄, 将肿瘤大小、TNM分期、远处转移、血清AFP水平及CMTM7进行COX比例风险模型预后多因素分析(纳入标准为α =



应用要点
本文研究了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是HCC不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标.

图 1 ***CMTM7*在HCC组织及其癌旁组织中的呈性比较(SP法).** A, B: 癌旁组织分别在200倍和400倍镜下的阳性染色情况; C, D: 癌旁组织分别在200倍和400倍镜下的阴性染色情况; E, F: HCC组织分别在200倍和400倍镜下的阳性染色情况; G, H: HCC组织分别在200倍和400倍镜下的阴性染色情况. HCC: 肝细胞癌.

0.05, 剔除标准为β = 0.1), 发现CMTM7为HCC患者的独立预后因素(P = 0.028), 其OR值为3.750(95%CI: 1.156-12.162, 表3).

3 讨论

HCC, 简称肝癌, 是消化系统常见的恶性肿瘤, 是多基因遗传因素与环境因素共同作用而引起的复杂性疾病[8-10]. 中国每年约有36万新发病例和35万死亡病例[11,12], 据世界卫生组织《2014年世界癌症报告》显示目前中国HCC发患者数占全球HCC患者的55%. 广西是我国肝癌的高发区, 肝癌死亡率高居广西肿瘤死因谱首位, 约占全部恶性肿瘤死亡率的40%[8,13]. 尽管以手术切除和肝移植为主的综合治疗使

名词解释
CpG岛(CpG island): CpG双核苷酸在人类基因组中的分布很不均一, 而在基因组的某些区段, CpG保持或高于正常概率. CpG岛主要位于基因的启动子和第一外显子区域, 约有60%以上基因的启动子含有CpG岛. CpG岛的GC含量>50%, 长度超过200 bp.

表 2 *CMTM7*表达与肝细胞癌临床病理特征的关系

临床病理参数	*n*	*CMTM7*		χ^2值	*P*值
		+	−		
性别				0.351	0.553
男	61	13	48		
女	14	2	12		
年龄(岁)				0.013	0.908
<50	34	7	27		
≥50	41	8	33		
吸烟史				0.886	0.352
无	42	10	32		
有	33	5	28		
饮酒史				0.335	0.563
无	35	6	29		
有	40	9	31		
HBV感染				0.521	0.470
无	15	2	13		
有	60	13	47		
肿瘤家族史				1.587	0.208
无	63	11	52		
有	12	4	8		
肿瘤大小				3.854	0.050
<5	38	11	27		
≥5	37	4	33		
肿瘤数目				1.339	0.247
单发	40	10	30		
多发(≥2)	35	5	30		
临床分期				2.286	0.131
Ⅰ+Ⅱ期	42	11	31		
Ⅲ+Ⅳ期	33	4	29		
TNM分期				3.938	0.047
T1+T2	43	12	31		
T3+T4	32	3	29		
病理分级				1.616	0.204
Ⅰ+Ⅱ	33	10	29		
Ⅲ	42	5	31		
是否肝硬化				0.853	0.356
无	37	9	28		
有	38	6	32		
远处转移				4.181	0.041
无	51	13	35		
有	24	2	25		
血清AFP(ng/mL)				4.415	0.036
<400	32	10	22		
≥400	43	5	38		

HBV: 乙型肝炎病毒; AFP: 甲胎蛋白.

肝癌的疗效有较大提高, 但肝癌临床治愈率和长期生存率无明显改善, 在我国术后5年内仍有60%-70%的患者出现转移复发, 甚至更高[13]. 目前国内外对肝癌的发病原因、预后标志物、分子靶点和癌变机制等进行了广泛的研究[14-19], 但肝癌确切的发病分子机制尚不完

表 3　HCC患者术后存活时间COX比例风险模型预后多因素分析

因素	B	Wald	*P*值	OR	95%CI for OR	
					Lower	Upper
CMTM7	1.322	4.849	0.028	3.750	1.156	12.162

HCC: 肝细胞癌.

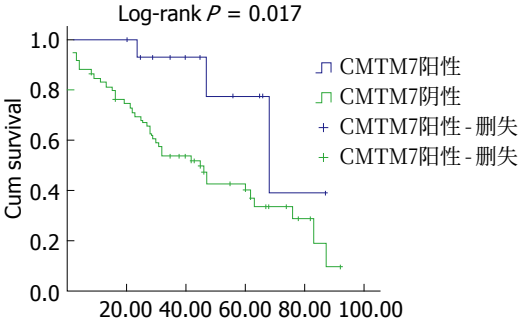


图 2　采用Kaplan–Meier模型分析CMTM7对HCC患者术后存活时间的影响. HCC: 肝细胞癌.

全清楚.

肿瘤的发生、发展与抑癌基因有关. 抑癌基因启动子区CpG岛序列被甲基化修饰后, 可改变基因的表达模式, 导致基因产物表达下调或缺失[20-22]. 研究[2,3]发现, 在原发食管癌组织中, *CMTM7*的CpG岛存在甲基化修饰, 其所在位点3p22.3存在杂合性缺失, 其表达下调或缺失, 与启动子甲基化修饰和杂合性缺失密切相关, 提示*CMTM7*是一个潜在的抑癌基因. 虽然Li等[3]初步报道了CMTM7蛋白在Liver cancer和Normal liver中表达比较, 但并未对其临床意义进行后续研究, 其结果还有待进一步验证. 北京大学人民医院胸外科Liu等[4]研究发现, *CMTM7*在非小细胞肺癌中起着重要的抑癌作用, 认为*CMTM7*是判断预后的独立因子. Liu等[5]发现通过敲减*CMTM7*可以显著促进细胞的增殖、迁移以及体内转移能力; 进一步研究发现, 敲减*CMTM7*通过抑制Rab5活性及早期内体融合, 导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)内化及降解减弱, 从而增加EGFR-AKT信号及肺癌细胞的致瘤性. 鉴于*CMTM7*基因表达下调与食管癌和肺癌的关系, 本实验采用免疫组织化学等方法检测75对肝癌手术患者的冻存癌和癌旁组织, 发现癌组织相比癌旁组织*CMTM7*的表达明显下调(P<0.05). 这与前面学者在食管癌、肺癌等肿瘤中研究的结果一致[3-5]. 当然, 有关*CMTM7*基因表达下调的分子机制以及*CMTM7*基因在肝癌发生发展中的作用还有待进一步研究探讨.

随着原发性肝癌早期诊断、早期治疗和肝外科手术技术的进步, 总体疗效有所提高. 但肝癌起病隐匿, 恶性程度高, 进展快, 预后很不理想[23-26]. 研究[27-31]发现, 肿瘤的临床病理特征与肿瘤的预后有着十分紧密的联系, 肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤分期、AFP水平及远处转移、癌栓、肝硬化、血管侵犯以及子灶等临床病理特征的出现则往往预示着肝癌预后不佳. 本实验结合临床病理资料分析发现*CMTM7*表达与肿瘤大小、TNM分期、AFP水平和远处转移有相关性(P<0.05), 多因素分析发现*CMTM7*阴性表达与远处转移有关; 进一步采用Kaplan-Meier模型分析发现*CMTM7*阴性组患者的术后生存时间明显低于阳性组, 提示*CMTM7*阴性表达可能与HCC患者的预后有关, 推测*CMTM7*表达与其他标志物联合可作为早期发现和诊断肝癌、并判断肝癌患者预后的新的分子标志物. 但是本次实验由于样本量小, 分析偏差大, 是否能作为单一指标来进行诊断或是否是肿瘤侵袭、转移性的标志物, 仍有待大样本的验证.

总之, 本研究首次报道了*CMTM7*表达与HCC发病及预后的关系, 发现*CMTM7*阴性表达是HCC不良预后的危险因素, 有望成为HCC不良预后预测的新指标. 至于*CMTM7*在肝癌发生、发展中的机制以及可能参与的分子信号通路, 能否成为肝癌早期诊断的分子标志物以及分子靶向治疗的有效靶点, 还需要全面地、大样本、多种族、前瞻性、结合相关通路深入基因分子水平探索其相关发病机制, 进一步验证*CMTM7*阴性表达在肿瘤防治中的指导作用.

同行评价
本文立意新颖, 书写规范, 实验结果可靠, 统计学处理得当, 结果风险较可信. 对肝癌发生发展机制探讨有一定意义.

4　参考文献

1　Han W, Ding P, Xu M, Wang L, Rui M, Shi S, Liu Y, Zheng Y, Chen Y, Yang T, Ma D. Identification of eight genes encoding chemokine-like factor

superfamily members 1-8 (CKLFSF1-8) by in silico cloning and experimental validation. *Genomics* 2003; 81: 609-617 [PMID: 12782130 DOI: 10.1016/S0888-7543(03)00095-8]
2 Zhang Y, Wang JY, Han W. A role for CMTM7 in BCR expression and survival in B-1a but not B-2 cells. *Int Immunol* 2014; 26: 47-57 [PMID: 24080084 DOI: 10.1093/intimm/dxt042]
3 Li H, Li J, Su Y, Fan Y, Guo X, Li L, Su X, Rong R, Ying J, Mo X, Liu K, Zhang Z, Yang F, Jiang G, Wang J, Zhang Y, Ma D, Tao Q, Han W. A novel 3p22.3 gene CMTM7 represses oncogenic EGFR signaling and inhibits cancer cell growth. *Oncogene* 2014; 33: 3109-3118 [PMID: 23893243 DOI: 10.1038/onc.2013.282]
4 Liu Q, Su Y, Jiang GC, Zhou ZL, Liu BC, Bu L, Yang F, Qiao F, Wang J. Change of CMTM7 expression, a potential tumor suppressor, is associated with poor clinical outcome in human non-small cell lung cancer. *Chin Med J* (Engl) 2013; 126: 3006-3012 [PMID: 23981602]
5 Liu B, Su Y, Li T, Yuan W, Mo X, Li H, He Q, Ma D, Han W. CMTM7 knockdown increases tumorigenicity of human non-small cell lung cancer cells and EGFR-AKT signaling by reducing Rab5 activation. *Oncotarget* 2015; 6: 41092-41107 [PMID: 26528697 DOI: 10.18632/oncotarget.5732]
6 Delic S, Thuy A, Schulze M, Proescholdt MA, Dietrich P, Bosserhoff AK, Riemenschneider MJ. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 433-443 [PMID: 25931111 DOI: 10.1002/gcc.22255]
7 Miyazaki A, Yogosawa S, Murakami A, Kitamura D. Identification of CMTM7 as a transmembrane linker of BLNK and the B-cell receptor. *PLoS One* 2012; 7: e31829 [PMID: 22363743 DOI: 10.1371/journal.pone.0031829]
8 Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 28-35 [PMID: 21175790 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06502.x]
9 Nie W, Yan L, Lee YH, Guha C, Kurland IJ, Lu H. Advanced mass spectrometry-based multi-omics technologies for exploring the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Mass Spectrom Rev* 2016; 35: 331-349 [PMID: 24890331 DOI: 10.1002/mas.21439]
10 谭盛葵, 余红平, 王志刚, 庞伟毅, 韦茜茜, 韦佳如, 仇小强. 错配修复系统MLH1基因rs1800734多态性与肝细胞癌的关联研究. 中华疾病控制杂志 2014; 18: 401-404
11 Chen JG, Zhang SW. Liver cancer epidemic in China: past, present and future. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 59-69 [PMID: 21144900 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.11.002]
12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
13 汤钊猷. 关于肝癌治疗的策略. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 337-339
14 Tan C, Liu S, Tan S, Zeng X, Yu H, Li A, Bei C, Qiu X. Polymorphisms in microRNA target sites of forkhead box O genes are associated with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0119210 [PMID: 25739100 DOI: 10.1371/journal.pone.0119210]
15 Li J, Xu Y, Long XD, Wang W, Jiao HK, Mei Z, Yin QQ, Ma LN, Zhou AW, Wang LS, Yao M, Xia Q, Chen GQ. Cbx4 governs HIF-1α to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity. *Cancer Cell* 2014; 25: 118-131 [PMID: 24434214 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.008]
16 Xia L, Huang W, Tian D, Zhu H, Qi X, Chen Z, Zhang Y, Hu H, Fan D, Nie Y, Wu K. Overexpression of forkhead box C1 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 610-624 [PMID: 22911555 DOI: 10.1002/hep.26029]
17 闫萌, 谭盛葵, 肖胜军, 侯巧燕. 肝细胞癌中PcG相关蛋白RYBP的表达及临床意义. 临床与实验病理学杂志 2014; 30: 1294-1296
18 Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 363-376 [PMID: 21358748 DOI: 10.1038/nrg2958]
19 谭盛葵, 王维伟, 刘顺, 韦茜茜, 韦佳如, 王志刚, 闫萌, 仇小强. hMSH2基因多态性和环境因素的交互作用与肝细胞癌的关系. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 676-679
20 Stirzaker C, Song JZ, Ng W, Du Q, Armstrong NJ, Locke WJ, Statham AL, French H, Pidsley R, Valdes-Mora F, Zotenko E, Clark SJ. Methyl-CpG-binding protein MBD2 plays a key role in maintenance and spread of DNA methylation at CpG islands and shores in cancer. *Oncogene* 2016 [PMID: 27593931 DOI: 10.1038/onc.2016.297]
21 Thomson JP, Ottaviano R, Unterberger EB, Lempiäinen H, Muller A, Terranova R, Illingworth RS, Webb S, Kerr AR, Lyall MJ, Drake AJ, Wolf CR, Moggs JG, Schwarz M, Meehan RR. Loss of Tet1-Associated 5-Hydroxymethylcytosine Is Concomitant with Aberrant Promoter Hypermethylation in Liver Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 3097-3108 [PMID: 27197233 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1910]
22 Raynal NJ, Lee JT, Wang Y, Beaudry A, Madireddi P, Garriga J, Malouf GG, Dumont S, Dettman EJ, Gharibyan V, Ahmed S, Chung W, Childers WE, Abou-Gharbia M, Henry RA, Andrews AJ, Jelinek J, Cui Y, Baylin SB, Gill DL, Issa JP. Targeting Calcium Signaling Induces Epigenetic Reactivation of Tumor Suppressor Genes in Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1494-1505 [PMID: 26719529 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2391]
23 Dong QZ, Zhang XF, Zhao Y, Jia HL, Zhou HJ, Dai C, Sun HJ, Qin Y, Zhang WD, Ren N, Ye QH, Qin LX. Osteopontin promoter polymorphisms at locus -443 significantly affect the metastasis and prognosis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 1024-1034 [PMID: 23079960 DOI: 10.1002/hep.26103]
24 OuYang HY, Xu J, Luo J, Zou RH, Chen K, Le Y, Zhang YF, Wei W, Guo RP, Shi M. MEP1A contributes to tumor progression and predicts poor clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 1227-1239 [PMID: 26660154 DOI: 10.1002/hep.28397]
25 Zhang Y, Liu Y, Duan J, Yan H, Zhang J, Zhang H,

Fan Q, Luo F, Yan G, Qiao K, Liu J. Hippocalcin-like 1 suppresses hepatocellular carcinoma progression by promoting p21(Waf/Cip1) stabilization by activating the ERK1/2-MAPK pathway. *Hepatology* 2016; 63: 880-897 [PMID: 26659654 DOI: 10.1002/hep.28395]

26 Tang B, Qi G, Sun X, Tang F, Yuan S, Wang Z, Liang X, Li B, Yu S, Liu J, Huang Q, Wei Y, Zhai R, Lei B, Guo X, He S. HOXA7 plays a critical role in metastasis of liver cancer associated with activation of Snail. *Mol Cancer* 2016; 15: 57 [PMID: 27600149 DOI: 10.1186/s12943-016-0540-4]

27 Jin J, Niu X, Zou L, Li L, Li S, Han J, Zhang P, Song J, Xiao F. AFP mRNA level in enriched circulating tumor cells from hepatocellular carcinoma patient blood samples is a pivotal predictive marker for metastasis. *Cancer Lett* 2016; 378: 33-37 [PMID: 27160647 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.033]

28 Xiao S, Chang RM, Yang MY, Lei X, Liu X, Gao WB, Xiao JL, Yang LY. Actin-like 6A predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Hepatology* 2016; 63: 1256-1271 [PMID: 26698646 DOI: 10.1002/hep.28417]

29 Zhu AX, Chen D, He W, Kanai M, Voi M, Chen LT, Daniele B, Furuse J, Kang YK, Poon RT, Vogel A, Chiang DY. Integrative biomarker analyses indicate etiological variations in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 296-304 [PMID: 27130844 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.015]

30 Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Omata M, Yoshida H, Koike K. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-4483 [PMID: 21437884 DOI: 10.1002/cncr.25960]

31 Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo TL, Lee YH, Frigo AC, Giacomin A, Giannini EG, Ciccarese F, Piscaglia F, Rapaccini GL, Di Marco M, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Cabibbo G, Felder M, Sacco R, Morisco F, Biasini E, Foschi FG, Gasbarrini A, Svegliati Baroni G, Virdone R, Masotto A, Trevisani F, Cillo U. Development and Validation of a New Prognostic System for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS Med* 2016; 13: e1002006 [PMID: 27116206 DOI: 10.1371/journal.pmed.1002006]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4576

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4576-4583
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌易感性的Meta分析

刘 飘, 高振华, 马继春, 杨 健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪

背景资料
胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的消化系恶性肿瘤之一, 具有高发病率及死亡率. 目前对GC的确切病因和发病机制尚不明确. 目前认为饮食习惯、环境因素、幽门螺杆菌感染等与GC密切相关. 此外, 遗传因素和GC易感性之间有密切的关系, 寻找与GC相关的遗传位点对GC的防治和治疗有重要意义.

刘飘, 马继春, 甘肃中医药大学临床学院 甘肃省兰州市 730000

高振华, 白银市第一人民医院肝胆外科 甘肃省白银市 730900

杨健, 闫海龙, 宁夏医科大学临床学院 宁夏回族自治区银川市 750004

张永斌, 姚继彬, 达明绪, 甘肃省人民医院肿瘤外科 甘肃省兰州市 730000

刘飘, 在读硕士, 主要从事胃癌的发生及转移的基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560391.

作者贡献分布: 此课题由刘飘、高振华及达明绪设计; 研究过程由刘飘、高振华、杨健、张永斌及闫海龙操作完成; 数据分析由刘飘、马继春及姚继彬完成; 本论文写作由刘飘完成.

通讯作者: 达明绪, 主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院肿瘤外科.
hxdamingxu@hotmail.com
电话: 0931-8281023

收稿日期: 2016-08-02
修回日期: 2016-09-11
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-12-08

Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials

Piao Liu, Zhen-Hua Gao, Ji-Chun Ma, Jian Yang, Yong-Bin Zhang, Hai-Long Yan, Ji-Bin Yao, Ming-Xu Da

Piao Liu, Ji-Chun Ma, Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Zhen-Hua Gao, Department of Surgical Oncology, the First People's Hospital of Baiyin, Baiyin 730900, Gansu Province, China

Jian Yang, Hai-Long Yan, Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Yong-Bin Zhang, Ji-Bin Yao, Ming-Xu Da, Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560391.

Correspondence to: Ming-Xu Da, Chief Physician, Department of Surgical Oncology, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. hxdamingxu@hotmail.com

Received: 2016-08-02
Revised: 2016-09-11
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To investigate the association between the MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer (GC) by conducting a meta-analysis.

METHODS

PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Database were searched for published case-control studies investigating the relationship between the MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to GC. Data were extracted and cross-checked from the case-control studies by two independent reviewers. Statistical analysis and heterogeneity test were conducted with Stata12.0.

同行评议者
沈志勇, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科; 孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

RESULTS

Ten case-control studies including 10700 GC patients and 12891 controls were analyzed in this meta-analysis. Results indicated that allele model (A *vs* G: OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56, $P < 0.001$), dominant model (AA + AG *vs* GG: OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61, $P < 0.001$), co-dominant model (AA *vs* GG: OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08, $P < 0.001$), and recessive model (AA *vs* AG+GG: OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76, $P < 0.001$) were strongly associated with the risk of GC. Subgroup analysis showed that allele model (A *vs* G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60), dominant model (AA *vs* GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66) and co-dominant model (AA *vs* AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07) increased the risk of GC in Caucasians.

CONCLUSION

The MUC1 rs4072037 polymorphism is closely associated with the susceptibility to GC, and the allele A increases the risk of GC. MUC1 rs4072037 polymorphism may be used as a potential biomarker for GC.

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

Key Words: Gastric cancer; MUC1 rs4072037; Polymorphism; Case-control trials; Meta-analysis

Liu P, Gao ZH, Ma JC, Yang J, Zhang YB, Yan HL, Yao JB, Da MX. Association between MUC1 rs4072037 polymorphism and susceptibility to gastric cancer: A meta-analysis based on ten case-control trials. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4576-4583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4576

摘要

目的

探讨MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性的关系.

方法

计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP及万方数据库, 收集MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的病例对照研究. 检索时限均为从各数据库建库至2016-01, 语言及语种不限. 由2位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料、评价质量, 利用Stata12.0软件对纳入研究进行统计分析及异质性检验.

结果

共纳入10个病例对照研究, 总计病例组10700例, 对照组12891例. Meta分析结果显示: MUC1 rs4072037基因各模型(A *vs* G: OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56, $P<0.001$; AA *vs* GG: OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08, $P<0.001$; AA+AG *vs* GG: OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61, $P<0.001$; AA *vs* AG+GG: OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76, $P<0.001$)均与GC的发生存在显著相关($P<0.05$); 在亚组分析结果显示: 在种族方面, 等位基因模型(A *vs* G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60), 累加遗传模型(AA *vs* GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66)及隐性模型(AA *vs* AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07)高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种, 差异具有统计学意义($P<0.05$).

结论

MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性具有一定关联, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险. MUC1 rs4072037基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值.

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

关键词: 胃癌; MUC1 rs4072037; 基因多态性; 病例-对照研究; Meta分析

核心提要: 单核苷酸多态性是人类可遗传变异中最常见的形式, 他与种族差异、疾病易感性等有关. 本研究首次采用Meta分析的方法证实MUC1 rs4072037基因多态性与胃癌(gastric cancer, GC)易感性具有相关性, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险, 且该基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值.

刘飘, 高振华, 马继春, 杨健, 张永斌, 闫海龙, 姚继彬, 达明绪. MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4576-4583 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4576.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4576

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是目前世界上最为常见的恶性肿瘤之一[1]. 据统计[2], 2012年全球GC新发病例约为951600例, 因GC而死亡的病例约有723100例, 分别占所有病例的8%和死亡病例的10%. 近年来GC的发病在中国虽有下降趋势, 然而其机制仍不明确[3]. GC的发生发展

研发前沿

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是最常见的基因变异, 其与肿瘤易感性的关系是当前肿瘤病因学研究的一项重要课题. MUC1相关基因的SNP可以改变MUC1的表达量及功能, 进而导致肿瘤等疾病的发生. 近年来, 关于MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的单个研究结果不尽一致, 且相关Meta分析存在纳入文献较少的缺点.

相关报道 Zheng等对2012-07之前的6580例GC患者和10324例健康人基因型数据进行Meta分析后结果显示, MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性有关, 等位基因G的频率增高可以有效的降低GC的发病风险(OR = 0.72, 95%CI: 0.68-0.77).

是多因素、多步骤的过程, 是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 并且存在一定的个体易感性[4]. 大量临床资料显示, 缺乏GC预防和早期诊断的方法, 多数GC患者发现即为进展期或晚期, 严重威胁人类的生命及生存质量.

近年来, 基因多态性在GC的发生发展过程中的作用逐渐受到关注[5], MUC1是黏蛋白的一类, 是*MUC1*基因编码的高分子量糖蛋白, 广泛分布于机体正常各黏膜表面, 是胃黏液非常重要的成分之一, 其对正常胃黏膜起润滑、保护、介导信号转导[6]. *MUC1*基因被证实在GC的发生过程中存在异常表达[7], 其主要有7个外显子, 已知第2外显子存在可变数目重复序列多态及其上游的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), 导致MUC1长度和结构上变异. 基因多态性是个体遗传易感差异性的最主要原因之一, 而SNP 是人类可遗传变异中最常见的形式[8]. SNP rs4072037位于*MUC1*基因的第2外显子, 特异性的控制第一外显子和第二外显子之间的选择性剪接. 有较多研究结果显示MUC1 rs4072037基因多态性与GC的发生具有一定的联系, 但结论尚不统一[9,10]. 本研究旨在通过Meta分析的方法定量分析MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的关系, 为临床预防和早期诊断GC提供新思路和理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 计算机检索PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP及WanFang Data, 收集MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的病例-对照研究, 检索时限均为从各数据库建库至2016-01, 语言及语种不限. 采用主题词和关键词相结合的方式进行检索. 英文检索词为MUC1、mucin-1、rs4072037、lq22、polymorphism和gastric cancer、gastric carcinoma、stomach tumor、stomach cancer、gastric neoplasms. 中文检索词包括MUC1、mucin-1、基因多态性、rs4072037、lq22、GC或胃肿瘤. 同时手工检索和追溯参考文献, 尽可能查找符合要求的灰色文献. 纳入标准: (1)公开发表的研究因素为*MUC1*基因的SNP rs4072037与GC易感性的病例对照研究; (2)病理学或细胞学确诊的GC患者, 不论GC发生的部位及GC分期; (3)对照组为健康人群; (4)有各种基因型频率的数据, 有或可计算出OR值及95%CI; (5)若多项研究描述的原始数据一样, 则纳入描述最详细的研究; (6)对照组符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律(Hardy Weinberg equilibrium, HWE)[11]. 排除标准: (1)仅有摘要的会议汇编、综述、个案报道等; (2)非原始研究; (3)非病因学研究; (4)基因型与MUC1 rs4072037无关或研究因素是与MUC1 rs4072037交互作用的基因或环境因素; (5)文献或资料重复; (6)最终经联系作者仍无原始数据或无法查找到原文的文献.

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价: 依据Newcastle-Ottawa评分系统(Newcastle-Ottawa scale, NOS)[12]文献质量评价量表对纳入文献进行质量评价. 条目包括: (1)病例确定是否恰当(1分); (2)病例的代表性(1分); (3)对照的选择(1分); (4)对照的确定(1分); (5)设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性(2分); (6)暴露因素的确定(1分); (7)采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素(1分); (8)无应答率(1分). 满分为9分, 其中0-4分为低质量研究, 5-9分为高质量研究.

1.2.2 资料提取: 由两名研究者独立按照预先设计好的统一的数据提取表对纳入文献进行资料提取, 提取内容包括第一作者、发表年份、国家、种族、样本量、基因型检测方法、等位基因是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡等. 若原始数据不全, 则联系第一作者或者通讯作者予以补齐. 若意见不一致, 则通过讨论解决或由第三位研究者(达明绪)协助解决.

统计学处理 采用Stata12软件进行Meta分析. 采用Q检验对纳入的研究进行异质性检验, P>0.1或I^2<50%, 认为研究间异质性较小, 则采用固定效应模型进行数据合并; 若P<0.1或I^2>50%, 认为研究间异质性较大, 则采用随机效应模型. 计算OR及其95%CI, 并绘制森林图, 评价等位基因模型(A *vs* G)、累加遗传模型(AA *vs* GG)、显性遗传模型(AA+AG *vs* GG)和隐性遗传模型(AA *vs* AG+GG)分别与GC易感性的关联强度. 根据种族进行亚组分析. 通过逐项剔除单个研究来评估该研究对合并效应量的影响, 进行敏感度分析, 检测研究结果的稳定性. 绘制漏斗图及Begg法检测发表偏倚, 以各研究OR值的对数为纵坐标、OR值对数的标准误为横坐标, 若不对称则表明有潜在的发表偏倚.

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表年份	国家	种族	基因分型技术	病例组	对照组	HWE
Xu等[7]	2009	中国	亚洲人种	PCR-SSPs	138	241	Yes
Peters等[13]	2010	波兰	高加索人种	SNPlex	272	376	Yes
Zhang等[14]	2011	中国	亚洲人种	TaqMan	1658	1833	Yes
Palmer等[15]	2012	美国	高加索人种	TaqMan	311	207	Yes
Li等[16]	2013	中国	亚洲人种	TaqMan	335	334	Yes
Song等[17]	2013	韩国	亚洲人种	TaqMan	3245	1700	Yes
Kupcomskas等[18]	2014	德国	高加索人种	RT-PCR	252	246	Yes
张彬等[19]	2013	中国	亚洲人种	PCR-SSPs	288	287	Yes
Abnet等[20]	2010	中国	亚洲人种	Chip	2240	3302	No
Saeki等[21]	2011	韩国	亚洲人种	TaqMan	452	372	Yes
Saeki等[21]	2011	日本	亚洲人种	TaqMan	304	1465	Yes
Saeki等[21]	2011	日本	亚洲人种	Illumina 610-Quad Beadchip	606	1264	Yes
Saeki等[21]	2011	日本	亚洲人种	Fluidigm 96.96 Dynamic Array	599	1264	Yes

创新盘点

目前关于MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的单个研究结果不尽一致, 且相关Meta分析纳入文献较少. 本文广泛检索相关文献, 更加系统的评价MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性之间的关系.

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征 由2名研究员按照纳入排除标准独立进行文献筛选和核对, 初检文献42篇, 其中英文30篇, 中文12篇, 经Endnote X6去重后得22篇, 阅读题目及摘要排除8篇(综述3篇, 个案1篇, 会议摘要2篇, 重复发表2篇), 初步纳入14篇, 经获取及阅读全文后排除4篇(数据不全3篇, 重复1篇), 最终纳入10个研究[7,13-21], 病例组10700例, 对照组12891例. 纳入文献基本特征如表1.

2.2 纳入研究的质量评价 根据NOS量表对纳入的研究进行质量评价, 8个条目总分为9分, 纳入的10个研究得分均≥7分, 平均为8.30分±0.67分, 表明所纳入的病例对照研究均为高质量研究. 其中条目(1)、(6)、(7)、(8)均为满分, 提示病例的代表性、暴露因素的确定及实施以及应答情况各研究报道详实可靠, 但其他条目各有一个研究报道欠充分, 提示在对照组的选择及组间可比性方面部分研究质量有待商榷.

2.3 Meta分析结果 共纳入10个研究[7,13-21], 包括病例组10700例, 对照组12891例. 等位基因(A *vs* G)、隐性遗传模型(AA *vs* AG+GG)的异质性检验结果分别为I^2 = 63.0%、I^2 = 67.2%, 表明存在统计学异质性, 故采用随机效应模型. 累加遗传模型(AA *vs* GG)、显性遗传模型(AA+AG *vs* GG)的异质性检验结果分别为I^2 = 7.7%、I^2 = 15.8%, 表明无统计学异质性, 故采用固定效应模型合并效应量.

按基因型分析, 等位基因(OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56, *P*<0.001)、累加遗传模型(OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08, *P*<0.001, 图1)、显性遗传模型(OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61, *P*<0.001)及隐性遗传模型(OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76, *P*<0.001)中各基因型的GC易感性差异均有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

2.4 亚组分析 对纳入的研究人种进行亚组分析, 各组进行异质性分析发现I^2<50%, 故均采用固定效应模型进行数据合并, 结果显示: 在种族方面, 等位基因模型(A *vs* G: OR = 1.39, 95%CI: 1.21-1.60)、累加遗传模型(AA *vs* GG: OR = 2.01, 95%CI: 1.51-2.66)及隐性模型(AA *vs* AG+GG: OR = 1.63, 95%CI: 1.29-2.07)高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种, 差异具有统计学意义(*P*<0.05, 表3).

2.5 敏感性分析 采用逐一排除研究的方法进行敏感性分析, 重新估计合并效应量, 并与排除前的合并效应量进行比较, 结果显示效应量无明显改变, 纳入研究结果间异质性不显著(图2).

2.6 发表偏倚评估 *MUC1*基因的SNP rs4072037与GC易感性Meta分析发表偏倚分析(Egger's test)如表4. 漏斗图基本呈对称分布(图3), 分析结果提示无明显发表偏倚.

3 讨论

GC的发生是遗传-环境因素共同作用的结果, 并且存在一定的个体易感性. 我国GC具有高发病率及死亡率, 早发现、早治疗是目前降低GC死亡率的最关键手段[22]. 通过分子生物学标记(如GC易感基因)发现GC发生的高危人群, 从而采取针对性的预防和治疗措施. *MUC1*基

应用要点

本文采用Meta分析的方法综合评价MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性的关系, 发现MUC1 rs4072037基因多态性与GC的发病风险存在相关性, 对GC的早期筛查及基因靶向治疗提供思考.

表 2 MUC1 rs4072037与GC易感性Meta分析结果

遗传模式	异质性*P*值	I^2	统计分析模型	OR值	95%CI
A *vs* G	0.001	63.0%	随机效应模型	1.42	1.29-1.56
AA *vs* GG	0.369	7.7%	固定效应模型	1.78	1.52-2.08
AA+AG *vs* GG	0.285	15.8%	固定效应模型	1.40	1.21-1.61
AA *vs* AG+GG	0.000	67.2%	随机效应模型	1.56	1.38-1.76

GC: 胃癌.

表 3 亚组分析结果

分层因素	研究数量	A *vs* G			AA *vs* GG			AA+AG *vs* GG			AA *vs* AG+GG		
		OR	95%CI	*P*值	OR	95%CI	*P*值	OR	95%CI	*P*值	OR	95%CI	*P*值
种族													
亚洲人	7	1.37	1.29-1.45	0.00	1.72	1.43-2.08	0.00	1.58	1.32-1.91	0.00	1.08	1.04-1.13	0.00
高加索人	3	1.39	1.21-1.60	0.00	2.01	1.51-2.66	0.00	1.20	1.32-1.91	0.11	1.63	1.29-2.07	0.00

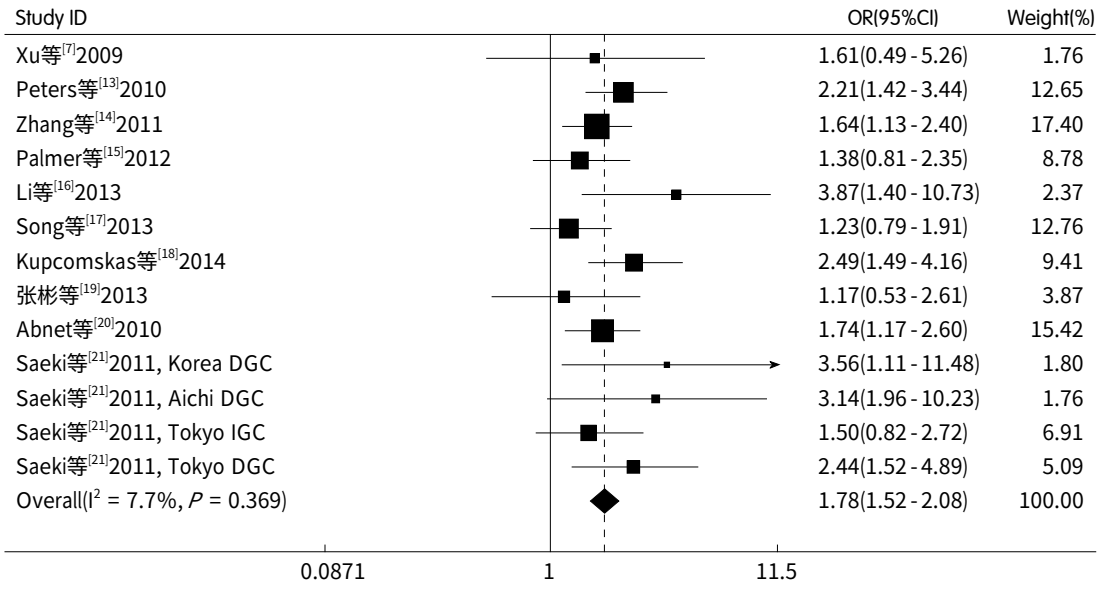


图 1 MUC1 rs4072037与GC易感性Meta分析基因型AA *vs* GG森林图. GC: 胃癌.

因参与肿瘤细胞转移、增生等过程[23], 其异常表达与肿瘤的发生和转移密切相关[24-26]. 研究[27]表明, MUC1与4类erbB家族成员均可发生相互作用, MUC1的表达抑制erbB1的降解, 使细胞中表皮生长因子受体的总量增加, 这可能是细胞发生癌变的机制之一. *MUC1*基因在GC的发生、发展过程中存在异常表达[28], 已有多项研究证实MUC1 rs4072037基因的多态性与GC的发生有关, 然而结果却不尽一致.

在本文Meta分析中发现*MUC1*基因的SNP rs4072037无论是在等位基因A频率的易感性方面(OR = 1.42, 95%CI: 1.29-1.56, *P*<0.001), 还是在累加遗传模型(OR = 1.78, 95%CI: 1.52-2.08, *P*<0.001)、显性遗传模型(OR = 1.40, 95%CI: 1.21-1.61, *P*<0.001)和隐性遗传模型(OR = 1.56, 95%CI: 1.38-1.76, *P*<0.001)方面, 均与GC的发生存在显著相关性(*P*<0.05). 由于多个遗传模型的Meta分析中, 均存在一定的异质性, 故暂不排除存在假阳性结果的可能. GC是一种多因素、多阶段衍发的恶性疾病, MUC1 rs4072037只是诸多易感因素之一, 而Meta分析是对已发表的相似研究进行综合分析, 以期增

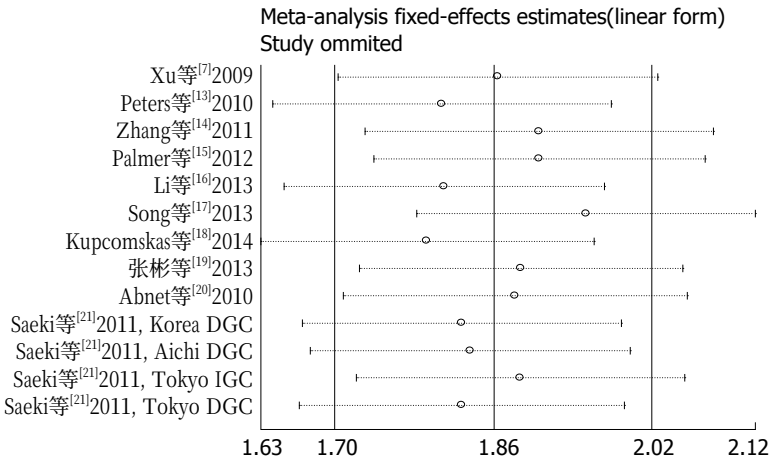


图 2　敏感性分析结果.

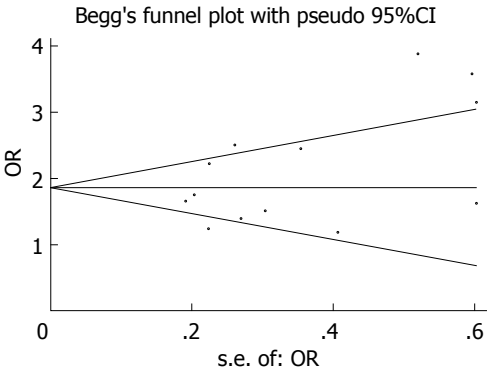


图 3　基因型AA *vs* GG漏斗图.

大样本量, 提高统计效能, 增加结果可靠性, 故其结果受纳入研究质量的影响较大. Zheng等[29]对2012-07之前的6580例GC患者和10324例健康人基因型数据进行Meta分析后结果显示, 等位基因G的频率增高可以有效的降低GC的发病风险(OR = 0.72, 95%CI: 0.68-0.77), 差异具有统计学意义(P<0.05). Duan等[30]的研究结果显示, MUC1 rs4072037基因多态性各基因型均与GC的发生具有一定的关系(G *vs* A: OR = 0.71, 95%CI: 0.63-0.80, P<0.01; GA *vs* AA: OR = 0.61, 95%CI: 0.55-0.67, P<0.01; GG *vs* AA: OR = 0.58, 95%CI: 0.47-0.71, P<0.01; AG+AA *vs* GG: OR = 0.60, 95%CI: 0.55-0.60, P<0.01; GG *vs* AG+AA: OR = 0.70, 95%CI: 0.58-0.85, P<0.01). 以上研究结果也进一步证实了本Meta分析结论的真实性, 本研究通过对人种进行亚组分析后结果进一步提示, 等位基因模型、累加遗传模型及隐性模型高加索人种GC患病风险均高于亚洲人种, 但结果仍需进一步大样本多中心高质量的研究证实. 本文敏感性分析证实本

表 4　发表偏倚分析结果(Egger's test)

遗传学模型	Std	*t*值	*P*值	95%CI
A *vs* G	1.54	1.90	0.084	-0.46-6.32
AA *vs* GG	1.50	1.94	0.079	-0.39-6.20
AA+AG *vs* GG	1.04	2.90	0.014	-0.73-5.30
AA *vs* GG+GA	1.36	2.93	0.014	-0.99-6.96

文结果是稳定可靠的, 我们采用Begg漏斗图和Egger检验分别定性和定量地评估了发表偏倚, 提示本文并无显著的发表偏倚, 说明结论较可靠.

我们的分析结果也可能存在一定的局限性: (1)虽然纳入研究数达10个, 但普遍样本量偏小, 存在假阳性的可能; (2)由于大部分纳入研究无更详细的分组数据, 如性别、肿瘤的病例分型、患者生活习惯等, 故无法进一步进行亚组分析; (3)本系统评价是基于历史文献的数据, 相关混杂因素得不到有效控制; (4)由于文献提供的资料有限, 本研究未考虑到基因-基因、基因-环境的交互作用.

总之, MUC1 rs4072037基因多态性与GC易感性有关, 等位基因A明显增加了罹患GC的风险. MUC1 rs4072037基因对GC的早期筛查及临床诊治具有一定的应用价值.

4　参考文献

1　Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett

■名词解释
单核苷酸多态性(SNP): 是指不同个体的基因在某一特定位点上存在单碱基的突变, 他是人类可遗传变异中最常见的一种, 其数目庞大, 分布广泛, 并且在不同人群中的分布存在差异, 而这种分布的差异, 很可能代表了这些不同人群间的遗传差异.

同行评价
本文文笔流畅, 叙述清楚. 题目简明反应研究问题及内容, 内容较新颖, 整体科学性、可读性可反映本专业较先进水平.

C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]

2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

3 Liu X, Wang Z, Zhang X, Chang J, Tang W, Gan L, Wu Z, Li J. MUC1 gene polymorphism rs4072037 and susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Springerplus* 2014; 3: 599 [PMID: 25332893 DOI: 10.1186/2193-1801-3-599]

4 McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 664-674 [PMID: 25134511 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143]

5 Roberts-Thomson IC, Butler WJ. Polymorphism and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 793-794 [PMID: 15854000 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03938.x]

6 Lindén SK, Sheng YH, Every AL, Miles KM, Skoog EC, Florin TH, Sutton P, McGuckin MA. MUC1 limits Helicobacter pylori infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000617 [PMID: 19816567 DOI: 10.1371/journal.pp-at.1000617]

7 Xu Q, Yuan Y, Sun LP, Gong YH, Xu Y, Yu XW, Dong NN, Lin GD, Smith PN, Li RW. Risk of gastric cancer is associated with the MUC1 568 A/G polymorphism. *Int J Oncol* 2009; 35: 1313-1320 [PMID: 19885554]

8 Liu J, Sun L, Xu Q, Tu H, He C, Xing C, Yuan Y. Association of nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms with gastric cancer and atrophic gastritis risks. *Oncotarget* 2016; 7: 6972-6983 [PMID: 26760766 DOI: 10.18632/oncotarget.6853]

9 Xu F, Liu F, Zhao H, An G, Feng G. Prognostic Significance of Mucin Antigen MUC1 in Various Human Epithelial Cancers: A Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e2286 [PMID: 26683959 DOI: 10.1097/MD.0000000000002286]

10 Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Nitti D. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1209-1219 [PMID: 25731870 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309168]

11 Ward R, Carroll RJ. Testing Hardy-Weinberg equilibrium with a simple root-mean-square statistic. *Biostatistics* 2014; 15: 74-86 [PMID: 23975799 DOI: 10.1093/biostatistics/kxt028]

12 Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 45 [PMID: 24690082 DOI: 10.1186/1471-2288-14-45]

13 Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 676-680 [PMID: 16467236 DOI: 10.1001/jama.295.6.676]

14 Zhang H, Jin G, Li H, Ren C, Ding Y, Zhang Q, Deng B, Wang J, Hu Z, Xu Y, Shen H. Genetic variants at 1q22 and 10q23 reproducibly associated with gastric cancer susceptibility in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2011; 32: 848-852 [PMID: 21427165 DOI: 10.1093/carcin/bgr051]

15 Palmer AJ, Lochhead P, Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Lissowska J, Vaughan TL, Berry S, Gammon M, Risch H, El-Omar EM. Genetic variation in C20orf54, PLCE1 and MUC1 and the risk of upper gastrointestinal cancers in Caucasian populations. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 541-544 [PMID: 22805490 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283529b79]

16 Li F, Zhong MZ, Li JH, Liu W, Li B. Case-control study of single nucleotide polymorphisms of PSCA and MUC1 genes with gastric cancer in a Chinese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2593-2596 [PMID: 22938426 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2593]

17 Song HR, Kim HN, Kweon SS, Choi JS, Shim HJ, Cho SH, Chung IJ, Park YK, Kim SH, Choi YD, Joo KW, Shin MH. Common genetic variants at 1q22 and 10q23 and gastric cancer susceptibility in a Korean population. *Tumour Biol* 2014; 35: 3133-3137 [PMID: 24254309 DOI: 10.1007/s13277-013-1409-4]

18 Kupcinskas J, Wex T, Link A, Bartuseviciute R, Dedelaite M, Kevalaite G, Leja M, Skieceviciene J, Kiudelis G, Jonaitis L, Kupcinskas L, Malfertheiner P. PSCA and MUC1 gene polymorphisms are associated with gastric cancer and pre-malignant gastric conditions [corrected]. *Anticancer Res* 2014; 34: 7167-7175 [PMID: 25503145]

19 张彬. 包头地区汉族人群MUC1基因单核苷酸多态性rs4072037与幽门螺旋杆菌感染、非贲门胃癌发生的关系. 包头: 内蒙古科技大学包头医学院, 2012

20 Abnet CC, Freedman ND, Hu N, Wang Z, Yu K, Shu XO, Yuan JM, Zheng W, Dawsey SM, Dong LM, Lee MP, Ding T, Qiao YL, Gao YT, Koh WP, Xiang YB, Tang ZZ, Fan JH, Wang C, Wheeler W, Gail MH, Yeager M, Yuenger J, Hutchinson A, Jacobs KB, Giffen CA, Burdett L, Fraumeni JF, Tucker MA, Chow WH, Goldstein AM, Chanock SJ, Taylor PR. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2010; 42: 764-767 [PMID: 20729852 DOI: 10.1038/ng.649]

21 Saeki N, Saito A, Choi IJ, Matsuo K, Ohnami S, Totsuka H, Chiku S, Kuchiba A, Lee YS, Yoon KA, Kook MC, Park SR, Kim YW, Tanaka H, Tajima K, Hirose H, Tanioka F, Matsuno Y, Sugimura H, Kato S, Nakamura T, Nishina T, Yasui W, Aoyagi K, Sasaki H, Yanagihara K, Katai H, Shimoda T, Yoshida T, Nakamura Y, Hirohashi S, Sakamoto H. A functional single nucleotide polymorphism in mucin 1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 892-902 [PMID: 21070779 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.058]

22 黄冠男, 刁玉茎, 姜相君. 探讨MUC1基因多态性与胃癌遗传易感性的关系. 中华临床医师杂志 2013; 7: 35-37

23 彭志红, 汪荣泉. 粘蛋白研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 952-955

24 Mukhopadhyay P, Chakraborty S, Ponnusamy MP, Lakshmanan I, Jain M, Batra SK. Mucins in the pathogenesis of breast cancer: implications in diagnosis, prognosis and therapy. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815: 224-240 [PMID: 21277939 DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.01.001]

25 Senapati S, Das S, Batra SK. Mucin-interacting proteins: from function to therapeutics. *Trends Biochem Sci* 2010; 35: 236-245 [PMID: 19913432 DOI: 10.1016/j.tibs.2009.10.003]
26 黄晓辉, 徐迎新, 李荣, 刘洪一, 张敏丽. 血清MUC1、MUC2及MUC5AC表达与胃癌的关系. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1299-1303
27 Pochampalli MR, el Bejjani RM, Schroeder JA. MUC1 is a novel regulator of ErbB1 receptor trafficking. *Oncogene* 2007; 26: 1693-1701 [PMID: 16983337 DOI: 10.1038/sj.onc.1209976]
28 Wei X, Xu H, Kufe D. Human MUC1 oncoprotein regulates p53-responsive gene transcription in the genotoxic stress response. *Cancer Cell* 2005; 7: 167-178 [PMID: 15710329 DOI: 10.1016/j.ccr.2005.01.008]
29 Zheng L, Zhu C, Gu J, Xi P, Du J, Jin G. Functional polymorphism rs4072037 in MUC1 gene contributes to the susceptibility to gastric cancer: evidence from pooled 6,580 cases and 10,324 controls. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5791-5796 [PMID: 24072653 DOI: 10.1007/s11033-013-2682-4]
30 Duan F, Song C, Dai L, Cui S, Zhang X, Zhao X. The effect of MUC1 rs4072037 functional polymorphism on cancer susceptibility: evidence from published studies. *PLoS One* 2014; 9: e95651 [PMID: 24755768 DOI: 10.1371/journal.pone.0095651]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4584

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4584-4588
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展

张何骄子, 杨 惠, 胡毓诗, 王 祥, 吴巧凤

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症. UC涉及易感性基因响应肠道微生物内环境及其他外环境因素的变化, 又可引起慢性炎症. 而表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 因此, 表观遗传修饰也许是一个突破点.

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

胡毓诗, 成都体育学院运动医学系 四川省成都市 610075

张何骄子, 在读硕士, 主要从事针灸作用的机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373737; 四川省教育厅课题资助项目, No. 15ZA0103; 霍英东教育基金资助项目, No. 141041; 四川省科技厅课题资助项目, No. 2015JQ0058.

作者贡献分布: 本文由张何骄子完成; 王祥与杨惠负责语句校验; 吴巧凤与胡毓诗负责文章思路梳理.

通讯作者: 胡毓诗, 副教授, 610075, 四川省成都市武侯区体院路2号, 成都体育学院运动医学系. huyushi@cdsu.edu.cn
电话: 028-85073819

收稿日期: 2016-07-23
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-12-08

Progress in epigenetic research of ulcerative colitis

He Jiao-Zi Zhang, Hui Yang, Yu-Shi Hu, Xiang Wang, Qiao-Feng Wu

He Jiao-Zi Zhang, Hui Yang, Yu-Shi Hu, Xiang Wang, Qiao-Feng Wu, School of Acu-moxibustion and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Yu-Shi Hu, Department of Sports Medicine, Chengdu Sport University, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373737; Education Department of Sichuan Province, No. 15ZA0103; Huoyingdong Education Fund, No. 141041; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2015JQ0058.

Correspondence to: Yu-Shi Hu, Associate Professor, Department of Sports Medicine, Chengdu Sport University, 2 Tiyuan road, Wuhou District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. huyushi@cdsu.edu.cn

Received: 2016-07-23
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-12-08

Abstract
Ulcerative colitis (UC) is a nonspecific chronic disease that may relapse again and again and be associated with the risk of cancer. At present, the precise pathogenesis and etiology of UC are unclear. Research suggests that epigenetic modifications can mediate the mutual influence between susceptibility genes for ulcerative colitis and the internal and external environment of the body, and thus play an important part in the initial and sustainable development of UC. Regulation of expression of related genes by epigenetic modifications is closely linked to colonic mucosa immunity and defense in UC patients. In this paper, we will summarize the epigenetic mechanisms that may influence the pathogenesis of UC and discuss the role of epigenetic modifications in the pathogenesis of this disease.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Epigenetics; DNA methylation; Histone modification; ncRNA

Zhang HJZ, Yang H, Hu YS, Wang X, Wu QF. Progress in epigenetic research of ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4584-4588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4584

摘要
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种

同行评议者
吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所

慢性非特异性疾病, 病情迁延反复, 有癌变的风险. 目前UC的具体发病机制与发病原因尚不明确. 研究表明, 表观遗传修饰可介导UC的易感性基因与机体内、外环境间的相互影响, 在UC的始发及其疾病持续发展的过程中起重要的作用. 表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 因此, 本文对可能影响UC发病的表观遗传学机制进行综述, 探讨表观遗传修饰在UC发病中的作用.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 表观遗传修饰; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 非编码RNA

核心提要: 目前溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的具体发病机制与发病原因尚不明确. 而表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 通过表观遗传, 我们也许能对UC有更精准的把握, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.

张何骄子, 杨惠, 胡毓诗, 王祥, 吴巧凤. 表观遗传学在溃疡性结肠炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4584-4588 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4584.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4584

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性结肠炎症, 病变累及结肠黏膜及黏膜下层, 多从结肠远段始发, 逐渐上行累及结肠近段, 甚至波及全结肠及末段回肠, 呈连续性分布. 病情迁延反复, 与克罗恩病(Crohn's disease, CD)一起被称为“不是癌症的癌症”. 基于对UC的研究发现, 其发生、发展是一个相当复杂的过程, 涉及易感性基因响应肠道微生物内环境及其他外环境因素的变化, 既可引发对机体固有免疫、特异免疫的保护和耐受, 又可引起慢性炎症. 表观遗传学是指基因的DNA序列没有发生改变的情况下, 基因功能发生了可遗传的遗传信息变化, 并最终导致了表型的变化[1]. 经研究[2]发现, 表观遗传与人类的很多疾病相关, 环境压力诱导的一些分子也会引起表观遗传变异. 表观遗传修饰可介导炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的易感性基因与机体内、外环境间的相互影响, 在IBD的始发及其持续发展过程中起重要作用, 随着高通量测序技术的出现, 全基因组相关研究和全表观基因组甲基化关联研究策略的相关研究证实IBD的163个易感基因, 有23个与单纯UC相关[3]. 表观遗传学在UC的发病机制中通过DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)介导的基因沉默等方式, 扮演了一个关键的角色, 影响基因和环境因素之间的相互作用[4-6]. 因此, 本文对可能影响UC发病的表观遗传学机制进行综述, 探讨表观遗传修饰在UC发病中的.

研发前沿
目前DNA甲基化, 组蛋白修饰, 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是研究热点, 近10年来以DNA甲基化最多, 近5年来表观遗传学的研究前沿主要为ncRNA.

1 DNA甲基化

通过文献检索发现, 目前对表观遗传研究最广泛的是DNA甲基化和组蛋白修饰及微小RNA(microRNA, miRNA)等(图1), 其中DNA甲基化是目前研究得最多、最清楚的表观遗传修饰方式. DNA甲基化在生物体内有多方面的重要生理意义. 正常的甲基化对于维持细胞的生长及代谢是必需的, 有学者对新诊断的胎儿和儿童IBD人肠上皮细胞全基因组DNA甲基化图谱分层聚类, 证明大多数IBD样本中存在甲基化差异, 通过调节性差异甲基化区阵列数据, 结果表明在新诊断为IBD患者的肠上皮细胞中存在黏蛋白MUC2和聚合物免疫球蛋白受体的监管差异甲基化区域有改变, 在维恩图中胎儿和儿童中新确诊的IBD肠上皮细胞与健康组对比呈现出显著差异甲基化位置重叠, CPGs在IBD上皮细胞中显著改变, 在胎儿到小儿肠上皮细胞过渡期间40%发生显著DNA甲基化改变. 以上结果表明在人肠上皮细胞的功能开发上, DNA甲基化起关键作用. 因此, DNA甲基化具有调节人体肠上皮的功能性成熟的生理作用[7]. 而异常的DNA甲基化则会引发疾病DNA高度甲基化, 进而影响DNA结构, 进而阻遏基因转录, 引起基因沉默[8]. DNA甲基化在UC疾病发生、发展中是研究最早的一个表观遗传修饰机制. 在1996年, 第一次出现了UC和DNA甲基化有关的相关报道, 结果表明, 3H甲基的DNA的含量10倍高于对照组, 且在UC的活动期的含量也明显高于非活动期[9]. 1998年, Hsies等[10]发现, 在89例UC患者的结肠组织中的p16INK4a甲基化区域性的负增长, 不典型增生和癌变病灶呈渐进增加(12.07%、70.00%、100%), 证明UC中肿瘤的发展与DNA甲基化和炎症呈正相关. 2009年, 对83例UC患者直肠黏

创新盘点

本文总结综述多为近十年来表观遗传在UC中的研究, 并检索2006-2016年文献, 总结了近十年来已发表文章中DNA甲基化, 组蛋白修饰, ncRNA在UC中的研究分布, 并个别引用了相关专利. 通过对文献的总结发现, 在UC相关的研究中, ncRNA、组蛋白修饰的相关研究较DAN甲基化少. DNA甲基化在UC中是普遍现象, DNA甲基化已经涉及到临床多个方面, 如病情严重程度、病程、疾病表型、疾病的程度、发病年龄、住院次数等. 而对ncRNA、组蛋白修饰的进一步研究, 也许是UC发病机制及发病原因的突破口, 能对UC的发病有更精准的把握.

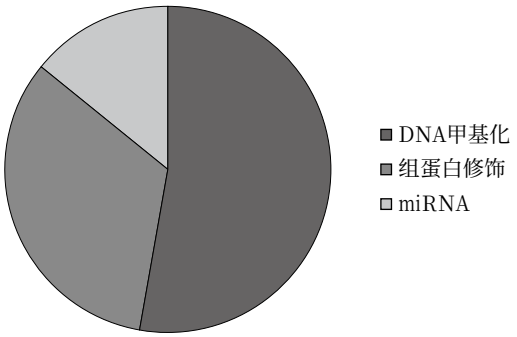


图 1　近10年从表观遗传作用机制研究UC的文献分布. UC: 溃疡性结肠炎; miRNA: 微小RNA.

膜和17例正常远端直肠多药耐药基因MDR1启动子甲基化特异性聚合酶测定发现, 直肠黏膜炎症标本61.4%发生了甲基化, 与正常回肠末端相比直肠炎症黏膜甲基化显著增高(P = 0.021). MDR1基因甲基化与直肠结肠炎相比更频繁的发生在完全性结肠炎中(P = 0.001), 高甲基化水平与慢性持续性结肠炎(P = 0.034)和早期疾病发病(P = 0.038)有关. 说明MDR1基因甲基化与UC的临床表型有关[11]. 死亡相关蛋白激酶(death-associate dprotein kinase, DAPK)在UC患者炎症黏膜上的甲基化梯度与炎症从轻微到严重的梯度相似. 在DAPK黏膜为甲基化蛋白的表达与炎症严重程度呈正相关, 可能代表DAPK在UC慢性炎症过程中起保护作用[12,13]. 在发生了肿瘤的UC病例中, 肠道非肿瘤上皮的雌激素受体(oestrogen receptor, OR)基因甲基化发生率为77.0%, 而未发生肿瘤的UC病例中, OR的发生率为24.2%[14]. 长期重度UC患者肠道非肿瘤上皮的雌激素受体基因甲基化可预示结肠直肠癌肿瘤的发生. 2012年UC的功能性甲基化图谱被公布, 结果提示了61个与UC疾病相关的甲基化位点[4]. 另有研究[15]表明, UC患者*ESR-1*和*N-33*基因的启动子区域发生了甲基化, 尤其是*N-33*基因处于高甲基化状态, 可能促进了UC患者结直肠组织老化或者是端粒缩短. 基因组分析[16]表明, 严重的UC的炎症或肿瘤与CPG位点的超甲基化有关. 超甲基化的时间延长, 与癌症患者的病情关系显著. 以上研究表明, DNA甲基化在UC中是普遍现象, 尤其多发于有炎症的结肠黏膜组织中. DNA甲基化已经涉及到临床多个方面, 如病情严重程度、病程、疾病表型、疾病的程度、发病年龄、住院次数、活动性炎症及不典型增生等[17].

2 组蛋白修饰

组蛋白是染色质的主要成分之一, 其氨基端的氨基酸残基可以被共价修饰, 进而改变染色质构型, 导致转录激活或基因沉默. 组蛋白修饰除了简单地调控基因表达, 更在于他可以招募蛋白复合体, 影响下游蛋白, 从而参与细胞分裂、细胞凋亡和记忆形成, 甚至影响免疫系统和炎症反应[18]. 组蛋白转录后修饰通常发生在精氨酸、赖氨酸、丝氨酸及苏氨酸的末端残基上, 主要包括乙酰化、甲基化、泛素化等[19]. 其中, H3和H4赖氨酸末端残基乙酰化是被研究较为明确的, 与基因活化呈正相关, 但具体作用机制尚未清楚. 研究[20]发现, 由H3K27去甲基化酶JMJD3介导的H3K27去甲基化, 可调控的Th17细胞的分化, 认为JMJD3可用于抑制自身免疫应答的新的治疗靶标. 也有学者提出多硫复合物可能对结肠组织的H3K4me3和H3K27me3获得甲基化具有一定的作用, 对结肠组织癌症的发展有一些作用[21]. 组蛋白乙酰化与去乙酰化状态主要受组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶相互作用调控. 两者之间的动态平衡决定着染色质的结构和基因的表达, 组蛋白乙酰化及去乙酰化修饰是最重要的方式, 是基因表达调控最主要的驱动力. 2013年研究[5]发现, 在大肠上皮细胞条件性敲除组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)3基因后结直肠出现了明显的表型, 结直肠明显缩短, 去乙酰化酶缺失后体内H3K9乙酰化水平增多, 而UC模型小鼠体质量下降, 有结直肠明显的炎症损害, 说明了HDAC3在UC疾病中具有重要的作用. 同年, 报道了黑树莓通过纠正抑癌基因启动子区域高甲基化, 从而抑制了葡聚糖硫酸钠诱导的结直肠的溃疡, 结肠组织HDAC1、HDAC2和甲基化结合区域2表达水平均出现下调[5]. 另有学者发现组蛋白去乙酰化酶9和抗衰老因子SIRT6在UC中的表达低于在CD的表达[22], 因此组蛋白去乙酰化酶可能可以作为区分UC和CD的标志物. 有学者利用组蛋白H1诊断UC亚型(核周中性粒细胞胞浆抗体阳性)并确定个体对UC的易感性[23]. 以上研究表明, 组蛋白乙酰化及去乙酰化的相关研究较多, 两者间的动态平衡决定着染色质的结构和基因的表达, 并影响着炎症的发生.

3 ncRNA

在复杂的生物体内, 基因表达受到很多因素影响. 在近期高通量基因组水平的分析中, 越来越多的证据表明ncRNA在调控基因表达过程中发挥了很大作用. 在所有输出的转录本中, 编码蛋白的RNA数量不足1.5%, 剩下的是ncRNA[19]. 根据长度分类, 介导表观遗传修饰的ncRNA可分为长链非编码RNA(long ncRNA, lncRNA)和小分子非编码RNA. 另有研究者从活动期UC患者结肠中提取总RNA[24], 使用miRNA微阵列绘制miRNA表达谱, 结果发现几个miRNA在UC患者肠黏膜上表达, 上调miRNA可能对UC的发展有影响. 有学者将60例活动期UC患者乙状结肠进行活检[25], 通过原位杂交检测定位的lncRNA和在细胞内的RNA. 确定了上调基因329个, 明显上调3个, 下调基因126个, 明显下调3个, 特别是bc012900表达在活动期显著增加, bc012900过表达对上皮细胞增殖有明显的抑制作用. lncRNA可能与IBD的整体调节有关, 也许可作为未来靶向治疗和诊断的标志物. 有学者对IBD患者结肠炎症和非炎症黏膜活检[26], 采用表达谱芯片平台对lncRNA和编码蛋白基因全基因组转录编码基因谱, IBD与正常对照组比lncRNA普遍失调, 其中UC有745个差异表达. 皮尔森χ^2检验显示有96个差异表达的lncRNA和154个蛋白质编码基因在IBD易感基因位点上. 而相交和相邻的差异性表达*IBD*基因相关蛋白编码基因lncRNA成对出现强阳性表达. 结果表明, lncRNA表达谱可以用于分层IBD炎症和非炎症区域. 另外, lncRNA转录相关信号可能可以作为IBD潜在生物标志物.

4 展望

表观遗传使人们更深刻的明白基因与表型的关系, 对在分子水平上表观遗传如何发挥作用有了一定的认识. 在UC炎症中, 分子水平的变化会引起相应的表型的变化, 并影响了易感基因、营养、肠道微生物及其他环境因素之间相互作用. 表观遗传信息容易受环境影响, 容易发生动态的可逆的变化.

目前UC的具体发病机制与发病原因尚不明确. 而表观遗传修饰调控相关基因表达与UC患者的结肠黏膜免疫和防御密切相关. 因此, 表观遗传修饰也许是一个突破点.

通过总结近年文献发现(图1), 组蛋白修饰和ncRNA的相关研究少. 通过进一步的研究, 我们也许能对UC的发病有更精准的把握, 可以在临床上通过人的粪便中DNA的检查, 更早的发现UC的发生, 能够通过潜在的生物标志物较准确的判断疾病的性质, 可以较准确的掌握UC的发展, 能够较详细的判断疾病的预后, 甚至判断患者再入院的可能, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.

应用要点

通过表观遗传, 大家也许能对UC有更精准的把握, 更早的发现UC的发生, 能够通过潜在的生物标志物较准确的判断疾病的性质, 可以较准确的掌握UC的发展, 能够较详细的判断疾病的预后, 甚至判断患者再入院的可能, 使患者拥有更为精准的靶向治疗, 提高患者的生活质量.

5 参考文献

1 Burnford J. Ulcerative Colitis: Its Treatment By Ionization: Summary of Twenty-Eight Cases. *Br Med J* 1930; 2: 640-641 [PMID: 20775777 DOI: 10.1136/bmj.2.3641.640]

2 黄艳, 窦传宇, 黄任佳, 吴璐一, 王硕硕, 翁志军, 包春辉, 刘慧荣, 吴焕淦. 从表观遗传修饰角度探讨艾灸对炎症性肠病的调控机制. 中国组织工程研究 2015; 2: 294-299

3 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119-124 [PMID: 23128233 DOI: 10.1038/nature11582]

4 Häsler R, Feng Z, Bäckdahl L, Spehlmann ME, Franke A, Teschendorff A, Rakyan VK, Down TA, Wilson GA, Feber A, Beck S, Schreiber S, Rosenstiel P. A functional methylome map of ulcerative colitis. *Genome Res* 2012; 22: 2130-2137 [PMID: 22826509 DOI: 10.1101/gr.138347.112]

5 Alenghat T, Osborne LC, Saenz SA, Kobuley D, Ziegler CG, Mullican SE, Choi I, Grunberg S, Sinha R, Wynosky-Dolfi M, Snyder A, Giacomin PR, Joyce KL, Hoang TB, Bewtra M, Brodsky IE, Sonnenberg GF, Bushman FD, Won KJ, Lazar MA, Artis D. Histone deacetylase 3 coordinates commensal-bacteria-dependent intestinal homeostasis. *Nature* 2013; 504: 153-157 [PMID:

同行评价

本文从表观遗传学的角度综述了UC的发病机制, 分别从DNA甲基化、组蛋白修饰和ncRNA 3个层面进行了总结, 并综述了表观遗传的作用, 具有一定的新意.

24185009 DOI: 10.1038/nature12687]

6 Chen WX, Ren LH, Shi RH. Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: Systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 63-70 [PMID: 24891977 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i2.63]

7 Kraiczy J, Nayak K, Ross A, Raine T, Mak TN, Gasparetto M, Cario E, Rakyan V, Heuschkel R, Zilbauer M. Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 647-658 [PMID: 26376367 DOI: 10.1038/mi.2015.88]

8 康静婷, 梁前进, 梁辰, 王鹏程. 表观遗传学研究进展. 科技导报 2013; 31: 66-74

9 Glória L, Cravo M, Pinto A, de Sousa LS, Chaves P, Leitão CN, Quina M, Mira FC, Soares J. DNA hypomethylation and proliferative activity are increased in the rectal mucosa of patients with long-standing ulcerative colitis. *Cancer* 1996; 78: 2300-2306 [PMID: 8940998 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961201)78:11<2300::AID-CNCR5>3.0.CO;2-Q]

10 Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, Borchard F, Gregor M, Porschen R. Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long-standing and extensive ulcerative colitis. *Cancer Res* 1998; 58: 3942-3945 [PMID: 9731506]

11 Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yamashita H, Yoshioka D, Okubo M, Maruyama N, Kamano T, Kamiya Y, Nakagawa Y, Fujita H, Nagasaka M, Iwata M, Takahama K, Watanabe M, Hirata I, Arisawa T. Effect of MDR1 gene promoter methylation in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2009; 23: 521-527 [PMID: 19288029 DOI: 10.3892/ijmm_00000160]

12 Kuester D, Guenther T, Biesold S, Hartmann A, Bataille F, Ruemmele P, Peters B, Meyer F, Schubert D, Bohr UR, Malfertheiner P, Lippert H, Silver AR, Roessner A, Schneider-Stock R. Aberrant methylation of DAPK in long-standing ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinoma. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 616-624 [PMID: 20630662 DOI: 10.1016/j.prp.2010.05.004]

13 Cooke J, Zhang H, Greger L, Silva AL, Massey D, Dawson C, Metz A, Ibrahim A, Parkes M. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2128-2137 [PMID: 22419656 DOI: 10.1002/ibd.22942]

14 Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, Takeda J, Kusaka T, Fujita M, Ichikawa K, Tomita S, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Chiba T, Fujimori T. Methylation of the oestrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in longstanding and extensive ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 1287-1292 [PMID: 15870230 DOI: 10.1136/gut.2004.062059]

15 Arasaradnam RP, Khoo K, Bradburn M, Mathers JC, Kelly SB. DNA methylation of ESR-1 and N-33 in colorectal mucosa of patients with ulcerative colitis (UC). *Epigenetics* 2010; 5: 422-426 [PMID: 20505342 DOI: 10.4161/epi.5.5.11959]

16 Tahara T, Nakano N, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Ohmiya N, Hirata I. Abstract 1053: Potential utility of DNA methytlation as a biomarker for prediction of ulcerative colitis associated colitic cancer (UCAC). *Cancer Res* 2015; 75: 1053-1053 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-1053]

17 Karatzas PS, Gazouli M, Safioleas M, Mantzaris GJ. DNA methylation changes in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 125-132

18 王维, 孟智启, 石放雄. 组蛋白修饰及其生物学效应. 遗传 2012; 34: 810-818

19 黄艳, 窦传字, 刘慧荣, 吴璐一, 陆嫄, 王晓梅, 胡鸿毅, 吴焕淦. 表观遗传修饰与溃疡性结肠炎. 中国组织工程研究 2015; 7: 1099-1103

20 Liu Z, Cao W, Xu L, Chen X, Zhan Y, Yang Q, Liu S, Chen P, Jiang Y, Sun X, Tao Y, Hu Y, Li C, Wang Q, Wang Y, Chen CD, Shi Y, Zhang X. The histone H3 lysine-27 demethylase Jmjd3 plays a critical role in specific regulation of Th17 cell differentiation. *J Mol Cell Biol* 2015; 7: 505-516 [PMID: 25840993 DOI: 10.1093/jmcb/mjv022]

21 Hahn MA, Li AX, Wu X, Yang R, Drew DA, Rosenberg DW, Pfeifer GP. Loss of the polycomb mark from bivalent promoters leads to activation of cancer-promoting genes in colorectal tumors. *Cancer Res* 2014; 74: 3617-3629 [PMID: 24786786 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3147]

22 P022. Histone deacetylases in inflammatory mucosa distinguish Crohn's disease from ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9 Suppl 1: S87-88 [DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027140]

23 Braun J, Targan S R, Eggena M. Diagnosis of ulcerative colitis, and clinical subtypes thereof, using histone H1. EP0959900[P], 2008: 1-14

24 Takagi T, Naito Y, Mizushima K, Hirata I, Yagi N, Tomatsuri N, Ando T, Oyamada Y, Isozaki Y, Hongo H, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S129-S133 [PMID: 20586854 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06216.x]

25 Wu F, Huang Y, Dong F, Kwon JH. Ulcerative Colitis-Associated Long Noncoding RNA, BC012900, Regulates Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 782-795 [PMID: 26937624 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000691]

26 Mirza AH, Berthelsen CH, Seemann SE, Pan X, Frederiksen KS, Vilien M, Gorodkin J, Pociot F. Transcriptomic landscape of lncRNAs in inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2015; 7: 39 [PMID: 25991924 DOI: 10.1186/s13073-015-0162-2]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4589

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4589-4595
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰, 湖北工业大学生物工程与食品学院 生物医药研究院 湖北省武汉市 430068

秦文英, 在读硕士, 主要从事肿瘤侵袭转移机制方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81602448.

作者贡献分布: 本文综述由秦文英与吕林月完成; 周策凡、陈兴珍及唐景峰审校.

通讯作者: 唐景峰, 副教授, 430068, 湖北省武汉市洪山区南李路28号, 湖北工业大学生物工程与食品学院.
jingfeng_hut@163.com
电话: 027-59726585

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-12-08

Role of Pygo2 in tumors

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen, Jing-Feng Tang

Wen-Ying Qin, Lin-Yue Lv, Ce-Fan Zhou, Xing-Zhen Chen, Jing-Feng Tang, College of Food and Biological Engineering, Hubei University of Technology, Institute of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Wuhan 430068, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81602448.

Correspondence to: Jing-Feng Tang, Associate Professor, College of Food and Biological Engineering, Hubei University of Technology, 28 Nanli Road, Hongshan District, Wuhan 430068, Hubei Province, China. jingfeng_hut@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-12-08

Abstract

Pygo2, a vital component of the Wnt signaling pathway that was recently discovered, has been reported to be closely related to the tumorigenesis of several types of malignant tumors. There are two highly conservative domains named NHD in the N terminus and PHD in the C terminus of Pygo2. Previous studies have shown that the Pygo2 PHD domain can act as a protein code reader to link the chromatin remodeling complex to specific changes in gene transcription, as demonstrated for the Wnt target genes. Furthermore, the activity of the chromatin remodeling is further facilitated by the recruiting of histone methyltransferase and acetyltransferase through the interaction with the Pygo2 NHD domain. However, the molecular mechanism of Pygo2 in the tumor development is still poorly understood. In the present study, we intend to review the structure and role of Pygo2 in tumor progression.

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

Key Words: Pygo2; Wnt signaling pathway; Cancer; APC

Qin WY, Lv LY, Zhou CF, Chen XZ, Tang JF. Role of Pygo2 in tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4589-4595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4589

摘要

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要

■背景资料
Pygo2蛋白是通过Wnt信号通路参与肿瘤的发生与发展, 其关键调控机制仍不明确. 近年来大量研究显示Pygo2蛋白在肿瘤发生发展过程中多个环节调控中发挥着关键作用.

■同行评议者
高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院

研发前沿
既往Pygo2研究多关注于结构特征及其与Wnt信号通路的关系研究, 对与其他蛋白质相互作用的研究较少, 现已逐步认识到Pygo2蛋白与其他蛋白具体相互作用对肿瘤的调控.

的新功能蛋白, 已发现同多种肿瘤的发生有着密切的关系. Pygo2包含NHD和PHD结构域, 其中NHD是该蛋白特有的结构域, 能够结合组蛋白甲基化转移酶和乙酰酶, 并且协同PHD共同结合甲基化组蛋白, 改变染色体的结构, 激活*Wnt*靶基因. 但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中的具体分子机制并不清楚, 故本文对Pygo2的结构及其与肿瘤的相关性进行综述, 拟阐明Pygo2蛋白在肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色及其致病机制.

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

关键词: Pygo2; Wnt信号通路; 肿瘤; APC

核心提要: Pygo2蛋白的NHD和PHD结构域不仅能独立发挥不同的作用, 也能相互协同; 多种肿瘤的发生都伴随着Pygo2蛋白的异常表达, 联系不同肿瘤过程中具体的分子机制, 阐明Pygo2蛋白是如何影响肿瘤的发生与发展的.

秦文英, 吕林月, 周策凡, 陈兴珍, 唐景峰. Pygo2蛋白在肿瘤中作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4589-4595 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4589.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4589

0 引言

Pygo2蛋白作为Wnt信号通路下游一个重要的新功能蛋白, 其功能主要是通过结合β-catenin蛋白, 稳定该蛋白在细胞核中大量聚集, 引起*Wnt*靶基因的激活. 目前许多研究证明, Pygo2蛋白与多种肿瘤的发生有着密切的关系, 如脑胶质瘤[1]、肝癌[2]以及肺癌[3]等. 迄今为止, 大部分文章都对Pygo2结构及相应功能进行描述, 但是Pygo2蛋白在肿瘤发生过程中起相互作用的上下游蛋白质研究不够清晰, 这对真正了解Pygo2蛋白对生物体的功能存在很大的障碍[4]. 本文以Pygo2蛋白的结构及其相应结构域的功能为出发点, 联系不同肿瘤发生过程中该蛋白的具体作用机制进行总结, 拟阐明Pygo2对于肿瘤的发生发展过程中所扮演的角色以及致病机制.

1 Pygo2蛋白

1.1 Pygopo2蛋白概况 早在2002年, 3个独立研究小组通过遗传筛选, 在果蝇体内发现了存在于β-catenin蛋白下游的一个新的功能蛋白, 命名为Pygopus[5-7]. Pygopus作为经典Wnt信号通路的重要组成部分, 通过Lgs/BCL9与β-catenin的N端结构域相互作用, 正向调节Wnt靶向基因的转录活性[5-7]. 总的来讲, Pygopus包含NHD和PHD两种特殊的结构域. 研究表明, Pygopus的NHD结构域可以活化Wnt信号通路的下游基因. PHD锌指结构域是与Lgs/BCL-9连接的必要成分, 不仅能够使大量β-catenin锚定在核内, 还能促进NHD结构域靠近β-catenin/LEF转录激活体. 也有研究[7]表明, Pygo2既不能促进DNA和TCF的结合也不能促进Arm/TCF/DNA复合物的形成, 而是通过正向调节Pontin52和Arm/TCF形成复合物或者是负向调控一些抑制因子如Osa/Groucho发挥调控功能.

最新研究发现, 在哺乳动物中Pygopus存在两种同源蛋白, 根据C端的不同, 分别命名为Pygo1和Pygo2蛋白. 其中Pygo1蛋白在胚胎时期表达极少, 而发育为成体时在心脏中表达较多. 相反Pygo2蛋白在胚胎早期就有表达, 且其表达区域较广泛[8]; 在小鼠中, 比较单独敲除Pygo2小鼠与Pygo1和Pygo2两者均敲除小鼠之间的表型, 差异并不明显; Pygo1敲除小鼠表型并没有明显的缺陷, 且对于胚胎发育并不明显, 而Pygo2敲除小鼠对胚胎有致死性. 敲除Pygo2蛋白的小鼠在出生后不久便会死亡, 同时伴随有脑部呈现明显发育不良, 毛囊密度相对Pygo1缺失更为稀缺, 肺以及眼窝发育不良[9,10]. 因此, Pygo2的功能缺失可引起许多相关表型发生缺陷, 使Pygo2的表达研究成为目前研究热点之一. 敲除果蝇Pygo2的表型和Wg信号通路(对应哺乳动物Wnt信号通路)的主要组成部分如Dsh、Fz等蛋白缺失的表型具有一致性, 这说明Pygo2是Wg信号通路中的重要组成部分[8]. 但是Wnt信号缺失与*Pygo2*基因缺失所产生的表型并不具有一致性, 这也暗示着Pygo2在Wnt信号通路中并不是起着不可或缺的作用[8]. 许多研究[11]表明Pygo2主要是在β-catenin蛋白下游发挥作用, 能够与Bcl-9蛋白协同促进β-catenin诱导*Wnt*靶基因的转录, 这和各种肿瘤的发生有着密切的关系.

1.2 Pygopus NHD结构及功能 *Pygo2*基因位于1号染色体q21.3位置, 编码产物是一个233aa的核蛋白. Pygo2蛋白存在两个保守序列, 分别为N端同源序列NHD和C端PHD锌指结构[12]. Pygo2

作为Wnt信号通路的主要组成部分, 对于组织发育、转录激活及染色体重塑都有重要的影响, 而这些生物学功能的发挥则是由NHD结构域与PHD结构域各自或协同所发挥的作用.

N端同源序列NHD作为Pygo2独特的结构域, 能与酵母转录因子的DNA结合结构域发生融合, 启动下游报告基因, 达到转录激活的作用; 进一步研究[13]表明下游报告基因的激活高度依赖于NHD中一段高度保守的NPF氨基酸序列. 最新研究[14]表明, NHD结构域可能与Kohtalo和Skuld发生相互作用, 而这两种蛋白质属于mediator complex家族, 该家族能够直接与RNA聚合酶Ⅱ结合, 并将其定位到特定的DNA上, 进一步激活下游基因的转录. 利用免疫共沉淀(co-immunoprecipitation, Co-IP)及蛋白免疫印迹(western blotting, WB)实验得出, NHD结构域与多种组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferases, HMT)如MLL、menin及组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)复合体成员如GCN和CREB存在相互作用. HMT和HAT可将组蛋白分别甲基化和乙酰化, 进而影响组蛋白与DNA结合的紧密程度, 便于转录因子与DNA调控序列的结合, 发挥其染色体重塑作用[11].

含有完整NHD(仅缺乏PHD结构域)的Pygo2突变蛋白的果蝇同缺乏整个蛋白的果蝇相比, 表皮表型严重程度有所差异[7]. 缺乏PHD的Pygo2蛋白的N端能够与失活的TCF组成融合蛋白, 可以缓解Pygo2或Wg突变造成的果蝇齿状缺陷型[8]; 近期研究[15]发现, 在果蝇唾液腺中, Wg信号缺失的情况下, NHD对于TCF与PHD相互作用是必须的, 这种作用高度依赖于高度保守的NPF模块, 这个发现暗示着一种可能, β-catenin非依赖性的Pygo2/TCF复合体在Wg信号缺失的情况下也具有调控转录的功能. 以上都说明Pygo2蛋白的N端序列NHD对于Wnt/Wg信号通路发挥重要的作用.

1.3 PHD锌指结构域功能 PHD锌指结构域约含60个aa组成, 包含α-螺旋和β-折叠. 7个半胱氨酸和1个组氨酸结合的两个锌离子能够稳定该结构域的二级结构, 形成了loop1和loop2两个环, 同时具有C4HC3锌结合基序的保守序列[16]. PHD锌指结构作为蛋白质适配器之一, 能够特定的介导蛋白质之间相互作用, 已发现70多种蛋白含有这种结构, 这些蛋白极有可能是通过该结构的loop2与特定的核蛋白相结合, 从而调控染色体重塑过程[17].

PHD结构域, 亦称之为组蛋白密码解读器, 该家族成员之间细微氨基酸序列的差异均可造成生物功能的多样性. 采用染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, CHIP)技术, 检测出ING PHD结构能够紧密结合H3K4me2和H3K4me3. 在DNA损伤和毒性研究过程中, ING2与H3K4me4结合可将复合物mSin3a/HDAC1稳定锚定在*Cyclin D1*基因启动子上, 抑制相关基因的转录与激活[18]. BPTF家族包含PHD结构域和bromo结构域, BPTF与H3K4me3结合后, 通过稳定NURF复合物维持*HOX*基因表达. 当去除H3K4me时, 会引起BPTF从NURF复合物中游离出来, 不能准确募集相关反式作用元件结合到*HOXC8*基因的启动子上. 缺失分析证明, BPTF中PHD结构域的缺失会影响与H3K4me3结合的紧密程度[19]. 对于H3K4甲基化密码解读复合物中, 不仅存在PHD结构域与其他组蛋白密码解读器存在同一亚基上, 如BPTF, 也可以在复合物的不同亚基上, 如酵母中NuA4乙酰转移酶复合物和Rpd3S HDAC复合物中. NuA4乙酰转移复合物中, PHD结构域和chromo结构域分别存在于两个亚基Yng2和Eaf3上, 分别识别组蛋白尾甲基化的K4和K36, 还有Rpd3S HDAC复合物中位于不同亚基上PHD和chromo结构域协同作用甲基化的H3K36, 将复合物结合到转录后的染色质上[20]. 这些都说明了PHD结构域不仅能单独同甲基化H3K4结合, 也能辅助其他密码解读结构域共同协调. 有研究证明PHD结构域不仅能与甲基化的H3K4结合, 部分家族成员也能与未甲基化的H3K4相结合, 例如DHC80蛋白, 能够特异性识别未甲基化的H3K4. DHC80作为赖氨酸特异性脱甲基酶LSD1复合物中的成员, 当复合物除去H3K4me2/1上的甲基后, DHC80会迅速结合脱甲基的H3K4, 避免再次被甲基化, 协同LSD1下游功能[18].

PHD家族这些成员的不同生物学功能, 意味着Pygo2可能存在以下作用机制: (1)类似ING家族, 与H3K4me2和H3K4me3结合; (2)类似BPTF和NuA4复合物, 协同其他结构域发挥组蛋白密码解读器的作用; (3)类似DHC80, 能够结合脱甲基的H3K4. 通过分析Pygo2 PHD-BCL9-2 HD1晶体结构, 两种结构域之间相

相关报道

既往有关Pygo2蛋白方面的研究主要关注于Pygo2蛋白是如何通过Wnt信号通路对各种肿瘤发挥作用, 近年来Pygo2蛋白与相关蛋白的具体作用机制已迅速成为研究重点, 已有多项Pygo2蛋白重要研究在*Cell*、*Development*等核心期刊发表.

创新盘点
本文结合近年来的研究工作, 较全面地概括性总结了Pygo2蛋白的结构及其相互作用蛋白, 尤其是蛋白质之间相互作用引起的一系列改变.

互作用的模式可以提高Pygo2与甲基化H3尾部的亲和力, 进一步证明Pygo2不仅能够与Bcl-9的HD1结构相结合, 也能够紧密结合H3K4me3[21].

2 Pygo2与肿瘤

2.1 Pygo2与脑胶质瘤 脑胶质瘤作为人类神经系统常见的恶性肿瘤之一, Chen等[1]首次对鼠胶质瘤C6细胞中Pygo2蛋白进行研究, 结果显示Pygo2蛋白过表达加速细胞从G_1期进入S期, 其中细胞周期相关蛋白Cyclin D1表达发生上调; 相反, 敲除Pygo2蛋白抑制了细胞周期进程及Cyclin D1的表达; 另外采用RT-PCR分析了67例神经胶质瘤组织样本, 数据显示肿瘤分级同Pygo2和Cyclin D1的过表达量有显著联系; 总的来说Pygo2蛋白可能是通过提高Cyclin D1蛋白的表达, 促进细胞从G_1期进入S期, 加快细胞的生长. 将shRNA-Pygo2转染胶质瘤U251细胞中, 抑制了血管生成拟态及神经胶质瘤的扩散; 另外利用荧光素酶报告基因实验检测转染细胞的Wnt信号通路, 同时利用WB检测到Cyclin D1蛋白的表达量降低, 这意味着Pygo2蛋白敲除抑制了Wnt信号通路中Cyclin D1蛋白, 缓解肿瘤的扩散以及血管生成拟态[22]. 同时, Li等[23]用慢病毒转染si-RNA干扰U251细胞细胞中Pygo2的表达, 证明Pygo2蛋白低表达抑制细胞增殖、促进细胞凋亡是通过减少H3K4me3的表达造成的; 进一步研究证明, 抑制U251神经胶质瘤干样细胞Pygo2蛋白的表达造成干细胞球数量及尺寸的减少. Zhou等[24]不仅分析了209例脑胶质瘤病例样本, 还比较了5种胶质瘤细胞中Pygo2的mRNA和蛋白质水平, 证实了Pygo2上调表达水平同患者年龄、WHO以及预后效果之间具有统计学意义; 同时, 当抑制Pygo2蛋白的表达时, *Wnt*靶基因启动子位点的HMT除WDR5, Ash2和menin下调以外, CXCC1和NCOA6水平没有明显变化. 另外, 进一步验证了Pygo2是通过上调H3K4me3以及将MLL1/MLL复合物募集在*Wnt*靶基因启动子上而发挥作的; 总之, Pygo2蛋白在脑胶质瘤的作用机制与Cyclin D1蛋白以及H3K4me3有关, 但是具体的相互作用机制尚不清楚, 其中不可否认的是Pygo2蛋白对于胶质瘤的发生发展有着重要的意义.

2.2 Pygo2与乳腺癌 Andrews等[25]测定乳腺恶性肿瘤及5种乳腺癌细胞系核内Pygo2蛋白过表达水平, 同时检测到良性乳腺细胞中没有Pygo2蛋白的表达; 其次, 用硫代反义寡聚核苷酸抑制Mcf-7和MDA-MB-468细胞系Pygo2的表达, 首次证实Pygo2对于乳腺癌细胞的生长和Cyclin D1蛋白的表达是必须的. Watanabe等[26]研究MMTV-Wnt1♂鼠, 发现Pygo2蛋白的慢性缺失会延迟乳腺肿瘤的发生, 如果急性删除MMTV-Wnt1肿瘤细胞的*Pygo2*基因则弱化移植后乳腺肿瘤发生的能力. Gu等[27]采用Co-IP技术证实了在乳腺上皮细胞中, Pygo2蛋白能够直接占据多个组蛋白基因的启动子, 提高H3K56的乙酰化, 并且进一步验证了Pygo2敲除造成的H3K56Ac的总体水平升高与细胞周期无关. De等[28]构建稳定表达Pygo2的Hela细胞系, 能够抑制长春碱诱发的JNK/AP-1信号通路活性, 起到抗凋亡活性. Zhang等[29]利用Wnt信号通路特定的PCR列阵筛选实验, 测定出Pygo2是该通路中的重要组成部分, 并且在耐药细胞中Pygo2能够激活MDR1的表达, 抑制Pygo2会修复耐药细胞的药物敏感性, 这些说明了Pygo2介导的Wnt信号通路对于临床乳腺癌研究起着重要的作用. 类似Pygo2在脑胶质瘤中的作用机制, Cyclin D1和H3K56的乙酰化受到该蛋白的正向调控. 值得注意的是, Pygo2蛋白除了影响Wnt信号通路外, 还能激活JNK/AP-1信号通路.

2.3 Pygo2与其他肿瘤 Zhou等[30]测定患者肺癌组织和一些肺癌细胞系中Pygo2蛋白的表达水平, 证实了Pygo2蛋白与细胞质内β-catenin蛋白水平有相关性, 采用免疫荧光染色法证明Pygo2与β-catenin共存于细胞核内, 经过shRNA-Pygo2处理的细胞, 抑制了依赖β-catenin/TCF转录的活性和细胞的增殖, 说明在肺癌中Pygo2对于Wnt信号通路异常的激活起着重要的作用. Liu等[3]测定168例非小细胞肺癌患者的组织样本, 发现Pygo2的表达水平同患者的低分化及TNM分期之间有显著联系; MTT等实验证明Pygo2下调会抑制细胞的增殖, 流式细胞术检测到Pygo2敲除后抑制细胞从G_1期进入S期, 诱发细胞凋亡.

Moghbeli等[31]利用RT-PCR技术测定48例ESCC患者组织样本中wnt抑制物Msi1和Pygo2蛋白的mRNA水平, 并未发现两者之间存在一定的相关性, 但是两者同肿瘤的浸润深度相

关. 另外, 比较48例ESCC患者组织样本与周边正常组织Pygo2和MAML1蛋白的mRNA水平, 不仅检验了两种蛋白的表达水平之间的相关性, 还发现蛋白质的表达量还同肿瘤的大小及浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路和NOTCH信号通路之间的相互作用对于食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义[32]. 比较55例ESCC患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和Pygo2的mRNA水平, 以及这两种蛋白的基因表达水平与临床病理特征的关系, 数据不仅显示EGFR和Pygo2之间的相关性, 还说明了两者同肿瘤的分级和浸润深度相关, 由此证明了Wnt信号通路同EGFR信号级联反应之间的相互作用对食管鳞癌的发生和发展具有重要的意义, 这有利于寻找合适的靶向治疗药物[33].

Zhang等[2]对比50组HCC患者癌组织和周边非癌组织Pygo2的mRNA水平, 结果显示癌组织的mRNA水平更高一些, 并且首次证明了HCC患者的Pygo2的核内异常表达同愈后良好程度有关. 另外, 用sh-RNA干扰肝癌细胞Pygo2的表达, 证实Pygo2蛋白不仅直接结合E-cadherin蛋白的启动子, 增加其甲基化, 能间接下调zeb2表达, 导致E-cadherin蛋白的表达减少, 从而增加了肿瘤的浸润和转移[34]. Li等[35]分析164例感染HBV的患者Pygo2的蛋白质及mRNA水平, 均比正常患者的表达量要高, 并且发现随着Pygo2表达量的升高, 患者的肝纤维化程度加深, 这暗示了Pygo2可以作为感染HBV患者肝纤维化程度的诊断指标.

3 结论

在多种肿瘤组织样本中, Pygo2蛋白水平不同程度的升高, 并伴随着Wnt信号通路的异常激活. 目前, Pygo2蛋白质是如何影响肿瘤发生和发展的具体分子作用机制尚不清楚, 但最新研究表明Pygo2可能是直接或间接结合组蛋白修饰酶改变组蛋白的构像, 造成染色体结构的变化, 进而调节下游基因的转录与激活. 例如, 采用CHIP和WB实验证明, 在胶质瘤细胞中, Pygo2蛋白的敲除会造成H3K4me3蛋白的减少, *menin1*基因上MLL1和MLL2 HMT复合体的数目减少, 这些暗示胶质瘤细胞中Pygo2募集MLL1和MLL2 HMT复合体靶DNA上修饰H3K4上赖氨酸的甲基化, 起相应基因结构的改变; 在人体乳腺上皮细胞中, Pygo2能够直接与多种组蛋白基因启动子相结合, 并且提高了H3K56Ac的乙酰化[27]; Andrews等[25]证实了Pygo2蛋白NHD结构域能够募集CBP组蛋白乙酰化酶增加TCF/β-catenin介导的转录活性. Chen等[11]在体外利用GST敲除和CoIP实验, 确定Pygo2 N端1-47位氨基酸组成的结构域介导与MLL2 HMT的结合, 且排除了由β-catenin介导的可能, 并且进一步证明了NHD和PHD结构域对于甲基化组蛋白的结合有协同作用. Pygo2蛋白也有可能通过联系Wnt信号通路与其他信号通路共同作用造成肿瘤的发生, 例如, Andrews等[25]研究Pygo2与食管鳞癌的关系过程中, 发现MAML1、EGFR同Pygo2蛋白之间具有相关性, 这表明Pygo2蛋白有可能将Wnt信号通路和NOTCH信号通路以及EGFR级联反应联系起来影响肿瘤的发生和发展[32,33]. 另外, 在许多转基因细胞系中发现Pygo2蛋白能够同Treacle和UBF蛋白相结合, 定位于核糖体DNA启动子序列上, 调控基因的转录; 利用DNAi干扰*Pygo2*基因的表达, 发现*rRNA*启动子组蛋白H4的甲基化减少, rRNA生成减少, 不管是P53阳性还是阴性细胞, 生长均受到阻滞, 这些都说明了Pygo2蛋白对于核糖体的生成起着一定的调节作用, 而细胞的增殖则受体核糖体的调节[36]. 因此, 对Pygo2蛋白上下游直接作用蛋白的探索对于肿瘤的研究有着重要的意义, 也为诊断和治疗结肿瘤找到了一个新的思路与方法.

应用要点

本文重点强调了Pygo2不同结构域可能发挥的作用机制, 在不同肿瘤中如何发挥调控功能, 及其具体的相互蛋白作用机制, 对于探索围绕Pygo2展开的调控网络有所帮助.

4 参考文献

1 Chen YY, Li BA, Wang HD, Liu XY, Tan GW, Ma YH, Shen SH, Zhu HW, Wang ZX. The role of Pygopus 2 in rat glioma cell growth. *Med Oncol* 2011; 28: 631-640 [PMID: 20361361 DOI: 10.1007/s12032-010-9488-1]

2 Zhang S, Li J, He F, Wang XM. Abnormal nuclear expression of Pygopus-2 in human primary hepatocellular carcinoma correlates with a poor prognosis. *Histopathology* 2015; 67: 176-184 [PMID: 25545771 DOI: 10.1111/his.12637]

3 Liu Y, Dong QZ, Wang S, Fang CQ, Miao Y, Wang L, Li MZ, Wang EH. Abnormal expression of Pygopus 2 correlates with a malignant phenotype in human lung cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 346 [PMID: 23865714 DOI: 10.1186/1471-2407-13-346]

4 曾维新, 刘荣福. Pygo2与肿瘤的研究进展. 国际泌尿系统杂志 2013; 33: 96-99

5 Belenkaya TY, Han C, Standley HJ, Lin X, Houston DW, Heasman J, Lin X. pygopus Encodes a nuclear protein essential for wingless/Wnt signaling. *Development* 2002; 129: 4089-4101 [PMID: 12163411]

同行评价
本文回顾复习了Pygo2蛋白的结构、结构域及其功能, 并分析了Pygo2在多种肿瘤中可能的作用机制. 作者思路清晰, 文章结构合理, 内容新颖, 作者对Pygo2的认识较为深入, 文题贴切.

6 Parker DS, Jemison J, Cadigan KM. Pygopus, a nuclear PHD-finger protein required for Wingless signaling in Drosophila. *Development* 2002; 129: 2565-2576 [PMID: 12015286]
7 Thompson B, Townsley F, Rosin-Arbesfeld R, Musisi H, Bienz M. A new nuclear component of the Wnt signalling pathway. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 367-373 [PMID: 11988739 DOI: 10.1038/ncb786]
8 Li B, Mackay DR, Ma J, Dai X. Cloning and developmental expression of mouse pygopus 2, a putative Wnt signaling component. *Genomics* 2004; 84: 398-405 [PMID: 15234002 DOI: 10.1016/j.ygeno.2004.04.007]
9 Li B, Rhéaume C, Teng A, Bilanchone V, Munguia JE, Hu M, Jessen S, Piccolo S, Waterman ML, Dai X. Developmental phenotypes and reduced Wnt signaling in mice deficient for pygopus 2. *Genesis* 2007; 45: 318-325 [PMID: 17458864 DOI: 10.1002/dvg.20299]
10 Schwab KR, Patterson LT, Hartman HA, Song N, Lang RA, Lin X, Potter SS. Pygo1 and Pygo2 roles in Wnt signaling in mammalian kidney development. *BMC Biol* 2007; 5: 15 [PMID: 17425782 DOI: 10.1186/1741-7007-5-15]
11 Chen J, Luo Q, Yuan Y, Huang X, Cai W, Li C, Wei T, Zhang L, Yang M, Liu Q, Ye G, Dai X, Li B. Pygo2 associates with MLL2 histone methyltransferase and GCN5 histone acetyltransferase complexes to augment Wnt target gene expression and breast cancer stem-like cell expansion. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 5621-5635 [PMID: 20937768 DOI: 10.1128/MCB.00465-10]
12 Kramps T, Peter O, Brunner E, Nellen D, Froesch B, Chatterjee S, Murone M, Züllig S, Basler K. Wnt/wingless signaling requires BCL9/legless-mediated recruitment of pygopus to the nuclear beta-catenin-TCF complex. *Cell* 2002; 109: 47-60 [PMID: 11955446 DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00679-7]
13 Thompson BJ. A complex of Armadillo, Legless, and Pygopus coactivates dTCF to activate wingless target genes. *Curr Biol* 2004; 14: 458-466 [PMID: 15043810 DOI: 10.1016/j.cub.2004.02.026]
14 Jessen S, Gu B, Dai X. Pygopus and the Wnt signaling pathway: a diverse set of connections. *Bioessays* 2008; 30: 448-456 [PMID: 18404694 DOI: 10.1002/bies.20757]
15 de la Roche M, Bienz M. Wingless-independent association of Pygopus with dTCF target genes. *Curr Biol* 2007; 17: 556-561 [PMID: 17320388 DOI: 10.1016/j.cub.2007.01.063]
16 Kaadige MR, Ayer DE. The polybasic region that follows the plant homeodomain zinc finger 1 of Pf1 is necessary and sufficient for specific phosphoinositide binding. *J Biol Chem* 2006; 281: 28831-28836 [PMID: 16893883 DOI: 10.1074/jbc.M605624200]
17 Townsley FM, Thompson B, Bienz M. Pygopus residues required for its binding to Legless are critical for transcription and development. *J Biol Chem* 2004; 279: 5177-5183 [PMID: 14612447 DOI: 10.1074/jbc.M309722200]
18 Lan F, Collins RE, De Cegli R, Alpatov R, Horton JR, Shi X, Gozani O, Cheng X, Shi Y. Recognition of unmethylated histone H3 lysine 4 links BHC80 to LSD1-mediated gene repression. *Nature* 2007; 448: 718-722 [PMID: 17687328 DOI: 10.1038/nature06034]
19 Wysocka J, Swigut T, Xiao H, Milne TA, Kwon SY, Landry J, Kauer M, Tackett AJ, Chait BT, Badenhorst P, Wu C, Allis CD. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. *Nature* 2006; 442: 86-90 [PMID: 16728976 DOI: 10.1038/nature04815]
20 Li B, Gogol M, Carey M, Lee D, Seidel C, Workman JL. Combined action of PHD and chromo domains directs the Rpd3S HDAC to transcribed chromatin. *Science* 2007; 316: 1050-1054 [PMID: 17510366 DOI: 10.1126/science.1139004]
21 Miller TC, Rutherford TJ, Johnson CM, Fiedler M, Bienz M. Allosteric remodelling of the histone H3 binding pocket in the Pygo2 PHD finger triggered by its binding to the B9L/BCL9 co-factor. *J Mol Biol* 2010; 401: 969-984 [PMID: 20637214 DOI: 10.1016/j.jmb.2010.07.007]
22 Wang H, Fu J, Xu D, Xu W, Wang S, Zhang L, Xiang Y. Downregulation of Pygopus 2 inhibits vascular mimicry in glioma U251 cells by suppressing the canonical Wnt signaling pathway. *Oncol Lett* 2016; 11: 678-684 [PMID: 26870266 DOI: 10.3892/ol.2015.3917]
23 Li M, Chao L, Wu J, Xu H, Shen S, Chen S, Gao X, Yu N, Wang Z. Pygo2 siRNA Inhibit the Growth and Increase Apoptosis of U251 Cell by Suppressing Histone H3K4 Trimethylation. *J Mol Neurosci* 2015; 56: 949-955 [PMID: 25869613 DOI: 10.1007/s12031-015-0558-x]
24 Zhou C, Zhang Y, Dai J, Zhou M, Liu M, Wang Y, Chen XZ, Tang J. Pygo2 functions as a prognostic factor for glioma due to its up-regulation of H3K4me3 and promotion of MLL1/MLL2 complex recruitment. *Sci Rep* 2016; 6: 22066 [PMID: 26902498 DOI: 10.1038/srep22066]
25 Andrews PG, Lake BB, Popadiuk C, Kao KR. Requirement of Pygopus 2 in breast cancer. *Int J Oncol* 2007; 30: 357-363 [PMID: 17203217]
26 Watanabe K, Fallahi M, Dai X. Chromatin effector Pygo2 regulates mammary tumor initiation and heterogeneity in MMTV-Wnt1 mice. *Oncogene* 2014; 33: 632-642 [PMID: 23334328 DOI: 10.1038/onc.2012.620]
27 Gu B, Watanabe K, Dai X. Pygo2 regulates histone gene expression and H3 K56 acetylation in human mammary epithelial cells. *Cell Cycle* 2012; 11: 79-87 [PMID: 22186018 DOI: 10.4161/cc.11.1.18402]
28 De D, Chen A, Wu Z, Lv S, He G, Qi Y. Overexpression of Pygopus2 protects HeLa cells from vinblastine-induced apoptosis. *Biol Chem* 2009; 390: 157-165 [PMID: 19040349 DOI: 10.1515/BC.2009.014]
29 Zhang ZM, Wu JF, Luo QC, Liu QF, Wu QW, Ye GD, She HQ, Li BA. Pygo2 activates MDR1 expression and mediates chemoresistance in breast cancer via the Wnt/β-catenin pathway. *Oncogene* 2016; 35: 4787-4797 [PMID: 26876203 DOI: 10.1038/onc.2016.10]
30 Zhou SY, Xu ML, Wang SQ, Zhang F, Wang L, Wang HQ. Overexpression of Pygopus-2 is required for canonical Wnt activation in human lung cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 233-238 [PMID: 24348855 DOI: 10.3892/ol.2013.1691]

31 Moghbeli M, Sadrizadeh A, Forghanifard MM, Mozaffari HM, Golmakani E, Abbaszadegan MR. Role of Msi1 and PYGO2 in esophageal squamous cell carcinoma depth of invasion. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 49-53 [PMID: 26643817 DOI: 10.1007/s12079-015-0314-6]
32 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Golmakani E, Forghanifard MM. Correlation of Wnt and NOTCH pathways in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Commun Signal* 2016; 10: 129-135 [PMID: 27041549 DOI: 10.1007/s12079-016-0320-3]
33 Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Farshchian M, Montazer M, Raeisossadati R, Abdollahi A, Forghanifard MM. Association of PYGO2 and EGFR in esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 516 [PMID: 23456637 DOI: 10.1007/s12032-013-0516-9]
34 Zhang S, Li J, Liu P, Xu J, Zhao W, Xie C, Yin Z, Wang X. Pygopus-2 promotes invasion and metastasis of hepatic carcinoma cell by decreasing E-cadherin expression. *Oncotarget* 2015; 6: 11074-11086 [PMID: 25871475 DOI: 10.18632/oncotarget.3570]
35 Li W, Zhu C, Wu Y, Wang Z, Zhu C. Increased Pygo2 expression in liver of patients with hepatitis B virus-related fibrosis. *Liver Int* 2015; 35: 2522-2529 [PMID: 26013055 DOI: 10.1111/liv.12877]
36 Andrews PG, He Z, Tzenov YR, Popadiuk C, Kao KR. Evidence of a novel role for Pygopus in rRNA transcription. *Biochem J* 2013; 453: 61-70 [PMID: 23517060 DOI: 10.1042/BJ20121667]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4596

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4596-4599
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响

白蓉蓉, 龙 涛, 李 智, 黄 磊

背景资料
急性胃炎是临床上常见的疾病, 是由于机体在各种内在或外在因素下引起的广泛性或局限性胃黏膜急性炎症, 并且细胞炎症因子在急性胃炎发生、发展中发挥重要作用. 因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊, 天津市职业病防治院ICU科 天津市 300011

白蓉蓉, 主治医师, 研究方向为危重症急救.

作者贡献分布: 本文主要由白蓉蓉完成; 研究过程、试剂提供及数据分析由白蓉蓉、龙涛、李智及黄磊完成; 本论文写作由白蓉蓉完成.

通讯作者: 龙涛, 副主任医师, 天津市河东区新开路55号, 天津市职业病防治院ICU科. 1574852770@qq.com
电话: 022-24334059

收稿日期: 2016-09-05
修回日期: 2016-09-26
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-08

Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors

Rong-Rong Bai, Tao Long, Zhi Li, Lei Huang

Rong-Rong Bai, Tao Long, Zhi Li, Lei Huang, ICU Department, Occupational Disease Prevention and Control Hospital of Tianjin City, Tianjin 300011, China

Correspondence to: Tao Long, Associate Chief Physician, ICU Department, Occupational Disease Prevention and Control Hospital of Tianjin City, 55 Xinkai Road, Hedong District, Tianjin 300011, China. 1574852770@qq.com

Received: 2016-09-05
Revised: 2016-09-26
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of atropine plus omeprazole in patients with acute gastritis and their influence on inflammatory factors.

METHODS

From April 2015 to July 2016, 100 patients with acute gastritis were randomly divided into either a control group (n = 50) or an observation group (n = 50). The control group was given anisodamine plus omeprazole, and the observation group was given atropine plus omeprazole. Clinical efficacy was compared between the two groups, and the changes in inflammatory factors were recorded.

RESULTS

Compared with the control group, clinical symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea were significantly milder, hospitalization time was significantly shorter (P < 0.05), and the levels of inflammatory cytokines Interferon-β, tumor necrosis factor-α and interleukin-6 were significantly lower (P < 0.05) in the observation group. The rate of adverse drug reactions was was significantly lower in the observation group than in the control group (6.00% *vs* 16.00%, P < 0.05).

CONCLUSION

Treatment with atropine plus omeprazole can achieve satisfactory effects, inhibit inflammation, and improve symptoms in patients with acute gastritis.

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

Key Words: Atropine; Omeprazole; Acute gastritis; Therapeutic effect; Inflammatory cytokines

同行评议者
袁晓青, 副主任护师, 首都医科大学附属北京佑安医院护理部; 雷招宝, 主任药师, 江西省丰城市人民医院药剂科

Bai RR, Long T, Li Z, Huang L. Atropine combined with omeprazole for treatment of acute gastritis: Efficacy and influence on inflammatory factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4596-4599 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4596

摘要

目的

研究阿托品联合奥美拉唑在急性胃炎患者中的临床治疗效果及对炎症因子的影响.

方法

选取2015-04/2016-07医院诊治的急性胃炎患者100例, 根据治疗方案不同随机分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 对照组采用山莨菪碱联合奥美拉唑治疗, 观察组采用阿托品联合奥美拉唑治疗, 比较两组临床疗效及对炎症因子的影响.

结果

观察组治疗后临床症状, 如: 恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组(P<0.05); 观察组治疗后炎症因子干扰素-β、肿瘤坏死因子-α及白介素-6水平, 显著低于对照组(P<0.05). 观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% *vs* 16.00%, P<0.05).

结论

急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 能抑制炎症反应, 改善患者症状.

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

关键词: 阿托品; 奥美拉唑; 急性胃炎; 治疗效果; 炎症因子

核心提要: 临床中对于急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗可以提高其临床治疗有效率. 同时, 阿托品联合奥美拉唑的联合使用能改善患者生活质量, 能降低炎症因子水平, 药物不良反应发生率较低, 临床应用价值高.

白蓉蓉, 龙涛, 李智, 黄磊. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的疗效及对炎症因子的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4596-4599 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4596.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4596

0 引言

急性胃炎发病急促, 主要是由于在多种原因下引起的胃黏膜炎症, 该疾病多数在数小时到24 h内发病, 临床上主要表现为上腹疼痛、厌食、恶心、呕吐等, 严重者甚至伴有不同程度的腹泻、发热、便血等, 影响患者健康[1]. 常规方法主要以山莨菪碱联合奥美拉唑治疗为主, 该方法虽然能改善患者症状, 但是长期疗效欠佳, 复发率较高, 难以达到预期的治疗效果[2]. 文献报道显示: 炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)在慢性胃炎的发生、发展过程中发挥了重要的作用. 但是, 临床上对于慢性胃炎的临床疗效及对炎性因子的影响缺乏报道[3]. 为观察阿托品联合奥美拉唑对急性胃炎的治疗效果及对炎症因子的影响, 我们在100例急性胃炎患者中进行了研究, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-04/2016-07医院诊治的急性胃炎患者100例, 随机分为两组. 对照组50例, 男32例, 女18例, 年龄为17-82岁, 平均年龄为50.2岁±2.5岁, 病程2-5 d, 平均为2.4 d± 0.9 d. 观察组50例, 男31例, 女19例, 年龄为18-80岁, 平均年龄为49.7岁±2.4岁, 病程为1-6 d, 平均为2.5 d±1.2 d. 入选患者均符合急性胃炎临床诊断标准, 且入院时均伴有不同程度的上腹疼痛、反酸、胃部烧灼等症状. 本次临床试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理委员会批准, 患者一般资料差异无统计学意义. 盐酸消旋山莨菪碱(海南中和药业有限公司, 国药准字H20103239); 奥美拉唑(哈尔滨誉衡药业股份有限公司, 国药准字H20040958); 硫酸阿托品注射液(济南利民制药有限责任公司, 国药准字H20045048).

1.2 方法

1.2.1 患者入选与剔除标准: 入选标准: (1)符合临床慢性胃炎临床诊断标准; (2)年龄在17-82岁; (3)无精神意识障碍性疾病; (4)能按照试验研究计划疗效完成相应的治疗. 排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准和纳入标准者; (2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者; (3)排除合并严重心、肝、肾功能异常者; (4)排除合并传染性疾病及意识不清或存在精神障碍者.

1.2.2 用药方法: 对照组采用山莨菪碱联合奥美拉唑治疗方法: 根据患者临床症状、表现等采

研发前沿

文献报道显示: 炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子-α、白介素-6在慢性胃炎的发生、发展过程中发挥了重要的作用, 并且急性胃炎的治疗一直以来是临床医生关注的重点, 临床上治疗药物相对较多, 存在的问题也相对较多, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道

急性胃炎患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用阿托品联合奥美拉唑进行治疗, 更好的提高临床治疗效果.

创新盘点
本文对急性胃炎患者的治疗方法进行分析, 并且认为阿托品联合奥美拉唑在整体治疗中具有显著的效果, 能降低炎性反应和因子水平, 具有广泛的现实运用价值.

表 1 两组治疗后症状改善时间及住院时间比较 (n = 50, mean ± SD, d)

分组	恶心呕吐	上腹剧痛	腹泻	住院时间
观察组	1.0±0.2	1.2±0.6	2.1±0.4	3.5±1.6
对照组	2.5±0.5	3.2±1.5	3.9±1.2	5.9±2.1
t值	21.51	18.25	22.01	18.41
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组治疗后炎症因子水平比较

分组	IFN-β	TNF-α	IL-6
观察组			
治疗前	78.21±5.31	40.92±2.41	78.41±9.63
治疗后	37.81±3.14[ac]	20.32±1.35[ac]	35.71±3.04[ac]
对照组			
治疗前	79.16±5.46	41.09±2.52	80.19±10.35
治疗后	47.42±3.15[c]	25.64±1.69[c]	45.38±6.31[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 治疗前. IFN-β: 干扰素-β; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL-6: 白介素-6.

用0.9%氯化钠注射液静推1 mg盐酸消旋山莨菪碱; 静脉滴注40 mg奥美拉唑溶解于0.9%氯化钠注射液250 mL[4,5]. 连续治疗2 wk(1个疗程). 观察组采用阿托品联合奥美拉唑治疗方法: 根据患者临床症状、表现等静脉推注1 mg硫酸阿托品注射液; 静脉滴注40 mg奥美拉唑溶解于0.9%氯化钠注射液250 mL, 连续治疗2 wk[6,7].

1.2.3 观察指标: (1)观察两组治疗后症状改善时间及住院时间(d), 包括恶心呕吐、上腹剧痛及腹泻; (2)观察两组治疗前、后炎症因子水平, 包括干扰素-β(interferon-β, IFN-β)、TNF-α及IL-6水平. 2组治疗前、治疗后2 wk清晨空腹抽取5 mL静脉血, 采用放射免疫分析法测定IFN-β、TNF-α水平, 采用ELISA法测定IL-6水平, 相关操作步骤必须严格遵循仪器及试剂盒操作说明进行; (3)观察两组治疗后药物不良反应发生率, 包括口干、心率加快、胃肠不适及心悸头痛.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗后症状改善时间及住院时间比较 观察组治疗后临床症状, 如恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 两组治疗后炎症因子水平比较 2组治疗前炎症因子水平差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后炎症因子IFN-β、TNF-α及IL-6水平, 显著低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 两组治疗后药物不良反应发生率比较 观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% *vs* 16.00%, P<0.05, 表3).

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对急性胃炎患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 能根据患者的症状、疗程的掌握及药物不良反应等进行相应的处理, 用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

3 讨论

急性胃炎属于是一种消化内科疾病, 多由于物理性刺激引起, 包括食物不卫生、质地生硬等, 部分患者在饮食后数小时内发病, 临床上主要表现为: 上腹疼痛、胃部灼烧感等为主, 部分患者甚至表现为剧烈绞痛、腹泻等, 影响患者生活质量. 近年来, 阿托品联合奥美拉唑在部分急性胃炎患者中得到应用, 且效果理想[8,9]. 本研究中, 观察组治疗后临床症状, 如: 恶心呕吐、上腹剧痛、腹泻及住院时间, 显著短于对照组(P<0.05). 阿托品是植物颠茄中提取的生物碱, 能解除平滑肌痉挛, 胃肠道吸收效果较好, 口服1 h后能达到峰值, 药物能快速遍布全身, 透过血脑屏障, 并且能缓解平滑肌, 缓解胃部疼痛等[10,11]. 奥美拉唑是一种质子泵抑制剂, 患者用药后药物通过抑制胃壁细胞的H^+-K-ATP

表 3　两组治疗后药物不良反应发生率比较 [n = 50, n(%)]

分组	口干	心率加快	胃肠不适	心悸头痛	发生率
观察组	1(2)	1(2)	0(0)	1(2)	3(6)
对照组	2(4)	3(6)	1(2)	2(4)	8(16)
χ^2值					6.936
P值					<0.05

酶活性而发挥强大的胃酸抑制作用, 药物不仅可以抑制基础胃酸分泌, 并且能抑制胃酸分泌引起的炎性反应, 从而能消除炎症, 保护胃黏膜, 促进损伤组织早期恢复[12,13]. 本研究中, 观察组治疗后炎症因子IFN-β、TNF-α及IL-6水平, 显著低于对照组(P<0.05). 由此看出: 急性胃炎的发生能引起机体内炎性因子的大量提高, 临床上, 急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 药物不良反应发生率较低, 能促进患者早期恢复, 能降低炎症因子水平, 促进患者早期恢复[14-16]. 本研究中, 观察组治疗后药物不良反应发生率显著低于对照组(6.00% *vs* 16.00%, P<0.05).

总之, 急性胃炎患者采用阿托品联合奥美拉唑治疗效果理想, 能抑制炎症反应, 改善患者症状, 值得推广应用.

4　参考文献

1 冯志华. 硫糖铝联合法莫替丁治疗120例急性胃炎疗效分析. 国际医药卫生导报 2013; 19: 354-356
2 王成洪. 急性胃炎应用奥美拉唑辅以阿托品的临床研究. 现代诊断与治疗 2016; 27: 236-237
3 张德山. 阿托品联合奥美拉唑在急性胃炎治疗中的临床价值探究. 中国社区医师 2015; 31: 28-30
4 Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line Helicobacter pylori therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]
5 苑天海. 急性胃炎应用奥美拉唑联合阿托品治疗的临床分析. 中国伤残医学 2015; 23: 102-103
6 黄海平. 阿托品合奥美拉唑治疗急性胃炎40例临床疗效观察. 中国民族民间医药 2013; 22: 53
7 Natale R, Blackhall F, Kowalski D, Ramlau R, Bepler G, Grossi F, Lerchenmüller C, Pinder-Schenck M, Mezger J, Danson S, Gadgeel SM, Summers Y, Callies S, André V, Das M, Lahn M, Talbot D. Evaluation of antitumor activity using change in tumor size of the survivin antisense oligonucleotide LY2181308 in combination with docetaxel for second-line treatment of patients with non-small-cell lung cancer: a randomized open-label phase II study. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1704-1708 [PMID: 25436803 DOI: 10.1097/JTO.0000000000000285]
8 纪建富. 阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎的临床疗效. 临床合理用药杂志 2016; 9: 35-36
9 罗拾林. 阿托品合奥美拉唑治疗急性胃炎48例临床疗效观察. 中国民族民间医药 2013; 22: 53
10 Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol* 2013; 44: 1827-1837 [PMID: 23642738 DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.005]
11 孔德会. 急性胃炎应用奥美拉唑与阿托品的临床治疗观察. 临床医学研究与实践 2016; 1: 13-14
12 郝胜金. 奥美拉唑治疗慢性浅表性胃炎的效果探析. 中国继续医学教育 2015; 7: 119-120
13 韦茂渊. 香砂六君子汤加味配合壮医药线点灸治疗慢性萎缩性胃炎38例观察. 实用中医药杂志 2013; 29: 433-433
14 吴寿荣. 慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原检测的临床意义. 中国老年学杂志 2013; 33: 5142-5143
15 Wang TT, Zhang YM, Zhang XZ, Cheng H, Hu FL, Han HX, Chen XW, Li JX, Lai YL, Liu Y. [Jinghuaweikang gelatin pearls plus proton pump inhibitor-based triple regimen in the treatment of chronic atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection: a multicenter, randomized, controlled clinical study]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2013; 93: 3491-3495 [PMID: 24521887]
16 郭亚蕾, 饶晶, 潘华峰, 方家. 健脾化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎的临床疗效及对细胞周期蛋白E表达的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 292-295

名词解释

急性胃炎: 急性胃炎是由于机体在各种内在或外在因素下引起的急性广泛性或局限性胃黏膜急性炎症, 多数在数小时到24 h内发病, 表现为上腹疼痛、厌食、恶心、呕吐等, 严重者甚至伴有不同程度的腹泻、发热、便血等, 影响患者健康, 患者发病后常伴有炎症因子的改变.

同行评价

本文在观察阿托品联合奥美拉唑治疗急性胃炎疗效的同时, 对患者血液中炎症因子进行了测定, 并观察了患者药物不良反应发生情况, 具有一定的创新性和先进性, 为急性胃炎的药物治疗提供了新的思路.

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4600

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4600-4603
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果

宋健, 郑惠

背景资料
消化科病房疾病类型相对较多, 患者常容易引起院内交叉感染, 可复用器械在消毒供应中心集中管理对控制消化科患者院内交差感染有显著疗效.

宋健, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中卫市 755100

郑惠, 宁夏中卫市中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋健, 副主任护师, 主要从事消毒供应、医院感染方面的研究.

作者贡献分布: 此课题设计、文章修改及审阅由宋健完成; 研究过程、数据分析及论文写作由宋健与郑惠操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宋健提供.

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心.
songjian88123@sina.com
电话: 0955-5021456

收稿日期: 2016-09-29
修回日期: 2016-10-17
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-08

Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization

Jian Song, Hui Zheng

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Hui Zheng, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Associate Chief Nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Chengnan Street, Zhongning County, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. songjian88123@sina.com

Received: 2016-09-29
Revised: 2016-10-17
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of the plan-do-check action cycle (PDCA) method on the quality of reusable instrument centralized sterilization.

METHODS

A comparative analysis was carried out to examine the quality of reusable instrument centralized disinfection before and after PDCA management method was applied between November 2105 and December 2014.

RESULTS

One year after the implementation of PDCA, the rate of qualified disinfection was 100%, the rate of instrument loss was 0.25%, the normal rate of disinfection equipment was 98.7%, and the rate of device associated rate was 0%. Compared with those before the implementation of PDCA, instrument reuse quality improved significantly ($P < 0.05$). After the implementation of PDCA, the rate of satisfaction to packaging was 98.9% and the rate of staff satisfaction was 98.5%, both of which were significantly higher than those before the implementation of PDCA ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The use of PDCA circulation method can significantly improve the disinfection quality of reusable instruments and the staff satisfaction to reusable instruments, and can thus provide more reliable and safe therapeutic instruments

同行评议者
王宇, 副主任护师, 第四军医大学西京医院护理部; 孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院

for patients.

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

Key Words: Plan-do-check action cycle; Reusable instruments; Sterilization

Song J, Zheng H. Effect of PDCA circulation method on quality of reusable instrument centralized sterilization. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4600-4603 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4600.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4600

摘要

目的

探讨质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)管理模式对消化科病房可复用器械集中消毒供应的质量管理效果.

方法

使用PDCA管理方法用于宁夏中卫市中宁县人民医院2014-12/2015-11可复用器械的集中消毒, 并对其效果和影响与采用PDCA 1年前进行对比分析.

结果

实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.7%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义(P<0.05). 实施PDCA 1年后包装满意率为98.9%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年. 两项数据比较差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

采用PDCA管理模式对提高消化科病房可复用器械的消毒质量和使用满意度有显著的改善作用, 可为消化科患者提供更可靠安全的治疗器械. 值得推广应用.

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

关键词: 质量环管理模式; 消化科病房可复用器械; 集中消毒供应

核心提要: 质量环管理在消化科病房对可复用器械集中消毒供应有利于保障患者生命健康, 降低院内感染发生率, 值得临床使用和推广.

宋健, 郑惠. PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应进行质量管理的效果. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4600-4603 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4600.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4600

0 引言

随着医疗手段的不断发展, 各种可复用器械在治疗中已经得到广泛使用, 在不影响治疗结果的前提下极大提高器械的利用率, 并可大幅降低消化科病房患者的治疗费用, 已普遍被消化科和患者接受[1]. 因此对于复用器械的消毒尤为重要, 他直接关系到使用的安全性和可靠性, 为此, 我们从2014-12/2105-11对可复用器械采用质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)方法进行集中消毒管理, 其管理的本质过程是查找问题→完善制度→落实考核→效果评估→再行完善, 并对采用PDCA方法后的管理效果进行分析研究, 以对后期的继续采用提供有利的管理支撑, 为患者提供更优质的可复用器械, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心共有19名护理人员, 年龄分布在26-46岁之间, 平均年龄为34.5岁±2.6岁; 文化程度均在大专以上, 其中高级职称2名, 中级职称11名, 工人6名. 在2014-12/2105-11共有32654件可复用器械进行集中消毒处理.

1.2 方法 建立PDCA质量管理并应用可复用器械的集中消毒.

1.2.1 计划管理: 通过对复用器械由于消毒而出现问题进行原因查询, 并因此对原有的管理制度加以完善改进, 以建立适应PDCA管理要求. 以部标《中华人民共和国卫生行业标准》[2]中关于消毒供应中心的内容及《消毒管理办法》为基础, 结合自身实际情况, 保证内部各管理制度内容达到或超过部标标准. 先后完善《消毒供应中心人员管理规定》、《消毒供应中心环境管理规定》、《消毒供应中心物品管理制度》、《消毒供应中心无菌操作管理制度》等[3].

1.2.2 执行管理: 加强消毒供应中心的人员管理. 建立一支由护理部主任总负责, 护士长负责, 护理人员具体负责的高效管理队伍. 实施

研发前沿
质量环(plan-do-check action cycle, PDCA)管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应的开展, 降低了患者的院内感染, 提高了患者的治疗时效和满意度.

相关报道
临床工作中, 消化科病房引起感染的因素相对其他科室较多, 从而使消化科病房院内感染率相对较高, 而复用器械集中管理在医院控制感染中起到了关键作用, 应用PDCA管理模式, 提高了医护人员的工作效率和患者治愈率.

创新盘点
本次研究PDCA管理模式在消化科病房对可复用器械集中消毒供应, 提高了护理工作效率, 加强了环节质量控制, 保证了护理医疗安全, 实现了护理质量和患者、家属, 护工满意度的整体提高.

表 1 PDCA实施前后可复用器械复用质量对比 (%)

时间段	合格率	器械丢失率	消毒设备正常率	器械感染发生率
实施前1年	91.30	1.15	92.80	1.40
实施后1年	100	0.25	98.70	0
χ^2值	4.276	8.761	3.996	6.231
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

PDCA: 质量环.

表 2 PDCA实施前后使用满意率比较 (%)

时间段	包装满意率	科室满意率
实施前1年	91.4	92.3
实施后1年	98.9	98.5
χ^2值	3.997	3.782
*P*值	<0.05	<0.05

PDCA: 质量环.

上级向下级直接负责, 护士长向医院直接负责的问责制. 对中心人员不断进行业务知识和相关知识(消化科患者护理常规、医院感染知识、手卫生等)的持续培训. 如对能力优异者外送进修以学习掌握更多更新的管理手段和方法而推动PDCA的不断提高. 对复用器械按回收分类→清洗→消毒→检查包装→灭菌→发放→登记流程进行并将每一项细节落实到具体人员, 实行可追溯的质量管理体系. 对于复杂的精密器械或污染较严重的器械进行人工清洗后集中消毒. 对需要包装的标明包内物品的名称、灭菌日期、有效期等信息并符合国家规范, 定期对灭菌器材设备进行检查, 保养和维护, 保证良好使用.

1.2.3 检查管理: 对复用器械的消毒合格率、丢失率、使用合格率、护理知识等每周进行考评, 每月进行统计汇总并对照评比. 由护士长负责对考评内容进行统计整理[3].

1.2.4 总结处理管理: 对出现的问题进行排查分析, 并提出完善及改正方法和落实措施. 通过已建立的奖惩措施对员工进行考评并具体落实, 对出现严重质量问题的员工进行严肃处理, 对重复出现问题的员工予以清退, 做到奖罚分明以维护制度的公正性和持续性.

1.3 评价指标 将可复用器械的复用质量(合格率、器械丢失率、消毒设备正常率、器械感染发生率)及使用满意率为评价指标[4].

统计学处理 将评价指标值数据资料采用SPSS18.0进行分析处理, 计数资料用为mean±SD检验, 计量资料用*t*检验, 比较差异值*P*<0.05表示具有统计学意义.

2 结果

2.1 PDCA实施前后可复用器械复用质量对比 对比实施PDCA 1年前后的可复用器械复用质量如表1, 可以看出实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.70%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义(*P*<0.05).

2.2 PDCA实施前后使用满意率比较 使用满意率如表2, 实施PDCA 1年后包装满意率为98.9%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年. 两项数据比较差异具有统计学意义(*P*<0.05).

3 讨论

PDCA是一个动态质量管理过程, 在具体质量管理实施过程中以不断适应新变化和及时完善改正管理上出现的问题的一种管理模式方法, 通过计划-执行-检查-处理的PDCA来持续提高应用[5]. 可复用器械的管理在降低医院感染上起到举足轻重的作用, 直接关系到消化科患者的治疗结果和医院的医疗水平及信誉, 因此其在医院的地位尤为敏感和重要[6]. 目前, 医院感染已成为医院管理中一个重要课题, 预防与控制医院感染日益受到各级卫生行政部门和医院领导的重视[7]. 医院感染的三个基本条件是感染源、传播途径及易感人群. 预防与控制医院感染必须做到控制感染源、切断传播途径和保护易感人群[8]. 器械消毒管理与医院感染的预防与控制息息相关, 应当加强器械消毒室管理和建设[9]. 与传统的管理模式相比, 在实施PDCA管理体系后, 宁夏中卫市中宁县人

应用要点
PDCA管理模式产生出更有价值的医疗结果, 针对消化科病房管理提供了连续性服务, 提高了护士素质, 提升了护理工作效率.

民医院在努力建立健全质量体系组织结构, 成立质量管理委员会加强医院的PDCA管理.

医院的各科室、各部门都明确质量目标, 制定了严格考核标准, 以患者为中心, 以患者需求为导向, 努力完成既定的管理目标[10]. 同时宁夏中卫市中宁县人民医院注重重点科室管理, 对一些重点器械重点看护, 制定特殊的行之有效的管理措施, 尽量减少管理缺陷, 重视医院感染控制管理, 定期对消化科病房的管理安全工作进行督促检查. 首先应当提高领导管理层和实施执行层各类人员对器械消毒在医院感染预防控制中的地位与作用的认识[11], 逐步建立以医院感染管理委员会为主体的三级管理体系. 通过研究我们发现, 作为医院处理、储存、管理各种可复用器械的部门, 首先应有一整套有效的管理规定和措施来保证实施目的安全性; 其次要对规定措施的执行者进行严格的培训和管理, 使护理人员能够主动意识并自觉执行; 并且通过详尽的考核制度来督促护理人员自身的不断提高. 并且通过持续化的改进来满足不断医院内部和外部环境的变化需求[12-15]. 通过研究显示实施PDCA 1年后合格率100%, 器械丢失率0.25%, 消毒设备正常率为98.70%, 器械感染发生率为0%, 相比实施前1年, 复用器械的复用质量明显提高, 差异具有统计学意义(P<0.05). 实施PDCA 1年后包装满意率为98.90%, 科室满意率为98.5%, 实施后的使用满意率明显优于实施前1年. 两项数据比较差异值P<0.05, 具有统计学意义. 我们得出通过实施PDCA质量管理后, 可复用器械的质量得到极大提高, 为医院的持续发展提高有力保障.

总之, 只要我们能重视PDCA质量管理的重要性并能详尽落实, 是完全可以提供安全可靠可复用器械, 提高消化科医护人员使用的满意度, 更好地服务消化科和患者.

4 参考文献

1 黄丽平, 肖红珍, 郑勤好. PDCA循环法在医院复用器械质量管理中的应用效果. 中国医学工程 2016; 2: 239-240

2 中华人民共和国卫生部. WS310.1-310.3-2009医院消毒供应中心第1, 2, 3部分: 管理规范, 清洗消毒及灭菌技术操作规范, 清洗消毒及灭菌效果监测标准. 北京: 中华人民共和国卫生部

3 黄彩凤. PDCA循环法应用于消毒供应室护理管理中的效果分析. 牡丹江医学院学报 2015; 36: 107-108

4 任素桃. 压力蒸汽灭菌物品效果监测的知识要点. 海南医学 2014; 1: 47-66

5 袁慧. 集中式管理对医疗器械规范化处理的效果观察. 中华实验外科杂志 2015; 7: 55-57

6 Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 497-507 [PMID: 14595272 DOI: 10.1016/S0194-5998(03)01581-X]

7 Choi BI, Lee HJ, Han JK, Choi DS, Seo JB, Han MC. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 219-224 [PMID: 8976949 DOI: 10.2214/ajr.168.1.8976949]

8 Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-797 [PMID: 10845666 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80248-2]

9 Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74 [PMID: 20186491 DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4]

10 Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1983-1992 [PMID: 15284284 DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA]

11 Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens* 2005; 23: 247-250 [PMID: 15662208 DOI: 10.1097/00004872-200502000-00002]

12 Zhang Y, Li W, Yan T, Lu C, Zhou X, Huang Y. Early detection of lesions of dorsal artery of foot in patients with type 2 diabetes mellitus by high-frequency ultrasonography. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2009; 29: 387-390 [PMID: 19513628 DOI: 10.1007/s11596-009-0325-8]

13 陈义连, 胡著芹. PDCA循环在消毒供应中心质量管理中的应用. 医疗卫生装备 2013; 34: 126-127

14 陈洁, 李淑君, 李燕妮, 秦建, 翟智超, 董海蛟, 王聪. PDCA循环在消毒供应中心质量持续改进中的应用. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 30-31

15 周晓芳. PDCA循环在消毒供应中心质量管理中的应用. 医学信息 2008; 5: 66-67

名词解释

质量环(PDCA): 是指动态循环的管理模式, 也称戴明环, 是由美国著名质量专家戴明首先提出的. 此循环主要包括4个阶段: 计划(Plan)、实施(Do)、检查(Check)和处理(Action)及八个步骤.

同行评价

本文作者临床工作思路清晰: 查找问题→完善制度→落实考核→效果评估→再行完善, 方法能够很好的依据规章制度, 结果可靠.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4604

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4604-4607
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

鼻饲肠内营养混悬液+微生态制剂对老年患者腹泻的预防作用

张颖萍, 秦 龙, 金 一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈 喆

背景资料
腹泻是老年患者肠内营养治疗过程中较为常见的并发症, 肠内营养治疗能够确保老年患者得到营养支持, 但是由于患者在治疗过程中出现腹泻、返流等并发症, 使得肠内营养达到目标供给量的时间延长, 甚至中断, 使治疗效果受到了极大的影响, 因此要积极预防肠内营养相关性腹泻.

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆, 北京市海淀医院重症医学科 北京市 100080

张颖萍, 副主任医师, 主要从事重症医学科方向的研究.

作者贡献分布: 张颖萍与秦龙负责课题的设计以及论文的写作; 金一、颜卫峰及徐庆杰负责研究过程; 陈喆与徐庆杰负责试剂的提供.

通讯作者: 秦龙, 主任医师, 100080, 北京市海淀区中关村大街29号, 北京市海淀医院重症医学科.
qinlong612@aliyun.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-08

Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients

Ying-Ping Zhang, Long Qin, Yi Jin, Wei-Feng Yan, Qing-Jie Xu, Zhe Chen

Ying-Ping Zhang, Long Qin, Yi Jin, Wei-Feng Yan, Qing-Jie Xu, Zhe Chen, Department of Critical Care Medicine, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China

Correspondence to: Long Qin, Chief Physician, Department of Critical Care Medicine, Beijing Haidian Hospital, 29 Zhongguancun Street, Haidian District, Beijing 100080, China. qinlong612@aliyun.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To evaluate the effect of combined application of micro-ecological regulator and glutamine in the prevention of diarrhea in elderly patients.

METHODS

From February 2014 to March 2016, 82 elderly patients who received enteral nutrition therapy at our hospital were randomly divided into a treatment group and a control group. Both groups were treated by nasogastric administration of enteral nutrition suspension and probiotics, and the treatment group was additionally given glutamine. The incidence of diarrhea, humoral immune parameters before nasal administration and at 8 d after nasal administration, and the time required for enteral nutrition suspension to reach the desired amount were compared between the two groups.

RESULTS

Compared to the control group, the incidence of diarrhea decreased significantly in the treatment group ($P < 0.05$). IgG and IgM levels did not differ significantly between before and after nasal administration in both groups ($P > 0.05$); however, IgA levels were significantly increased after nasal feeding in the treatment group, and IgA levels after treatment were significantly higher in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the time required for enteral nutrition suspension to reach the

同行评议者
傅小云, 副主任医师, 遵义医学院附属医院重症一科; 孙昀, 副主任医师, 安徽医科大学第二附属医院重症医学科

desired amount was significantly shorter in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The combination of micro-ecological regulator and glutamine is helpful to reduce the incidence of intestinal nutrition related diarrhea and improve the immune function in elderly patients.

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

Key Words: Micro-ecological regulator; Glutamine; Enteral nutrition; Diarrhea

Zhang YP, Qin L, Jin Y, Yan WF, Xu QJ, Chen Z. Preventive effect of nasal administration of enteral nutrition suspension plus probiotics on diarrhea in elderly patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4604-4607 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4604.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4604

摘要

目的

探讨微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用对老年患者肠内营养相关性腹泻的预防效果.

方法

选取2014-02/2016-03在北京市海淀医院接受肠内营养治疗老年患者82例为研究对象, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组, 对照组患者给予鼻饲肠内营养混悬液和微生态制剂, 治疗组在对照组的基础上加用谷氨酰胺, 对比两组患者腹泻发生率、鼻饲前及鼻饲第8天体液免疫功能指标及肠内营养液达到目标供给量时间.

结果

与对照组对比, 治疗组患者腹泻率显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 鼻饲前及鼻饲后两组患者的免疫球蛋白G及免疫球蛋白M水平对比均为显著差异, 差异无统计学意义($P>0.05$), 与鼻饲前对比, 治疗组患者的免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)水平显著升高, 且鼻饲后显著高于对照组患者的IgA水平, 差异有统计学意义($P<0.05$); 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床推广应用.

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

关键词: 微生态调节剂; 谷氨酰胺; 肠内营养; 腹泻

核心提要: 微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床推广应用.

张颖萍, 秦龙, 金一, 颜卫峰, 徐庆杰, 陈喆. 鼻饲肠内营养混悬液+微生态制剂对老年患者腹泻的预防作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4604-4607 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4604.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4604

0 引言

腹泻是老年患者肠内营养治疗过程中较为常见的并发症, 肠内营养治疗能够确保老年患者得到营养支持, 但是由于患者在治疗过程中出现腹泻、返流等并发症, 使得肠内营养达到目标供给量的时间延长, 甚至中断, 使治疗效果受到了极大的影响[1,2]. 老年患者肠内营养治疗过程中出现腹泻的根本原因是因为肠道菌群失调和肠黏膜萎缩, 微生态调节剂具备恢复肠道生物屏障及调整肠道菌群失调的作用, 对肠内营养相关性腹泻具有预防作用, 而谷氨酰胺能够增强肠道免疫功能、修复肠道黏膜及促进蛋白合成等作用[3,4]. 本次研究旨在对微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用对老年患者肠内营养相关性腹泻的预防效果进行探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-02/2016-03在北京市海淀医院接受肠内营养治疗老年患者82例为研究对象. 纳入标准: 年龄≥60岁; 行鼻饲营养支持治疗; 行鼻饲前无腹泻. 排除标准: 排除伴有肝肾功能障碍的患者; 排除伴有严重胃肠道疾病的患者; 排除存在免疫系统缺陷的患者. 82例患者采用随机数字表法分为治疗组与对照组, 各41例. 治疗组患者中男27例, 女14例, 年龄60-84岁, 平均年龄73.5岁±7.3岁, 其中肺部疾病8例, 脑血管疾病33例; 对照组患者中男25例, 女16例, 年龄62-83岁, 平均年龄71.8

研发前沿
老年患者的肠内营养治疗是目前老年患者营养支持的重要组成部分.

相关报道
徐丽丹等研究显示, 微生态调节剂对预防机械通气肠内营养相关性腹泻具有显著效果; 刘钰等研究显示谷氨酰胺的肠内营养对改善老年患者的免疫功能具有较好的效果.

创新盘点
以往较多研究单纯营养微生态调节剂或谷氨酰胺预防肠内营养腹泻, 虽均具有一定的疗效, 但由于效果单一, 并不能达到满意的效果, 本次研究中将微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用, 使预防腹泻的效果明显增加, 增强了患者的免疫功能.

岁±6.9岁, 其中肺部疾病10例, 脑血管疾病31例. 两组患者的一般资料对比, 差异无统计学意义(P>0.05). 本研究所应用鼻饲肠内营养混悬液由纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产, 生产批号: 1104028; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊由晋城海斯制药有限公司生产, 生产批号: 20151018; 谷氨酰胺由日本寿制药株式会社生产, 产品批号: Z66P.

1.2 方法

1.2.1 给药方法及剂量: 对照组患者给予鼻饲肠内营养混悬液进行重力滴注, 开始滴注速度控制在100 mL/h, 500 mL/d, 直到达到供给量, 对于未静脉滴注抗生素的患者给予双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊0.84 g/次, 口服, 2次/d, 经静脉滴注抗生素的患者给予乳酸菌素片2.4 g/次, 口服, 3次/d. 治疗组患者在对照组的基础上给予谷氨酰胺0.67 g/次, 口服, 3次/d. 两组患者的疗程为2 wk. 观察2组患者腹泻发生率和达到管饲完全供给量所需的时间.

1.2.2 观察指标: 观察两组患者腹泻发生情况、肠内营养液达到目标供给量时间, 并对比鼻饲前后两组患者鼻饲前与鼻饲后体液免疫功能指标水平, 包括免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)及免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM), 均采用比浊法测定.

统计学处理 采用SPSS19.0统计学软件进行数据处理, 计量资料均以mean±SD形式表示, 经t检验分析, 计数资料均以率的形式表示, 经χ^2检验分析, 以P<0.05时为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者腹泻发生情况对比 与对照组对比, 治疗组患者腹泻率显著降低, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 两组患者鼻饲前后体液免疫指标水平对比 鼻饲前及鼻饲后两组患者的IgG及IgM水平对比均为显著差异, 差异无统计学意义(P>0.05), 与鼻饲前对比, 治疗组患者的IgA水平显著升高, 且鼻饲后显著高于对照组患者的IgA水平, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 两组患者肠内营养达到目标供给量时间对比 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

表 1 两组患者腹泻发生情况对比 (n = 41, n(%))

分组	腹泻	未腹泻	腹泻率(%)
治疗组	4(9.76)	37(90.24)	9.76
对照组	10(24.39)	31(74.61)	24.39
χ^2值			6.872
P值			<0.05

表 2 两组患者鼻饲前后体液免疫指标水平对比 (n = 41, mean ± SD, mg/mL)

分组	IgG	IgA	IgM
治疗组			
鼻饲前	11.73±2.48	2.27±0.94	1.03±0.52
鼻饲后	12.47±2.67	2.92±0.83[ac]	1.23±0.40
对照组			
鼻饲前	11.58±2.50	2.20±0.81	1.01±0.46
鼻饲后	12.56±2.42	2.28±0.85	1.27±0.42

[a]P<0.05 *vs* 鼻饲前治疗组; [c]P<0.05 *vs* 对照组. IgG: 免疫球蛋白G; IgA: 免疫球蛋白A; IgM: 免疫球蛋白M.

表 3 两组患者肠内营养达到目标供给量时间对比 (n = 41)

分组	时间(d)
治疗组	3.39±1.02
对照组	4.68±1.38
t值	8.156
P值	<0.05

3 讨论

据研究报道, 老年患者经肠内营养治疗过程中腹泻的发生率在18%-60%, 腹泻也被认定为患者是否能继续进行肠内营养的重要指标[5,6]. 目前临床上认为老年患者肠内营养相关性腹泻发生的主要原因有以下几点: (1)老年患者的肠道菌群出现老化、减少, 肠道菌群的稳定性降低, 同时应用抗生素治疗的患者导致肠道菌群失调, 进而引发外源性或内源性腹泻[7]; (2)老年患者多合并多重基础病, 而致使血流动力学受到影响, 致使肠道出现低灌注, 肠道黏膜屏障功能受到损伤, 使得细菌出现移位[8]; (3)患者应用制酸药或胃肠动力药使肠道细菌的生态学受到影响, 进而诱发病菌的生长, 导致吸

应用要点
老年患者肠内营养治疗过程中出现腹泻的根本原因是因为肠道菌群失调和肠黏膜萎缩, 微生态调节剂具备恢复肠道生物屏障及调整肠道菌群失调的作用, 对肠内营养相关性腹泻具有预防作用, 而谷氨酰胺能够增强肠道免疫功能、修复肠道黏膜及促进蛋白合成等作用.

收不良性或分泌性腹泻. 总之, 老年肠内营养相关性腹泻的主要原因是肠道菌群失调和肠黏膜萎缩[9,10]. 由于腹泻严重影响了肠内营养的效果, 因此如何防控肠内营养相关性腹泻成为临床关注的问题.

有研究[11]显示, 肠内营养联合微生态调节剂, 可显著使实验鼠肠道黏膜吸收及屏障功能升高, 微生态调节剂对肠内营养相关性腹泻具有明显的预防作用. 微生态调节剂能够在肠道不同部位选择性定植, 并能确保肠道的防御功能, 对肠内营养支持时因各种因素所引发的腹泻均具有预防作用[12]. 在本次研究中, 肠内营养联合微生态调节剂及谷氨酰胺预防肠内营养相关性腹泻, 结果显示, 治疗组患者腹泻发生率显著低于对照组, 且在鼻饲后治疗组患者IgA水平显著升高, 且高于对照组, 此外, 与对照组对比, 治疗组患者肠内营养达到目标供给量所需时间显著缩短(P<0.05). 提示, 在微生态调节剂的基础上联合谷氨酰胺能够显著降低老年患者肠内营养相关性腹泻发生率, 提高患者免疫功能, 缩短肠内营养达到目标供给量所需时间. 分析其主要原因是因为谷氨酰胺是肠黏膜细胞的一种特殊营养物质, 能够改善肠道的分泌、吸收及蠕动功能, 使胃肠黏膜的屏障功能加强, 减少或阻止肠内毒素及细菌进入血液[13-15], 进而进一步降低了发生腹泻的危险性.

总之, 微生态调节剂与谷氨酰胺联合应用有助于降低老年患者肠内营养相关性腹泻的发生率, 改善老年患者免疫功能, 值得临床推广应用.

4 参考文献

1 孙晋洁, 徐旭娟. 肠内营养的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1525-1530
2 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组. 老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识. 中华老年医学杂志 2013; 32: 913-929
3 Calkins KL, Sanchez LA, Tseng CH, Faull KF, Yoon AJ, Ryan CM, Le T, Shew SB. Effect of High-Dose Cysteine Supplementation on Erythrocyte Glutathione: A Double-Blinded, Randomized Placebo-Controlled Pilot Study in Critically Ill Neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 226-234 [PMID: 25139979 DOI: 10.1177/0148607114546375]
4 伍民生, 梁健. 重症监护病房危重患者肠功能障碍诊治进展. 医学综述 2013; 19: 326-329
5 Motoori M, Yano M, Yasuda T, Miyata H, Peng YF, Yamasaki M, Shiraishi O, Tanaka K, Ishikawa O, Shiozaki H, Doki Y. Relationship between immunological parameters and the severity of neutropenia and effect of enteral nutrition on immune status during neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced esophageal cancer. *Oncology* 2012; 83: 91-100 [PMID: 22777298 DOI: 10.1159/000339694]
6 Hegazi RA, DeWitt T. Enteral nutrition and immune modulation of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16101-16105 [PMID: 25473161 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16101]
7 韩海燕. 丙氨酰-谷氨酰胺对危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响研究. 中国全科医学 2013; 16: 1607-1609
8 洪军, 陈敏华. 早期肠内和肠外营养对重症急性胰腺炎病人术后营养和免疫功能的影响. 肠外与肠内营养 2011; 18: 189-190
9 马丽萍, 仲桂英, 雷占萍, 李南香. 早期肠内营养配合护理对策对消化系统重症患者的营养状况及预后的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4679-4682
10 刘钰, 刘丽, 何泽生, 谭皓翔, 秦伟夫, 牙韩威. 含谷氨酰胺的肠内营养改善老年患者血脂及免疫指标的检验分析. 国际检验医学杂志 2015; 36: 1804-1806
11 杨晴, 薛育政, 林周, 刘宗良, 俞宪明. 肠内营养对长期禁食危重症患者炎性因子和免疫功能的影响. 现代生物医学进展 2014; 14: 6923-6925
12 Kudsk KA. Beneficial effect of enteral feeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 647-662 [PMID: 17967372 DOI: 10.1016/j.giec.2007.07.003]
13 Thibault R, Heidegger CP, Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the intensive care unit: cautious use improves outcome. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13997 [PMID: 25144728 DOI: 10.4414/smw.2014.13997]
14 Granell Vidal L, Sánchez Juan C, Alfonso García A. [Sensory evaluation of enteral nutritional supplements]. *Nutr Hosp* 2014; 30: 104-112 [PMID: 25137268 DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7396]
15 张海鸣, 潘瑞蓉, 周科军. 早期谷氨酰胺强化联合百普力肠内营养支持对老年胃癌患者术后营养、免疫功能及肠黏膜屏障功能的影响. 中国现代医学杂志 2015; 25: 107-110

名词解释

肠内营养: 当机体胃肠道功能允许, 血流动力学稳定, 无肠梗阻等禁忌证, 用管饲的方法通过胃肠道为机体提供营养物质的支持治疗;
腹泻: 指排便次数超过平日习惯的评论, 粪质稀薄, 水分增加, 每日排便量超过200 g, 或含有未消化的食物等.

同行评价

本文紧密结合临床、写作思路清晰, 对临床相关医师有较好的指导作用, 具有较大临床参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4608

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4608-4614
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比

刘保文, 向慧玲, 梁 静, 韩 涛

背景资料
血小板减少是肝硬化脾功能亢进常见的并发症, 血小板严重减少时会发生致命的危害, 近年来注射重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)被证实有助于改善血小板数量, 但是对二者在肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少中疗效的报道较少, 因此研究比较rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的疗效, 对指导临床治疗具有重要意义.

同行评议者
贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

刘保文, 天津医科大学第三中心临床学院消化内科 天津市 300170

向慧玲, 梁静, 韩涛, 天津市第三中心医院消化内科 天津市 300170

刘保文, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究.

作者贡献分布: 临床资料整理、数据分析、文章起草由刘保文完成; 病例选择、资料收集由梁静完成; 课题设计、文章修改及审阅由向慧玲完成; 意见指导由韩涛完成.

通讯作者: 向慧玲, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化内科. huilingxiang@163.com
电话: 022-84112324

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-16
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-08

Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients

Bao-Wen Liu, Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han

Bao-Wen Liu, Department of Gastroenterology, the Third Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China

Hui-Ling Xiang, Jing Liang, Tao Han, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com

Received: 2016-09-04
Revised: 2016-10-16
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To compare the efficacy of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) and recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in the treatment of thrombocytopenia with hypersplenism in patients with cirrhosis.

METHODS

Sixty-six cirrhotic patients with thrombocytopenia and hypersplenism were divided into two groups to receive either subcutaneous injection of rhIL-11 3 mg/d, once per day (n = 42) or subcutaneous injection of rhTPO 15000 μg/d, once per day (n = 24). Therapeutic efficacy was compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, mean platelet counts in both groups were significantly higher than those before treatment (P < 0.05), and the increase ranges in the rhIL-11 group and rhTPO group were $5.95 \times 10^9/L \pm 12.31 \times 10^9/L$ and $45.92 \times 10^9/L \pm 37.47 \times 10^9/L$, respectively. Mean platelet count rose significantly from the 10th day in the rhIL-11 group (P < 0.05), but the rhTPO group had a significant increase from the 7th day (P < 0.05). In both groups, platelet count escalated on the 3rd day and reached the maximum on 10th day. Compared with

the value before treatment, platelet count increased by 4%, 18%, 21%, and 50% on the 3rd, 5th, 7th, and 10th day, respectively, after rhIl-11 treatment; the corresponding values in the rhTPO group were 39%, 84%, 145% and 267%. For severe thrombocytopenia, there was no statistical difference in platelet count between pre- and post-rhIl-11 therapy, but mean platelet count was 75.25 × 10^9/L ± 25.31 × 10^9/L after rhTPO treatment, which was significantly higher than the value before treatment (P < 0.05). The effective rates of rhIL-11 and rhTPO therapies were 75% and 100%, respectively (P < 0.05). After rhIL-11 therapy, mean hemoglobin was signficantly less than the value before treatment (P < 0.05), although rhTPO treatment had no significant influence on hemoglobin. Both rhIL-11 and rhTPO therapies had no influence on WBC count, liver function or coagulation function. The incidence of adverse reactions in the rhTPO group was lower than that of the rhIL-11 group.

CONCLUSION

Both rhIL-11 and rhTPO are effective in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhotic patients. rhTPO is superior to rhIl-11 with regard to increasing platelet count, improving severe thrombocytopenia and reducing adverse reactions.

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

Key Words: Cirrhosis; Thrombocytopenia; Recombinant human interleukin-11; Recombinant human thrombopoietin

Liu BW, Xiang HL, Liang J, Han T. Comparison of efficacy of recombinant human interleukin-11 and recombinant human thrombopoietin in treating thrombocytopenia with hypersplenism in cirrhosis patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4608-4614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4608

摘要

目的

探讨重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)及重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的临床疗效及差异.

方法

选取肝硬化脾功能亢进所致血小板减少(PLT≤75×10^9/L)的患者66例分为两组, 一组接受皮下注射rhIL-11 3 mg/次, *qd*; 另一组接受皮下注射rhTPO 15000 μg/次, *qd*; 观察及比较两组治疗效果.

结果

rhIL-11和rhTPO两个治疗组入组例数分别为42例和24例, rhIL-11和rhTPO治疗后血小板数值均较治疗前增高(P<0.05), rhIL-11和rhTPO两组平均升高幅度分别为5.95×10^9/L±12.31×10^9/L、45.92×10^9/L±37.47×10^9/L; rhIL-11治疗的第10天血小板较治疗前明显改善(P<0.05), 而rhTPO治疗的第7天血小板数值就较治疗前明显升高(P<0.05); 两组均在治疗开始的第3天血小板计数开始升高, 在第10天达到最大值, rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板相比治疗前分别增长了4%、18%、21%、50%, 相比治疗前, rhTPO组第3、5、7、10天的血小板分别增长了39%、84%、145%、267%; 对于重度血小板减少患者, rhIL-11治疗前后血小板差异无统计学意义; 在重度血小板减少患者中, rhTPO治疗后血小板数值较治疗前升高, 差异具有统计学意义(P<0.05); rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症的有效率分别为75%和100%, 且二者之间有效率差异具有统计学意义(P<0.05); rhIL-11治疗后血红蛋白低于治疗前(P<0.05), 治疗前后rhTPO对血红蛋白无影响; rhIL-11和rhTPO对治疗前后的白细胞、肝功能及凝血无影响; rhTPO不良反应发生率低于rhIL-11(P<0.05).

结论

rhIL-11与rhTPO均能短期显著升高肝硬化脾功能亢进患者血小板水平, 相比rhIL-11, rhTPO提升血小板时间更快, 对于重度血小板减少疗效更好, 不良反应发生率更低.

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

关键词: 肝硬化; 血小板减少症; 重组人白介素-11; 重组人血小板生成素

核心提要: 对于短期内改善肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少, 重组人白介素和重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)均有确切疗效, 且rhTPO在起效时间、

研发前沿

近年来, 随着rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进患者中的应用不断增加, rhIL-11和rhTPO将成为继脾切除、脾动脉栓塞术、输注血小板等治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的一种新的治疗方法.

相关报道
陈朴等研究表明, rhTPO与rhIL-11均能提高脓毒症相关性血小板减少患者的血小板水平, 但是在严格控制感染的情况下, rhTPO升高血小板数量的临床效果要优于rhIL-11, 减少患者输注血小板等血制品的数量, 降低病死率, 同时不良反应发生率低.

治疗重度血小板减少、不良反应发生率等方面更优.

刘保文, 向慧玲, 梁静, 韩涛. 重组人白介素-11及重组人血小板生成素在治疗肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的疗效对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4608-4614 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4608.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4608

0 引言

肝硬化是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害, 是临床常见的慢性进行性肝病. 其中血小板减少是临床中肝硬化合并脾功能亢进患者常见的并发症, 当血小板降低一定程度时, 患者随时会因上消化道出血, 危及生命. 同时肝硬化患者因各种原因需要接受干扰素或手术治疗, 这些治疗对血小板水平有较高要求. 因此, 选择合适的治疗方法短期改善肝硬化所致的血小板减少症状具有非常重要的意义. 目前, 治疗肝硬化血小板减少的方法主要有脾切除、脾动脉栓塞、输注血小板等. 近来的研究[1]表明在肝硬化所致的血小板减少患者中, 重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)能够有效升高血小板水平. 对于由肝病导致的血小板减少的患者重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)可以减少其出血的风险[2], 但是对rhIL-11和rhTPO在肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少的疗效比较研究较少. 因此, 本课题主要观察rhIL-11与rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少的临床疗效以及差异.

1 材料和方法

1.1 材料 选取天津市第三中心医院2013-01/2016-01诊断为肝硬化血小板减少(PLT≤75×10^9/L)的住院患者66例, 男42例, 女24例, 年龄范围36-80岁.

1.1.1 病例选择标准: 入选标准: 所有患者均符合肝硬化的诊断标准[3]; 血小板水平<75×10^9/L; 应用rhIL-11或rhTPO治疗超过3 d以上并具备14 d以上随访资料; 自愿签署知情同意书.

1.1.2 排除标准: 入选前1 mo使用干扰素治疗, 2 wk内接受其他升高血小板的药物治疗; 严重心肺功能障碍; 患有严重感染; 有活动性出血或血栓形成; 对药物过敏的患者.

1.1.3 病例分组: 将66例患者根据治疗方法不同分为两组, rhIL-11治疗组42例, rhTPO治疗组24例.

1.2 方法

1.2.1 给药剂量及方法: rhIL-11, 3 mg/次, *qd*, 皮下注射; rhTPO, 15000 μg/次, *qd*, 皮下注射.

1.2.2 观察指标: (1)治疗前、治疗中第3、5、7、10天的血常规; (2)治疗前后肝功能, 凝血常规; (3)药物使用后的不良反应.

1.2.3 疗效评判标准: 根据全国血液病学学术会议制定标准将疗效判定分为4级: 显效: 血小板恢复至正常范围; 良效: 血小板≥50×10^9/L或较原水平升高30×10^9/L以上; 进步: 血小板较之前有所上升; 无效: 血小板无变化或继续下降. 显效、良效、进步均为有效.

1.2.4 血小板严重程度分级: 根据世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性不良反应分级标准将血小板严重程度分为5级, 分为: 0级: 100×10^9/L-300×10^9/L; 1级: 75×10^9/L-100×10^9/L; 2级: 50×10^9/L-75×10^9/L; 3级: 25×10^9/L-50×10^9/L; 4级: 0×10^9/L-25×10^9/L. 1级为轻度, 2级为中度, 3、4级为重度[4].

统计学处理 资料分析采用SPSS23.0统计学软件, 计量资料用mean±SD表示, 两独立样本比较采用*t*检验, 计数资料采用χ^2检验. P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究共纳入符合入组条件的肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者66例(男42例, 女24例), 其中rhIL-11治疗组患者42例, rhTPO治疗组患者24例, 病因涉及两组治疗前的各项指标差异无统计学意义(表1).

2.2 rhIL-11与rhTPO两组治疗前及治疗后血小板数值变化 rhIL-11治疗前血小板平均值31.43×10^9/L±11.50×10^9/L, 平均治疗时间为6.82 d±3.51 d, 治疗后血小板数值为40.31×10^9/L±16.40×10^9/L, 平均升高幅度为5.95×10^9/L±12.31×10^9/L, rhTPO治疗前血小板为29.75×10^9/L±10.49×10^9/L, 平均治疗时间为8.33 d±2.73 d, 治疗结束后血小板数值为75.25×10^9/L±38.22×10^9/L, 平均升高幅度为45.92×10^9/L±37.47×10^9/L, rhTPO治疗后血小板平均升高幅度明显高于rhIL-11治疗组, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2)

2.3 rhIL-11和rhTPO两组不同时间点血小板

表 1　rhIL-11和rhTPO两治疗组基本情况比较

	rhIL-11	rhTPO	*P*值
研究对象(*n*)	42	24	
男/女	28/14	14/10	0.42
年龄(岁)	51.84±8.93	53.33±10.74	0.55
治疗时间(d)	6.82±3.51	8.33±2.73	0.12
血小板基数($\times10^9$/L)	31.43±11.50	29.75±10.49	0.88
Child-Pugh分级	A/B(39/3)	A/B(20/4)	0.25

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 2　治疗前后两组血小板数值比较 (mean ± SD, $\times10^9$/L)

	治疗前	治疗后[1]	平均升高幅度	*P*值
rhIL-11组	31.43±11.50	40.31±16.4	5.95±12.31	0.0050
rhTPO组	29.75±10.49	75.25±38.22	45.92±37.47	0.0002
*P*值	0.850	<0.0001	<0.0001	

[1]每例患者各自治疗疗程中最后1 d的血小板数值. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 3　两组不同时间点(3、5、7、10 d)血小板数值 (mean ± SD, $\times10^9$/L)

	治疗前	3 d	5 d	7 d	10 d
rhIL-11	31.43±11.50	32.64±11.12	37.00±10.87	38.06±10.00	47.20±15.84[a]
rhTPO	29.75±10.49	41.33±11.66	54.67±23.90	73.00±33.07[a]	109.25±53.84[a]
*P*值	0.850	0.720	0.001	<0.0001	0.002

[a]*P*<0.05 *vs* 治疗前. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

创新盘点
本研究分别从治疗前后、治疗中的多个时间点、不同严重程度以及总体有效率等多方面研究比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进患者的血小板数量的影响, 为临床应用提供了可靠依据.

变化情况比较 rhIL-11组治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别为32.64×10^9/L±11.12×10^9/L、37.00×10^9/L±10.87×10^9/L、38.06×10^9/L±10×10^9/L、47.22×10^9/L±15.84×10^9/L; rhTPO治疗第3、5、7、10天的血小板数值分别是41.33×10^9/L±11.66×10^9/L、54.67×10^9/L±23.90×10^9/L、73.00×10^9/L±33.07×10^9/L、109.25×10^9/L±53.84×10^9/L. 其中rhIL-11治疗组的第10天血小板数值较治疗前有明显升高(*P*<0.05), 而在rhTPO治疗的第7天血小板数值较治疗前有明显升高(*P*<0.05), 且两组在第7天至10天有显著差异, rhTPO组的血小板明显高于rhIL-11组(表3).

两组均在治疗开始后的第3天血小板开始升高, 于第10天达到最大值. rhIL-11组第3、5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了4%、18%、21%、50%; rhTPO组第3、5、7、10天的血小板数值分别相比治疗前增长了39%、84%、145%、267%(图1).

2.4 rhIL-11及rhTPO在治疗重度血小板减少中的疗效比较 rhIL-11治疗重度血小板减少, 平均治疗时间为6.69 d±3.35 d, 治疗前血小板为28.51×10^9/L±9.03×10^9/L, 治疗后血小板为35.11×10^9/L±12.60×10^9/L, 差异无统计学意义(*P*<0.05), 相比rhIL-11, rhTPO治疗重度血小板减少, 治疗前血小板数值是29.75×10^9/L±10.38×10^9/L, 治疗后血小板数值75.25×10^9/L±38.22×10^9/L, 相比治疗前血小板数值升高了153%, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), 且平均治疗时间为8.33 d±2.73 d, 与rhIL-11治疗时间差异无统计学意义(表4).

2.5 rhIL-11和rhTPO两组总体有效率比较 以血小板计数作为疗效评判的指标, 治疗结束后rhIL-11组治疗有效例数为31例, 有效率为75%,

应用要点

本研究观察比较了rhIL-11和rhTPO对肝硬化脾功能亢进所致的血小板减少的治疗效果, 短期内提升血小板的疗效确切, 为临床应用提供了依据.

表 4 rhIL-11及rhTPO对重度血小板减少疗效比较 (mean ± SD, $\times 10^9$/L)

	治疗前平均值	治疗后平均值	*P*值
rhIL-11组	28.51±9.03	35.11±12.60	0.1120
rhTPO组	29.75±10.38	75.25±38.22	0.0002
*P*值	0.12	0.002	

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

表 5 rhIL-11与rhTPO总体疗效比较 (*n*)

	显效	良效	进步	无效	有效率
rhIL-11	0	4	27	11	75
rhTPO	4	13	7	0	100

rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

rhTPO组有效例数为24例, 有效率为100%, rhIL-11与rhTPO治疗肝硬化血小板减少症有效率的差异具有统计学意义(P<0.05, 表5).

2.6 rhIL-11及rhTPO对血红蛋白的影响 rhIL-11组治疗前血红蛋白基线平均水平为110.97 g/L±24.91 g/L, 治疗期间血红蛋白数值呈下降趋势, 治疗后平均值为104.2 g/L±9.36 g/L, 治疗前后差异具有统计学意义(P<0.05), 提示rhIL-11可能引起血红蛋白的下降; rhTPO组治疗前后血红蛋白水平差异无统计学意义.

2.7 rhIL-11及rhTPO对白细胞的影响 rhIL-11治疗前, 患者白细胞平均水平为2.70×10^9/L±1.31×10^9/L, 治疗期间白细胞水平持续上升, 最高平均水平为5.34×10^9/L±1.53×10^9/L, 恢复至正常范围, 平均治疗时间结束后白细胞水平为3.37×10^9/L±1.69×10^9/L, 治疗前后白细胞水平无统计学意义; rhTPO治疗前白细胞平均值是3.07×10^9/L±1.71×10^9/L, 治疗期间白细胞水平同样持续升高, 最高达6.17×10^9/L±3.10×10^9/L, 平均治疗时间结束后白细胞水平为3.72×10^9/L±1.81×10^9/L, 差异无统计学意义.

2.8 两组的治疗方式对肝功能及凝血常规的影响 rhIL-11和rhTPO两组检测指标AST、ALT、TBIL、PTA治疗前后差异无统计学意义, 说明rhIL-11、rhTPO对肝功能及凝血常规无明显影响.

2.9 不良反应 rhIL-11治疗组患者出现发热(5/42)、关节疼痛(5/42)、水肿(6/42)、结膜充血(1/42)、rhTPO治疗组患者出现发热(3/24)、头晕头痛(1/24); 所有症状在停药后均逐渐缓解. rhTPO治疗组不良反应发生率低于rhIL-11治疗组(16.7% *vs* 40.5%, P<0.05).

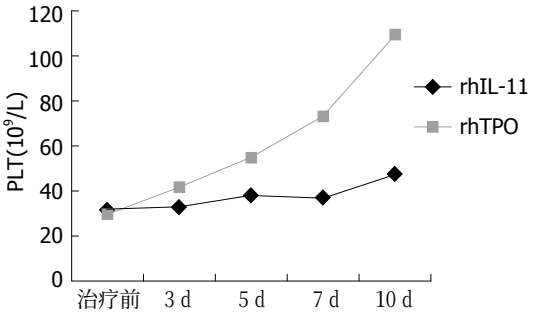


图 1 不同时间点血小板计数情况. rhIL-11: 重组人白介素-11; rhTPO: 重组人血小板生成素.

3 讨论

临床中肝硬化伴发血小板减少十分常见, 造成这一结果的原因有很多种, 其主要包括: 脾功能亢进; 血小板生成素水平的降低; 抗血小板自身抗体的存在; 肝炎病毒对骨髓抑制作用; 过量酒精摄入的不良反应; 肝功能减退; 维生素B12、叶酸等摄入不足. 其中脾功能亢进是肝硬化血小板减少的最常见原因, 脾切除是治疗脾功能亢进常用的外科治疗方法, 其优点是适用于巨脾及重度脾功能亢进者, 可降低肝硬化患者的门脉高压, 减少其出血的风险[5], 但是其手术本身存在创伤性大、门静脉血栓形成等弊端; 脾动脉栓塞术作为一种非手术治疗且因其微创、康复快、适用于肝功能较差的患者[6]等优点在脾功能亢进中有较广泛的临床应用, 但是其缺点是并发症发生率高; 输注血小板是短时间内提升血小板最直接的方法, 但是易发生输血相关并发症, 同时血源供应较紧缺也限制其临床应用.

白介素-11(interleukin-11, IL-11)作为一种造血因子, 具有促进骨髓造血干细胞和巨核细胞前体细胞增殖, 诱导巨核细胞成熟分化, 继而增加血小板数量的作用[7]. rhIL-11由美国GI公司通过基因工程研制成功并经食品及药物管理局批准上市, 目前在国内外主要应用于肿瘤化疗所致的血小板减少, 而且研究表明在化疗所致的血小板减少中rhIL-11能显著降低血小板下降幅度[8,9], 同时也不会改变化疗药物的抗癌活性[10]. 对于再生障碍性贫血及难治性

特发性血小板减少症等血液系统疾病, rhIL-11也有较好的效果[11,12]. 对于改善肝硬化脾功能亢进患者手术治疗前血小板水平也有较好疗效, 治疗后血小板总有效率为64%(14/22)[13]. 本研究表明在42例肝硬化血小板减少症患者中, rhIL-11治疗能提高肝硬化患者血小板水平, 升高幅度为28.3%, 改善血小板有效率达75%, 主要是对于中度血小板减少的效果良好. 该结果产生的机制主要是rhIL-11作用于骨髓造血细胞, 促进其增殖, 诱导巨核细胞的成熟和分化, 诱导粒细胞增多, 促进血小板的生长从而增加外周血小板数量. 对于rhIL-11降低血红蛋白水平的研究结果与Ghalib等[14]的研究结果一致, 可能是因为血浆容量增加的原因特别是肾脏的钠水潴留, 造成稀释性贫血, 血红蛋白的降低尽管常见但是没有太大的临床意义[15]. 对于重度血小板减少的患者本研究表明rhIL-11的治疗效果欠佳, 可能原因是因为重度血小板减少患者的巨核细胞系损害严重, 对于rhIL-11的治疗不敏感.

血小板生成素(thrombopoietin, TPO)促进巨核细胞的增殖分化成熟, 直接作用于造血干细胞, 调控血小板生成的各个阶段, 进而提升血小板数量[16]. rhTPO是通过基因组技术表达提纯的一种全长糖基化蛋白分子, 与天然TPO具有相同功效即升高血小板水平. rhTPO在肿瘤化疗后血小板减少的患者中能够减轻血小板下降程度, 缩短血小板减少持续时间[17]. 在治疗特发性血小板减少性紫癜rhTPO也具有明确的疗效[18]. 我们前期一些研究数据提示病毒性肝炎肝硬化患者应用rhTPO治疗可以显著提升血小板数量, 3、5、7 d血小板计数达到50×10^9/L的有效率分别为12.50%、45.83%及70.83%. 本研究在前期研究的基础上进一步研究rhTPO和rhIL-11肝硬化血小板减少患者中的疗效差异, 结果表明rhTPO和rhIL-11均可短期内有效提高肝硬化脾功能亢进患者的血小板水平, 但是rhTPO起效时间更快, 尤其对于重度血小板减少rhTPO疗效较明显, 其可能原因是rhTPO早期造血系统调控中要优于rhIL-11[19]. 有研究[20]显示在巨核细胞发育初始阶段TPO可促进前体细胞乙酰胆碱酯酶的活性, 进一步促进乙酰胆碱酯酶阳性细胞的有丝分裂, 这一作用要比IL-11大的多, 在巨核细胞分化成熟阶段TPO还可以促进细胞区与边缘区分裂形成无核的血小板, 而IL-11无此作用. 陈朴等[21]和王延朋[22]的研究同样显示在脓毒症以及化疗相关的血小板减少患者中, rhTPO在促进血小板计数恢复方面要优于rhIL-11.

rhIL-11与rhTPO均能短期提高肝硬化脾功能亢进所致血小板减少患者的血小板水平, 但rhTPO提升血小板时间更快且对于重度血小板减少的效果要更明显, 二者在肝硬化脾功能亢进所致血小板减少的患者中均具备良好的安全性. 这就为临床中肝硬化患血小板减少的患者带来更多的治疗选择, 特别是对于不适合做肝移植或脾切除的患者, 值得临床推荐. 本研究病例数较少, 尚需进一步在临床实践中验证.

4 参考文献

1 左新年, 刘平. 白介素-11治疗肝硬化所致血小板减少症. 实用临床医学 2005; 6: 26-27
2 Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002; 100: 3457-3469 [PMID: 12411315 DOI: 10.1182/blood.V100.10.3457]
3 青虎. 肝硬化诊断治疗与新进展. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊) 2016; 16: 143
4 Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 1000-1007 [PMID: 18433919 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009]
5 卢武胜, 贺庆, 郑志勇, 吴少平, 徐大伟. 脾动脉栓塞与脾切除的对比分析. 介入放射学杂志 2006; 15: 399-401
6 朱鹏, 何登明, 王宇明. 肝硬化脾功能亢进时脾切除术的重新评价. 肝脏 2013; 18: 258-261
7 Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA, Schuster MW, Overmoyer B, Graham M, Cai B, Beach KJ, Loewy JW, Kaye JA. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3368-3377 [PMID: 9363868]
8 陈栋晖, 吴晴. 重组人白介素-11治疗化疗引起的血小板减少症的临床研究. 中华肿瘤防治杂志 2007; 14: 1506-1507
9 李亚荣, 夏大文, 胡春梅, 赵雷. 白细胞介素-11治疗肿瘤化疗后血小板减少47例临床观察. 中国肿瘤生物治疗杂志 2004; 11: 298-298 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2004.04.016]
10 Saitoh M, Taguchi K, Momose K, Suga K, Yamazaki N, Ono C, Suzuki T, Takeuchi O, Yasuda S, Miyata K. Recombinant human interleukin-11 improved carboplatin-induced thrombocytopenia without affecting antitumor activities in mice bearing Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 161-166 [PMID: 11862431 DOI: 10.1007/s00280-001-0387-1]
11 商安芳, 郭静明, 商建东, 刘小慧, 艾红, 朱磊, 曾一琴. 重组人白介素11治疗前期再生障碍性贫血的血小板减少的初步观察. 中国实验血液学杂志 2005;

名词解释

重组人血小板生成素(rhTPO): 是一种全长糖基化修饰的糖蛋白分子, 利用基因重组技术, 由中国仓鼠卵巢细胞表达提纯而成, 与天然TPO具有相似的升高血小板的作用;

重组人白介素-11(rhIL-11): 是一种非特异造血生长因子, 通过基因工程研制而成, 能够促进骨髓造血干细胞及巨核系祖细胞的增殖, 进而增加血小板和巨核细胞的数量.

同行评价

文章立题新颖, 实验设计合理, 具有临床指导价值, 全文流畅, 逻辑性、科学性均强, 目前国内尚未见相关报道.

13: 151-153
12 孙川, 李倩. 白介素-11在难治性特发性血小板减少性紫癜中的临床应用. 现代预防医学 2012; 39: 6031-6032
13 朱宝玲, 姚荣欣, 夏轶姿, 金粟名. 重组人白介素-11在肝硬化脾功能亢进患者中的术前应用. 实用医学杂志 2008; 24: 1805-1806
14 Ghalib R, Levine C, Hassan M, McClelland T, Goss J, Stribling R, Seu P, Patt YZ. Recombinant human interleukin-11 improves thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 1165-1171 [PMID: 12717398 DOI: 10.1053/jhep.2003.50160]
15 Smith JW. Tolerability and side-effect profile of rhIL-11. *Oncology* (Williston Park) 2000; 14: 41-47 [PMID: 11033837]
16 McDonald TP. Thrombopoietin. Its biology, clinical aspects, and possibilities. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 8-21 [PMID: 1550268 DOI: 10.1097/00043426-199221000-00002]
17 白春梅, 徐光勋, 赵永强, 韩少梅, 单渊东. 重组人血小板生成素治疗实体肿瘤患者化疗后血小板减少的多中心临床试验. 中国医学科学院学报 2004; 26: 437-441
18 王书杰, 杨仁池, 邹萍, 侯明, 吴德沛, 沈志祥, 卢锡京, 李艳, 陈协群, 牛挺, 孙慧, 于力, 王昭, 张茵, 常乃柏, 张高魁, 赵永强. 重组人血小板生成素治疗特发性血小板减少性紫癜的多中心随机对照临床试验. 血栓与止血学 2010: 149-153
19 王梅, 王雅杰. 细胞因子对造血干/祖细胞在体外扩增作用的研究进展. 中国癌症杂志 2000; 10: 87-89
20 刘一平. 血小板生成素及其临床应用前景. 中国生物工程杂志 1998; 18: 21-25
21 陈朴, 叶克俭, 郑宇. 重组人血小板生成素与白介素-11对脓毒症相关性血小板减少症的疗效比较. 中华医院感染学杂志 2013; 23: 2840-2842
22 王延朋. 白介素-11对比重组人血小板生成素在化疗后血小板减少中的临床研究. 中国实用医药 2015; 10: 181-182

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i34.4615

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): 4615-4620
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲, 宁波开发区中心医院消化内科 浙江省宁波市 315800

郑馨梅, 主管护师, 主要从事传染病护理的研究.

作者贡献分布: 此课题由郑馨梅设计; 研究过程及数据分析由郑馨梅、武守国及魏玲玲共同实施完成; 本文写作由郑馨梅完成.

通讯作者: 郑馨梅, 主管护师, 315800, 浙江省宁波市北仑区华山路666号, 宁波开发区中心医院消化内科.
2830440184@qq.com
电话: 0574-86877130

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-14
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-08

Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures

Xin-Mei Zheng, Shou-Guo Wu, Ling-Ling Wei

Xin-Mei Zheng, Shou-Guo Wu, Ling-Ling Wei, Department of Gastroenterology, Ningbo Development Zone Center Hospital, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xin-Mei Zheng, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Ningbo Development Zone Center Hospital, 666 Huashan Road, Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. 2830440184@qq.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-10-14
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-08

Abstract

AIM

To identify factors influencing perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer and evaluate the impact of systemic nursing intervention on quality of life and uncertainty in illness in patients with liver diseases before and after surgery.

METHODS

Two hundred patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical treatment at our hospital between January 2012 and January 2016 were reviewed retrospectively. They were divided into either an experimental group or a control group. The experimental group received systemic nursing intervention on the basis of routine care, and the control group received routine care only. Patients were administered the first questionnaire in the second day after admission, and the second questionnaire in the day before discharge. Mishel's Uncertainty in Illness Scale and the Chinese version of EORTC QLQ-C3 form were used to assess uncertainty in illness and quality of life, respectively.

RESULTS

The score of uncertainty in illness and scores of "ambiguity" and "complexity" were significantly influenced by education level, household income, source of medical expenses, and surgical method ($P < 0.05$), but were unrelated to age, sex, marital status, or place of residence ($P > 0.05$). After systematic nursing intervention, the score of uncertainty in illness and "ambiguity" score were decreased significantly compared with the control group ($P < 0.05$). After systematic nursing intervention, scores of general health situation, emotional function, role function and cognitive function in the experimental group were significantly

■背景资料
癌症是一种慢性身心疾病, 疾病不确定感在癌症患者中普遍存在, 疾病不确定感会使患者产生焦虑、抑郁等不良的心理状态、降低应对疾病的能力, 影响疾病的康复进程, 降低患者生活质量.

■同行评议者
乔晓斐, 副主任护士, 安徽省立医院

研发前沿
有效的护理干预可以降低癌症患者的疾病不确定感. 因此, 在临床工作中责任护士应注意观察患者的个性特征和心理状态, 重视评估患者的疾病不确定感及来源, 采取针对性方法进行护理干预, 帮助患者寻求应对疾病的策略, 激发患者对生活的希望, 慢慢适应疾病治疗过程中产生的压力和痛苦, 采取积极的应对方式, 降低疾病不确定感. 但是, 针对癌症患者病程较长的特点, 如何制定连续性、规范化、个性化、系统化的干预措施, 并将干预措施延续至患者出院之后, 推广至社区, 帮助处于诊断初期、手术前后阶段、化疗期间、出院后等各个阶段癌症患者降低疾病不确定感, 提高患者生活质量, 将有待于进一步研究.

increased compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Systematic nursing intervention can improve uncertainty in illness and dimension scores and increase the quality of life of patients with liver cancer undergoing operation.

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

Key Words: Liver cancer; Uncertainty in illness; Systemic nursing; Quality of life

Zheng XM, Wu SG, Wei LL. Perioperative uncertainty in illness in patients with liver cancer: Influencing factors and nursing measures. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(34): 4615-4620 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4615

摘要

目的
通过Mishel量表及生活质量核心量表QLQ-C30对系统性护理干预前后的效果进行比较, 讨论护理干预对肝癌手术患者前后疾病的不确定感及生活质量的影响, 为系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据.

方法
选取2012-01/2016-01宁波开发区中心医院收治的200例肝癌手术治疗的患者, 以随机实验参照原则分为实验组(100例)和对照组(100例), 实验组在常规护理基础上对患者进行系统性护理干预, 对照组在常规护理干预. 患者入院第2天进行第1次问卷调查, 出院前1 d进行第2次问卷调查. 采用Mishel疾病不确定感量表、癌症患者生活质量核心量表QLQ-C30中文版作为测定疾病不确定感和生活质量的评价标准.

结果
通过对实验组和对照组的问卷调查, 肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分与不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源、手术方法有关($P<0.05$), 而与年龄、性别、婚姻状况、居住地无关($P>0.05$). 经过系统性护理干预后, 实验组患者疾病不确定感得分、不明确性维度得分与对照组比较, 得分明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$), 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能与对照组比较, 得分明显提高, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论
系统性护理干预可以改善肝癌手术患者的疾病不确定感得分, 提高患者的生活质量.

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

关键词: 肝癌; 疾病不确定感; 系统性护理; 生活质量

核心提要: 本实验通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 分析系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的不确定感及生活质量的影响.

郑馨梅, 武守国, 魏玲玲. 肝癌患者围手术期疾病不确定感的影响因素及护理对策. 世界华人消化杂志 2016; 24(34): 4615-4620 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i34/4615.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i34.4615

0 引言

肝癌具有高侵袭、转移早、易复发、预后差的临床病理特征. 我国是全球肝癌发病率最高的国家, 每年全球新发病例总数的55%发生在中国, 目前肝细胞癌的主要治疗方法是以手术为主的综合治疗[1-3]. 近年来, 随着医学模式向生物-心理-社会的转变, 癌症患者治疗后生活质量的改善程度就成为评价治疗效果和生存期的重要指标, 也是对医疗护理工作效果评价的主要指标之一. 患者在患病初期不清楚肝癌的严重程度、不能预测可能采取的治疗方法和对将来生活的影响、缺乏对肝癌相关治疗和护理康复的知识等, 均可能导致肝癌术前患者存在疾病不确定感[4-7]. 本实验通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 讨论系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的不确定感及生活质量的影响, 为系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据, 同时降低肝癌患者手术前疾病的不确定感. 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2016-01宁波开发区中心医院收治的200例肝癌住院患者, 以随机实验

表 1 两组患者基本资料对比n(%)

项目	实验组	对照组	χ^2值	P值
性别				
男	53(53)	54(54)	0.317	0.596
女	47(47)	46(46)		
年龄(岁)				
27-45	30(30)	28(28)	3.109	0.781
46-61	43(43)	46(46)		
≥62	27(27)	26(26)		
文化程度				
初中以下	28(28)	29(29)	0.882	0.547
初中至大专	29(29)	27(27)		
大专以上	43(43)	44(44)		
家庭月收入(元)				
<2000	34(34)	35(35)	1.519	0.825
2000-4000	30(30)	31(31)		
>4000	36(36)	34(34)		
医疗费用				
医保	35(35)	34(34)	4.927	0.872
新农合	51(51)	50(50)		
自费	14(14)	16(16)		

参照原则分为实验组(100例), 对照组(100例). 200例患者中, 病理类型为肝细胞癌者159例(79.5%), 胆管细胞癌者34例(17.0%), 混合细胞癌者7例(3.6%); 开腹肝切除术者127例(63.4%), 腹腔镜下肝切除术者50例(25.0%), 肝癌微波消融术者13例(11.6%). 两组研究对象基本资料对比差异无统计学意义(表1).

1.2 方法

1.2.1 实验分组及纳入标准: 纳入标准[8]: 病理期(肝外或肝内)确认为原发性肝癌, 有肝癌占位性病变或大肿块, DCP、GGTⅡ、AFU、CA199呈阳性者, 肝癌有肯定的肝外转移病灶包含血性腹水但无转移性肝癌者, 肿瘤2-3个, 最大直径>3 cm, 或肿瘤数目>3个, 血管、肝外侵犯者, 年龄需超过18岁, Karnofsky评分超过60分(包括60分), 心、肺、肾以及骨髓正常者, 排除患者有精神病史或缺乏沟通能力. 本研究获宁波开发区中心医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书.

按照实验设计的标准, 选择符合纳入标准肝癌患者200例, 采用随机分配方案的隐藏, 即按顺序编码、密封、装入不透光的牛皮纸中, 随机的分为实验组和对照组各100例. 实验组在常规护理基础上对患者进行系统性护理干预, 对照组在常规护理基础上对患者不进行系统性护理干预. 系统护理主要为: (1)麻醉苏醒期间, 加强患者管理, 安置患者在安静与舒适苏醒室内, 由专门护士负责患者护理, 以促进患者术后恢复; (2)在护理切口方面, 从传统纱布覆盖, 改为防水型美敷伤口敷料覆盖; (3)镇痛泵要麻醉师和负责护士使用和调试, 当难忍切口疼痛时, 在确保剂量安全的前提下, 由责任护士适当调大镇痛泵, 还可对患者进行按摩, 以缓解疼痛; (4)指导患者进行深呼吸运动, 在吸气同时使小腹隆起, 不断增加屏气时间, 然后再慢慢呼出[9]; (5)为处理患者腹胀情况, 促进患者胃肠功能恢复, 鼓励患者用温水泡脚[10], 达到促进肠胃蠕动的目.

1.2.2 干预标准: 所选病例均具有肝癌的干预标准: 具有明显的肝癌特征所表现的疾病不确定感及其生活质量的研究分析的特点.

统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据处理, 患者疾病及治疗相关信息、一般资料采用频数与百分比进行描述; 不同年龄、婚姻状况、文化程度、居住地、收入状况、医疗费用来源、手术方式的患者疾病不确定感及各维度得分比较采用单因素方差分析; 患者疾病不确定感、生活质量使用均数和标准差进行描述; 对不同性别的肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分比较采用独立本t检验. 以P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分 200例肝癌手术患者, 疾病不确定感得分在46-95分之间, 平均74.3分±8.21分, 总体处于中等水平, 不明确性维度得分高于复杂性维度得分(表2).

2.2 肝癌手术患者疾病不确定感的影响因素

2.2.1 不同文化程度肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同文化程度(小学及以下、中学、专科以上)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: 专科以上文化程度患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分显著低于小学及以下、中学组患者的得分, 文化程度越高得分越低, 在不同文化程度组肝癌患者之间差异有统

创新盘点

创造性的通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 分析系统性护理干预对肝癌手术患者前后疾病的不确定感及生活质量的影响, 以期为系统性护理干预措施的临床应用提供理论依据, 打破了传统性的临床研究, 简单、快捷、方便, 减少了人力物力的浪费.

名词解释

疾病不确定感: 是护理学众多理论之一, 由美国护理学家Mishel于1988年在护理杂志上提出, 是指缺乏判定与疾病有关事物的能力, 无法准确的预测疾病的结果, 疾病不确定感不是固定的, 会在疾病的发展过程中随着时间的变化而变化, 个体应对不确定感的关键在于采取适当的策略适应整个疾病过程; 不明确性维度: 是指对疾病状态的模糊不清, 如对疾病的病程状态、疾病及治疗对未来影响的不明确; 复杂性维度是因治疗和护理的复杂性而产生的.

表 2 肝癌手术患者疾病不确定感及各维度得分 (mean ± SD)

变量	对照组		实验组		*P*值	*t*值
	干预前	干预后	干预前	干预后		
不确定感	72.8±7.34	73.6±6.21	74.3±6.25	66.2±6.25	0.046	0.462
不明确性	45.2±5.29	40.5±4.38	42.3±4.35	36.2±3.68	0.034	2.881
复杂性纬度	26.5±3.60	24.6±2.68	24.3±2.16	19.9±2.56	0.022	1.389

表 3 不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源肝癌患者疾病不确定感得分比较 (mean ± SD)

变量	疾病不确定感	不明确性	复杂性
文化程度			
小学及以下	77.15±8.42	48.18±6.40	29.06±3.61
中学	74.26±7.89	44.29±6.13	25.83±6.48
专科以上	69.68±7.81	40.39±6.77	23.51±6.07
*P*值	0.038	0.043	0.028
*t*值	2.351	4.393	1.037
家庭收入(元)			
<2000	80.25±7.52	49.68±7.21	29.36±2.21
2000-4000	76.26±8.09	44.39±6.73	26.81±4.38
>4000	72.38±8.31	41.29±5.79	21.72±3.07
*P*值	0.026	0.013	0.036
*t*值	0.155	2.387	0.569
医疗费用来源			
医保	72.35±8.82	43.48±5.61	24.63±3.72
新农合	74.76±8.23	43.79±6.23	26.31±4.13
自费	79.58±8.51	47.29±6.83	29.72±2.67
*P*值	0.039	0.033	0.041
*t*值	3.815	0.637	1.253

计学意义($P<0.05$, 表3).

2.2.2 不同家庭收入肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同家庭收入(<2000元、2000-4000元、>4000元)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: >4000元组患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分显著低于<2000元、2000-4000元组患者的得分, 家庭收入越高得分越低, 在不同家庭收入组肝癌患者之间差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.2.3 不同医疗费用来源肝癌患者疾病不确定感得分比较: 应用方差分析对不同医疗费用来源(医保、新农合、自费)的肝癌患者疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分进行分析, 结果表明: 自费组患者的疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分明显高于医保、新农合组患者的得分, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

2.3 干预前后两组患者生活质量之间比较 干预前, 两组患者总体健康状况和5种功能领域(情绪功能、角色功能、社会功能、躯体功能、认知功能)之间差异无统计学意义($P>0.05$); 经过系统性护理干预后, 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能与对照组比较, 得分明显提高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 社会功能和躯体功能与对照组得分之间差异无统计学意义($P>0.05$, 表4).

3 讨论

自改革开放以来, 人们生活水平得到改善, 饮食结构改变很多, 肝癌的发病率不断上升, 严重影响着我国人民的健康和生活质量. 近年来, 国内外癌症患者疾病不确定感的干预研究成

表 4　干预前后两组患者生活质量之间比较 (mean ± SD)

变量	对照组			实验组		
	干预前	干预后	*P*值	干预前	干预后	*P*值
情绪功能	62.8±16.2	60.2±23.0	0.815	61.5±15.6	70.2±18.2	0.024
角色功能	54.3±19.2	52.0±20.9	0.637	52.3±16.8	59.0±20.3	0.031
社会功能	54.2±17.2	56.2±19.6	0.253	54.6±18.2	52.3±18.2	0.048
躯体功能	70.5±18.6	73.5±18.2	0.049	71.6±20.4	77.2±21.5	0.004
认知功能	72.6±23.5	70.2±20.6	0.061	70.6±18.9	79.3±19.3	0.043
总体健康	58.3±16.1	56.2±18.7	0.062	55.8±19.2	69.6±21.6	0.028

同行评价
本文通过比较分析为系统性护理干预措施的临床应用提供了理论依据，有一定的价值.

为了焦点, 本研究通过对两组患者干预前后疾病不确定感和生活质量之间进行了比较[11,12].

本研究结果显示疾病不确定感得分和不明确性维度得分、复杂性维度得分与不同文化程度、家庭收入、医疗费用来源、手术方式有关, 而与年龄、性别、婚姻状况、居住地之间差异无统计学意义. 本研究结果显示200例肝癌患者总体生活质量为56.8分±18.3分, 属于中等偏下水平. 本研究通过对两组患者干预前后疾病不确定感和生活质量之间进行了对比, 经过系统性护理干预后, 实验组患者复杂性维度得分与对照组得分之间差异无统计学意义(P>0.05); 疾病不确定感得分、不明确性维度得分与对照组比较, 得分明显下降, 差异有统计学意义(P<0.05). 本研究对干预前后两组患者生活质量进行了比较, 干预前, 两组患者总体健康状况和5种功能领域之间差异无统计学意义(P>0.05); 经过系统性护理干预后, 实验组患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能与对照组比较, 得分明显提高; 社会功能和躯体功能与对照组得分之间差异无统计学意义(P>0.05); 肝癌患者疾病不确定感总分与情绪功能、角色功能、社会功能、躯体功能、认知功能、总体健康情况呈显著负相关[13-15]. 经过系统性护理干预后, 实验组患者疾病不确定感得分、不确定性维度得分显著下降; 患者总体健康状况、情绪功能、角色功能和认知功能得分显著提高. 本研究采用系统性护理干预方法, 强调对肝癌患者进行个体化、综合性心理干预、健康教育和社会支持系统干预, 目的在于改善肝癌患者的疾病不确定感和生活质量.

总之, 通过问卷调查对系统性护理干预前后的效果进行比较, 系统性护理干预可显著降低患者的疾病不确定感, 对提高患者的生活质量有重要作用, 值得临床关注.

4　参考文献

1 陈建国, 陆建华. 国内外癌症防治现状. 肿瘤 2013; 27: 755-759
2 Mishel MH, Braden CJ. Finding meaning: antecedents of uncertainty in illness. *Nurs Res* 1988; 37: 98-103, 127 [PMID: 3347527 DOI: 10.1097/00006199-198803000-00009]
3 徐丹, 陈力. 系统护理对胃癌术后住院患者疾病不确定感影响的研究. 中国现代医生 2014; 52: 73-75
4 包雪青, 王丽娟, 金益曼. 乳腺癌患者疾病不确定感实施护理干预的效果. 中国现代医生 2011; 10: 3
5 赖慧伦, 林淑媛, 叶淑慧. 肝癌患者不确定感、生活品质及其相关因素之探讨. 护理杂志 2007; 54: 41-52
6 Mishel MH, Germino BB, Belyea M, Stewart JL, Bailey DE, Mohler J, Robertson C. Moderators of an uncertainty management intervention: for men with localized prostate cancer. *Nurs Res* 2003; 52: 89-97 [PMID: 12657984 DOI: 10.1097/00006199-200303000-00005]
7 Sammarco A, Konecny LM. Quality of life, social support, and uncertainty among Latina and Caucasian breast cancer survivors: a comparative study. *Oncol Nurs Forum* 2010; 37: 93-99 [PMID: 20044344 DOI: 10.1188/10.ONF.93-99]
8 吴航洲, 李峥. 乳腺癌病人疾病不确定感的研究进展. 中华护理杂志 2005; 40: 389-391
9 Horrill T. Active surveillance in prostate cancer: a concept analysis. *J Clin Nurs* 2016; 25: 1166-1172 [PMID: 26786713 DOI: 10.1111/jocn.13111]
10 许淑莲, 黄秀梨. Mishel疾病不确定感量表之中文版测试. 护理研究 2014; 4: 59-68
11 肖向莉, 王亚珍. 强化社会支持对癌症患者及其家属疾病不确定感的影响研究. 护理实践与研究 2012; 6: 3-5
12 金晓燕, 雷虹, 胡美华. 结直肠癌患者术后化疗期间癌因性疲乏与疾病不确定感的相关性分析. 护理管理杂志 2011; 11: 3-4
13 Gil KM, Mishel MH, Belyea M, Germino B, Porter LS, Clayton M. Benefits of the uncertainty management intervention for African American and White older breast cancer survivors: 20-month outcomes. *Int J Behav Med* 2006; 13: 286-294 [PMID: 17228986 DOI: 10.1207/s15327558]
14 Feng M, Brunner TB, Ben-Josef E. Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Cancer: Effective Therapy With Minimal Impact on Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 26-28 [PMID: 26279021 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.06.045]

15 Ng V, Nicholas D, Dhawan A, Yazigi N, Ee L, Stormon M, Gilmour S, Schreiber R, Taylor R, Otley A. Development and validation of the pediatric liver transplantation quality of life: a disease-specific quality of life measure for pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr* 2014; 165: 547-555.e7 [PMID: 24976329 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.024]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

《世界华人消化杂志》投稿须知

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05, ^bP<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^cP<0.05, ^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05, ^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址 http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月8日; 24(34): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

郭强 主任医师
云南省第一人民医院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李成刚 副教授
解放军总医院肿瘤外二科

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科

刘展 主任医师
湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

陆建波 主任医师
昆明医科大学第一附属医院病理科

罗茂 副研究员
西南医科大学药物研究中心

马久红 副主任护师
南昌大学第一附属医院消化内镜中心

马赟 副教授
首都医科大学

梅武轩 教授
湖北科技学院

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

唐世刚 教授
湖南省人民医院

志谢

唐映梅 副主任医师
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王德盛 教授
中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师
湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院

韦键 主管护师
北京友谊医院

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周新民 教授
第四军医大学第一附属医院消化内科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

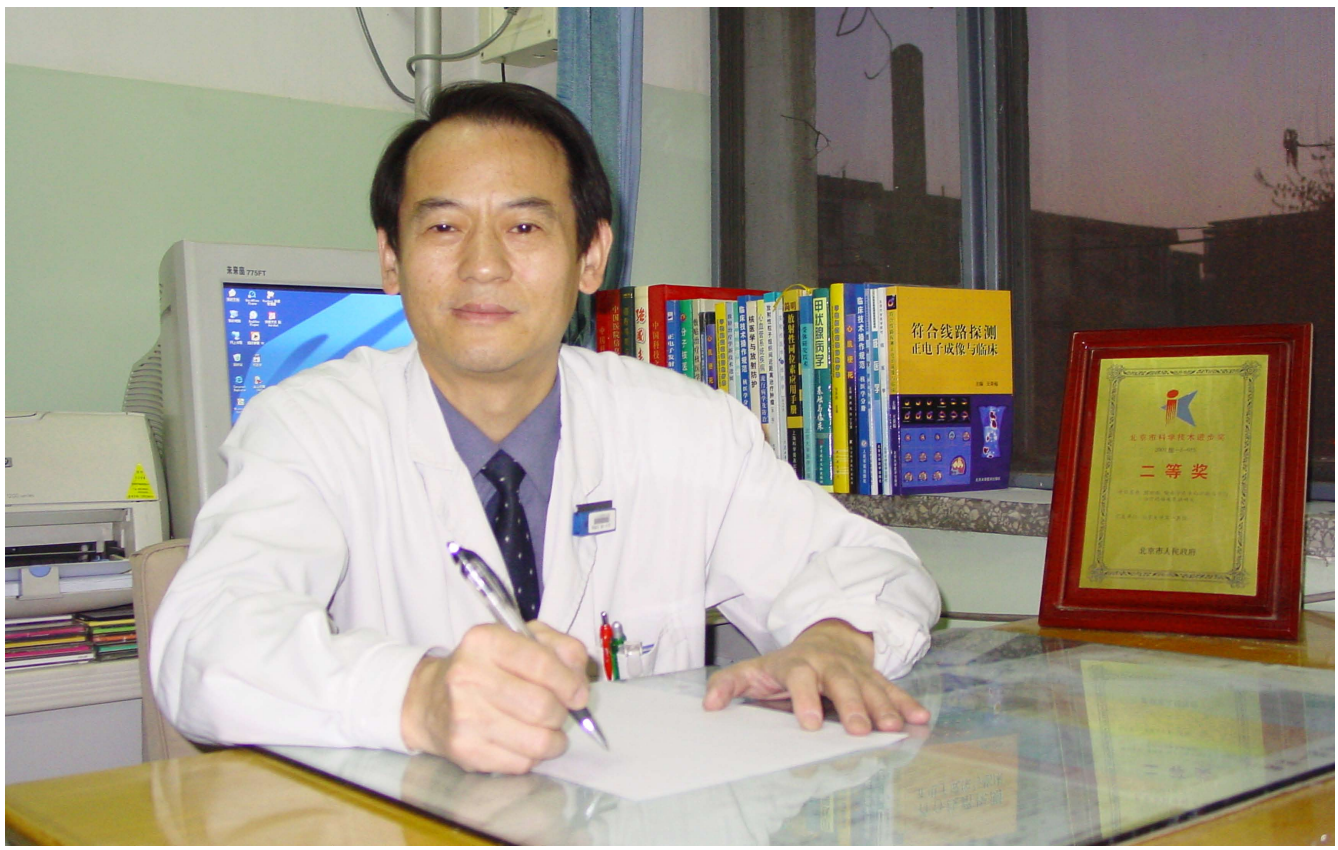
世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 12 月 18 日　第 24 卷　第 35 期　(Volume 24 Number 35)

二零一六年十二月十八日　第二十四卷　第三十五期



35/2016

ISSN 1009-3079
35>
9 771009 307056

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

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年12月18日 第24卷 第35期 (总第547期)

述评

4621 胃癌围手术期治疗现状和新进展

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲

4634 胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏

4644 外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用

崔琮, 徐建明, 王友亮

4652 PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展

王荣福, 陈雪祺

4660 膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康

王秀伶, 王烨

基础研究

4677 中国汉族人群慢性胰腺炎的*CPA1*基因突变筛查

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平

4684 氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异

朱金峰, 曾薇, 葛磊, 王海江

临床研究

4691 BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP-2的关系

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金

研究快报

4700 外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用

宋健, 宋娜

临床经验

4704 慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素

石光英, 潘玉洁, 蒋凯, 谢敬东

4710 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用

金莎莎

4715 FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究

何春华, 董来荣

4720 不同部位结直肠癌的临床病理参数对比

岳欣, 胡均, 王家仓

4725 门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 王扬

病例报告

4733 胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员

附　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知
Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4643　《世界华人消化杂志》正文要求
4683　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4690　《世界华人消化杂志》栏目设置
4714　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4732　《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科. 主要从事分子与临床核医学, 肿瘤靶向核素诊治、甲状腺疾病核素诊治, 放射免疫显像与治疗, 受体、反义与基因及肿瘤新生血管显像、放射性药物研发及SPECT、SPECT/CT、PET/CT和PET/MR技术与临床应用研究等. 现任北京大学医学部核医学系主任、北京大学第一医院和北京大学国际医院核医学科主任, 全国高建委名医名院发展促进专业委员会核医学专业主委. 为全国"核技术及应用"重点学科学术带头人, 担任国内外多种学术期刊主编或编委. 承担多项国家和部委级课题, 主编教材15部和专著3部, 发表论文400余篇, 获3项中国发明专利和4项部委级成果奖.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-12-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 35 December 18, 2016

EDITORIAL

4621 Current situation and new advances in perioperative treatment for gastric cancer

Xu W, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG

4634 Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future

Chen C, Wang L, Cong LL, Liu DC, Geng ZM

4644 Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers

Cui C, Xu JM, Wang YL

4652 Application of PET/CT in gastrointestinal cancers

Wang RF, Chen XQ

4660 Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health

Wang XL, Wang Y

BASIC RESEARCH

4677 Screening of *CPA1* gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis

Zhu YT, Yao WX, Wang Y, Chen JJ, Yan ML, Chen HP

4684 Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil *vs* fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice

Zhu JF, Zeng W, Ge L, Wang HJ

CLINICAL RESEARCH

4691 Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression

Sun JM, Guo CC, Wang CQ, Cao K, Liu H, Han WC, Zheng MJ

RAPID COMMUNICATION

4700 Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery

Song J, Song N

CLINICAL PRACTICE

4704 Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus

Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD

4710 Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis

Jin SS

4715 Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients

He CH, Dong LR

4720 Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer

Yue X, Hu J, Wang JC

4725 Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis

Liu Y, Li DX, Jin JS, Wang Y

CASE REPORT

4733 Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review

Liu L, Liu C, Tian DA, Li PY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 35 December 18, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China.

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 18, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4621

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4621-4633
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胃癌围手术期治疗现状和新进展

徐 玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕 敏, 朱正纲

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市胃肿瘤重点实验室 上海市 200025

杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠道恶性肿瘤综合治疗的研究.

作者贡献分布: 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及徐玮共同完成; 本论文撰写由徐玮于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下完成.

通讯作者: 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所, 上海市胃肿瘤重点实验室.
1228562411@qq.com
电话: 021-64370045

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-08
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Wei Xu, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Qiu-Meng Yang, Associated Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery; Key Laboratory of Shanghai Gastric Neoplasms, 197 Ruijin 2nd Road, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-08
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and radical surgery is still the most effective treatment. Since gastric cancer screening is not popular in China and early cases are usually asymptomatic, advanced gastric cancer accounts for the vast majority. The prognosis of patients with advanced gastric cancer after surgery alone is still poor. With regard to improving the long-term survival of patients with advanced gastric cancer, the importance of multimodality therapy has been gradually recognized. Perioperative treatment is an important part of multimodality therapy. Nowadays, the perioperative treatment for advanced gastric cancer consists of preoperative chemotherapy, preoperative chemoradiotherapy, targeted therapy, and immune therapy.

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

Key Words: Gastric cancer; Preoperative chemotherapy; Preoperative chemoradiotherapy; Targeted therapy; Immune therapy

Xu W, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. Current situation and new advances in perioperative treatment of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4621-4633 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621

背景资料
目前, 全球范围内胃癌仍高居恶性肿瘤发病率第5位和死亡率第3位, 而我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤第3位, 其中又以进展期胃癌为主. 手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法, 但对于进展期胃癌, 单纯手术疗效仍有限. 手术治疗联合围手术期放化疗等辅助治疗是提高进展期胃癌疗效、改善患者预后的重要手段.

同行评议者
管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科

研发前沿

术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累，临床上运用较多，且都取得了较好的效果. 然而，靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式，仍需要大家进一步深入的研究. 严密设计和执行的临床试验是检验各种围手术期综合治疗方案的可靠依据，综合评价已有的临床试验有助于形成胃癌围手术期综合治疗的合理方案.

摘要

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，手术治疗仍然是治愈胃癌的最佳方法. 由于早期胃癌缺乏症状以及我国胃癌筛查不普及，我国胃癌以进展期胃癌为主. 进展期胃癌单纯手术治疗效果欠佳，为了增加胃癌患者的长期生存，胃癌围手术期的综合治疗已经逐渐被广大学者所接受. 胃癌围手术期治疗是综合治疗的一个重要组成部分，主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗. 本文就这几种综合治疗方案进行介绍.

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

关键词: 胃癌; 术前化疗; 术前放化疗; 靶向治疗; 免疫治疗

核心提要: 除了传统的术后辅助化疗外，进展期胃癌的围手术期治疗主要包括术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗. 这些治疗补充了手术的局限，可以达到减少全身肿瘤负荷，降低肿瘤分期，提高手术根治度，降低肿瘤复发风险的作用.

徐玮, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌围手术期治疗现状和新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4621-4633
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4621.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4621

0 引言

胃癌一直是全球最常见的恶性肿瘤之一，虽然发病率和死亡率有逐渐下降趋势，但最新GLOBOCAN统计显示，在所有恶性肿瘤中胃癌的发病率仍占第5位、死亡率占第3位[1]. 2012年，全球约有951000例新发胃癌，超过70%的新发病例来自发展中国家，这其中就有近一半的病例发生在东亚地区[2]. 我国作为人口大国，占据了全球40%的胃癌新发病，据统计，我国胃癌的发病率和死亡率均占恶性肿瘤的第3位[3].

胃癌不仅严重威胁着人类的健康，同时给人民和国家都带来了巨大的经济负担. 目前，手术仍然是唯一可能治愈胃癌的方法，也是胃癌治疗的基石，但仅靠手术治疗是远远不够的. 全球范围内统计，可切除胃癌患者的5年生存率只有20%-30%. 日本由于有完善的胃癌筛查程序，早期胃癌居多，胃癌5年生存率可达到70%[4,5]. 迄今为止我国尚缺乏胃癌的筛查程序，早期胃癌又缺乏典型的症状而容易引起忽视，因此我国确诊病例中早期胃癌较少，以进展期胃癌为主，手术治疗必须辅以其他综合治疗才能达到改善预后的目的. 除了沿用多年的术后辅助化疗外，越来越多的术前治疗也被应用到胃癌的治疗中，主要包括化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等，已有临床数据证明，综合应用适当的术前治疗可以改善胃癌患者的预后. 这些治疗补充了手术的局限，可以达到减少全身肿瘤负荷，降低肿瘤分期，提高手术根治度，降低肿瘤复发风险的作用. 然而，迄今为止这些治疗方案仍处于临床试验阶段，不同机构不同方案的效果相差很大，尚未形成广泛接受的治疗指南. 从目前各机构开展的临床试验，可以对胃癌围手术期治疗的现状和新进展有一全面了解，并有助于在进展期胃癌病例中选择合理的治疗策略. 现代医学迅速发展，已经逐步进入精准医学的时代. 随着多种治疗方式研究的深入以及一些胃癌组织的基因测试，逐渐实现了对每一个胃癌患者进行个体化治疗，从而实现真正的精准医疗.

1 术前化疗

1.1 术前化疗现状 术前化疗包括术前新辅助化疗和术前转化治疗. 前者的目的是通过肿瘤降期达到提高手术根治性的目的，而后者则是在晚期病例中努力争取手术切除的机会.

第1个研究术前化疗的前瞻性随机对照临床试验是20世纪90年代初荷兰开展的FAMTX试验[6,7]. 当时5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、阿霉素和甲氨蝶呤的三药联合化疗方案被认为是最有效的化疗方案和未来临床试验化疗方案的金标准，研究评估了该方案用于术前化疗的价值. 入组临床试验的患者均为75岁以下，有良好的身体和精神状态同时经过组织学证实为胃腺癌的患者，此临床试验并未纳入早期胃癌和食管与胃结合部位癌患者. 入组的患者被随机分为两组，分别是术前化疗联合手术组和单一手术组. 化疗联合手术组的患者在2个或4个化疗疗程后接受评估. 在经过2个疗程化疗后，对患者进行评估，若病灶进展，则不再继续化疗而直接接受手术治疗；若病灶完全缓解、部分缓解或稳定，则再继续接受2个疗程的化疗. 手术采用了D1淋巴结清扫. 然后

术前化疗联合手术组中只有32%的患者病灶得到了完全缓解或部分缓解, 而有36%的患者病灶有所进展[8]. 经过长期的生存随访, 术前化疗联合手术组的中位生存期(median survival time, MST)是18 mo, 而单一手术组的MST是30 mo[9]. 这一临床试验显示出胃癌患者并未从术前FAMTX方案化疗中获益. 虽然试验结果并不支持应用术前化疗, 但是对于入选标准和化疗方案选择的争论并未令研究者们放弃这一领域的探索, 不同研究机构开展了越来越多的有关术前化疗的临床试验. 其中MAGIC和FNCLCC/FFCD 2个大型的随机对照临床试验均证实围手术期化疗可以增加手术R0切除率和改善患者的总生存期. 虽然这两个临床试验使用的化疗方案并不相同, 但是研究结果是相似的.

MAGIC试验研究探索围手术期化疗是否可以改善可切除胃癌患者的预后. 采用了联合应用表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶的ECF方案. 已有研究[10,11]显示ECF方案在局部进展期胃癌患者治疗中可以取得49%-56%的反应率. 相比于FAMTX方案, 应用ECF方案可以改善进展期胃癌患者的生存和化疗反应率[10,12]. 纳入试验的患者均为可切除胃腺癌、胃食管结合部腺癌或低位食管腺癌患者. 患者随机分到围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有250例和253例. ECF方案用药具体为: 表柔比星50 mg/m^2, 第1天静脉滴注; 顺铂60 mg/m^2, 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶200 mg/m^2, 第1天到第21天持续性静脉滴注. 每一个化疗疗程为3 wk. 围手术期化疗联合手术组的患者计划接受3个疗程的ECF术前化疗和3个疗程的ECF术后化疗. 术前应用ECF方案化疗可以通过使肿瘤降期、消灭微小转移灶和快速改善肿瘤相关症状从而增加肿瘤根治性切除的可能性, 此外还探索了肿瘤是否对化疗敏感从而指导术后用药. 该研究[13]的结果显示围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是36%和23%. MAGIC研究显示两组的术后并发症发生率并无差异. 此研究证实了围手术期ECF方案化疗可以使肿瘤缩小和降期, 同时显著改善患者的无进展生存期(progression-free-survival, PFS)和总生存期.

另外一项证实围手术期化疗价值的随机临床试验是FNCLCC/FFCD试验. 这项试验采用的化疗方案联合应用顺铂和氟尿嘧啶, 并不包括表柔比星. 低位食管、胃食管结合部或胃腺癌患者随机分配为围手术期化疗联合手术组和单一手术组, 分别有113例和111例. 化疗方案具体为: 顺铂100 mg/m^2, 第1天静脉滴注; 氟尿嘧啶800 mg/m^2, 第1天到第5天持续性静脉滴注. 每一个化疗疗程为4 wk. 围手术期化疗联合手术组的患者计划接受2个或3个术前化疗疗程, 3个或4个术后化疗疗程. 围手术期化疗联合手术组和单一手术组的5年生存率分别是38%和24%, 两组的5年无病生存率分别是34%和19%, 此外两组的根治性切除率分别是84%和73%[14]. 虽然化疗方案不同, 但FNCLCC/FFCD试验同样证实围手术期化疗的应用可以增加胃癌患者的手术根治性切除率、无病生存和总生存率.

MAGIC和FNCLCC/FFCD均证实了围手术期化疗对于可切除胃癌的有效性, 但是术前化疗的价值依旧不明. 欧洲癌症研究和治疗协作组开展了一项关于胃癌术前化疗联合手术与单一手术对比的随机临床试验, 这项试验简称为EORTC 40954试验. 化疗方案联合应用了顺铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶. 在这个试验中, 术前化疗联合手术组和单一手术组分别有72例, 手术R0切除率分别是81.9%和66.7%, 淋巴结转移率分别是61.4%和76.5%, 此外胃癌患者的2年生存率分别是72.7%和69.9%[15]. 此试验证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 但并未给胃癌患者带来生存获益. 不管是MAGIC, FNCLCC/FFCD还是EORTC 40954试验均证实术前化疗可以增加手术R0切除率, 奠定了术前化疗在国际上的地位. 在此基础上, 越来越多关于术前化疗的研究开展起来, 术前化疗的价值得到了肯定.

1.2 术前化疗新进展 随着对术前化疗价值的认识越来越深入, 术前化疗逐渐应用到不可切除胃癌患者中, 并且证实了其有效性. 当胃癌伴有腹主动脉旁淋巴结转移时, 患者的预后往往较差. 为了改善伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者的预后, Oyama等[16]回顾分析了44例接受手术治疗的伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者资料, 其中有16名患者接受了多西他赛、顺铂和S-1(DCS)方案的术前化疗, 然后再接受手术治疗. 此研究[16]显示术前DCS方案化疗可以给伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者带来较高的临床反应率(68.8%)和疾病

相关报道 Fushida和Katayama等对远处转移Ⅳ期胃癌, Hirakawa和Oki等对局部进展期胃癌应用术前化疗研究, 分别证实了其在转化治疗和新辅助治疗方面的价值. Hagen等研究显示术前放化疗组的R0切除率、中位生存期明显高于单一手术组. Masuzawa等研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用, 显示患者对免疫治疗耐受良好总生存期和肿瘤进展时间均有所延长.

创新盘点

该文章全面介绍了目前国际上开展的胃癌围手术期综合治疗Ⅱ期临床试验的情况, 覆盖了术前化疗、术前放化疗、靶向治疗和免疫治疗这四种综合治疗途径, 反映了国际前沿研究动态及未来发展趋势.

控制率(100%), 手术切除标本上病理反应率是87.5%, 经过术前DCS方案化疗的患者术后2年生存率是93.8%, 2年无复发率是75.0%, 而未接受术前化疗的患者2年生存率只有32.9%. 由此可见, 对于有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者综合应用术前DCS方案化疗和手术治疗是非常有效和可行的. 对于潜在可切除的Ⅳ期胃癌患者的术前化疗研究也逐渐开展, Kinoshita等[17]回顾性研究了57例接受术前DCS方案化疗的Ⅳ期胃癌患者, 其中34例患者最终接受了胃切除术. 此研究[17]发现术前化疗联合胃切除术组的3年生存率是50.1%, MST是29.9 mo, 相比于未接受胃切除术组生存期有显著的延长. 这两个回顾性试验均显示术前化疗联合手术治疗可以应用于晚期的胃癌, 提高可切除机会, 并且可以改善晚期胃癌患者的生存期. 由此可见, 术前化疗的应用范围更加广泛.

到目前为止术前化疗的方案并没有金标准, 各研究采用了不同的化疗方案, 为结果评价带来了困难. MAGIC等研究确立了含顺铂、表阿霉素和氟尿嘧啶的术前化疗主流方案的有效性, 以后的研究在此基础上替换使用了多种新型化合物, 以期取得更好临床效果和耐受性. Cunningham等[18]研究了ECF(表阿霉素+顺铂+5-Fu)、ECX(表阿霉素+顺铂+卡培他滨)、EOF(表阿霉素+奥沙利铂+5-Fu)和EOX(表阿霉素+奥沙利铂+卡培他滨)这四种化疗方案对于胃癌的作用. 此研究[18]显示ECF、ECX、EOF和EOX这4组的中位生存时间分别是9.9、9.9、9.3和11.2 mo, 1年生存率分别是37.7%、40.8%、40.4%和46.8%. 认为对于胃癌患者, 卡培他滨和奥沙利铂的效果与氟尿嘧啶和顺铂是相似的. Kang等[19]研究了XP(卡培他滨+顺铂)和FP(氟尿嘧啶+顺铂)方案对于进展期胃癌患者的有效性, 两组的中位PFS分别是5.6 mo和5.0 mo, 中位总生存期分别是10.5 mo和9.3 mo. 此研究认为XP相较于FP更有效. 瑞士临床癌症研究组织开展了一项Ⅱ期临床试验, 探索DCF(多西他赛+顺铂+5-Fu), DC(多西他赛+顺铂)和ECF这3种化疗方案的有效性. 此研究显示以多西他赛为基础的化疗方案有效性高于ECF方案, 但是不良反应也比ECF方案强. 认为DCF是一种很有前途的化疗方案[20].

近年来越来越多的不同化疗方案开展Ⅱ期临床试验(表1). Fushida等[21]、Katayama等[22]和Hirakawa等[23]前后均研究了DCS(多西他赛+顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性, 但3个研究的选择对象是不同的. Fushida 研究对象是T4局部进展期胃癌, Katayama研究对象是广泛淋巴结转移的胃癌患者, 例如有腹主动脉旁淋巴结转移(No. 16a2/16b1)或者有较大淋巴结(≥3 cm×1 cm或者≥1.5 cm×2 cm)沿腹腔, 脾脏, 肝固有动脉或者肠系膜上静脉的患者, 这2项Ⅱ期临床试验仍在进行中. 而Hirakawa研究对象是局部进展期可切除胃癌患者. 此研究中共有43例接受了术前DCS方案化疗. 术前化疗包括2个疗程, 每个疗程为3 wk, 化疗方案具体为多西他赛60 mg/m^2, 第8天静脉滴注; 顺铂 60 mg/m^2, 第8天静脉滴注; S-1 40 mg/m^2, 第1天到第14天2次/d口服. 此研究[23]显示化疗反应率为74.4%, 疾病控制率为100%, R0切除率为90.7%, 病理反应率为65.9%. 此研究证实对于局部进展期胃癌患者, 通过应用术前的DCS化疗可以得到充分的R0切除率和病理反应率.

Staoh等[24], Inoue等[25]和Iwasak等[26]则分别研究了CS(顺铂+S-1)方案对于胃癌术前化疗的有效性. Staoh研究对象是Ⅳ期胃癌患者, 采用了术前CS方案化疗后接受手术治疗. 一共有51例患者入选, 44例患者完成了术前化疗. 术前化疗共2个疗程, 每个疗程化疗方案具体为: S-1 80 mg/m^2, 第1天到第21天口服; 顺铂60 mg/m^2, 第8天静脉滴注. 术前化疗完成后接受根治性胃切除术. 术后S-1单药口服持续1年, 具体为每3 wk为1疗程, 每个疗程第1天到第14天S-1 80 mg/m^{2}口服. 此研究[24]显示患者的2年生存率是43.1%, 无进展生存率为33.3%, R0切除率为51%. 而Inoue研究对象是最初无法切除的局部进展期胃癌患者, 可能是严重的淋巴结转移或者侵犯周围脏器. 此研究共纳入27例患者, 虽然应用药物与Staoh研究相同, 但是具体用药有些稍微不同, 在此研究中, 术前化疗共有2个疗程, 每个疗程为35 d, 具体方案为: S-1 80 mg/m^2, 第1天到第21天2次/d口服; 顺铂60 mg/m^2, 第8天静脉滴注. 此研究[25]显示化疗反应率为63.0%, R0切除率为48.1%, 3年生存率是31.0%, 中位生存时间为31.4 mo. Iwasak研究对象是临床分型胃4型即皮革胃和≥8 cm的3型胃癌. 此研究共纳入49例患者, 术前化疗有2个疗程, 每个疗程共28 d, 具体用药为: S-1 80-120 mg/m^2, 第1天到第21天口服; 顺铂

表 1 最新的术前化疗 II 期临床试验

引用来源	n	对象	化疗方案	R0切除率(%)	生存率(%)
Fushida等[21]	55	T4, 局部进展期胃癌	DCS	/	/
Katayama等[22]	50	广泛淋巴结转移的胃癌	DCS	/	/
Hirakawa等[23]	43	可切除的局部进展期胃癌	DCS	90.7	/
Staoh等[24]	51	Ⅳ期胃癌	CS	51.0	43.1(2年OS)
Inoue等[25]	27	最初无法切除的局部进展期胃癌	CS	48.1	31.0(3年OS)
Iwasak等[26]	49	临床分型胃4型即皮革胃和≥8 cm的3型胃癌	CS	66.0	24.5(3年OS)
Yahyazadeh-Jabbari等[27]	49	局部进展期胃癌	TOX	/	/
Chen等[28]	19	局部胃癌	改良FOLFOX6	78.9	72.7(5年DFS)
Oki等[29]	47	可切除进展期胃癌	DS	93.6	/
Wang等[30]	48	伴有腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌	XELOX	/	/
Jary等[31]	29	可切除胃食管癌	PET	82.7	/

DCS: 多西他赛、顺铂和S-1; CS: 顺铂+S-1; TOX: 多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨; PET: 顺铂+表柔比星+紫杉醇; OS: 总体生存率; DFS: 无病生存率.

应用要点
本文为进展期胃癌围手术期治疗选择提供了临床指导. 有助于临床医生根据患者具体情况选择可行的综合治疗方案.

60 mg/m^2, 第8天静脉滴注. 此研究[26]显示MST为17.3 mo, 3年生存率是24.5%, R0切除率为66.0%. Staoh、Inoue和Iwasak这三者的研究均证实了CS方案对于胃癌术前化疗的有效性和安全性.

Yahyazadeh-Jabbari等[27]研究以TOX(多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨)方案为术前化疗对于局部进展期胃癌患者的有效性. 49例患者纳入研究, 12.2%患者病理完全缓解, 36.7%患者病理部分缓解, 而在所有手术患者中, 22%的患者病理完全缓解[27]. 此研究显示TOX方案对于局部进展期胃癌来说可能是一种有效且安全的术前化疗方案. Chen等[28]研究了联合应用术前化疗, 手术治疗和术后放化疗这一综合治疗模式对于局部胃癌的有效性. 术前化疗方案为改良FOLFOX6, 术后接受45 Gy放疗和5-Fu化疗. 此研究[28]显示患者的R0切除率为78.9%, 5年无疾病生存率72.7%. Oki等[29]开展了一项DS(多西他赛+S-1)方案为术前化疗应用于临床可切除胃癌的研究. 此研究[16]证实DS方案耐受良好, 对于可切除胃癌患者, DS方案是一种有前途的术前化疗方案. 近期Wang等[30]研究了XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案对于有腹主动脉旁淋巴结转移胃癌患者转化治疗的价值. 此研究[30]显示经过平均约4个疗程的XELOX方案化疗, 58.3%患者接受了手术治疗, 此研究中所有患者的中位PFS是10 mo, 中位总生存期是29.8 mo. 这项研究证实腹主动脉旁淋巴结转移的胃癌患者接受XELOX方案术前化疗后可以得到较好的反应率和R0切除率. Jary等[31]开展了一项关于PET(顺铂+表柔比星+紫杉醇)为术前化疗方案对于可切除胃食管癌治疗的有效性和可行性. 这项研究[31]共纳入29例患者, 27例患者在化疗后接受了手术治疗, 手术R0切除率为82.7%. 尽管这项研究中R0切除率和病理反应率较高, 但是要证明PET方案的有效性仍然需要进一步的深入研究. 关于不同化疗方案对于胃癌术前化疗有效性的研究非常多, 他们都或多或少证实了不同化疗方案的有效性, 但是关于不同化疗方案比较的研究暂时还欠缺, 仍然需要更多有价值的临床试验来验证不同化疗方案的有效性.

2 术前放化疗

2.1 术前放化疗现状 Macdonald等[32]研究已经证实了术后放化疗的有效性, 并对所有有较高复发风险的胃癌都推荐使用. 在此基础上, 胃癌术前放化疗的研究逐渐受到大家的关注. 目前基本认为术前放化疗可以提高手术R0切除率和病理反应率, 同时这一治疗方式又是安全可行的. 不同的术前放化疗研究中, 所应用的化疗方案各不相同. 2001年, Lowy等[33]发表了一项关于可切除胃癌术前放化疗的研究. 入选患者接受术前45 Gy放疗的同时接受5-Fu化疗, 手术过程中再接受10 Gy放疗. 此研究显示术前放化疗并没有增加手术的并发症, 对患者是安全的. 手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和11%[33]. Wydmański等[34]研究了可切除

名词解释
转化治疗: 初始评估不能手术根治性切除的进展期胃癌患者, 通过药物治疗或结合放化疗后使之降期, 可能会重新获得根治性切除机会;
新辅助治疗: 实施局部治疗方法(如手术或放疗)前所做的全身化疗, 目的是使肿块缩小、及早杀灭看不见的转移细胞, 以利于后续的手术、放疗等治疗.

胃癌患者接受以5-Fu和亚叶酸钙为化疗方案的术前放化疗. 此研究[34]显示手术R0切除率和病理完全缓解率分别是75%和18%. 提示增加亚叶酸钙仅能轻微提高病理完全缓解率, 对于手术R0切除率并没有很大的改变. Allal等[35]和Ajani等[36]分别研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗. 两者的研究均证实了术前放化疗的安全性, 但是两者的病理完全缓解率差异较大, 分别是5%和30%. 这一差异可能是由于统计样本量较小所致, 为了进一步研究以5-Fu、亚叶酸钙和顺铂为化疗方案的术前放化疗, 需要开展更多大型有说服力的随机对照临床试验. Ajani等[36-38]研究过多种不同化疗方案的术前放化疗, 其研究结果大致相似. Stahl等[39]开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在比较术前化疗和术前放化疗对于局部进展期胃食管结合部腺癌的价值, 虽然这项研究由于效益较差而被提前终止, 但是仍然发现术前放化疗可以提高病理完全缓解率和改善3年生存率.

2.2 术前放化疗新进展 在上面所有提及的临床研究中均使用了5-Fu, 而S-1作为一种5-Fu的口服制剂, 近年来在胃癌治疗上的作用已经被证实是安全有效的[40]. Inoue等[41]和Lee等[42]分别研究了局部进展期胃癌中应用含S-1的术前放化疗的安全性和可行性. 在Lee的研究中, 术前放化疗还加入了奥沙利铂. 这两项研究均证实了S-1在胃癌术前放化疗治疗中的安全性和可行性. 在局部进展期胃癌的术前放化疗中, 不管是S-1单药还是S-1联合其他药物都值得研究探索.

近年来, 紫杉醇和卡铂这一新化疗方案被应用于术前放化疗, Trip等[43]和van Hagen等[44]均对此进行了研究. 他们的研究结果是相似的, 而且非常值得深入探索. van Hagen开展了一项III期随机对照临床试验, 旨在探索术前放化疗对于食管或胃食管结合部癌的作用. 此项研究一共纳入了366例患者, 这些患者随机分配到两组中, 一组是单一手术组, 另一组是术前放化疗联合手术组. 放化疗联合手术组的患者不仅接受放疗同时接受了紫杉醇和卡铂为方案的化疗. 研究结果显示术前放化疗组的R0切除率高达92%, 明显高于单一手术组的69%, 此外术前放化疗组的患者有29%达到了病理完全缓解, 在长期生存随访上, 术前放化疗组的MST为49.9 mo, 同样高于单一手术组的24 mo[44]. 虽然有许多关于术前放化疗的研究都显示出术前放化疗可以有效提高手术R0切除率和病理完全缓解率, 但是他们的研究对象大多为胃食管结合部癌或食管癌, 例如上述提及的Stahl和Hagen的III期随机对照临床试验, 但是针对于远端胃癌术前放化疗的随机对照试验仍然欠缺.

目前国际上有一项正在开展的II/III期随机对照临床试验TOPGEAR[45], 这项试验纳入研究对象均为可切除胃癌或胃食管结合部癌. 纳入研究的患者被随机分为两组, 一组围手术期化疗组, 另一组是围手术期化疗联合术前放化疗组. 围手术期化疗组的患者将接受3个疗程的ECF或ECX术前化疗和3个疗程的ECF或ECX术后化疗. 具体用药为: 表柔比星50 mg/m^2, 第1天静滴; 顺铂60 mg/m^2, 第1天静滴; 5-Fu 200 mg/m^2, 持续21 d静滴, 或者卡培他滨625 mg/m^2, 持续21 d, 2次/d口服. 围手术期化疗联合术前放化疗组将接受2个疗程的ECF或ECX化疗和术前放化疗, 手术后再接受3个疗程的ECF或ECX化疗. 放疗具体为: 放射剂量为45 Gy, 分25次放射, 5 d/wk, 共5 wk接受放疗, 同时放疗期间每天接受5-Fu 200 mg/m^{2}化疗或者卡培他滨825 mg/m^2, 每周5 d和放疗同步. 本研究建议行胃切除术的同时至少行D1淋巴结清扫(建议D2淋巴结清扫), 尽可能完整切除原发病灶和相关淋巴结. 这项研究最主要的目的是探索术前放化疗联合围手术期化疗是否能比单一围手术期化疗更加改善胃癌患者的总生存. 这项研究将分为两部分. 第一部分为II期临床试验将会纳入120例患者, 旨在证实术前放化疗的可行性, 安全性和有效性. 第二部部分为III期临床试验, 将会进一步纳入632例患者, 此研究终点是总生存期, PFS, 不良反应和病理反应率. TOPGEAR试验虽然仍然在研究阶段, 但是这项试验研究了一个全球都关注的问题, 若最终能得到令人满意的结果, 相信这将改变目前可切除胃癌的治疗模式.

3 靶向治疗

近年来, 随着现代分子医学的发展, 分子靶向治疗逐渐成为大家研究的热点. 胃癌作为全球发病率第5和死亡率第3的恶性肿瘤, 其靶向治疗的研究更显迫切. 靶向治疗可以特异性和选

表 2　靶向药物相关临床试验

靶点	药物	相关试验	在胃癌治疗中的价值
EGFR	西妥昔单抗	EXPAND[51]	有待进一步研究
	帕尼单抗	REAL3[52]	有待进一步研究
HER-2	曲妥珠单抗	ToGA[56]	应用于HER-2阳性的胃癌和胃食管结合部癌. 第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物
	帕妥珠单抗	Yamashita-Kashima等[57]	在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用
EGFR/HER2-TK	拉帕替尼	TyTAN[59]	拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌中有一定作用
	吉非替尼	/	有待进一步研究
	埃罗替尼	Dragovich等[60]	埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效
VEGF	贝伐单抗	AVAGAST[62]	在卡培他滨和顺铂化疗基础上加用贝伐单抗可以显著延长进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率
VEGFR	雷莫芦单抗	REGARD[64]	对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌, 雷莫芦单抗联合最佳支持治疗可以改善患者生存
		RAINBOW[65]	雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长进展期胃癌患者总生存期
VEGF/VEGFR-TK	舒尼替尼	Yi等[66]	西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌可以提高缓解率
	索拉非尼	/	有待进一步研究

EGFR: 表皮生长因子受体; VEGF: 血管内皮生长因子; HER-2: 人类表皮生长因子受体2.

同行评价

本文结合国内外相关试验对胃癌术前的治疗现状及进展作了较为详细的阐述, 能够反映目前胃癌治疗的现状及未来发展趋势, 有一定的应用价值.

择性的与靶点结合, 因此靶向治疗可以避免不必要的非选择不良反应. 目前, 关于胃癌靶向治疗的研究越来越多, 成果也越来越令人期待(表2). 根据靶点的不同, 靶向药物种类也有很多.

3.1 表皮生长因子受体相关靶向药物 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一个巨大的跨膜糖蛋白, 本身具有酪氨酸激酶活性, 一旦与表皮生长因子结合, 可以激活细胞内多条信号通路, 从而影响肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭及转移. EGFR家族包括4个成员, 分别是HER-1(EGFR), HER-2(Neu), HER-3和HER-4. Jácome等[46]研究显示在胃癌中EGFR和HER-2表达升高. 有报道[47,48]显示在27%-55%的胃食管癌患者中, EGFR呈现出高表达, 同时与总生存期下降相关[47,49]. 下面将详细介绍靶点为EGFR或HER-2的靶向药物.

3.1.1 抗EGFR的单克隆抗体: 西妥昔单抗是一种人源化的IgG1单克隆抗体, 能够特异性的与EGFR结合, 竞争性的抑制EGFR与体内自然配体结合, 从而阻断自然配体所引起的一系列变化. 西妥昔单抗可以下调细胞表面受体的表达和减弱受体相关的细胞内信号传导. Kohrt等[50]研究表示西妥昔单抗可以通过抗体依赖的细胞免疫杀死肿瘤细胞. Lordick等[51]开展了一项3期随机对照临床试验, 称为EXPAND, 旨在研究对于进展期胃癌或胃食管结合部位癌来说, 在卡培他滨和顺铂的基础上加用西妥昔单抗是否可以改善患者的生存. 一共被纳入904例患者, 他们按1∶1的比例随机分配为两组, 试验组接受卡培他滨, 顺铂联合西妥昔单抗的药物治疗; 对照组只接受卡培他滨和顺铂的药物治疗. 试验组药物治疗具体为: 1个疗程3 wk, 卡培他滨1000 mg/m^2, 持续14 d, 每天两次口服; 顺铂80 mg/m^2, 第1天静脉滴注; 西妥昔单抗每周用药(第1周第1天400 mg/m^{2}静脉滴注; 后2 wk的每周第1天250 mg/m^{2}静脉滴注). 对照组的用药和试验组的区别就是没有使用西妥昔单抗. EXPAND研究[51]最终显示试验组和对照的中位PFS分别是4.4 mo和5.6 mo, MST分别为9.4 mo和10.7 mo. 两组的PFS和MST统计学上均无差异. 这项试验并未证明西妥昔单抗在胃癌治疗中的作用. 对于西妥昔单抗在胃癌治疗上的安全性和有效性仍然需要进一步的研究.

帕尼单抗是另一种抗EGFR的单克隆抗体, 与西妥昔单抗不同, 他是一种完全人源化的单克隆抗体. 在一项叫做REAL3的III期随机对照临床试验[52]中, 研究了对于进展期或转移

的胃食管癌联合应用表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗治疗后的效果. 此研究一共纳入553例患者, 随机分为两组, 试验组接受表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨和帕尼单抗联合治疗, 而对照组则不接受帕尼单抗治疗. REAL3最终显示试验组和对照组的MST分别为8.8 mo和11.3 mo, PFS分别为6 mo和7.4 mo, 在EOX化疗的基础上加用帕尼单抗并没有延长患者的生存. 不管是EXPAND还是REAL3都没有证实两种抗EGFR的单克隆抗体在胃癌治疗中的作用. 不管是试验设计有缺陷, 还是药物对胃癌的治疗无价值, 抗EGFR抗体在胃癌治疗中的作用仍待进一步研究.

3.1.2 抗HER-2的单克隆抗体: HER-2是EGFR家族中的一员, HER-2是胃癌生成过程中重要的生物标志物, 在7%-34%肿瘤中有高表达[53-55]. 有研究[53,55]显示在胃癌组织中, HER-2阳性与预后差和侵袭性相关的.

ToGA研究是一项III期随机对照临床试验, 旨在研究HER-2阳性的进展期胃癌或胃食管结合部癌患者在化疗基础上加用曲妥珠单抗是否比单一化疗有效. ToGA研究一共纳入594例患者, 他们被随访分配为两组, 试验组曲妥珠单抗联合化疗, 对照组为单一化疗组. 此研究[56]显示试验组和对照组的总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo, PFS分别为6.7 mo和5.5 mo, 曲妥珠单抗联合化疗组的总生存期和PFS均显著延长. 这项研究奠定了曲妥珠单抗在HER-2阳性胃癌和胃食管结合部癌中应用的地位. 曲妥珠单抗是目前第1个被批准用于胃癌一线治疗的靶向药物. 在此基础上, 正在进行的HELOISE研究将探索曲妥珠单抗治疗的最佳剂量, 此外还有许多曲妥珠单抗的临床研究正在进行中. 这些研究或许会给HER-2阳性的胃癌患者带来更多的希望.

曲妥珠单抗-DM1是由曲妥珠单抗和DM1两者组成的, 是一种抗体-药物偶联物. DM1是一种微管蛋白抑制剂, 可以干扰细胞的有丝分裂和促进细胞凋亡. 相关的临床试验也正在研究中.

帕妥珠单抗是一种重组的抗HER-2的单克隆抗体. 目前为止, 没有相关的临床试验研究帕妥珠单抗在胃癌治疗中的作用. Yamashita-Kashima等[57]研究显示, 在HER-2阳性的胃癌异种移植瘤模型中联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗可以显著增强抗癌作用. 一项III期随机对照临床试验[58]正在进行中, 旨在研究在顺铂和卡培他滨化疗的基础上, 联合应用帕妥珠单抗和曲妥珠单抗对HER-2阳性的转移性胃癌和胃食管结合部癌的治疗作用.

3.1.3 EGFR/HER-2的酪氨酸激酶抑制剂: 拉帕替尼可以同时作用于EGFR和HER-2. Satoh等[59]在亚洲人群中开展了一项叫做TyTAN的III期随机对照临床试验, 旨在比较拉帕替尼联合紫杉醇和单一紫杉醇对HER-2阳性的进展期胃癌二线治疗效果. 此研究显示拉帕替尼联合紫杉醇组和单一紫杉醇组的MST分别是11 mo和8.9 mo, PFS分别是5.4 mo和4.4 mo. TyTAN研究证实了拉帕替尼联合紫杉醇在HER2阳性的进展期胃癌患者二线治疗中的作用, 但是并没有显著改善患者的生存.

吉非替尼是第一种用于治疗肿瘤的酪氨酸激酶抑制剂. 但是目前为止暂时没有证据证实其在胃癌治疗中的作用. 埃罗替尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂. Dragovich等[60]研究显示, 埃罗替尼在胃食管结合部癌治疗中有效, 但在胃癌治疗中无效.

3.2 血管内皮生长因子相关靶向药物 肿瘤的生长离不开血供, 大多数的肿瘤都具有丰富的血液供应, 因此肿瘤的生长依赖于新生血管的形成. 肿瘤生长过程中会释放许多因子促进肿瘤血管形成、生长和侵袭. 因此应用相关药物抑制肿瘤血管形成可以达到抑制肿瘤生长的作用. 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是肿瘤血管生成过程中的最重要的因子之一. Grigore等[61]研究显示在胃癌组织中VEGF大多升高, 且与肿瘤的侵袭性、临床分期和预后相关. 因此VEGF相关靶向药物可以用于治疗胃癌.

3.2.1 抗VEGF单克隆抗体: 贝伐单抗是一种抗VEGF的单克隆抗体, 通过与VEGF结合而抑制VEGF与VEGFR的正常结合, 从而阻断正常的信号传导而发挥抗肿瘤作用. AVAGAST研究了在以卡培他滨和顺铂为基础的化疗上加用贝伐单抗对于进展期胃癌一线治疗的作用[62]. 此研究显示在化疗基础上加用贝伐单抗虽然未能改善总生存期, 但是显著延长了进展期胃癌患者的无进展生存期和总反应率, 但是不同人种的生存获益不同, 亚洲患者受益不明显. 由于AVAGAST试验中纳入的中国患者只有12

例, 故为了针对性的研究贝伐单抗联合化疗对于中国进展期胃癌患者的治疗价值开展了AVATAR研究, 然而这项试验并未显示贝伐单抗对生存获益的改善[63].

3.2.2 抗VEGFR单克隆抗体: 雷莫芦单抗是一种抗VEGFR的单克隆抗体. REGARD是一项旨在研究雷莫芦单抗对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌治疗作用的III期随机对照临床试验. 总共355例患者纳入研究, 随机分配为两组, 试验组为雷莫芦单抗联合最佳支持治疗, 对照组给予安慰剂. 此研究[64]显示雷莫芦单抗联合最佳支持组的MST 5.2 mo显著长于对照组的3.8 mo. 雷莫芦单抗是第1个单一治疗一线化疗后进展期胃癌或胃食管结合部癌后能带来生存获益的生物制剂. 另一项关于雷莫芦单抗的III期随机对照临床试验是RAINBOW, 这项试验的目的比较雷莫芦单抗联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇对于经过一线化疗的进展期胃癌或胃食管结合部癌的治疗效果. 此项研究[65]显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组和安慰剂联合紫杉醇组的MST分别是9.6 mo和7.4 mo, 雷莫芦单抗联合紫杉醇显著延长了患者的总生存期, 可以作为进展期胃癌患者的另一种二线治疗方法.

3.2.3 VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂: 舒尼替尼是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂, 他可以抑制VEGF的酪氨酸激酶活性, 从而影响肿瘤生长. Yi等[66]开展了一项多西他赛联合舒尼替尼治疗氟尿嘧啶和铂类化疗过的转移性胃癌的II期临床试验. 此研究显示这一治疗方式虽然没有延长患者的疾病进展时间, 但是提高了缓解率.

索拉非尼也是一种多靶点的酪氨酸激酶抑制剂. 相关的临床研究正在进行中, 索拉非尼的对于胃癌治疗的作用仍需进一步深入研究.

除了以上列举的一些靶向药物之外, 还有很多新型的靶向药物正在开发研究中, 随着现代医学的发展, 靶向药物的种类和数量会越来越多, 同时我们对靶向药物的了解也会更加深入, 能够更有效的将这些药物应用于患者身上.

4 免疫治疗

免疫治疗是一种新型的治疗方式, 已经在黑色素瘤、乳腺癌和前列腺癌中取得了较好的成果. 在胃癌免疫治疗的研究中, 如何使免疫治疗成为一种可靠有效的治疗方式仍然需要我们不懈的努力. 胃癌免疫治疗主要有过继性细胞免疫治疗、肿瘤疫苗和单克隆抗体这3种形式. 过继性细胞免疫治疗是将体外的具有抗肿瘤活性的免疫细胞输注到胃癌患者体内, 从而在患者体内发挥抗肿瘤作用. 肿瘤疫苗则是通过刺激机体免疫系统产生具有抗肿瘤效应的抗体或T细胞, 从而达到抗肿瘤的作用. Masuzawa等[67]开展了一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验, 旨在研究VEGFR1和VEGFR2多肽疫苗联合S-1和顺铂化疗对于进展期胃癌治疗的作用. 此研究显示患者对免疫治疗耐受良好, 患者的总生存期和肿瘤进展时间均有所延长. 最近, 有关免疫检测点抑制剂的研究逐渐受到重视. 程序化死亡受体-1(PD-1)在激活型T细胞表面表达, PD-1与相应的配体(PD-L1)结合使T细胞的活性受到抑制而引起免疫抑制使肿瘤细胞逃脱自身机体的免疫反应. 使用相应的单克隆抗体靶向阻断免疫检查点可以解除免疫抑制. 近年来, PD-1/PD-L1、PD-L2通路的研究越来越深入, 也越来越引起人们的重视. 有研究显示[68]PD-1的单克隆抗体pembrolizumab治疗进展期胃癌的客观缓解率为33%, 24%的患者在6 mo内肿瘤无进展, 69%的患者在6 mo内仍生存. 相关的临床研究正在进行中, 希望能得到令人兴奋的结果.

5 结论

对于进展期胃癌来说, 单一手术治疗并不能带来长期生存, 围手术期综合治疗已成为广泛共识. 术前化疗和术前放化疗的研究已有一定的积累, 临床上运用较多, 且都取得了较好的效果. 然而, 靶向治疗和免疫治疗是近年来迅速发展起来的新型治疗方式, 仍需要我们进一步深入地研究.

6 参考文献

1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

2 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842]

3 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. Report of cancer incidence and mortality in China,

2010. *Ann Transl Med* 2014; 2: 61 [PMID: 25333036 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05]
4 Quéro L, Guillerm S, Hennequin C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 102-110 [PMID: 26306142]
5 Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018 [PMID: 8402053]
6 Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, Heelan R, Lightdale C, Vinciguerra V, Brennan M. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 541-548 [PMID: 1548519]
7 Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, Bleiberg H, Reis H, Korsten F, Conroy T, Fickers M, Leyvraz S, Buyse M. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin--a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-831 [PMID: 2016625]
8 Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementschitsch P, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999; 35: 558-562 [PMID: 10492627]
9 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-649 [PMID: 15256239]
10 Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, Hughes M, Mansi J, Findlay M, Hill A, Oates J, Nicolson M, Hickish T, O'Brien M, Iveson T, Watson M, Underhill C, Wardley A, Meehan M. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-267 [PMID: 8996151]
11 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004 [PMID: 11956258]
12 Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P, Joffe JK, Mackean M, Mansi J, Leahy M, Hill A, Oates J, Rao S, Nicolson M, Hickish T. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269-272 [PMID: 10390007]
13 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992]
14 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866]
15 Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024]
16 Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Nakagawara H, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Tani T, Fujimura T, Ohta T. Efficacy of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes. *J Surg Oncol* 2012; 105: 535-541 [PMID: 22006649]
17 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, Nakamura K, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Ohta T. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1354-1360 [PMID: 26028256]
18 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173]
19 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121]
20 Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rufibach K, Maibach R, Wernli M, Leslie M, Glynne-Jones R, Widmer L, Seymour M, de Braud F. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-3223 [PMID: 17664469]
21 Fushida S, Nashimoto A, Fukushima N,

Kawachi Y, Fujimura T, Kuwabara S, Musha N. Phase II trial of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 for T4 locally advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 131-133 [PMID: 22167664 DOI: 10.1093/jjco/hyr183]

22 Katayama H, Ito S, Sano T, Takahari D, Mizusawa J, Boku N, Tsuburaya A, Terashima M, Sasako M. A Phase II study of systemic chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) followed by surgery in gastric cancer patients with extensive lymph node metastasis: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1002. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 556-559 [PMID: 22525210 DOI: 10.1093/jjco/hys054]

23 Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, Takayama T, Sagawa T, Nobuoka T, Harada K, Miyamoto H, Sato Y, Takahashi Y, Katsuki S, Hirayama M, Takahashi M, Ono M, Maeda M, Takada K, Hayashi T, Sato T, Miyanishi K, Takimoto R, Kobune M, Hirata K, Kato J. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 789-797 [PMID: 23338051 DOI: 10.1007/s00280-013-2073-5]

24 Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, Tsuji A, Sakabayashi S, Fukushima M, Sakai Y. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 61-69 [PMID: 21667134 DOI: 10.1007/s10120-011-0066-9]

25 Inoue K, Nakane Y, Kogire M, Fujitani K, Kimura Y, Imamura H, Tamura S, Okano S, Kwon AH, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 143-149 [PMID: 22154885 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.11.009]

26 Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 2013; 107: 741-745 [PMID: 23400787 DOI: 10.1002/jso.23301]

27 Yahyazadeh-Jabbari SH, Malekpour N, Salmanian B, Foodazi H, Salehi M, Noorizadeh F. The Phase 2 Study of "(TOX) Preoperative Chemotherapy" Response Rate and Side Effects in [Locally Advanced Operable Gastric Adenocarcinoma] Patients With Docetaxel, Oxaliplatin and Capcitabine. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6: 133-140 [PMID: 25250123]

28 Chen SS, Yang XC, Chi F, Yu WZ, Wang ZB, Ning FL, Yu ZS, Hao YZ, Li ML, Wang F, Geng DZ, Liu LH, Dong XJ, Peng XZ, Ji CX. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma. *Oncol Res* 2013; 20: 327-332 [PMID: 23879173]

29 Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2340-2346 [PMID: 24604583 DOI: 10.1245/s10434-014-3594-9]

30 Wang Y, Yu YY, Li W, Feng Y, Hou J, Ji Y, Sun YH, Shen KT, Shen ZB, Qin XY, Liu TS. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with paraaortic lymph node metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 1155-1161 [PMID: 24748418 DOI: 10.1007/s00280-014-2449-1]

31 Jary M, Ghiringhelli F, Jacquin M, Fein F, Nguyen T, Cleau D, Nerich V, El Gani M, Mathieu P, Valmary-Degano S, Arnould L, Lassabe C, Lamfichekh N, Fratté S, Paget-Bailly S, Bonnetain F, Borg C, Kim S. Phase II multicentre study of efficacy and feasibility of dose-intensified preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) in resectable gastroesophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 141-150 [PMID: 24824852 DOI: 10.1007/s00280-014-2482-0]

32 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741]

33 Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, Mansfield PF. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 519-524 [PMID: 11456051]

34 Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, Maka B, Miszczyk L, Wolny E, Bielaczyc G, Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol* 2007; 82: 132-136 [PMID: 17287038]

35 Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1286-1289 [PMID: 16137836]

36 Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780 [PMID: 15254045]

37 Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not

clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-1244 [PMID: 15718321]
38 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-3958 [PMID: 16921048]
39 Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439]
40 Krasniqi E, Pellicori S, Formica V. Emerging role of S-1 in gastric cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2015; 36: 219-228 [PMID: 26811591]
41 Inoue T, Yachida S, Usuki H, Kimura T, Hagiike M, Okano K, Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2937-2945 [PMID: 22466666]
42 Lee DJ, Sohn TS, Lim do H, Ahn HK, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi DI, Kim KM, Choi MG, Noh JH, Bae JM, Kim S, Min BH, Kang WK. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 1333-1338 [PMID: 22311161]
43 Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, Plukker JT, Richel DJ, Hulshof MC, van Sandick JW, Cats A, Jansen EP, Hospers GA. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol* 2014; 112: 284-288 [PMID: 24856116]
44 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630]
45 Jacobi R, Göckeritz D. [Stability and stabilization of enzymes]. *Pharmazie* 1989; 44: 678-685 [PMID: 2694186 DOI: 10.1186/s12885-015-1529-x]
46 Jácome AA, Wohnrath DR, Scapulatempo Neto C, Carneseca EC, Serrano SV, Viana LS, Nunes JS, Martinez EZ, Santos JS. Prognostic value of epidermal growth factor receptors in gastric cancer: a survival analysis by Weibull model incorporating long-term survivors. *Gastric Cancer* 2014; 17: 76-86 [PMID: 23455716 DOI: 10.1007/s10120-013-0236-z]
47 Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738-746 [PMID: 18397279 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03021.x]
48 Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H, Sarbia M. Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006; 59: 631-634 [PMID: 16731604]
49 Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79 [PMID: 17896140]
50 Kohrt HE, Colevas AD, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Lund P, Mueller A, Sagiv-Barfi I, Marabelle A, Lira R, Troutner E, Richards L, Rajapaska A, Hebb J, Chester C, Waller E, Ostashko A, Weng WK, Chen L, Czerwinski D, Fu YX, Sunwoo J, Levy R. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. *J Clin Invest* 2014; 124: 2668-2682 [PMID: 24837434 DOI: 10.1172/JCI73014]
51 Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezínková H, Moehler M. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-499 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]
52 Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481-489 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]
53 Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-1529 [PMID: 18441328 DOI: 10.1093/annonc/mdn169]
54 Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805 [PMID: 18422971 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x]
55 Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommola S, Soini Y, Helin H, Salo J, Joensuu

H, Sihvo E, Elenius K, Isola J. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278 [PMID: 15668283]

56 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]

57 Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, Fujimoto-Ouchi K. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 5060-5070 [PMID: 21700765 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2927]

58 Oh DY, Bang YJ. Pertuzumab in gastrointestinal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 243-253 [PMID: 26619359 DOI: 10.1517/14712598.2016.1126578]

59 Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, Tsuji A, Omuro Y, Li J, Wang JW, Miwa H, Qin SK, Chung IJ, Yeh KH, Feng JF, Mukaiyama A, Kobayashi M, Ohtsu A, Bang YJ. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2039-2049 [PMID: 24868024 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136]

60 Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benedetti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of ervlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4922-4927 [PMID: 17050876]

61 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăşoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105, α-SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015]

62 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]

63 Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Shu Y, Xu R, Chen L, Liu Y, Yu S, Bu L, Piao Y. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015; 18: 168-176 [PMID: 24557418 DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5]

64 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]

65 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-1235 [PMID: 25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6]

66 Yi JH, Lee J, Lee J, Park SH, Park JO, Yim DS, Park YS, Lim HY, Kang WK. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1469-1474 [PMID: 22460270 DOI: 10.1038/bjc.2012.100]

67 Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K, Nakamura A, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Osawa R, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y, Mori M, Doki Y. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol* 2012; 41: 1297-1304 [PMID: 22842485 DOI: 10.3892/ijo.2012.1573]

68 de Guillebon E, Roussille P, Frouin E, Tougeron D. Anti program death-1/anti program death-ligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 95-101 [PMID: 26306141 DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4634

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4634-4643
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望

陈 晨, 王 林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏

背景资料
胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 近年来调查资料显示, 我国部分地区GBC的发病率呈递增趋势. GBC呈现出恶性程度高、侵袭性强、易于局部浸润和远处转移、预后极差的特征. 淋巴转移是GBC最常见的转移方式, 也是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一. 因此深入了解探索GBC淋巴转移的特征、评价指标、分子机制显得尤为重要.

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科 陕西省西安市 710061

耿智敏, 教授, 主任医师, 主要从事胆道肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572420.

作者贡献分布: 本文由耿智敏与陈晨设计; 陈晨、丛龙龙及刘德春共同完成; 王林修改; 耿智敏审校.

通讯作者: 耿智敏, 教授, 主任医师, 710061, 陕西省西安市雁塔区雁塔西路277号, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科. gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn
电话: 029-85323890

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-04
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future

Chen Chen, Lin Wang, Long-Long Cong, De-Chun Liu, Zhi-Min Geng

Chen Chen, Lin Wang, Long-Long Cong, De-Chun Liu, Zhi-Min Geng, Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572420.

Correspondence to: Zhi-Min Geng, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 277 Yanta West Road, Yanta District, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-04
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

同行评议者
吴健雄, 教授, 中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

Abstract

Lymphatic metastasis is the most common way of metastasis in gallbladder cancer (GBC), and it is also one of the important factors influencing prognosis. Therefore, it is important to elucidate the lymphatic drainage pathways, group the metastatic lymph nodes, assess the extent of lymphadenectomy, and identify relevant predictors of lymphatic metastasis. The development of lymph node tracer technique has greatly improved the surgical procedure, and exploration of the molecular mechanisms of lymphatic metastases may provide new therapeutic targets. In the current review, we discuss the lymphatic drainage pathways as well as the substation, predictors, tracers and mechanisms of lymphatic metastasis of GBC.

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

Key Words: Gallbladder cancer; Lymphatic metastasis; Radical resection; Lymph-vessel marker; Cancer associated fibroblasts

Chen C, Wang L, Cong LL, Liu DC, Geng ZM. Lymphatic metastasis of gallbladder cancer: Present and future. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4634-4643 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4634.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4634

摘要

淋巴转移是胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)最常见的转移方式, 也是GBC预后的重要影响因素之一. 因此明确GBC淋巴引流的途径, 对发生转移的淋巴结进行准确分站, 探讨手

术清扫范围, 寻找相应淋巴转移指标显得尤为重要; 同时淋巴示踪剂的使用极大方便了术中淋巴结清扫; 积极探索GBC淋巴转移的分子机制将可能提供新的GBC治疗靶点. 本文就近年来GBC的淋巴转移途径、分站、相应评估指标、示踪剂和淋巴转移的发生机制等方面的进展进行简要总结.

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

关键词: 胆囊癌; 淋巴转移; 根治性切除; 淋巴管标志物; 肿瘤相关成纤维细胞

核心提要: 本文叙述了胆囊癌淋巴转移重要的预后意义、转移的途径、淋巴结分组, 清扫范围, 淋巴结转移的评价指标, 淋巴结示踪技术的应用以及转移的机制研究等各个方面的研究现状及存在争议之处, 并对相应的研究结果进行评论.

陈晨, 王林, 丛龙龙, 刘德春, 耿智敏. 胆囊癌淋巴转移的研究现状与展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4634-4643
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4634.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4634

0 引言

胆囊癌(gallbladder cancer, GBC)是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 居消化道恶性肿瘤发病第6位[1]. 近年来调查资料显示, 我国部分地区GBC的发病率呈递增趋势, 而国外报道近年发病率无明显变化[2,3]. GBC呈现出恶性程度高、侵袭性强、易于局部浸润和远处转移的特征, 根治性切除仍然是治愈GBC的唯一手段, 然而由于早期诊断困难, 大多数患者就诊时已失去根治性手术机会, 仅约10%-30%的患者有手术切除机会[4], 且缺乏有效的综合性治疗手段, 预后极差, 晚期GBC患者中位生存期约6 mo, 5年生存率不足10%[5].

淋巴转移是GBC最常见的转移方式, 研究[6-10]显示60%-80%的T3-4期患者出现淋巴结转移. GBC手术的预后效果主要与淋巴转移、肿瘤侵及范围、组织学类型等多种因素有关, 其中淋巴转移是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一[11-13]. 目前对于GBC淋巴转移的具体分子机制仍不清楚, 主要认为淋巴管生成过程在GBC的增殖、侵袭、转移、复发等方面具有重要作用. 此外, 针对GBC淋巴结转移清扫范围及方式还存在争议, 但行GBC根治性手术包括淋巴清扫能提高患者预后, 控制肿瘤复发, 已达成共识. 本文就GBC淋巴转移的研究现状及进展作一总结.

研发前沿
GBC的淋巴转移是GBC治疗的热点问题, 也是争议所在. 针对GBC淋巴结转移分组、清扫范围、相关预后评判指标尚有诸多争议, 同时对于其具体分子机制仍不清楚.

1 GBC淋巴转移的重要性

由于胆囊浆膜下层有丰富的淋巴管, 肿瘤一旦突破该层面极易发生淋巴结转移[14], 因此淋巴结转移呈现出随T分期增高而增加的趋势, 在T3-T4期患者中淋巴转移率可高达60%-80%[6-10]. 我们对西北五省17家医院2379例GBC资料分析显示, 淋巴转移占55.9%, 其中N1转移26.6%, N2转移29.3%[2]. 淋巴转移同时也是影响根治性切除患者预后的最重要的影响因素之一[11-13]. 西安交通大学第一附属医院2008-2012年手术治疗的438例GBC患者中, 331例合并淋巴结转移(75.6%), 其中N1转移40.9%, N2转移34.7%, 预后多因素分析结果显示, 手术方式为R1/2切除、有腹腔积液、N1期、N2期及M1期为影响患者预后的独立危险因素, 其中N1及N2淋巴结转移的相对危险度分别为3.801及4.418, 提示淋巴结转移为GBC患者最重要的独立预后影响因素, 而T分期并非为独立影响因素, 可能与T0-2期患者数量较少有关[15]. Birnbaum等[16]同样报道在进展期GBC中, N分期决定患者的预后, 而T分期并非相关影响因素. 在我们根治性手术的162例患者中91例(56.2%)患者呈现出淋巴结转移, 其中仅1例为T1期, 其余患者均为T3-4期. 进一步对该162例GBC根治性手术预后分析显示, 是否出现淋巴转移的患者间预后存在显著性差异, N0患者术后5年生存率为73.4%, N1+患者5年生存率为22.6%, 而N2+患者5年生存率仅为11.1%, 证实淋巴结转移对GBC患者预后至关重要(图1).

2 GBC淋巴转移的途径及分组

淋巴受累情况决定着GBC手术方式及预后, 因此了解GBC的淋巴回流途径十分必要. Ito等[17]提出胆囊的淋巴引流可能有3条途径: (1)胆囊-胰十二指肠后途径: 从肝十二指肠韧带右侧下降至胰腺头后方; (2)胆囊-腹腔动脉途径: 经肝十二指肠韧带走向左侧至肝总动脉

相关报道
阳性淋巴结数(positive lymph nodes count, PLNC)与阳性淋巴结率(lymph nodes ratio, LNR)是近年来在评判淋巴结状态中两项新的指标, Shiral等人的研究指出PLNC≥4提示不良预后, 此项结果与作者的数据结果相同; 此外Negi等学者首次在GBC中提出了LNR为预后的独立危险因素, 但作者认为LNR取决于PLNC与清扫所获总淋巴结数, 淋巴清扫范围直接影响LNR, 相较而言二者中PLNC可能具有更好的临床应用价值.

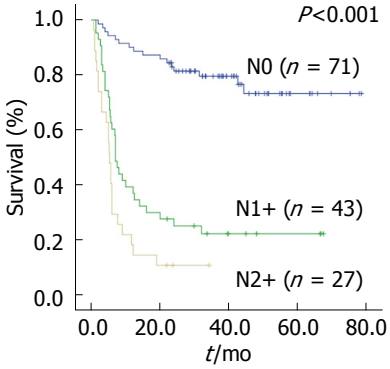


图 1 胆囊癌不同N分期患者的术后生存曲线.

周围及腹腔干周围; (3)胆囊-肠系膜上动脉途径: 从肝十二指肠韧带的内在淋巴引流至胰腺后肠系膜上动脉起始部周围淋巴结. 3种途径最后均汇合在靠近左肾静脉处的腹主动脉旁淋巴结. Uesaka等[18]用活体染色法在手术中向GBC及胃癌患者的胆囊颈部注射碳粒子悬液(CH40), 观察淋巴结的染色情况, 将胆囊的淋巴引流分为3个方向, 右侧是沿胆总管旁至胰十二指肠后上方淋巴结或者门静脉后淋巴结而至腹主动脉旁淋巴, 此途径最恒定, 见于95%的患者; 左侧途径见于50%的病例, 是经肝十二指肠韧带左缘至胰头后方的淋巴结, 肝总动脉后淋巴结最常着色, 见于45%的患者; 肝门淋巴结着色者只见于20%的病例. Shimada等[19]研究GBC淋巴结受累情况同样认为右侧淋巴回流途径是GBC经淋巴道扩散的主要途径, 左侧途径是一种补充途径. 两种途径在胰头后方有交叉, 这说明为何胰头周围淋巴结受累是外科治疗进展期GBC预后的重要因素.

按照胆囊的淋巴回流途径, 国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)将与GBC转移有关的淋巴结分为两站: 胆囊颈淋巴结及胆总管周围淋巴结为第1站(N1), 其余淋巴结为第2站(N2). 但日本胆道外科协会(Japanese Society of Biliary Surgery, JSBS)则将淋巴结分为3站: 胆囊颈淋巴结及胆总管周围淋巴结为第1站(N1); 胰十二指肠上后淋巴结、肝总动脉旁淋巴结、门静脉后淋巴结为第2站(N2); 主动脉旁淋巴结、肠系膜上动脉淋巴结、腹腔动脉淋巴结为第3站(N3)[20]. Chijiiwa等[21]将GBC患者的淋巴结分别按UICC及JSBS标准分类进行对比研究, 发现JSBS标准的N1与UICC标准的N1生存期无显著差异, 而N2淋巴结局限于肝十二指肠韧带内, 患者可获得根治手术的机会, 生存期明显长于UICC分期的N2患者, 而JSBS分期N3患者5年生存率极低. Kishi等[20]同样认为JSBS分期可更精确地评估预后. 然而, 虽然JSBS的淋巴结分组更为合理, 对GBC手术方式的选择更有临床意义, 但由于大部分欧美等西方学者的反对, 在日本以外很少应用[22]. 我国对GBC分期使用UICC发布的TNM分期, 同时指南中指出胰头后淋巴结(13a组)淋巴结系GBC淋巴转移第1站淋巴结和第2站淋巴结的分界点, 16组淋巴结是GBC淋巴结远处转移的分界点[23], 术中应注意此2站淋巴结活检结果并进行相应手术.

3 GBC手术淋巴清扫的争议

目前, 针对不同淋巴结转移患者的手术仍存在争议. 首先, 不同淋巴结转移状态下的手术方式尚未达成统一意见. 根据UICC发布的第7版TNM分期系统, 超越N1的淋巴结被归于第2站(N2)[24]. 有学者的研究[25-29]指出根治性切除并不能改善伴有N2淋巴结转移的患者的预后, 因此此类患者应进行针对症状的姑息性手术. 然而, 近年来Nishio等[30]和Regimbeau等[31]的研究表明根治性切除可改善N2转移患者的预后, 日本学者对已转移至腹主动脉旁淋巴结的患者进行了相关研究, 结果表明对此类患者进行根治性切除依然可以延长术后生存时间[30]. 我们对西安交通大学第一附属医院2008-2012年手术治疗的152例N2+ GBC患者进行相应研究, 其中31例达到R0切除, 结果显示R0切除患者1、2、3年生存率(21.7%、13.0%、13.0%)明显高于R1/2切除患者(1.9%、0%、0%)(P = 0.004), 提示N2+并非GBC患者根治性切除的禁忌证.

其次对于N1淋巴结转移患者的淋巴清扫范围, 同样存在争议. 根据Kelly等[32]的报道, 胰头后淋巴结(13a)转移为患者预后的独立危险因素, 同时可作为N2淋巴结转移的前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN). 根据中华医学会外科学分会胆道外科学组于2015年发布的GBC诊断和治疗指南, 对于N1阳性的患者, 术中应常规行13a组淋巴结活组织检查, 13a组淋巴结活组织检查结果为阴性, 行肝十二指肠韧带(12组)和肝动脉(8组)淋巴结清扫; 13a组淋巴结活组织检查结果为阳性, 行扩大淋巴结清扫,

包括肝十二指肠韧带(12组)、肝总动脉(8组)、胰头周围(13组)和腹腔干周围(9组)淋巴结[23]. 然而, 国外的部分医疗中心对仅伴有N1转移或者无淋巴结转移的患者同样行扩大的淋巴结清扫, 这些医疗中心的报道[33]称即使对于N0患者, 扩大淋巴结清扫术亦可改善预后, 因此对所有根治性切除的患者都应行扩大的淋巴结清扫. 我们的资料显示, 在51例行扩大淋巴清扫的患者中, 4例发现跳跃性转移, 因此为了获得更精确的分期以评估预后, 对于所有行根治性切除的患者, 均应行扩大的淋巴结清扫.

4 GBC淋巴转移的相关指标

对于判定淋巴结转移的相关指标一向存在争议. 在淋巴结状态的三个相关指标, 即阳性淋巴结位置(即淋巴结分站)、阳性淋巴结数(positive lymph nodes count, PLNC)、阳性淋巴结率(lymph nodes ratio, LNR)中, 依据阳性淋巴结解剖学位置对患者进行淋巴结状态的评估为现行较为广泛接受的指标, 然而此系统对于评判淋巴结状态仍具有一定的局限性, 原因在于淋巴结位置的评估依赖于淋巴清扫的范围, 仅考虑了最远转移的淋巴结位置而忽略了转移的淋巴结数量. 同时由于针对部分淋巴结(胰周淋巴结、腹腔干淋巴结)归属、JSBS分期系统与TNM分期系统中针对淋巴结分站划分等的争议[34,35], 此评判系统对于预后的估算价值并未受到所有研究者的认可, 部分研究甚至认为阳性淋巴结位置对于预后并无指导意义[16].

因此, 近年来提出了PLNC、LNR这两项指标用于评判淋巴结状态, 与传统的淋巴结位置相比, 此二者考虑到了转移的淋巴结的数量. Sakata等[36-38]的研究证实PLNC为影响根治性切除患者预后的独立危险因素. 在Shiral等[36]针对135例根治性切除患者的研究中, PLNC的截点与我们的结果相同, 同样为PLNC≥4提示不良预后. 我们对西安交通大学第一附属医院2008-2012年间行根治性切除的162例GBC患者进行相应分析, 结果确认PLNC为患者预后的独立危险因素, RR值为2.81, 提示除阳性淋巴结位置外, PLNC也可作为评判患者淋巴结状态的有效参数.

LNR是近年来广泛用于部分胃肠道肿瘤的预后评估参数[39,40], 为解决淋巴结数量过少引起的对PLNC的错误评估而导致的错误分期, 引入了LNR这一概念, 即PLNC除以清扫所得总淋巴结数. Negi等学者[41]通过对57例GBC患者的研究, 首次在GBC中提出了LNR为预后的独立危险因素. 随后Birnbaum[42]的研究也证实了此观点. 然而, 我们通过对更大数据量的患者(162例)进行研究, 结果证实虽然LNR影响患者预后, 却并不是预后的独立危险因素. LNR取决于PLNC与清扫所获总淋巴结数, 淋巴清扫范围直接影响LNR, 因此对于N1+患者进行D1清扫, 可能获得较高的LNR数值, 而此类患者往往预后较好, 因此限制了LNR在评估预后中的价值, 此类观点同样在Murakami等[43]、Lee等[44]、Sierzega等[45]学者对其他肿瘤的研究中证实, 因此我们认为在PLNC与LNR二者中, PLNC对预后具有更好的指导意义.

5 GBC淋巴示踪技术应用

GBC外科手术治疗的重点、难点以及争论点均集中于淋巴结清扫, 然而, 由于不同个体淋巴引流途径的不确定性、快速冰冻病理的局限性, 难以在术中获得准确的淋巴结分站、PLNC、LNR等指标, 因此如何在手术中明确肿瘤淋巴结转移途径、范围, 并对转移淋巴结予以清楚显示、对周围组织加以颜色区分、辅助术中淋巴结清扫, 对于肿瘤能否达到R0切除至关重要. 目前淋巴示踪技术在多种肿瘤手术过程中已广泛应用, 通过染色可以实现肿瘤区域引流淋巴结的活体染色, 指导合理的切除和彻底的淋巴结清扫, 同时可减少组织损伤, 缩短手术时间并减少复发概率, 在胰腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、胃癌、结直肠癌、GBC等多种肿瘤已得到应用[46]. 目前常用的淋巴示踪剂包括亚甲蓝、纳米活性炭及吲哚菁绿(indocyanine green, ICG).

亚甲蓝注射液为深蓝色的澄明液体, 其相对分子质量较小, 扩散较快, 蓝染效果好. 柯孔亮等[47]研究报道亚甲蓝应用于胃癌术中SLN清扫, SLN检出率可达98%, 检出的SLN平均为4.4枚. Eitan等[48]的研究证实亚甲蓝进行淋巴示踪SLN阳性率明显高于普通蓝色染色剂, 但阳性率容易受到体质量指数及淋巴管和血管的空间侵袭能力影响. 同时Cozzaglio等[49]报道亚甲蓝对于跳跃转移或存在淋巴管

创新盘点

本文首次全面地叙述了PLNC、LNR在GBC预后评判的意义, 同时综合性地介绍了亚甲蓝、纳米碳及吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)在术中淋巴示踪中的应用及GBC淋巴结转移机制相关基础研究进展.

应用要点
本文阐述了GBC淋巴结转移在评判预后的重要意义, 推荐所有根治性切除的GBC患者进行扩大的淋巴结清扫, 同时指出PLNC作为评价淋巴结转移指标的价值, 对比亚甲蓝、纳米碳及ICG在术中淋巴示踪中的优劣, 提出了ICG在淋巴结示踪的应用前景.

堵塞的肿瘤其染色效果欠佳, 敏感性波动较大(61.1%-100.0%), 因此亚甲蓝的临床广泛应用受到限制.

纳米活性炭是将活性炭经过特殊加工, 加悬剂、生理盐水制成平均直径为150 nm的炭团混悬液. 纳米炭淋巴示踪剂具有淋巴组织吸收快、能清楚显示淋巴管和淋巴结、在淋巴结中聚集并停留较长时间、使用简便、价格适中、无不良反应的特点. 通过纳米炭混悬注射液淋巴示踪技术可以清楚显示肿瘤淋巴转移途径, 并及时发现跳跃式转移淋巴结, 可帮助外科医生清扫更多的淋巴结, 对重点部位进行更精细彻底的清扫; 还可以提供术者视觉上的提示, 避免重要血管的损伤[46,50]. Wu等[50]在关于早期乳腺癌淋巴结碳纳米示踪的研究发现碳纳米管淋巴结示踪的敏感性、准确性明显高于亚甲蓝. Li等[51]在碳纳米应用于头颈外科淋巴结示踪的Meta分析中报道, 应用碳纳米进行淋巴结示踪, 患者平均清扫所得淋巴结数增加2.7个, 同时对甲状旁腺的损伤风险降低了23%, 且手术时间明显缩短. 在GBC中, 兰良军等[52]研究报道应用碳纳米在术中对淋巴结示踪显示, 可增强术者对淋巴结的识别, 清扫出更多阳性淋巴结. 但颜博等[53]报道应用纳米碳检测阳性淋巴结受到肿瘤分期、患者年龄、肿瘤位置关系、示踪剂注射位置不同等因素的影响. 同亚甲蓝相比碳纳米淋巴结示踪剂在淋巴清扫中有一定的优势, 但同时仍具有一定的局限性.

ICG静脉注射后和血浆蛋白结合, 随血液循环迅速分布于全身血管内, 高效率、选择性的被肝细胞摄取, 从肝细胞以游离形式排泄到胆汁中, 随粪便排出体外. 当肝脏病变时, 血浆ICG清除率明显降低, 因此目前广泛应用于肝脏功能测定、肝功能储备、血管造影等检查[54]. 目前多项研究发现, ICG应用经近红外激发显示出荧光特性, 因此将其应用于肿瘤示踪、淋巴结显影. How等[55]在子宫内膜癌淋巴结示踪研究中, 应用ICG、亚甲蓝对淋巴结显影, ICG的总体检出率、双边检测率均明显高于亚甲蓝. 另外研究证明ICG显色效果明显好于碳纳米. 在肝脏原发性肿瘤及转移肿瘤中ICG能够良好显示肿瘤轮廓, 且在不同类型的肝转移癌中其肿瘤显示轮廓各异, 在一定程度上能够帮助手术医师准确规划手术范围及切缘[56,57]. 目前ICG在肝胆外科手术中应用仍局限于对于肝脏轮廓的显示, 在GBC淋巴结清扫中的价值尚未见相关报道.

6 GBC淋巴转移机制研究

胆道外科医师在关注GBC的淋巴转移时, 不仅应从外科医师的角度出发去改善外科治疗手段, 更应从转化医学的角度去探索新的治疗方式. 转化医学包含从实验室到临床和从临床到实验室两个方面, 二者双向循环方可更大程度地促进疾病的治疗, 如上文所述, 淋巴结示踪剂在GBC中的应用正是转化医学促进胆道外科发展的成功案例, 因此, 胆道外科医师也应了解GBC发生淋巴转移的具体机制, 以探索新的治疗方法. 肿瘤淋巴转移的机制包括两个方面: (1)淋巴管密度增加导致肿瘤细胞有更多的机会侵入淋巴管, 从而促进了肿瘤转移; (2)淋巴内皮细胞分泌趋化因子及类似物, 趋化肿瘤细胞进入淋巴管[58]. 肿瘤淋巴转移过程中, 肿瘤细胞需先侵入淋巴管然后到达引流淋巴结. 以往对肿瘤淋巴管生成的研究主要集中在肿瘤生长部位及其邻近组织, 称作肿瘤淋巴管生成(lymphangiogenesis). 同样在区域淋巴结也能发现淋巴管的生成, 尤其是肿瘤首先转移的淋巴结(即SLN) , 这种现象被称为淋巴结的淋巴管生成. 淋巴结淋巴管生成和淋巴液的增加启动了淋巴转移过程[59].

淋巴管生成过程是一个与血管生成过程类似的、十分复杂的、多功能协调的过程, 包括增殖、萌出及管状结构形成等. 目前认为, GBC的淋巴转移主要通过新的淋巴管的生成以及改造现有的淋巴管来完成. 目前大量研究[58]正在试图找出淋巴转移的具体机制、不同的淋巴管亚型的不同作用, 以便于为早期诊断及治疗肿瘤提供新的机会. 淋巴管生成的过程是在原有淋巴管的基础上生成新的淋巴管, 这一过程在胚胎发育、创伤、修复、各种病理环境(包括肿瘤)等状况下都是存在的, 肿瘤细胞及其微环境产生各种生长因子均在促进初始淋巴管生成新的淋巴管中发挥了作用.

目前多项研究[60]表明血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C和VEGF-D可能与淋巴管生成有关, 其酪氨酸激酶受体家族中的特异性受体VEGFR-3表达于淋巴管内皮细胞, 在淋巴管生成中起重要作

用, 是目前应用最多的淋巴管内皮细胞标志物之一. VEGF-C/-D、VEGFR-3信号传导通路是调控淋巴管形成的主要途径之一[61], 通过VEGFR-3信号传导以诱导淋巴管形成. 肿瘤细胞分泌的VEGF-C/-D与淋巴管内皮细胞上的受体VEGFR-3结合作用后, 促进淋巴内皮细胞生长、迁移, 促进肿瘤内以及癌周的毛细淋巴管形成, 肿瘤细胞与毛细淋巴管的接触机会增加, 导致肿瘤细胞淋巴转移. 神经菌毛素-2是一种多功能、单链非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, 通过与VEGFR-3形成受体复合物, 共同提高VEGF-C的活性, 参与淋巴管的生成过程[62]. VEGF-D通过影响淋巴管内皮细胞前列腺素代谢途径, 促进肿瘤淋巴管的生成和扩张[63]. 在GBC中, 已有研究[64]证实VEGF-C在GBC的淋巴转移及淋巴管生成中发挥了重要作用, 并能促进肿瘤的淋巴结转移. 在裸鼠皮下及原位种植瘤模型中, 沉默肿瘤细胞的VEGF-D分泌可抑制肿瘤的生长及淋巴管形成[65]. 此外Du等[66]证实了TNF-Ⅱ能够通过NF-κB与VEGF-C启动子的结合上调GBC中VEGF-C表达从而促进GBC淋巴管新生.

淋巴管标志物是淋巴内皮细胞表面用于标记并便于检测的受体或抗体, 对研究肿瘤淋巴转移的具体机制具有重要作用. 目前研究较为广泛的包括VEGFR-3、淋巴管内皮透明质酸受体-1[67]、肾小球足细胞表面蛋白(podoplanin)[68]、Podoplanin相关的同源基因-1[69]及D2-40[70]等. D2-40是一种抗Podoplanin单克隆抗体, 是一种仅在淋巴组织表达而不在血管组织中表达的一种高度选择性淋巴管内皮细胞标志物. 近几年国内外报道表明D2-40可用于宫颈癌[71]、乳腺癌[72]等肿瘤淋巴管形成、浸润和转移及临床病理关系的研究. 张斌斌等[73]以D2-40单克隆抗体应用组织微阵列、免疫组织化学技术检测了GBC、癌旁组织和正常胆囊中微淋巴管密度的表达情况, 发现癌周的微淋巴管密度明显高于癌中心和正常组织, 提示癌周边区淋巴管的新生对GBC淋巴转移可能具有重要作用. 我们通过D2-40标记淋巴管发现, 低分化GBC瘤周的淋巴管密度明显高于高、中分化型GBC, 且瘤周淋巴管密度高的GBC预后更差.

除肿瘤细胞外, 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)在淋巴结转移中同样扮演了重要的角色. CAFs是肿瘤间质里最主要的细胞成分, 通过分泌多种细胞因子及生长因子促进肿瘤的侵袭、转移、血管新生、淋巴管新生[74-76]. Garmy-Susini等[77]对结直肠癌淋巴转移研究发现, 转移淋巴结中表达大量活化的肌成纤维细胞, 并且与转移淋巴结大小相关, 表明CAFs的活化与招募参与了肿瘤淋巴转移的形成. 此外, 淋巴管生长需要ECM作用, 活化的CAF可产生多种ECM成分如胶原、层黏连蛋白和纤连蛋白, 可提供结构支撑和调节淋巴管形成信号. GBC亦有明显的间质纤维化反应, 我们已从GBC组织中成功分离出CAF[78], 目前初步研究证实CAF能够促进淋巴内皮细胞的增殖、迁移及小管形成, 进一步的相关机制尚待研究.

此外, 缺氧是肿瘤物理微环境的基本特征之一[79]. 低氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α)是肿瘤细胞对抗缺氧的环境而生成的核转录调控因子蛋白, 在肿瘤的发生、发展、浸润、转移和凋亡等方面起着十分重要的作用[80]. 在GBC中, HIF-1α的表达与VEGF-C的表达、癌组织微淋巴管密度显著相关[81,82], HIF-1α高表达与GBC的侵袭、转移及预后不良等密切相关[83].

7 结论

近年来关于GBC淋巴转移的途径、手术治疗、淋巴转移相关预测指标、术中淋巴示踪、分子机制等知识不断增加. 深入认识GBC淋巴转移的途径, 进行合理的分站、分期以指导外科治疗, 术中应用示踪剂规划淋巴清扫范围, 同时探索肿瘤细胞、CAFs等与淋巴内皮细胞的相互作用以明确发生淋巴转移的机制可为GBC的治疗提供新的机遇和途径.

8 参考文献

1 Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109 [PMID: 24634588 DOI: 10.2147/CLEP.S37357]

2 慎浩鑫, 宋虎伟, 王林, 徐新建, 焦作义, 逯振宇, 李昭宇, 邓勇, 陈晨, 马丽, 赵亚玲, 张冠军, 马建仓, 耿西林, 张小弟, 石景森, 耿智敏. 西北五省17家医院2379例胆囊癌临床分析. 中华外科杂志 2015; 53: 747-751

3 慎浩鑫, 宋虎伟, 陈晨, 马丽, 赵亚玲, 马建仓, 耿西林, 张小弟, 王钢, 姬乐, 郝琪伟, 杨瑞, 唐洪涛, 刘安选, 杨成林, 董山潮, 王林, 耿智敏. 陕西省2009-2013年胆囊癌临床流行病学调查报告. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 5-8

名词解释

前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN): 是指首先收纳某器官、区域组织淋巴液的1个或数个淋巴结或某器官、组织原发肿瘤转移的第1站淋巴结, 其病理学状态可以代表其收纳区域整个淋巴结状态;

阳性淋巴结率(LNR): 即PLNC除以清扫所得总淋巴结数;

跳跃性转移: 指原发肿瘤临近淋巴结无转移而远处淋巴结发生转移.

同行评价

本文叙述了GBC淋巴结转移重要的预后意义、转移的途径、淋巴结分组, 清扫范围, 淋巴结转移的评价指标, 淋巴结示踪技术的应用以及转移的机制研究等各个方面的研究现状及存在争议之处, 内容比较充实, 层次分明, 逻辑清晰, 有较好的学术价值.

4 Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706 [PMID: 15343276]

5 Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-176 [PMID: 12623362]

6 Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 827-832 [PMID: 17109082]

7 Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, Takada T, Miyazaki M, Nagakawa T. Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 1-7 [PMID: 19110652 DOI: 10.1007/s00534-008-0015-0]

8 Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2006; 243: 767-771; discussion 771-774 [PMID: 16772780]

9 Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 221-232 [PMID: 17336245]

10 Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, Furuse J, Saito H, Tsuyuguchi T, Yamamoto M, Kayahara M, Kimura F, Yoshitomi H, Nozawa S, Yoshida M, Wada K, Hirano S, Amano H, Miura F. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 41-54 [PMID: 18274843 DOI: 10.1007/s00534-007-1279-5]

11 Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, Habermann EB, Al-Refaie WB, Vickers SA, Virnig BA, Tuttle TM. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer. *Surgery* 2009; 146: 706-711; discussion 711-713 [PMID: 19789030 DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.056]

12 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, Sakabe R, Kobayashi H, Sueda T. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1007-1016 [PMID: 21547707 DOI: 10.1007/s11605-011-1479-9]

13 Zaydfudim V, Feurer ID, Wright JK, Pinson CW. The impact of tumor extent (T stage) and lymph node involvement (N stage) on survival after surgical resection for gallbladder adenocarcinoma. *HPB* (Oxford) 2008; 10: 420-427 [PMID: 19088928 DOI: 10.1080/13651820802320057]

14 Kim WS, Choi DW, You DD, Ho CY, Heo JS, Choi SH. Risk factors influencing recurrence, patterns of recurrence, and the efficacy of adjuvant therapy after radical resection for gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 679-687 [PMID: 20094817 DOI: 10.1007/s11605-009-1140-z]

15 耿智敏, 王林, 陈晨, 慎浩鑫, 宋虎伟, 石磊, 王作仁, 赵亚玲, 刘青光. 438例胆囊癌外科治疗及预后因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 346-352

16 Birnbaum DJ, Viganò L, Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Capussotti L. Locally advanced gallbladder cancer: which patients benefit from resection? *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1008-1015 [PMID: 24246608 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.014]

17 Ito M, Mishima Y, Sato T. An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallbladder. *Surg Radiol Anat* 1991; 13: 89-104 [PMID: 1925922]

18 Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, Torii A, Yamamura Y, Kodera Y, Hirai T, Kato T, Kito T. Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 345-350 [PMID: 8843263]

19 Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-899 [PMID: 9041150]

20 Kishi Y, Shimada K, Hata S, Oguro S, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Definition of T3/4 and regional lymph nodes in gallbladder cancer: which is more valid, the UICC or the Japanese staging system? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3567-3573 [PMID: 22890597 DOI: 10.1245/s10434-012-2599-5]

21 Chijiiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K, Tanaka M. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000; 24: 1271-1276; discussion 1277 [PMID: 11071474]

22 梁廷波, 白雪莉. 胆囊癌分期临床意义及评价. 中国实用外科杂志 2011; 31: 194-197

23 中华医学会外科分会胆道外科学组. 胆囊癌诊断和治疗指南(2015版). 中华消化外科杂志 2015; 14: 881-890

24 Oh TG, Chung MJ, Bang S, Park SW, Chung JB, Song SY, Choi GH, Kim KS, Lee WJ, Park JY. Comparison of the sixth and seventh editions of the AJCC TNM classification for gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 925-930 [PMID: 23299221 DOI: 10.1007/s11605-012-2134-9]

25 Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, D'Angelica M, Dematteo RP, Blumgart LH, O'Reilly EM. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008; 98: 485-489 [PMID: 18802958 DOI: 10.1002/jso.21141]

26 Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-422 [PMID: 10759735]

27 Sikora SS, Singh RK. Surgical strategies in patients with gallbladder cancer: nihilism to optimism. *J Surg Oncol* 2006; 93: 670-681 [PMID: 16724356]

28 Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M, Funato O, Nitta H, Kanno S, Saito K. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer--from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg* 2006; 30: 36-42 [PMID: 16369715]

29 Kai M, Chijiiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection

improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1025-1032 [PMID: 17508256]
30 Nishio H, Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Nimura Y. Aggressive surgery for stage IV gallbladder carcinoma; what are the contraindications? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 351-357 [PMID: 17653632]
31 Regimbeau JM, Fuks D, Bachellier P, Le Treut YP, Pruvot FR, Navarro F, Chiche L, Farges O. Prognostic value of jaundice in patients with gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 study group. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 505-512 [PMID: 21514090 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.03.135]
32 Kelly KJ, Dukleska K, Kuk D, Kingham TP, D' Angelica MI, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Fong Y. Prognostic significance of the highest peripancreatic lymph node in biliary tract adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 979-985 [PMID: 24212720 DOI: 10.1245/s10434-013-3352-4]
33 Tran TB, Nissen NN. Surgery for gallbladder cancer in the US: a need for greater lymph node clearance. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6: 452-458 [PMID: 26487937 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.062]
34 Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I, Miyazaki M. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 358-365 [PMID: 17653633]
35 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474 [PMID: 20180029 DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4]
36 Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 87 [PMID: 22594526 DOI: 10.1186/1477-7819-10-87]
37 Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, Tanaka K, Sekido H, Togo S. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 999-1007 [PMID: 16843870]
38 Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1831-1840 [PMID: 20077022 DOI: 10.1245/s10434-009-0899-1]
39 Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, Wolfgang C, Hruban RH, Schulick RD, Yeo CJ, Choti MA. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141: 610-618 [PMID: 17462460]
40 Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 775-784 [PMID: 12374661]
41 Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1017-1025 [PMID: 21487831 DOI: 10.1007/s11605-011-1528-4]
42 Birnbaum DJ, Viganò L, Russolillo N, Langella S, Ferrero A, Capussotti L. Lymph node metastases in patients undergoing surgery for a gallbladder cancer. Extension of the lymph node dissection and prognostic value of the lymph node ratio. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 811-818 [PMID: 25201500 DOI: 10.1245/s10434-014-4044-4]
43 Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, Yuasa Y, Kondo N, Ohge H, Sueda T. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 196-204 [PMID: 20670857 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.037]
44 Lee JH, Lee KG, Ha TK, Jun YJ, Paik SS, Park HK, Lee KS. Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma. *Am Surg* 2011; 77: 322-329 [PMID: 21375845]
45 Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *J Surg Oncol* 2009; 100: 19-24 [PMID: 19384907 DOI: 10.1002/jso.21283]
46 穆森茂, 李德宇, 王连才. 纳米炭淋巴示踪技术在肿瘤手术治疗中的应用. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 209-213
47 柯孔亮, 戴永平, 郭宇, 殷科, 史东波. 亚甲蓝示踪技术在胃癌前哨淋巴结活检中的应用. 现代实用医学 2015; 27: 623-625
48 Eitan R, Sabah G, Krissi H, Raban O, Ben-Haroush A, Goldschmit C, Levavi H, Peled Y. Robotic blue-dye sentinel lymph node detection for endometrial cancer - Factors predicting successful mapping. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1659-1663 [PMID: 26433709 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.006]
49 Cozzaglio L, Bottura R, Di Rocco M, Gennari L, Doci R. Sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: possible applications and limits. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 55-59 [PMID: 21115231 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.10.012]
50 Wu X, Lin Q, Chen G, Lu J, Zeng Y, Chen X, Yan J. Sentinel Lymph Node Detection Using Carbon Nanoparticles in Patients with Early Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0135714 [PMID: 26296136 DOI: 10.1371/journal.pone.0135714]
51 Li Y, Jian WH, Guo ZM, Li QL, Lin SJ, Huang HY. A Meta-analysis of Carbon Nanoparticles for Identifying Lymph Nodes and Protecting Parathyroid Glands during Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 1007-1016 [PMID: 25897006 DOI: 10.1177/0194599815580765]
52 兰军良, 许其威, 董晓勇. 纳米碳混悬液在胆囊癌淋巴结清扫中的应用. 肿瘤研究与临床 2015; 27: 192-194
53 颜博, 葛洁, 张斌, 董旭晨. 纳米碳在乳腺癌前哨淋巴结活检中的临床应用. 中国肿瘤临床 2011; 38: 1335-1337
54 Handgraaf HJ, Verbeek FP, Tummers QR, Boogerd LS, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL,

Gaarenstroom KN. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: a review of the current state of the art. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 606-613 [PMID: 25124160 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.005]
55 How J, Gotlieb WH, Press JZ, Abitbol J, Pelmus M, Ferenczy A, Probst S, Gotlieb R, Brin S, Lau S. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137: 436-442 [PMID: 25870917 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.004]
56 van der Vorst JR, Schaafsma BE, Hutteman M, Verbeek FP, Liefers GJ, Hartgrink HH, Smit VT, Löwik CW, van de Velde CJ, Frangioni JV, Vahrmeijer AL. Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 3411-3418 [PMID: 23794086 DOI: 10.1002/cncr.28203]
57 Miyata A, Ishizawa T, Kamiya M, Shimizu A, Kaneko J, Ijichi H, Shibahara J, Fukayama M, Midorikawa Y, Urano Y, Kokudo N. Photoacoustic tomography of human hepatic malignancies using intraoperative indocyanine green fluorescence imaging. *PLoS One* 2014; 9: e112667 [PMID: 25379674 DOI: 10.1371/journal.pone.0112667]
58 Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 159-172 [PMID: 24561443 DOI: 10.1038/nrc3677]
59 Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010; 140: 460-476 [PMID: 20178740 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.045]
60 Longatto Filho A, Martins A, Costa SM, Schmitt FC. VEGFR-3 expression in breast cancer tissue is not restricted to lymphatic vessels. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 93-99 [PMID: 15901129]
61 Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, Thornton GE, Williams RA, Prevo R, Jackson DG, Nishikawa S, Kubo H, Achen MG. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001; 7: 186-191 [PMID: 11175849]
62 Xu Y, Yuan L, Mak J, Pardanaud L, Caunt M, Kasman I, Larrivée B, Del Toro R, Suchting S, Medvinsky A, Silva J, Yang J, Thomas JL, Koch AW, Alitalo K, Eichmann A, Bagri A. Neuropilin-2 mediates VEGF-C-induced lymphatic sprouting together with VEGFR3. *J Cell Biol* 2010; 188: 115-130 [PMID: 20065093 DOI: 10.1083/jcb.200903137]
63 Karnezis T, Shayan R, Caesar C, Roufail S, Harris NC, Ardipradja K, Zhang YF, Williams SP, Farnsworth RH, Chai MG, Rupasinghe TW, Tull DL, Baldwin ME, Sloan EK, Fox SB, Achen MG, Stacker SA. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium. *Cancer Cell* 2012; 21: 181-195 [PMID: 22340592 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.026]
64 Nakashima T, Kondoh S, Kitoh H, Ozawa H, Okita S, Harada T, Shiraishi K, Ryozawa S, Okita K. Vascular endothelial growth factor-C expression in human gallbladder cancer and its relationship to lymph node metastasis. *Int J Mol Med* 2003; 11: 33-39 [PMID: 12469214]
65 Lin W, Jiang L, Chen Y, She F, Han S, Zhu J, Zhou L, Tang N, Wang X, Li X. Vascular endothelial growth factor-D promotes growth, lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gallbladder cancer. *Cancer Lett* 2012; 314: 127-136 [PMID: 22071224 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.09.004]
66 Du Q, Jiang L, Wang X, Wang M, She F, Chen Y. Tumor necrosis factor-α promotes the lymphangiogenesis of gallbladder carcinoma through nuclear factor-κB-mediated upregulation of vascular endothelial growth factor-C. *Cancer Sci* 2014; 105: 1261-1271 [PMID: 25154789 DOI: 10.1111/cas.12504]
67 Kato S, Shimoda H, Ji RC, Miura M. Lymphangiogenesis and expression of specific molecules as lymphatic endothelial cell markers. *Anat Sci Int* 2006; 81: 71-83 [PMID: 16800291]
68 Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, Diem K, Weninger W, Tschachler E, Alitalo K, Kerjaschki D. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385-394 [PMID: 10027397]
69 Wilting J, Papoutsi M, Christ B, Nicolaides KH, von Kaisenberg CS, Borges J, Stark GB, Alitalo K, Tomarev SI, Niemeyer C, Rössler J. The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic endothelial cells in normal and diseased human tissues. *FASEB J* 2002; 16: 1271-1273 [PMID: 12060670]
70 Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002; 15: 434-440 [PMID: 11950918]
71 Xiong Y, Cao LP, Rao HL, Cai MY, Liang LZ, Liu JH. Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer. *Cell Tissue Res* 2012; 348: 515-522 [PMID: 22492093 DOI: 10.1007/s00441-012-1384-x]
72 Wahal SP, Goel MM, Mehrotra R. Lymphatic vessel assessment by podoplanin (D2-40) immunohistochemistry in breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 798-804 [PMID: 26881521 DOI: 10.4103/0973-1482.146123]
73 张斌斌, 陈义钢, 丁厚中. 胆囊癌组织中微淋巴管密度的检测意义. 江苏大学学报(医学版) 2014; 24: 169-171
74 Shimoda M, Mellody KT, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts are a rate-limiting determinant for tumour progression. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 19-25 [PMID: 19857592 DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.10.002]
75 Zhang Y, Tang H, Cai J, Zhang T, Guo J, Feng D, Wang Z. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion.

Cancer Lett 2011; 303: 47-55 [PMID: 21310528 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.011]
76 Folgueira MA, Maistro S, Katayama ML, Roela RA, Mundim FG, Nanogaki S, de Bock GH, Brentani MM. Markers of breast cancer stromal fibroblasts in the primary tumour site associated with lymph node metastasis: a systematic review including our case series. *Biosci Rep* 2013; 33: pii e00085 [PMID: 24229053 DOI: 10.1042/BSR20130060]
77 Garmy-Susini B, Avraamides CJ, Schmid MC, Foubert P, Ellies LG, Barnes L, Feral C, Papayannopoulou T, Lowy A, Blair SL, Cheresh D, Ginsberg M, Varner JA. Integrin alpha4beta1 signaling is required for lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cancer Res* 2010; 70: 3042-3051 [PMID: 20388801 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3761]
78 Chen C, Shen H, Tao J, Song H, Ma L, Wang L, Geng Z. [Effect of cancer-associated fibroblasts on proliferation and invasion of gallbladder carcinoma cells]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2015; 35: 1149-1154 [PMID: 26277512]
79 Marx J. Cell biology. How cells endure low oxygen. *Science* 2004; 303: 1454-1456 [PMID: 15001751]
80 Anam MT, Ishika A, Hossain MB. A meta-analysis of hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF1A) gene polymorphisms: association with cancers. *Biomark Res* 2015; 3: 29 [PMID: 26715988 DOI: 10.1186/s40364-015-0054-z]
81 Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos C, Polychronidis A, Gatter KC, Harris AL, Koukourakis MI. Hypoxia inducible factors 1alpha and 2alpha are associated with VEGF expression and angiogenesis in gallbladder carcinomas. *J Surg Oncol* 2006; 94: 242-247 [PMID: 16900513]
82 谢小铭, 吕宝军, 苟新敏, 王晓鸿. 胆囊癌中微淋巴管密度与HIF-1α表达的相关性. 中国医学创新 2011; 8: 15-16
83 Wu W, Pan C, Yu H, Gong H, Wang Y. Heparanase expression in gallbladder carcinoma and its correlation to prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 491-497 [PMID: 17524042]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4644

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4644-4651
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用

崔 琮, 徐建明, 王友亮

背景资料
外泌体最初被发现时, 曾被人们一直认为只是一种细胞的废弃物. 然而, 随着近几年的研究深入, 人们发现这种膜泡含有细胞特异性的核酸、蛋白质等多种生物活性成分, 并能够作为细胞间通信分子, 在人体中发挥调节作用. 这些发现, 引起了人们对细胞分泌外泌体, 尤其是肿瘤来源外泌体的兴趣.

崔琮, 王友亮, 军事医学科学院生物工程研究所细胞工程研究室 北京市 100071

崔琮, 徐建明, 军事医学科学院附属解放军307医院消化道肿瘤科 北京市 100071

王友亮, 副研究员, 主要从事外泌体介导的信号传导在肿瘤发生中的作用和靶向药物的耐药机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573458.

作者贡献分布: 本文选题设计由王友亮完成; 审校由王友亮与徐建明完成; 写作由崔琮完成.

通讯作者: 王友亮, 副研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事医学科学院生物工程研究所. wang_you_liang@aliyun.com
电话: 010-66948820

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-06-13
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers

Cong Cui, Jian-Ming Xu, You-Liang Wang

Cong Cui, You-Liang Wang, Laboratory of Cell Engineering, Institute of Biotechnology, Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

Cong Cui, Jian-Ming Xu, Department of Gastrointestinal Oncology, People's Liberation Army 307 Hospital Affiliated to Military Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573458.

Correspondence to: You-Liang Wang, Associate Researcher, Laboratory of Cell Engineering, Institute of Biotechnology, Military Academy of Medical Sciences, 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. wang_you_liang@aliyun.com

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

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-06-13
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

Abstract

Exosomes are nanovesicles that are secreted by their host cells and distributed in the blood, saliva, urine, and other body fluids. Exosomes have emerged as a novel important mediator in facilitating intercellular communication by virtue of regulatory molecules in its cargo (nucleic acids and proteins) and inducing physiological and genetic changes in targeted cells. Exosomes can be released in many and perhaps all biological fluids, and tumor-derived or -associated exosomes are emerging as key players in intercellular communication between cancer cells and their microenvironment through horizontal transfer of information *via* their cargo. Exosomes could be serving as a novel means for tumor genetic detection and potential biomarkers for cancer diagnostics and prognostics. This article reviews recent progress in the understanding of the role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers.

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

Key Words: Digestive system cancers; Exosomes; Biomarkers; Clinical diagnosis

Cui C, Xu JM, Wang YL. Role of exosomes in diagnosis of digestive system cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4644-4651 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4644

摘要

外泌体是细胞分泌的一种纳米级囊泡结构, 在血液、唾液、尿液等多种体液中均有分布. 作为一类重要的细胞间通信分子, 外泌体含有核酸和蛋白质等多种具有生物活性的成分, 可通过多种方式在人体中发挥调节作用. 在多种类型的细胞中均发现外泌体的存在, 肿瘤来源或肿瘤相关的外泌体是调控肿瘤发生发展的重要机制, 对肿瘤外泌体的分析和检测可以辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析, 已成为肿瘤领域的研究热点. 本文将就近年来外泌体在消化系统肿瘤诊断中的作用进行简要综述.

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

关键词: 消化道肿瘤; 外泌体; 生物标志物; 临床诊断

核心提要: 外泌体中蛋白质和核酸等内容物可以近似真实地反映其源细胞的特征和状态, 因此可用于肿瘤辅助诊断、疗效检测以及预后预测, 靶向肿瘤的外泌体的标志物可为疾病的治疗提供新的指标和途径.

崔琮, 徐建明, 王友亮. 外泌体在消化系统肿瘤诊断中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4644-4651 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4644.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4644

0 引言

“外泌体”这一术语第一次出现在公众视野中是在1981年, 由Trams等[1]在研究细胞核酸外切酶活性时发现并加以描述的. Johnstone等[2]发现外泌体是细胞分泌的一种双层膜的囊状小体, 几乎所有的真核细胞均分泌这种纳米级的双层膜囊泡[3]. 外泌体的大小不一, 一般认为是一种30-150 nm的囊泡, 密度为1.13-1.21 ng/mL, 成球形或杯状[4,5]. 外泌体广泛存在于各种体液, 如血液、淋巴液、唾液、尿液、精液、脑脊液、乳汁、腹水、羊水、眼泪、鼻腔黏液、精液和支气管肺泡灌洗液等[6]. 外泌体携带有细胞来源相关的多种蛋白质、脂类和多种核酸, 参与细胞间通讯、细胞增殖、细胞迁移、细胞分化、血管新生和免疫调节等过程. 在糖尿病、心血管疾病、艾滋病、慢性炎症疾病以及肿瘤中都发现细胞外囊泡水平的升高, 很有可能成为这类疾病的诊断标志物[7]. 在肿瘤中, 由于肿瘤细胞与周围支持细胞间需要大量的信号交流, 随着需求的增加, 外泌体的分泌量明显提高, 参与肿瘤微环境的调解、肿瘤的转移, 并可能在其中发挥着关键性的作用, 对肿瘤外泌体的分析和检测可以辅助肿瘤的早期诊断、疗效评价和预后分析[8].

研发前沿

外泌体在肿瘤的发生、生长与迁移、肿瘤转移前微环境的改变中的机制, 以及在肿瘤早诊、疗效评估、预后分析中的应用价值是目前研究的热点问题.

1 外泌体的生物特性

1.1 外泌体的生物合成 外泌体起源于多泡体, 以细胞管腔内囊泡的形式存在. 细胞的胞吞形成带有外源性抗体的内体小泡, 在高尔基体等细胞器的作用下形成早期核内体, 早期核内体的囊膜内陷、突入形成多个小囊泡, 并选择性的接受细胞内的蛋白质、核酸、脂类等成分, 最终形成晚期核内体, 晚期核内体与细胞膜融合, 并将外泌体排出胞外[9]. 这是一个连续而又复杂的过程, 从内体小泡到成熟外泌体, 需要在各细胞器间传递并包装, 包括: TSG101、Alix蛋白、CD63、CD81、神经酰胺、胆固醇等[10]. 外泌体的排出跟其他胞内小泡大致相同, 受到Rab家族蛋白的调控, 敲除细胞的Rab 27a和Rab 27b蛋白后, 外泌体不能排出, 且从高尔基体到晚期核内体的囊泡运输不受影响[11].

1.2 外泌体的组成成分 外泌体中含有的生物大分子丰富而复杂, 主要为蛋白质、酯类和核酸, 据统计, 已经确定有27000种蛋白质、1100种脂质、19000种mRNA和2838种微小RNA(microRNA, miRNA)存在于不同组织和细胞来源的外泌体中. 外泌体所含生物大分子与其来源细胞、组织有着一致性, 如: 抗原提呈细胞来源的外泌体中富含MCHⅡ, T淋巴细胞来源的外泌体富含CD3[9]. 外泌体中携带许多细胞内特异性的标志性蛋白, 如: 与细胞膜转运和融合相关的GTP酶家族蛋白Rab27、Rab11和Rab35; 调节膜动态性的膜联蛋白(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ)以及跨膜蛋白(CD63、CD81和CD9)[3,12]. 同时也携带许多细胞内特定的胞质辅助蛋白, 如: 微管蛋白、膜联蛋白、MCHⅠ/Ⅱ和热休克蛋白(HSP70和HSP90)[10]. 尽管起源于细胞核, 但外泌体通常不含有内质网、线粒体和细胞核的蛋白. 外泌体也富含核酸(包括: DNA、miRNA、mRNA和lnRNA)[8], 外泌体中的mRNA可以参与细胞周期、血管生成及组蛋白修饰等进程[13]. 外泌体中的miRNA

创新盘点
本文对外泌体在消化系统各肿瘤诊断的近期研究进行了简要总结, 外泌体作为一个新型的研究热点, 已成为了消化系统肿瘤诊断治疗的潜在有效方式.

可参与干细胞分化、器官形成、血细胞生成和肿瘤的发生及转移[14]. 外泌体也含有大量的双链DNA, 这些双链DNA的碱基序列与其源细胞的DNA高度一致. 肿瘤患者血清外泌体DNA基因突变的检出率与肿瘤组织DNA基因突变的检出率高度一致[15-17]. 外泌体丰富的内含物及广泛的存在, 使外泌体检测成为一种非常有吸引力的巨大潜在价值的无创诊断方法.

2 外泌体与肿瘤

肿瘤细胞有以下特点: 持续增殖、细胞凋亡逃避、免疫逃避、促进血管生成以及高侵袭、高代谢. 外泌体对细胞的调节机制均可与肿瘤的各个特点相关联, 肿瘤细胞分泌的外泌体通过对大分子物质的转移和传递调节临近或远处肿瘤生长的微环境, 对促肿瘤生成及肿瘤增生、转移发挥着不同的调节作用[15,18,19]. 肿瘤细胞分泌的外泌体还可以通过诱导耐药和免疫抑制来促进肿瘤的发展[12]. 肿瘤在生长过程中会不断地将外泌体释放到周围环境中去, 存在于患者的血液, 也可经血液循环到达腹水和胸膜积液等恶性病变体液中, 从而更易获得临床标本, 检测的灵敏性和特异性可以更好. 外泌体含有的信号分子能反映分泌细胞的生理状态和功能状态, 甚至还会包含细胞病态相关的分子信息, 从而提供了丰富的潜在的生物标志物分子源. 外泌体能在4 ℃保存96 h, 或是在-70 ℃下保存更长时间, 这些特点使得外泌体可应用于肿瘤的早期诊断和预后判断. 靶向肿瘤的外泌体的标志物可能为肿瘤疾病的诊断和治疗提供新的指标和途径, 对肿瘤高危人群早期诊断和早期治疗以降低或减缓肿瘤病例的发生发挥重要的作用.

3 外泌体与消化道肿瘤的诊断

3.1 *胰腺癌* 胰腺癌恶性程度高、死亡率高, 近年发病率在全球也呈上升趋势. 因其早期体征不明显, 临床应用的肿瘤标志物如CA19-9等缺乏特异性, 确诊时往往为晚期, 导致胰腺癌患者预后较差. 胰腺癌的早期诊断已成为医学界面临的一大难题. 最新的研究发现, 对外泌体的检测也许可以使这一难题得以解决. Glypican-1(GPC1)被发现富含于外泌体外膜, 通过对外泌体GPC1的检测, 可鉴别早期胰腺癌、晚期胰腺癌、良性胰腺疾病与健康人群, 并显示出了100%的特异性与敏感性. 此外, 对血清中GPC1$^+$的外泌体进行定量, 可间接反映胰腺癌患者体内瘤体的大小, 且对GPC1$^+$外泌体的检测, 更可早于核磁共振发现胰腺上皮细胞的改变[20]. 虽然还需要大规模的临床试验来验证GPC1$^+$外泌体作为肿瘤生物标志物的效果, 但这个发现确实为外泌体成为一种微创的癌症检测生物标志物奠定了基础.

在另一项筛查性的实验中, 研究者进行了胰腺癌患者与健康人血清外泌体的蛋白质和miRNA差异比较分析. 发现胰腺癌患者外泌体中CD44v6、Tspan8、EpCAM和CD104 4种表面蛋白明显高于健康、良性胰腺疾病患者群, 可达到区分胰腺肿瘤与良性胰腺疾病的目的. miR-1246、miR-4644、miR-3976和miR-4306等四种miRNA也在胰腺癌患者外泌体中特异性高表达[21]. 另一项研究[22]发现胰腺癌患者中miR-17-5p和miR-21的含量显著升高, 这些血清外泌体中的miRNA可作为胰腺癌潜在的生物标志物, 尤其是高水平的miR-17-5p与胰腺癌的转移和分期较晚有显著关系. 胰腺癌细胞可分泌分子量为110 kD的可溶形式EGFR蛋白, 外泌体则含有分子量为170 kD的完整EGFR蛋白和分子量为64 kD截短EGFR蛋白, 不同形式的EGFR蛋白在体内可能承担着不同的功能, 可以作为诊断用血清生物标志物和治疗靶点[23].

3.2 *结直肠癌* 结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全球男、女性中均位居第3位, 且女性发病率逐年呈逐年增高趋势. 结直肠癌目前的诊断主要依靠内窥镜, 但其效率低, 准备程序复杂, 且是一种高成本的侵入性检查, 不易被人们接受. 尽管治疗手段不断进步, 但肿瘤复发仍是导致治疗失败的主要原因之一, 也是增加患者病死率的重要因素. 因此, 结直肠癌诊疗技术仍需提高, 寻找早期诊断及预测预后的生物标志并研究其机制具有重要的意义. *KRAS*基因在结肠癌患者的突变率为30%-40%, *KRAS*基因突变导致EGFR信号通路持续激活, 加速肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞的生长和扩散. 研究[18]发现, 在突变型*KRAS*基因结肠癌细胞分泌的外泌体中含有突变表达的蛋白, 外泌体将突变表达的蛋白转移至野生型*KRAS*基因的结肠癌细胞, 促进野生型*KRAS*基因结肠癌细胞的生长. 随着血液为基础的肿瘤标志物的开发, 发

现EpCAM、CLDN7和CD44等分子高表达于结直肠癌患者外泌体表面, 与肿瘤的进展密切相关[24,25]. 日本的研究者[26]近期开发了一种新的高敏感的荧光方法(Exo Screen), 定量外泌体表面膜蛋白, 并使用该方法对结直肠癌外泌体进行了CD147(用于鉴定结直肠癌细胞的表面抗原)的定量, CD147的定量可替代CEA和CA19-9成为新的结直肠癌肿瘤标志物. 外泌体中miRNA在结直肠癌患者中存在特异性的高表达, miRNA-17-19集群的高表达与结直肠癌的复发相关, miRNA-19a在结直肠癌患者外泌体中同样表达量显著增加, 且miRNA-19a高表达的患者预后较差[27]. 此外, 结直肠癌细胞分泌的外泌体含有27种细胞周期相关的mRNA, 可有效促进内皮细胞的生长以及血管形成, 从而促进肿瘤的生长和转移[28].

3.3 胃癌 胃癌作为一种常见的恶性肿瘤, 在亚洲具有较高的发病率. 胃癌的临床诊断方法与结肠癌相同, 主要依靠内窥镜, 早期胃癌的症状并不明显, 且临床常用的肿瘤标志物对胃癌患者特异性与敏感性均较差, 因此, 胃癌往往发现于晚期, 并伴有不同程度的转移. 研究者[29]发现胃癌细胞高表达CD97并可经外泌体分泌的方式调节肿瘤细胞的MAPK信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖与侵袭. 外泌体中CD97的检测成或许能成为一种有潜在价值的胃癌诊疗工具. 胃癌细胞能选择性地将let-7包装到外泌体中, 并释放至周围环境中, 促进胃癌的恶性进展[30]. 胃癌细胞外泌体的Cbl-b和Cbl-c, 可作用于抗肿瘤的T细胞, 抑制AKT的活性以及Caspase3、Caspase8和Caspase9的激活. 外泌体与免疫细胞之间的相互作用揭示了肿瘤抑制免疫功能的潜在机制[31]. 在另一项被认为有潜在胃癌诊断价值的lnRNA的研究中, 通过对胃癌患者、胃上皮异型增生与健康人的比较发现, LINC00152在胃癌患者的血液中可被检测到高表达, 且手术前后有明显变化. 血清LINC00152主要存在于外泌体中, 在外泌体的保护下, 可以稳定保存, 血清外泌体LINC00152具有胃癌标志物的潜能[32].

3.4 肝癌 肝癌在中国的发病人数占世界发病人数的一半以上, 具有恶性程度高、病情进展快和发病隐匿等特点. 虽然甲胎蛋白已普遍用于筛查工作, 但其仍具有敏感度偏低(40%-65%)、特异性不足(76%-96%)的缺陷, 不能成为一种理想型的肿瘤生物标志物. 寻找一种新型的生物标志物应用于肝癌的早期诊断, 是临床中急需解决的问题. 在研究肝癌细胞侵袭的过程中, 发现高侵袭性的肝癌细胞所分泌的外泌体, 对周围非侵袭性肝癌细胞的侵袭能力有着明显的诱导作用, 非侵袭性的肝癌细胞摄取其外泌体后, PI3K/AKT和MAPK信号通路被激活, MMP-2和MMP-9分泌增加, 侵袭能力增强[33]. 多种蛋白被检出在侵袭性肝癌细胞外泌体中高表达, 如: MET蛋白, S100A4, CAV1和CAV2. 特别是MET蛋白的高表达, 在肝癌的侵袭中可能发挥了重要作用. 这使得预测肝癌是否有转移成为一种可能. 研究者对肝炎、肝硬化、肝癌三种患者血清外泌体的miRNA进行检测, 发现miR-18a、miR-221、miR-222和miR-224在肝癌患者中表达显著增高, 而miR-101、miR-106b、miR-122和miR-195在肝癌患者中表达降低. miRNA在外泌体中明显的差异, 或许会成为诊断肝癌新的生物标志物[34]. 肝癌外泌体中lncRNA(HOTAIR和MALAT1)被认为可用来预测肝癌患者肝移植后的复发情况[34,35].

3.5 其他消化系统肿瘤 对外泌体的检测, 在其他消化道系统肿瘤的诊疗中, 也存在着巨大的潜在价值. 如: 食管鳞状细胞癌的研究中发现, miRNA-21在外泌体中的高表达, 表达水平可100%反应肿瘤水平, 外泌体miRNA-21的高表达往往预示着广泛浸润与复发[36]. 十二指肠癌的研究中, 发现转移性十二指肠癌细胞分泌的外泌体富含PABP1蛋白, 细胞不能耐受PABP在胞内的大量囤积, 通过外泌体PABP1蛋白排出胞外是转移性十二指肠癌细胞所具有的特性, 外泌体PABP1是转移性十二指肠癌的分子标志物, 此发现不仅在转移性十二指肠癌的诊断上提供了价值, 也为转移性十二指肠癌的治疗提供了新的思路[37].

4 结论

尽管消化系统肿瘤临床的诊疗依然以组织活检为金标准, 外泌体作为生物标志物在消化肿瘤的各项研究[20,21,24-64]中均显示出了积极的意义(表1), 与肿瘤的发生、进展、转移密切相关. 目前对肿瘤外泌体的研究正处于早期阶段, 外泌体中丰富的内容物展示出了巨大的研究空间, 已发现的标志物需要临床的验证, 未知

应用要点

随着人们对外泌体等细胞囊泡系统及其功能的日渐重视, 基础研究领域, 特别是关于细胞外分泌、跨膜分泌等途径机制相关研究的突破, 将会加深人类对外泌体的全面认识, 其间各种高灵敏度、高通量和高内涵的分析手段也会发挥至关重要的作用, 外泌体的临床应用可能会有良好的前景, 将会在肿瘤的诊断与评估中开创新纪元. 此外, 外泌体的潜在治疗价值也不容忽视. 外泌体以其双层膜结构为基础, 可以在体内稳定的循环, 以外泌体为载体进行靶向治疗也许会成为可能.

名词解释

外泌体: 是由细胞内的多泡小体与细胞膜融合后以外分泌的形式释放到细胞外的纳米级小囊泡, 直径在30-150 nm之间, 在电镜下呈现球形或杯状的形态, 拥有稳定的双层膜结构, 通过胞吐作用排出细胞外, 并随之进入血液或其他体液系统中, 携带有细胞来源相关的多种蛋白质、脂类、DNA、mRNA、miRNA等, 参与细胞间通讯、细胞增殖、细胞迁移、细胞分化、血管新生和免疫调节等过程.

表 1 消化系统肿瘤相关的外泌体标志物

肿瘤类型	标志物类型	外泌体标志物
胰腺癌	蛋白质	GPC1, CD44v6, Tspan8, EpCAM, CD104, MIF[20,21,38]
	核酸	miR-18a, miR-20a, miR-21, miR-24, miR-25, miR-26, miR-99a, miR-155, miR-185, miR-191, miR-196a, miR-210, miR-1290, miR-1246, miR-3976, miR-4306 miR-4644[21,39-43]
结直肠癌	蛋白质	CD9, CD44, D62L, CD97, EpCAM, CDH 17, CLDN7, HSP70, CD147[24-26,44,45]
	核酸	Let-7, miR-10b, miR-15b, miR-17, mir-19a, mir-19b, miR-21, mir-23a, miR-29a, mir-92a, miR-142-3p, miR-195, mir-320a, miR-331, miR-332, miR-335, miR-339-3p, miR-375, miR-532, miR-532-3p, miR-652, miR-4437, ΔNp73[27,39,46-52]
胃癌	蛋白质	CD97, Cbl-b, Cbl-c[29-31]
	核酸	Let-7a, miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, miR-214, miR-218, miR-221, miR-222, miR-223, LINC00152[28,32,46,53-55]
肝癌	蛋白质	MET, integrin $\alpha_v\beta_5$, S100A4, CAV1, CAV2[33,56]
	核酸	miR-9, miR-10b, miR-18a, miR-19a, miR-21, miR-22, miR-25, miR-101, miR-106b, miR-107, miR-122, miR-124, miR125a-5p, miR-125b, miR129-5p, miR-195, miRNA-200a, miR-203, miR-210, miR-216a, miR217, miR-221, miR-222, miR-320a, miR-335, miR-370, miR-486-5p, miR-718, H19, HOTAIR, MALAT1[34,35,46,57-60]
其他消化系统肿瘤	蛋白质	PABP1[37]
	核酸	Let-7c, miR-18a, miR-21, miR-145, miR-155, miR-183, miR-184, miR-223-5p, miR-375, miR-200c, miR-483-5p[36,61-64]

的标志物需要在研究中继续探索.

5 参考文献

1 Trams EG, Lauter CJ, Salem N, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1981; 645: 63-70 [PMID: 6266476 DOI: 10.1016/0005-2736(81)90512-5]

2 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]

3 Urbanelli L, Magini A, Buratta S, Brozzi A, Sagini K, Polchi A, Tancini B, Emiliani C. Signaling pathways in exosomes biogenesis, secretion and fate. *Genes* (Basel) 2013; 4: 152-170 [PMID: 24705158 DOI: 10.3390/genes4020152]

4 Li XB, Zhang ZR, Schluesener HJ, Xu SQ. Role of exosomes in immune regulation. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 364-375 [PMID: 16796805]

5 Colombo M, Moita C, van Niel G, Kowal J, Vigneron J, Benaroch P, Manel N, Moita LF, Théry C, Raposo G. Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *J Cell Sci* 2013; 126: 5553-5565 [PMID: 24105262 DOI: 10.1242/jcs.128868]

6 Testa JS, Apcher GS, Comber JD, Eisenlohr LC. Exosome-driven antigen transfer for MHC class II presentation facilitated by the receptor binding activity of influenza hemagglutinin. *J Immunol* 2010; 185: 6608-6616 [PMID: 21048109 DOI: 10.4049/jimmunol.1001768]

7 Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol* 2013; 200: 373-383 [PMID: 23420871 DOI: 10.1083/jcb.201211138]

8 Vlassov AV, Magdaleno S, Setterquist R, Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940-948 [PMID: 22503788 DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.03.017]

9 Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289 [PMID: 25288114 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326]

10 Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes - structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2-10 [PMID: 25359529 DOI: 10.1111/sji.12247]

11 Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 195-208 [PMID: 24566916 DOI: 10.1038/nri3622]

12 Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 2011; 12: 1659-1668 [PMID: 21645191 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x]

13 Zöller M. Pancreatic cancer diagnosis by free and exosomal miRNA. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013; 4: 74-90 [PMID: 24340225 DOI: 10.4291/wjgp.v4.i4.74]

14 Corrado C, Raimondo S, Chiesi A, Ciccia F, De

Leo G, Alessandro R. Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 5338-5366 [PMID: 23466882 DOI: 10.3390/ijms14035338]
15 Kahlert C, Melo SA, Protopopov A, Tang J, Seth S, Koch M, Zhang J, Weitz J, Chin L, Futreal A, Kalluri R. Identification of double-stranded genomic DNA spanning all chromosomes with mutated KRAS and p53 DNA in the serum exosomes of patients with pancreatic cancer. *J Biol Chem* 2014; 289: 3869-3875 [PMID: 24398677 DOI: 10.1074/jbc.C113.532267]
16 Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014; 24: 766-769 [PMID: 24710597 DOI: 10.1038/cr.2014.44]
17 Lázaro-Ibáñez E, Sanz-Garcia A, Visakorpi T, Escobedo-Lucea C, Siljander P, Ayuso-Sacido A, Yliperttula M. Different gDNA content in the subpopulations of prostate cancer extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles, and exosomes. *Prostate* 2014; 74: 1379-1390 [PMID: 25111183 DOI: 10.1002/pros.22853]
18 Demory Beckler M, Higginbotham JN, Franklin JL, Ham AJ, Halvey PJ, Imasuen IE, Whitwell C, Li M, Liebler DC, Coffey RJ. Proteomic analysis of exosomes from mutant KRAS colon cancer cells identifies intercellular transfer of mutant KRAS. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 343-355 [PMID: 23161513 DOI: 10.1074/mcp.M112.022806]
19 Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, Lhotak V, May L, Guha A, Rak J. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 619-624 [PMID: 18425114 DOI: 10.1038/ncb1725]
20 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]
21 Madhavan B, Yue S, Galli U, Rana S, Gross W, Müller M, Giese NA, Kalthoff H, Becker T, Büchler MW, Zöller M. Combined evaluation of a panel of protein and miRNA serum-exosome biomarkers for pancreatic cancer diagnosis increases sensitivity and specificity. *Int J Cancer* 2015; 136: 2616-2627 [PMID: 25388097 DOI: 10.1002/ijc.29324]
22 Que R, Ding G, Chen J, Cao L. Analysis of serum exosomal microRNAs and clinicopathologic features of patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 219 [PMID: 24007214 DOI: 10.1186/1477-7819-11-219]
23 Adamczyk KA, Klein-Scory S, Tehrani MM, Warnken U, Schmiegel W, Schnölzer M, Schwarte-Waldhoff I. Characterization of soluble and exosomal forms of the EGFR released from pancreatic cancer cells. *Life Sci* 2011; 89: 304-312 [PMID: 21763319 DOI: 10.1016/j.lfs.2011.06.020]
24 Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12: 587-598 [PMID: 23230278 DOI: 10.1074/mcp.M112.021303]
25 Dai S, Wan T, Wang B, Zhou X, Xiu F, Chen T, Wu Y, Cao X. More efficient induction of HLA-A*0201-restricted and carcinoembryonic antigen (CEA)-specific CTL response by immunization with exosomes prepared from heat-stressed CEA-positive tumor cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7554-7563 [PMID: 16243831 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0810]
26 Yoshioka Y, Kosaka N, Konishi Y, Ohta H, Okamoto H, Sonoda H, Nonaka R, Yamamoto H, Ishii H, Mori M, Furuta K, Nakajima T, Hayashi H, Sugisaki H, Higashimoto H, Kato T, Takeshita F, Ochiya T. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun* 2014; 5: 3591 [PMID: 24710016 DOI: 10.1038/ncomms4591]
27 Matsumura T, Sugimachi K, Iinuma H, Takahashi Y, Kurashige J, Sawada G, Ueda M, Uchi R, Ueo H, Takano Y, Shinden Y, Eguchi H, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Ochiya T, Mimori K. Exosomal microRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 275-281 [PMID: 26057451 DOI: 10.1038/bjc.2015.201]
28 Hong BS, Cho JH, Kim H, Choi EJ, Rho S, Kim J, Kim JH, Choi DS, Kim YK, Hwang D, Gho YS. Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells. *BMC Genomics* 2009; 10: 556 [PMID: 19930720 DOI: 10.1186/1471-2164-10-556]
29 Li C, Liu DR, Li GG, Wang HH, Li XW, Zhang W, Wu YL, Chen L. CD97 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion through exosome-mediated MAPK signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6215-6228 [PMID: 26034356 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6215]
30 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
31 Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Acta Oncol* 2009; 48: 1173-1180 [PMID: 19863226 DOI: 10.3109/02841860903032817]
32 Li Q, Shao Y, Zhang X, Zheng T, Miao M, Qin L, Wang B, Ye G, Xiao B, Guo J. Plasma long noncoding RNA protected by exosomes as a potential stable biomarker for gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2007-2012 [PMID: 25391424 DOI: 10.1007/s13277-014-2807-y]
33 He M, Qin H, Poon TC, Sze SC, Ding X, Co NN, Ngai SM, Chan TF, Wong N. Hepatocellular

同行评价

消化系统肿瘤临床的诊疗依然以组织活检为金标准，此综述阐述了外泌体作为生物标志物在消化肿瘤的积极意义，与肿瘤的发生、进展、转移密切相关. 目前对肿瘤外泌体的研究正处于早期阶段，外泌体中丰富的内容物展示出了巨大的研究空间，本文为一质量不错，紧跟医学前沿的较好综述.

carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1008-1018 [PMID: 26054723 DOI: 10.1093/carcin/bgv081]
34 Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e184 [PMID: 26380927 DOI: 10.1038/emm.2015.68]
35 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocelluar carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
36 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, Kosuga T, Iitaka D, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 104-111 [PMID: 21673684 DOI: 10.1038/bjc.2011.198]
37 Ohshima K, Kanto K, Hatakeyama K, Ide T, Wakabayashi-Nakao K, Watanabe Y, Sakura N, Terashima M, Yamaguchi K, Mochizuki T. Exosome-mediated extracellular release of polyadenylate-binding protein 1 in human metastatic duodenal cancer cells. *Proteomics* 2014; 14: 2297-2306 [PMID: 25065644 DOI: 10.1002/pmic.201300477]
38 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
39 Morimura R, Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Nagata H, Konishi H, Shiozaki A, Ikoma H, Okamoto K, Ochiai T, Taniguchi H, Otsuji E. Novel diagnostic value of circulating miR-18a in plasma of patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 1733-1740 [PMID: 22045190 DOI: 10.1038/bjc.2011.453]
40 Wang J, Chen J, Chang P, LeBlanc A, Li D, Abbruzzesse JL, Frazier ML, Killary AM, Sen S. MicroRNAs in plasma of pancreatic ductal adenocarcinoma patients as novel blood-based biomarkers of disease. *Cancer Prev Res* (Phila) 2009; 2: 807-813 [PMID: 19723895 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-09-0094]
41 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]
42 Liu J, Gao J, Du Y, Li Z, Ren Y, Gu J, Wang X, Gong Y, Wang W, Kong X. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 683-691 [PMID: 21913185 DOI: 10.1002/ijc.26422]
43 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]
44 Guo L, Guo N. Exosomes: Potent regulators of tumor malignancy and potential bio-tools in clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 346-358 [PMID: 25982702 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.002]
45 Belov L, Matic KJ, Hallal S, Best OG, Mulligan SP, Christopherson RI. Extensive surface protein profiles of extracellular vesicles from cancer cells may provide diagnostic signatures from blood samples. *J Extracell Vesicles* 2016; 5: 25355 [PMID: 27086589 DOI: 10.3402/jev.v5.25355]
46 Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 75-93 [PMID: 25220354 DOI: 10.1016/j.addr.2014.09.001]
47 Choi DS, Park JO, Jang SC, Yoon YJ, Jung JW, Choi DY, Kim JW, Kang JS, Park J, Hwang D, Lee KH, Park SH, Kim YK, Desiderio DM, Kim KP, Gho YS. Proteomic analysis of microvesicles derived from human colorectal cancer ascites. *Proteomics* 2011; 11: 2745-2751 [PMID: 21630462 DOI: 10.1002/pmic.201100022]
48 Giráldez MD, Lozano JJ, Ramírez G, Hijona E, Bujanda L, Castells A, Gironella M. Circulating microRNAs as biomarkers of colorectal cancer: results from a genome-wide profiling and validation study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 681-688.e3 [PMID: 23267864 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.009]
49 Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, Billeter A, Ocheretner G, Pan J, Rai SN, Jorden J, Williford A, Galandiuk S. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 400-408 [PMID: 24022433 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc]
50 Cha DJ, Franklin JL, Dou Y, Liu Q, Higginbotham JN, Demory Beckler M, Weaver AM, Vickers K, Prasad N, Levy S, Zhang B, Coffey RJ, Patton JG. KRAS-dependent sorting of miRNA to exosomes. *Elife* 2015; 4: e07197 [PMID: 26132860 DOI: 10.7554/eLife.07197]
51 Zaharie F, Muresan MS, Petrushev B, Berce C, Gafencu GA, Selicean S, Jurj A, Cojocneanu-Petric R, Lisencu CI, Pop LA, Pileczki V, Eniu D, Muresan MA, Zaharie R, Berindan-Neagoe I, Tomuleasa C, Irimie A. Exosome-Carried microRNA-375 Inhibits Cell Progression and Dissemination via Bcl-2 Blocking in Colon Cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015; 24: 435-443 [PMID: 26697569 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.375]
52 Soldevilla B, Rodríguez M, San Millán C, García V, Fernández-Periañez R, Gil-Calderón B, Martín P, García-Grande A, Silva J, Bonilla F, Domínguez G.

Tumor-derived exosomes are enriched in ΔNp73, which promotes oncogenic potential in acceptor cells and correlates with patient survival. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 467-478 [PMID: 24067531 DOI: 10.1093/hmg/ddt437]

53 Wang M, Zhao C, Shi H, Zhang B, Zhang L, Zhang X, Wang S, Wu X, Yang T, Huang F, Cai J, Zhu Q, Zhu W, Qian H, Xu W. Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 1199-1210 [PMID: 24473397 DOI: 10.1038/bjc.2014.14]

54 Wang B, Zhang Q. The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1659-1666 [PMID: 22638884 DOI: 10.1007/s00432-012-1244-9]

55 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]

56 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmer L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]

57 Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Shirabe K, Ochiya T, Maehara Y, Mimori K. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer* 2015; 112: 532-538 [PMID: 25584485 DOI: 10.1038/bjc.2014.621]

58 Liu WH, Ren LN, Wang X, Wang T, Zhang N, Gao Y, Luo H, Navarro-Alvarez N, Tang LJ. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1767-1778 [PMID: 25724413 DOI: 10.1007/s00432-015-1943-0]

59 Eldh M, Olofsson Bagge R, Lässer C, Svanvik J, Sjöstrand M, Mattsson J, Lindnér P, Choi DS, Gho YS, Lötvall J. MicroRNA in exosomes isolated directly from the liver circulation in patients with metastatic uveal melanoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 962 [PMID: 25510783 DOI: 10.1186/1471-2407-14-962]

60 Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, Saieva L, Buccheri S, Dieli F, Manno M, Raccosta S, Mancone C, Tripodi M, De Leo G, Alessandro R. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA. *Mol Cancer* 2015; 14: 155 [PMID: 26272696 DOI: 10.1186/s12943-015-0426-x]

61 Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Konishi H, Shiozaki A, Morimura R, Tsujiura M, Nagata H, Kawaguchi T, Arita T, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Clinical impact of circulating miR-18a in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 1822-1829 [PMID: 23579215 DOI: 10.1038/bjc.2013.148]

62 Liu R, Liao J, Yang M, Shi Y, Peng Y, Wang Y, Pan E, Guo W, Pu Y, Yin L. Circulating miR-155 expression in plasma: a potential biomarker for early diagnosis of esophageal cancer in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75: 1154-1162 [PMID: 22891887 DOI: 10.1080/15287394.2012.699856]

63 Tanaka K, Miyata H, Yamasaki M, Sugimura K, Takahashi T, Kurokawa Y, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Circulating miR-200c levels significantly predict response to chemotherapy and prognosis of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S607-S615 [PMID: 23838916 DOI: 10.1245/s10434-013-3093-4]

64 Warnecke-Eberz U, Chon SH, Hölscher AH, Drebber U, Bollschweiler E. Exosomal onco-miRs from serum of patients with adenocarcinoma of the esophagus: comparison of miRNA profiles of exosomes and matching tumor. *Tumour Biol* 2015; 36: 4643-4653 [PMID: 25631748 DOI: 10.1007/s13277-015-3112-0]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4652

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4652-4659
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展

王荣福, 陈雪祺

背景资料
近十余年正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)在临床的应用取得了较大的发展, 尤其是氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose, ^{18}F-FDG)作为“世纪分子”在恶性肿瘤患者中的多个阶段的应用为临床提供了丰富的功能及解剖信息. 我国为胃肠道肿瘤的高发地区之一, 大家对包括食管癌、胃癌及结直肠癌在内的肿瘤患者进行^{18}F-FDG PET/CT显像检查的临床相关进展作一系统性的回顾.

王荣福, 陈雪祺, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事临床核医学与分子核医学应用与研究.

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项资助项目, No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑计划基金资助项目, No. 2014BAA03B03.

作者贡献分布: 本文由王荣福与陈雪祺完成.

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科.
rongfu_wang@163.com
电话: 010-83572594

收稿日期: 2016-05-08
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Application of PET/CT in gastrointestinal cancers

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Supported by: National Special Fund for the Development of Major Research Equipment and Instruments, No. 2011YQ03011409; Science & Technology Support Program during the "Twelfth Five-Year Plan" Period, No. 2014BAA03B03.

Correspondence to: Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@163.com

Received: 2016-05-08
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

同行评议者
陈天武, 教授, 川北医学院附属医院放射科CT与MRI室; 饶圣祥, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院放射科

Abstract

Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (^{18}F-FDG PET) is an imaging tool which reflects tumor metabolism. The integration of PET with computed tomography (CT) can provide precise anatomical information along with metabolic data. Here, we review the application and potential role of ^{18}F-FDG PET/CT imaging in staging, evaluation of chemoradiation therapy, and detection of recurrence in gastrointestinal cancers.

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

Key Words: Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose; Positron emission tomography/computed tomography; Gastrointestinal tumors; Tumor staging; Evaluation of efficacy

Wang RF, Chen XQ. Application of PET/CT in gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4652-4659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4652.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4652

摘要

将正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)与计算机断层扫描(computed tomography, CT)相结合的PET/CT显像是功能显像及解剖显像的有机结合, 可实现PET与CT的优势互补, 提高临床诊断的准确率. 本文将重点对氟代脱氧葡萄糖PET/CT显像在胃肠道肿瘤中的应用现状及进展进行综述.

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

关键词: 氟代脱氧葡萄糖; 正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描; 胃肠道肿瘤; 肿瘤分期及监测; 疗效评估

核心提要: 电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)显像将功能显像与解剖显像有机结合, 实现二者的优势互补. 反映葡萄糖代谢情况的氟代脱氧葡萄糖PET/CT显像在消化系肿瘤的分期、治疗疗效评估、预后分析及肿瘤复发监测中都有所应用.

王荣福, 陈雪祺. PET/CT在消化系肿瘤应用的现状与进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4652-4659 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4652.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4652

0 引言

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)是一种非侵入性的核医学显像仪器, 可从分子水平对脏器或组织的血流、细胞功能、细胞数量、代谢活性等进行显像, 具有可定量及高灵敏度的特点. 正电子放射性核素氟(^{18}F)标记的氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose,^{18}F-FDG)是目前临床应用最广的PET显像剂, ^{18}F-FDG为葡萄糖类似物, 其摄取和聚集可反映体内葡萄糖代谢情况. 由于大部分肿瘤组织异常增殖、处于乏氧状态、其肿瘤组织主要通过糖酵解途径利用葡萄糖, 因此恶性肿瘤组织病变部位可在^{18}F-FDG PET/CT显像时表现为对^{18}F-FDG的高摄取, 肿瘤标准摄取值(standard uptake value, SUV)明显高于正常参考值范围[1]. 目前PET/CT主要应用于肿瘤、神经精神和心血管等相关疾病. 目前大部分应用中, PET显像仪器已可与计算机断层扫描(computed tomography, CT)相结合, 将代谢图像与解剖图像结合, 进一步提高了肿瘤的诊断准确率[2]. ^{18}F-FDG PET/CT现已显示出应用于多种肿瘤的分期、治疗评估及监测复发中的重要优势[3]. 本述评将重点阐述其在胃肠道肿瘤, 如食管癌、胃癌及结直肠癌中的应用进展.

1 食管癌

食管癌是高度恶性疾病, 目前约占胃肠道肿瘤的10%, 现居恶性肿瘤死亡率的第6位, 我国亦为食管癌高发地区. 即使目前的研究在食管癌的诊断和治疗方面已取得一定进展, 其总体5年生存率仍低至10%-25%[4]. PET/CT显像在食管癌患者中的作用不仅在于早期诊断、分期, 也有助于监测放疗和/或化疗的疗效并进一步指导治疗.

1.1 肿瘤分期 目前研究普遍认为, 在超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、PET/CT及胸部、腹部、盆腔的CT成像中, EUS和CT在评估原发肿瘤对食管壁浸润深度时最为有效, 而单独的^{18}F-FDG PET显像尚不足以实现准确的T分期, 而PET/CT应用则会在一定程度上提高单独应用^{18}F-FDG PET时的不足. 目前认为^{18}F-FDG PET探测原发食管癌病灶时, T分期的检测灵敏度不高可能是受到分辨率的限制, PET检测<1 cm的肿瘤时灵敏度常较低. Schreurs等[5]对216例食管癌患者进行分析的结果显示, 在食管癌术前的分期中, EUS分期的价值只略优于^{18}F-FDG PET/CT.

在使用PET/CT进行N分期, 即评估淋巴结转移时, 淋巴结的位置及原发肿瘤摄取^{18}F-FDG的程度常可影响PET/CT的诊断准确率. 当局部淋巴结与原发病灶距离较近或原发肿瘤高摄取^{18}F-FDG时, 部分容积效应(partial volume effect, PVE)的存在一定程度上增加了PET/CT评估局部淋巴结摄取^{18}F-FDG的难度. 虽然Shi等[6]的研究中显示, ^{18}F-FDG PET/CT检测局部淋巴结转移时的灵敏度不高(55%), 特异性亦中等(76%). 但在实际临床工作中, 由于局部的淋巴结一般会在手术中与肿瘤一起切除, 或是包括在肿瘤放疗照射的照射野内, 因此局部淋巴结转移的临床意义相对重要性较小[7].

在局部淋巴结的N分期中, ^{18}F-FDG PET检查的假阳性结果一般与炎症相关. 但与EUS和CT相比, ^{18}F-FDG PET/CT在探测远处转移时诊断更具优势, 尤其是对于纵隔外淋巴结. 研究[7]显示^{18}F-FDG PET/CT检查的结果使约1/3患者调整了治疗方案.

食管癌中20%-30%的患者可能在初诊时已有远处转移[8], 而PET/CT在M分期中的价值对于治疗方案的选择十分重要, 常见的远处转移区域包括肝、肺及骨等. 最近一项系统回顾研究[9]显示PET/CT与增强CT探测转移性病变时的特异性类似(93% *vs* 91%), 但灵敏度明显高于增强CT(71% *vs* 52%). Purandare等[10]进行

创新盘点
除临床常规应用的半定量参数标准摄取值外, 与代谢信息相关的多个参数指标如全部病灶糖酵解、肿瘤代谢体积等也已应用于^{18}F-FDG PET/CT患者的临床研究及工作中, 辅助诊断分析.

应用要点
本文为常规临床工作中, 将^{18}F-FDG PET/CT应用于不同目的的不同肿瘤患者检查提供参考和指导.

的156例食管腺癌病例研究中, PET/CT探测到其中25例患者(16%)的M1b转移, 继而调整了这些患者的治疗方案.

有研究认为^{18}F-FDG PET及PET/CT在食管癌分期中的主要作用是识别那些明显局部病灶的隐匿性转移, 也可监测同时性多原发癌. Chen等[11]回顾性研究了376例在初始分期时即行^{18}F-FDG PET/CT显像的局部晚期食管癌患者, 显像发现17例患者存在同时性多原发癌, 这17例患者组织学类型均为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC), 头颈部肿瘤为最常见的多原发癌(76.4%). 另一项Malik等[12]的研究也显示, 在591例活检证实的食管癌患者中进行^{18}F-FDG PET/CT分期, 在9.3%的患者中诊断出可疑的同时性多原发癌, 多发于结肠及头颈部区域, 进一步检查的患者中, 确认18.6%为同时性多原发癌.

1.2 治疗疗效评估及预后分析 PET/CT显像有助于治疗方案的选择及评估化疗或新辅助放化疗(neo-adjuvant chemo-radiation therapy, CRT)后的疗效, PET/CT显像中呈现的功能信息改变也有助于早期区分对治疗有缓解或应答者及无应答者, 避免了低效或无效的治疗.

Kauppi等[13]在67例食管癌患者的回顾性研究中发现, SUV在治疗后下降67%与组织学缓解及更长的无病生存时间(disease free survival, DFS)、总生存时间(overall survival, OS)相关. 此外, 研究者认为对疗效进行评估的时机同样重要, 新辅助治疗后2 wk时行PET/CT发现的代谢改变会进一步提高判断的准确率. 荟萃分析中, ^{18}F-FDG PET/CT在评估食管癌患者新辅助治疗疗效时的灵敏度为70.3%, 特异性为70.1%[14]. 研究者认为治疗前后的PET/CT显像(间隔时间在2 wk内)中SUV减少50%可作为预测有无缓解的最佳临界值. Zhu等[15]还针对食管胃交界部癌患者行PET/CT时的SUV预测CRT疗效进行了评估, 荟萃分析结果显示早期的代谢改变(治疗前至开始治疗后2 wk时)预测疗效的准确率与晚期的代谢改变(治疗前至新辅助治疗结束)类似, 反映出PET/CT代谢改变对于疗效的预测并不会受到显像时间的明显影响.

在一项45例局部晚期食管癌患者的研究[16]中, 患者在入组时、CRT后及后期随访时均行PET/CT显像, 结果显示新辅助治疗后的标准瘦体质量SUV(lean body mass normalized SUV, SUL)在肿瘤与肝的比值、CRT前后的SUL改变(%)与临床缓解之间均存在正相关关系. 虽然早期行^{18}F-FDG PET/CT可以预测治疗反应, 但其综合用于术前评估中的价值仍需要进一步的研究探索.

近期的研究显示^{18}F-FDG PET/CT显像的相关参数也可提供有价值的食管癌患者预后信息. Foley等[17]研究表明, 治疗前的全部病灶糖酵解(total lesion glycolysis, TLG)、PET/CT上提示的局部淋巴结转移个数等指标均与生存率具有独立的统计学相关性. 但值得注意的是, 可能由于PVE及标准摄取值最大值(maximum of standard uptake value, SUV_{max})受肿瘤大小影响, 治疗前的SUV尚不能作为确定的生存率预测指标. 在15项独立研究的综合分析[18]中, 虽然其中12项的研究者进行单因素分析时认为治疗前SUV可预测生存率, 但只有2项研究确认了多因素分析中SUV的预测价值.

1.3 肿瘤复发监测 一般说来, 由于手术和/或放疗引起的组织学或形态改变, 使得通过影像技术来监测肿瘤复发具有一定挑战性, 但也因此使得^{18}F-FDG PET/CT反应的功能信息更具有应用潜力. Goense等[19]进行了^{18}F-FDG PET及PET/CT用于近500例食管癌术后复发监测的荟萃分析, 分析结果显示单独的^{18}F-FDG PET与PET/CT诊断肿瘤复发的准确率并无统计学差异, 二者诊断的灵敏度及特异性分别为96%和78%.

1.4 指导放疗方案 为了使放射治疗控制局部肿瘤的效益最大化, 准确地对肿瘤体积进行勾画具有十分重要的价值, 既可优化靶区的照射剂量, 同时也可减少辐射相关的并发症. CT成像是目前临床最常用的食管癌靶区勾画方法, 但CT上呈现的食管癌范围并不能反映组织病理学上肿瘤的范围. 相对比而言, PET/CT可用于勾画生物学意义上有活性的肿瘤大小, 因此可为放疗方案的制定提供有价值的信息.

为了增强PET/CT对于放疗的指导作用, 应使进行PET/CT显像与放疗开始之间的时间差尽可能短. Muijs等[20]在食管癌患者行PET/CT诊断疾病和用于放疗方案指导的PET/CT显像之间的间隔期内(中位间隔时间3 wk), 已观察到31%的患者出现肿瘤的增长, 27%的患者TNM分期进展及67%的患者中SUV_{max}的改变.

研究者[21]发现, 使用^{18}F-FDG PET/CT改变了一定比例患者的靶区勾画及后续治疗方案. 但值得思考的是, 虽然^{18}F-FDG PET上显示的肿瘤大小与病理结果之间存在明显正相关, 但目前仍缺乏证据支持PET/CT在精确肿瘤勾画中的有效性. 我们仍需要进一步的研究来探索是否相较于单独使用CT, 将PET/CT应用于放疗方案的指导能显著提高局部的肿瘤控制或延长生存期.

2 胃癌

从全球范围来看, 胃癌目前的发病率为第4位, 现居恶性肿瘤死亡率第2位. 虽然在过去50年, 胃癌的发生率呈现出下降的趋势, 但由于其非特异的临床表现, 早期症状常不明显甚至无症状, 导致往往在诊断时疾病已发展至较晚期, 因此胃癌的5年生存率仍较低.

由于近年来胃肠内窥镜检查的普及性提高, 胃癌的诊断已经得到较大提升, 但常规的检查手段, 如CT及EUS并不足以实现准确分期及对肿瘤的定量评估. ^{18}F-FDG PET显像对于胃癌的诊断及良恶性肿瘤的鉴别有一定的临床应用价值, 但目前PET及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都尚未用于临床常规胃癌的诊断中. 美国国立综合癌症网络认为当临床上可疑转移癌存在时推荐行PET/CT显像[22]. 但总体来说, 胃部疾病的PET/CT相关研究报道仍相对较少, 其在诊断和评估胃癌时的能力仍然需要进一步探索.

我们曾对北京大学第一医院临床可疑、并最终经病理证实的49例胃部疾病的患者进行PET/CT显像评估, 结果发现通过PET/CT测量的胃部良、恶性病变的早期相SUV_{max}及厚度均存在统计学差异; 且在对早期-延迟双时相PET/CT显像的评估中, 胃癌组延迟相SUV_{max}显著高于早期相(P = 0.002), 而良性病变组的双时相间无显著差异, 因此PET/CT在胃部良恶性疾病鉴别方法具有一定价值, 对于早期病灶形态或代谢不特异的患者行延迟显像有助于进一步的鉴别诊断[23].

2.1 肿瘤分期 原发胃癌的诊断和分期目前主要通过EUS和CT完成. ^{18}F-FDG PET/CT诊断原发胃癌的检出率相对较低(约55%), 尤其是对于早期胃癌(early gastric cancer, EGC)、印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, SRC)、黏液腺癌和低分化腺癌, 这些肿瘤类型代谢相对不活跃[24]. 此外, 胃壁的生理学摄取十分常见, 可能会掩盖原发肿瘤的^{18}F-FDG摄取. 有国内研究[25]通过结合EUS和^{18}F-FDG PET/CT, 实现99.2%的原发肿瘤检出率, EUS单独应用的检出率97.6%(P = 0.62), 但是单独使用PET时的检出率明显较低(90.3%).

为了明确筛选出适用于PET/CT分期的胃癌患者, Kaneko等[26]制定了一个临床可用的PET评分系统, 评价指标包括以下与胃癌摄取^{18}F-FDG能力相关的临床病理参数: 肿瘤分期[EGC或进展期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)]、肿瘤部位(近端1/3或远端2/3)、肿瘤大小[小(<3 cm)或大(>3 cm)]、Lauren分型(肠型或弥散型)、世界卫生组织分期(SRC或非SRC)及葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)状态(GLUT1-阳性或GLUT1-阴性). 研究者发现AGC(85.6%, 752/878)呈现出比EGC(26.8%, 99/370)更高的^{18}F-FDG摄取能力; 同样地, 更大的肿瘤、非SRC肿瘤、近端肿瘤及GLUT1-阳性肿瘤也与更高的^{18}F-FDG摄取能力相关. 在最终筛选出的16种不同的参数组合方式构成的模型中, 研究者发现^{18}F-FDG摄取程度较高的患者平均得分明显高于摄取较低的患者(6.67分 *vs* 3.56分, P<0.0001), 得分在4.41分以上可作为是否适合用于^{18}F-FDG PET/CT显像进行肿瘤分期的患者区分, 其灵敏度和特异性分别为85%和71%(P<0.001).

在78例术前进行了CT和^{18}F-FDG PET/CT分期的胃癌病例中, PET/CT对局部淋巴结转移的检出灵敏度高于CT, 但CT的整体准确率更高[27]. 国内研究者[25]将^{18}F-FDG PET/CT与EUS相结合时局部淋巴结转移的检出率为67.7%, 明显高于单独应用的EUS(52.4%)或PET/CT(43.5%).

PET/CT的主要优势为检测远处转移, 如肝、肺和骨的转移. 一项胃癌患者的前瞻性研究[28]中, 研究者对CT、腹腔镜、EUS中未见肿瘤远处转移的110例患者行^{18}F-FDG PET/CT, 结果发现10%的患者中存在隐匿性远处转移. 另一方面, ^{18}F-FDG PET/CT在检测腹膜转移时的诊断准确率相对有限, ^{18}F-FDG PET/CT的低分辨率会导致小的腹膜转移病灶易被漏诊, 因此临床上CT仍是最常用的检测腹膜转移的显像技术, 有数据显示CT在检测腹膜转移时灵敏

同行评价

本文综述了^{18}F-FDG PET/CT显像在胃肠道肿瘤中的应用现状, 介绍其在食管癌、胃癌和结直肠癌的分期、治疗疗效评估和复发的监测等方面的价值, 对于临床治疗有重要的意义.

度明显高于^{18}F-FDG PET(80% *vs* 50%)[25].

2.2 治疗疗效评估 术前应用CRT可在一定程度上改善胃癌患者的预后, 组织病理学缓解是疗效良好的指标.

国内有研究[29]回顾性分析了35例肠型胃癌患者新辅助治疗前后行^{18}F-FDG PET/CT检查的情况, 发现肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)在治疗前后的降低率与病理反应显著相关(P<0.05), 以MTV降低49.4%作为评价化疗有效的阈值时的预测灵敏度为88.2%, 特异性为88.9%. Lee等[30]研究发现33例AGC患者中, CT上肿瘤体积减少35.6%作为临界值时判断新辅助化疗缓解者的灵敏度为100%, 特异性为58.8%, 然而肿瘤直径和SUV改变率与治疗缓解无显著相关. 因而^{18}F-FDG PET在评价患者放疗化的疗效方面仍需要更多的研究来明确其作用.

2.3 肿瘤复发监测 胃癌进行手术切除后, 患者的长期生存率仍不佳, 5年生存率约35%, 且80%的患者死于局部复发[31]. 术后手术部位解剖结构的改变, 使得CT图像对术后肿瘤复发的诊断有一定难度, 而在PET及PET/CT中, 葡萄糖代谢在瘢痕组织明显较低, 在复发肿瘤部位明显升高. ^{18}F-FDG PET已经显示出对于监测胃癌复发的优势, 但其表现是否明显好于CT仍不明确.

共纳入8项研究中的500例胃癌患者的一项荟萃分析[32]发现, PET/CT诊断术后胃癌复发的总灵敏度、特异性、诊断优势比分别为86%、88%及44.1, PET/CT监测复发的灵敏度和特异性均为中等程度. 但Bilici等[33]的研究则给出了相对积极的评价, 研究者比较了^{18}F-FDG PET/CT和多层螺旋CT在探测胃癌复发时的表现, 认为^{18}F-FDG PET/CT的灵敏度、特异性、准确率、阴性预测值、阴性预测值都明显高于多层螺旋CT, PET/CT结果改变了约半数患者的后续治疗方案.

3 结直肠癌

结直肠癌统称为大肠癌, 是欧美国家常见且发病率仍在升高的肿瘤之一, 在我国的发病率位列第5位. 在局部晚期直肠癌中, 术前CRT与手术相结合已经作为标准的治疗方案之一. 与术后的放化疗相比, 术前的放化疗不良反应较低, 可提高局部复发的控制和DFS. 在^{18}F-FDG PET/CT检查过程中, 常出现偶发的结直肠异常^{18}F-FDG代谢灶, 约75%-80%的偶发结肠局灶性摄取与内镜下的恶性或癌前病变有关[34].

3.1 肿瘤分期 在结直肠癌分期中, PET/CT并不是最适宜的确定原发肿瘤浸润深度的显像方法, 多层螺旋CT可以提供比PET更准确的解剖和结构信息, 因此结直肠癌PET/CT的T分期几乎完全依赖于CT. 生理性胃肠道对^{18}F-FDG的摄取会一定程度掩盖病灶对^{18}F-FDG的摄取或表现出类似肿瘤的存在, 从而导致结果的误判. 由于PET/CT的空间分辨率有限, 其很难有效探测小的淋巴结转移, 但^{18}F-FDG PET/CT提供的代谢信息可显著增加淋巴结转移的检出率, 荟萃分析的数据显示结直肠癌患者中, PET/CT的淋巴结检出灵敏度和特异性分别为42.9%、87.9%[35]. 目前虽然还缺少明确的证据来支持PET/CT常规用于临床诊断淋巴结转移, 但PET/CT可用于辅助其他显像技术诊断不明确的淋巴结监测, 如果该淋巴结的SUV_{max}为2或3, 则一般病理学上也可证实转移[36].

结直肠癌的远处转移中, 肝脏是最常见的转移部位之一, 发生率约为50%-60%, 在原发肿瘤诊断的同时约1/3患者可同时发现肝转移的存在[37]. Lu等[38]进行的荟萃分析表明, CT、MRI和PET基于每个病灶检测的灵敏度分别为74.4%、80.3%和81.4%, 基于每个患者检测的灵敏度为83.6%、88.2%和94.1%(PET与CT的灵敏度差异P = 0.025).

3.2 治疗疗效评估及预后分析 ^{18}F-FDG PET/CT在结直肠癌患者的治疗反应评估中的应用近年来呈增加趋势, 研究者也提出了多种可用于研究分析的^{18}F-FDG PET/CT参数, 如平均SUV(SUV_{mean})、SUV_{max}、ΔSUV_{max}($SUV_{max-pre}$与$SUV_{max-post}$的差值)、反应指数(response index, RI) = (SUV_{pre}-SUV_{post})/SUV_{pre})、MTV、ΔMTV%、TLG等, 其中SUV_{max}是最常用的葡萄糖代谢半定量指标[39].

在原发性直肠癌中, ^{18}F-FDG PET的改变程度常与病理类型相关, 其相关性明显高于其他形态学的显像方法, 研究[40]已证实PET可识别CRT完全缓解的患者, 而有助于筛选出临床适合于“观察等待”策略(watch and wait)的患者, 避免激进的直肠切除手术治疗.

有研究[41,42]显示^{18}F-FDG PET/CT可监测放化疗的早期病理性缓解, 放化疗前的SUV_{max}

预测病理完全缓解(pathological complete response, pCR)的特异性及总准确率分别为35%和44%. Goldberg等[43]发现在治疗后1 wk时, SUV_{max}减少超过32%可预测pCR, 预测的灵敏度为75%, 特异性为100%. 此外, 也有多篇研究报道[44]将治疗后SUV作为评估pCR的半定量参数, 治疗后SUV_{max}在无残留肿瘤的患者中明显较低, 区分患者是否达到pCR的临界值为3.35-5.4之间. Maffione等[45]共采用了8个参数来预测肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG), 结果发现SUV_{max}、MTV、放化疗后的TGL、RI、ΔTLG%等指标都与病理缓解相关(P<0.01), 其中$SUV_{max-post}$预测TRG的灵敏度最高.

3.3 肿瘤复发监测 结直肠癌术后复发率较高, 约为30%-40%, 且多数可发生在术后2年内[46]. 我们曾对北京大学第一医院64例结肠癌术后、血清CEA升高的患者进行^{18}F-FDG PET/CT显像评估, 并与病理结果进行比较. 结果发现PET/CT监测复发的灵敏度为96.5%, 特异性为85.7%, 准确率为93.8%, 证实PET/CT显像监测血清CEA升高患者的肿瘤复发时具有较高的灵敏度及特异性[46].

4 结论

代表着细胞葡萄糖代谢情况的^{18}F-FDG现已广泛应用于PET及PET/CT胃肠道肿瘤的显像中, 从以上回顾中可知PET/CT在临床应用中的进展情况. 但由于^{18}F-FDG在某些肿瘤类型中的显像效果并不令人满意, 且正常的生理性或良性病变的^{18}F-FDG摄取常混淆临床的诊断[47], 因此近年来对新型PET示踪剂的研发逐渐增多, 以期实现更敏感、特异地肿瘤检测和评估. 目前胃肠道肿瘤中应用较多的示踪剂还包括^{18}F标记的胸腺嘧啶(3-deoxy-3-^{18}F-fluorothymidine, ^{18}F-FLT), ^{18}F-FLT可用于活体评估和观察、定量肿瘤细胞增殖情况; ^{18}F-甲基酪氨酸是另一种用于PET显像的氨基酸示踪剂, 可通过氨基酸转运系统聚集在肿瘤细胞内, 尤其在SCC的肿瘤增殖中具有重要作用[48]. 我们期待将这些新型示踪剂与^{18}F-FDG PET/CT联合的研究, 可进一步提高PET/CT的临床应用价值[49,50].

5 参考文献

1 王荣福. 核医学. 第3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 79-93

2 王荣福. PET/CT肿瘤诊断学. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 3-93

3 王荣福. PET/CT-分子影像学新技术应用. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 145-299

4 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]

5 Schreurs LM, Janssens AC, Groen H, Fockens P, van Dullemen HM, van Berge Henegouwen MI, Sloof GW, Pruim J, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Plukker JT. Value of EUS in Determining Curative Resectability in Reference to CT and FDG-PET: The Optimal Sequence in Preoperative Staging of Esophageal Cancer? *Ann Surg Oncol* 2011 May 6. *[Epub ahead of print]* [PMID: 21547703 DOI: 10.1245/s10434-011-1738-8]

6 Shi W, Wang W, Wang J, Cheng H, Huo X. Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol* 2013; 22: 112-116 [PMID: 23478047 DOI: 10.1016/j.suronc.2013.02.003]

7 Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med* 2012; 53: 864-871 [PMID: 22582047 DOI: 10.2967/jnumed.111.101568]

8 Fuster D, Mayoral M, Rubello D, Pineda E, Fernández-Esparrach G, Pagès M, Colletti PM, Pons F. Is there a role for PET/CT with esophagogastric junction adenocarcinoma? *Clin Nucl Med* 2015; 40: e201-e207 [PMID: 25546207 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000661]

9 van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 547-557 [PMID: 18212745 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200]

10 Purandare NC, Pramesh CS, Karimundackal G, Jiwnani S, Agrawal A, Shah S, Kulkarni M, Laskar SG, Rangarajan V. Incremental value of 18F-FDG PET/CT in therapeutic decision-making of potentially curable esophageal adenocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 864-869 [PMID: 24751701 DOI: 10.1097/MNM.0000000000000137]

11 Chen SH, Chan SC, Chao YK, Yen TC. Detection of synchronous cancers by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography during primary staging workup for esophageal squamous cell carcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2013; 8: e82812 [PMID: 24312435 DOI: 10.1371/journal.pone.0082812]

12 Malik V, Johnston C, Donohoe C, Claxton Z, Lucey J, Ravi N, Reynolds JV. (18)F-FDG PET-detected synchronous primary neoplasms in the staging of esophageal cancer: incidence, cost, and impact on management. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1152-1158 [PMID: 23154472 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31827083ba]

13 Kauppi JT, Oksala N, Salo JA, Helin H, Karhumäki L, Kemppainen J, Sihvo EI, Räsänen JV. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by ([18F])FDG-PET/CT. *Acta*

Oncol 2012; 51: 636-644 [PMID: 22208782 DOI: 10.3109/0284186X.2011.643822]
14 Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T. Can ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 1005-1010 [PMID: 21886014 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32834a8366]
15 Zhu W, Xing L, Yue J, Sun X, Sun X, Zhao H, Yu J. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85: e694-e701 [PMID: 22337686 DOI: 10.1259/bjr/29946900]
16 Metser U, Rashidi F, Moshonov H, Wong R, Knox J, Guindi M, Darling G. (18)F-FDG-PET/CT in assessing response to neoadjuvant chemoradiotherapy for potentially resectable locally advanced esophageal cancer. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 295-303 [PMID: 24474598 DOI: 10.1007/s12149-014-0812-2]
17 Foley KG, Fielding P, Lewis WG, Karran A, Chan D, Blake P, Roberts SA. Prognostic significance of novel ^{18}F-FDG PET/CT defined tumour variables in patients with oesophageal cancer. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1069-1073 [PMID: 24794862 DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.031]
18 Omloo JM, van Heijl M, Hoekstra OS, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ, Sloof GW. FDG-PET parameters as prognostic factor in esophageal cancer patients: a review. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3338-3352 [PMID: 21537872 DOI: 10.1245/s10434-011-1732-1]
19 Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Diagnostic Performance of ^{18}F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2015; 56: 995-1002 [PMID: 25952733 DOI: 10.2967/jnumed.115.155580]
20 Muijs CT, Pruim J, Beukema JC, Berveling MJ, Plukker JT, Langendijk JA. Oesophageal tumour progression between the diagnostic ^{18}F-FDG-PET and the ^{18}F-FDG-PET for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2013; 106: 283-287 [PMID: 23199654 DOI: 10.1016/j.radonc.2012.10.015]
21 Muijs CT, Beukema JC, Pruim J, Mul VE, Groen H, Plukker JT, Langendijk JA. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010; 97: 165-171 [PMID: 20541273 DOI: 10.1016/j.radonc.2010.04.024]
22 Strong VE, D'Amico TA, Kleinberg L, Ajani J. Impact of the 7th Edition AJCC staging classification on the NCCN clinical practice guidelines in oncology for gastric and esophageal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 60-66 [PMID: 23307982]
23 邸丽娟, 王荣福, 范岩, 王鹤, 赵光宇. ^{18}F-FDG PET/CT在胃部疾病诊断中的应用. 肿瘤学杂志 2013; 19: 136-140
24 Oh HH, Lee SE, Choi IS, Choi WJ, Yoon DS, Min HS, Ra YM, Moon JI, Kang YH. The peak-standardized uptake value (P-SUV) by preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a useful indicator of lymph node metastasis in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 530-533 [PMID: 21618250 DOI: 10.1002/jso.21985]
25 Li B, Zheng P, Zhu Q, Lin J. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 9-16 [PMID: 22864063]
26 Kaneko Y, Murray WK, Link E, Hicks RJ, Duong C. Improving patient selection for 18F-FDG PET scanning in the staging of gastric cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 523-529 [PMID: 25745094 DOI: 10.2967/jnumed.114.150946]
27 Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim BT, Kim HS. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *Eur J Radiol* 2011; 79: 183-188 [PMID: 20226612 DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.02.005]
28 Smyth E, Schöder H, Strong VE, Capanu M, Kelsen DP, Coit DG, Shah MA. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 5481-5488 [PMID: 22549558 DOI: 10.1002/cncr.27550]
29 王康, 赵园园, 何信佳, 张碧媛, 于丽. 肿瘤代谢体积对肠型胃癌新辅助化疗效果评价的价值. 齐鲁医学杂志 2013; 28: 121-123
30 Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, Kim MA, Yang HK, Lee HJ, Kang WJ, Han JK, Choi BI. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009; 34: 430-440 [PMID: 18546037 DOI: 10.1007/s00261-008-9420-8]
31 Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875-880 [PMID: 21738339 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.875]
32 Zou H, Zhao Y. 18FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013; 22: 162-166 [PMID: 23747134 DOI: 10.1016/j.suronc.2013.05.001]
33 Bilici A, Ustaalioglu BB, Seker M, Kefeli U, Canpolat N, Tekinsoy B, Ozugur S, Gumus M. The role of ^{18}F-FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent gastric cancer after initial surgical resection: can the results of FDG PET/CT influence patients' treatment decision making? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 64-73 [PMID: 20838995 DOI: 10.1007/s00259-010-1611-1]
34 Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W, Michel P, Jouve JL, Mitry E, Alberini JL, Lièvre A. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. *Dig Liver Dis* 2015;

47: 443-454 [PMID: 25766918 DOI: 10.1016/j.dld.2015.02.005]
35 van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 269: 101-112 [PMID: 23801777 DOI: 10.1148/radiol.13122833]
36 Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16964-16975 [PMID: 25493009 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16964]
37 Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 152-163 [PMID: 25319712 DOI: 10.1007/s00259-014-2930-4]
38 Lu YY, Chen JH, Ding HJ, Chien CR, Lin WY, Kao CH. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 1127-1133 [PMID: 23000829 DOI: 10.1097/MNM.0b013e328357b2d9]
39 俞建华, 王荣福. 正电子发射断层代谢显像标准摄取值及定量分析的问题与对策. 中国医学影像技术 2005; 21: 791-794
40 Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguilar P, Nadalin W, Perez RO. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1109-1117 [PMID: 24022527 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e]
41 Palma P, Conde-Muíño R, Rodríguez-Fernández A, Segura-Jiménez I, Sánchez-Sánchez R, Martín-Cano J, Gómez-Río M, Ferrón JA, Llamas-Elvira JM. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2010; 5: 119 [PMID: 21159200 DOI: 10.1186/1748-717X-5-119]
42 Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, Cuicchi D, Iacopino B, Di Tullio P, Giaquinta S, Tardio L, Lombardi R, Fanti S, Cola B. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 650-656 [PMID: 20847032 DOI: 10.1093/annonc/mdq433]
43 Goldberg N, Kundel Y, Purim O, Bernstine H, Gordon N, Morgenstern S, Idelevich E, Wasserberg N, Sulkes A, Groshar D, Brenner B. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using 18 F-FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study. *Radiat Oncol* 2012; 7: 124 [PMID: 22853868 DOI: 10.1186/1748-717X-7-124]
44 Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 113: 158-165 [PMID: 25483833 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.026]
45 Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Capirci C, Chondrogiannis S, Gava M, Marzola MC, Rampin L, Bondesan C, Colletti PM, Rubello D. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 853-864 [PMID: 23417501 DOI: 10.1007/s00259-013-2357-3]
46 张旭初, 王荣福, 张建华, 范岩, 付占立, 张春丽, 赵光宇, 陈立新. (18)~F-FDGPET/CT与血清CEA测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移的临床诊断价值. 肿瘤学杂志 2014; 20: 300-304
47 王荣福主编. 符合线路探测正电子成像与临床. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 129-143
48 王荣福, 邵武国. 肿瘤PET药物研究应用进展. 中国肿瘤 2007; 16: 155-158
49 王荣福, 于明明. PET/CT在肿瘤临床中的应用价值. 肿瘤学杂志 2009; 15: 73-75
50 霍焱, 王荣福. ^{18}F标记正电子药物研究现状与进展. 核化学与放射化学 2015; 37: 376-380

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4660

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4660-4676
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康

王秀伶, 王 烨

背景资料

“植物雌激素”概念的首次提出是1926年, 而人类对植物雌激素生理活性的报道最早出现在20世纪40年代, 是始于由植物雌激素引发的动物生殖能力的下降. 然而, 随着人类对植物雌激素研究的不断深入, 报道更多的则是植物雌激素对人类的有益调节作用, 目前有关植物雌激素以及植物雌激素在机体内的代谢已成为国内外研究的热点.

王秀伶, 王烨, 河北农业大学生命科学学院 河北省保定市 071001

王秀伶, 教授, 主要从事微生物药物的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31670057; 河北省应用基础研究计划(重点基础研究)基金资助项目, No. 16962504D.

作者贡献分布: 本文由王秀伶写作完成; 王烨参与结构绘制、图表及文献整理.

通讯作者: 王秀伶, 教授, 071001, 河北省保定市乐凯南大街2596号, 河北农业大学生命科学学院.
wxling2000@hebau.edu.cn
电话: 0312-7528257

收稿日期: 2016-05-16
修回日期: 2016-06-03
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-18

Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health

Xiu-Ling Wang, Ye Wang

Xiu-Ling Wang, Ye Wang, College of Life Sciences, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31670057; Applied and Fundamental Research Plan of Hebei Province of China (Key Basic Research), No. 16962504D.

Correspondence to: Xiu-Ling Wang, Professor, College of Life Sciences, Hebei Agricultural University, 2596 Lekai South Street, Baoding 071001, Hebei Province, China. wxling2000@hebau.edu.cn

Received: 2016-05-16
Revised: 2016-06-03
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-18

同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

Abstract

With the growth of age, the amount of estrogens produced by the human body will get less and less. Studies have shown that estrogen deficiency may cause many kinds of diseases, such as cardiovascular diseases, osteoporosis, and syndrome of menopause. Estrogens are also distributed extensively in numerous types of plants. Since there is a trace amount of natural estrogen in plants, our body can achieve continuous phytoestrogen supplementation while our health will not be influenced or damaged by the absorbed phytoestrogens in diets. After being absorbed, the phytoestrogens in diets may be converted by intestinal microflora to different metabolites with higher estrogenic activity. This review summarizes the types and distributions of phytoestrogens in diets, their metabolism, metabolites and bioactivities, with an aim to provide some guidelines for further study and utilization of microbial biotransforming metabolites of phytoestrogens.

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

Key Words: Phytoestrogen; Intestinal microflora; Microbial biotransformation; Bioactivity; Health

Wang XL, Wang Y. Dietary phytoestrogens, intestinal microflora and human health. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4660-4676 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4660.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4660

摘要

随着年龄增长, 人体分泌的雌激素的量会逐

渐降低. 人体雌激素水平不足, 可引发心血管、骨质疏松以及更年期综合征等多种疾病. 事实上, 植物体内也广泛分布着雌激素成分. 由于植物中的天然雌激素含量较低, 选择含有天然雌激素的膳食不仅可使体内雌激素得到源源不断的微量补充, 同时又不会给机体健康带来影响或损伤. 摄入机体的膳食中的植物雌激素还可被肠道菌群转化为活性更高的雌激素成分. 本文对膳食中的植物雌激素种类与资源分布、体内代谢以及代谢产物的种类和生理功能等进行综述, 旨在为植物雌激素微生物转化产物的研究和利用提供参考.

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

关键词: 植物雌激素; 肠道菌群; 微生物生物转化; 生物活性; 健康

核心提要: 植物中广泛存在具有雌激素活性的天然成分. 存在于膳食中的天然植物雌激素被人或其他哺乳动物摄入体内后, 可被肠道菌群转化为活性更高的雌激素成分. 本文对膳食中的植物雌激素种类与分布、体内代谢以及代谢产物的种类和生理功能等进行综述.

王秀伶, 王烨. 膳食中的植物雌激素、肠道菌群与人类健康. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4660-4676 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4660.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4660

0 引言

雌激素是由内分泌系统分泌的类固醇化合物, 雌激素水平与人体健康, 尤其是与女性健康有着密切联系. 随着年龄增长, 人体分泌的雌激素水平会逐渐下降, 导致雌激素水平不足, 进而引发心血管、骨质疏松以及更年期综合征等多种疾病, 目前报道的与雌激素相关的疾病多达上百种. 现有研究结果表明, 服用化学合成的雌激素药物对治疗骨质疏松、更年期综合征等内分泌代谢疾病有较好疗效, 几十年来雌激素替代疗法一直是许多雌激素分泌不足妇女的首选治疗方案. 然而, 化学合成的雌激素有严格的适应证和禁忌证, 长期不正确地通过化学雌激素药物来补充体内雌激素, 会大大增加患子宫内膜癌[1]、乳腺癌[2]以及心血管等疾病的风险[3]. 因此, 如何安全有效地补充体内雌激素已成为国内外研究的新热点.

植物雌激素(phytoestrogens)是一类在结构和功能上与动物雌激素类似, 但本身并非由动物分泌产生的一类天然活性物质. “Phytoestrogen”一词最早出现在1926年, 其中的“Phyto-”来自希腊语, 含义为“植物”. 存在于植物中的天然雌激素通常含量低且不良反应小, 选用含有天然植物雌激素的植物作为膳食来补充体内雌激素, 不会对机体内分泌或其他功能造成冲击, 有目的选用含有植物雌激素的膳食来补充雌激素具有重要的现实意义.

尽管具有雌激素活性的天然产物在植物中广泛存在, “植物雌激素”这一概念的首次提出则仅仅是在90年前, 且当时人们并不清楚该类化合物是否对人类有益. 最近30年植物雌激素逐渐引起学术界的重视, 研究报道逐年增加, 植物雌激素的种类和功效也逐渐为人们所熟知. 然而, 值得一提的是, 人们目前对膳食中的植物雌激素被摄入体内后是否被代谢、代谢后生成哪些代谢产物以及这些代谢产物的活性如何了解得较少. 事实上, 植物雌激素被人体摄入体内后将面临被肠道微生物菌群代谢的命运[4]. 现有研究结果证实, 一些存在于植物体内具有弱雌激素活性的天然产物经肠道菌群代谢后, 生成了雌激素活性显著提高的新型微生物转化产物, 这些新型微生物转化产物大多在自然界中并不存在, 属非天然的天然同系物, 他们继承了其亲本化合物原有的天然产物的优点, 具有极大的研究和开发利用价值.

1 膳食中植物雌激素的资源分布、种类及生理功能

自1926年首次从植物中提取分离了雌激素类物质以来, 迄今已发现的植物雌激素有400多种, 其中以异黄酮、木脂素、二苯乙烯和香豆素类植物雌激素研究报道最多. 尽管异黄酮、木脂素、二苯乙烯和香豆素类植物雌激素在许多植物中均有分布, 但异黄酮以大豆中含量最为丰富, 木脂素在油料作物亚麻种子中以及药食两用植物牛蒡中含量最为丰富, 白藜芦醇是二苯乙烯类植物雌激素的代表性化合物, 在葡萄中含量最为丰富, 香豆素在大豆中含量较为丰富. 大豆、食用油、蔬菜和水果均为人类日常膳食种类, 以下将从膳食中的异黄酮和木脂素等植物雌激素的种类与资源分布、体内

研发前沿

新型植物雌激素的发现及其在体内的代谢、已知天然植物雌激素在体内的代谢以及具有转化功能的特定微生物菌株的分离、已知天然植物雌激素微生物转化产物的药理、毒理和药代动力学等是该领域亟待研究的问题.

相关报道
2010年美国学者Patisaul HB和Jefferson W从植物雌激素的摄入水平、体内代谢以及在体内发挥作用的方式等方面, 对植物雌激素的利与弊进行了报道.

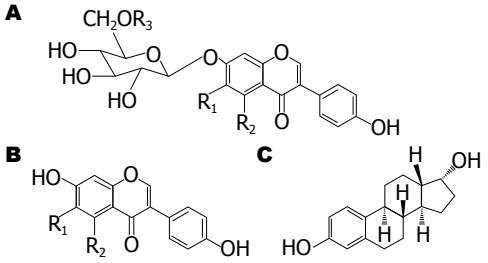


图 1 大豆异黄酮糖苷、大豆异黄酮苷元和雌二醇的化学结构. A: 大豆异黄酮糖苷; B: 大豆异黄酮苷元; C: 雌二醇.

代谢以及代谢产物的种类和生理功能展开综述, 以期为植物雌激素微生物转化产物的研究与利用提供参考.

1.1 异黄酮类植物雌激素的分布、种类及生理功能 与黄酮类化合物的广泛分布不同, 异黄酮类化合物分布范围较窄, 仅分布于豆科植物蝶形花亚科的一些属中[5]. 异黄酮在大豆、葛根、苜蓿和三叶草中含量较高, 人体摄入的异黄酮则几乎全部来自大豆[6], 存在于大豆中的异黄酮又常被称为“大豆异黄酮”(soy isoflavones). 据报道, 大豆及大豆制品中异黄酮的含量为0.1%-0.5%, 其中以青豆中的含量最高, 其次是豆酱、豆芽、豆腐和豆奶等, 而在酱油中的含量则很低. 此外, 不同大豆品种其异黄酮含量相差较大, 相同大豆品种也会因为种植年份和种植区域的不同而导致异黄酮含量有所不同[7]. 异黄酮在大豆胚芽中含量最高, 是子叶中含量的6-10倍[8]. 目前已得到分离和结构鉴定的大豆异黄酮共12种, 包括游离型苷元和结合型糖苷两大类. 以游离形式存在的大豆异黄酮主要包括黄豆苷原(daidzein)、染料木素(genistein)和黄豆黄素(glycitein); 结合型糖苷包括葡萄糖苷、乙酰化糖苷和丙二酰化的糖苷(图1).

大豆异黄酮具有与人体雌激素雌二醇相似的化学结构(图1), 尤其表现为官能团4'-OH与7-OH之间极为相近的空间距离(11.5 Å), 因此又被称为具有雌激素活性的植物雌激素(phytoestrogens). 1986年美国科学家首先发现大豆中的异黄酮具有抑制癌细胞生长的作用, 1990年大豆异黄酮被确定为具有抗癌效果的最佳天然物质, 尤其对女性乳腺癌和男性前列腺癌具有很好的预防和治疗作用. 此后又证实, 大豆异黄酮具有减轻更年期不适症、减少骨质流失和降低心脑血管发病率等功效[9]. 流行病学研究表明, 东方人(尤其日本人和中国人)乳腺癌和前列腺癌的发病率远低于西方人, 这与东方人经常食用大豆制品有关, 特别是与大豆中含有的具有抗癌活性的大豆异黄酮有关. 据调查, 中国人和日本人平均每人每天从大豆及大豆制品中摄取的大豆异黄酮的含量约为40 mg/d, 韩国人每天从豆腐、豆酱、豆奶及豆芽中摄取的大豆异黄酮大约15 mg/d; 在西方多数国家, 大豆只被当作油制品或奶制品的原料, 平均每人每天摄取的大豆异黄酮的含量不足5 mg[10,11]. 根据美国著名营养学家Setchell[12]教授1999年报道, 美国人的日常饮食中异黄酮含量不足1 mg/d. 近年来, 随着大豆异黄酮的生理功能逐渐被阐明, 大豆被加工为西方人容易接受的大豆蛋白人造肉等, 在西方也悄悄兴起了豆制品消费热. 此外, 美国食品药品监督管理局还正式批准大豆为健康食品, 并建议其国民每人每天至少消费20-30 g大豆食品.

1.2 木脂素的分布、种类及生理功能 除大豆中分布的异黄酮类植物雌激素外, 在多数水果、蔬菜和谷物等膳食中均含有微量的木脂素类植物雌激素, 尽管含量不高, 但该类物质在日常保健中的作用却不容忽视. 木脂素又被称为木酚素, 在自然界中的分布非常广泛, 在许多油料作物种子(如亚麻籽、葵花子、芝麻籽等)、谷物(如小麦、黑麦、大麦、玉米、燕麦等)、蔬菜(如扁豆、茴香、洋葱等)和水果(如杏、黑莓、草莓等)中均有木脂素, 但以亚麻籽中的含量最高. 亚麻籽中的木脂素主要为开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷(secoisolariciresinol diglucoside, SDG). SDG除具有雌激素效应外, 还具有抗癌[13]、预防糖尿病[14,15]、降低体内脂质过氧化水平[16]、防止冠心病和动脉粥样硬化[17,18]等生理活性. Eliasson等[19]2003年通过高效液相色谱检测发现, 亚麻籽中的SDG含量为1.19%-2.59%. SDG经糖苷酶水解后可生成开环异落叶松脂醇(secoisolariciresinol, SECO). 此外, 分布于罗汉松科、松科、菊科、夹竹桃科等植物中的罗汉松脂素(matairesinol)、分布于十字花科、毛茛科、茜草科中的落叶松脂醇(lariciresinol, LAR)以及分布于杜仲科、瑞香科中的松脂醇(pinoresinol, PINO)均为含量较为丰富的木脂素化合物, 由于这些物质的化学结构与雌激素肠二醇或肠内酯相似, 因此, 人们在检测存在

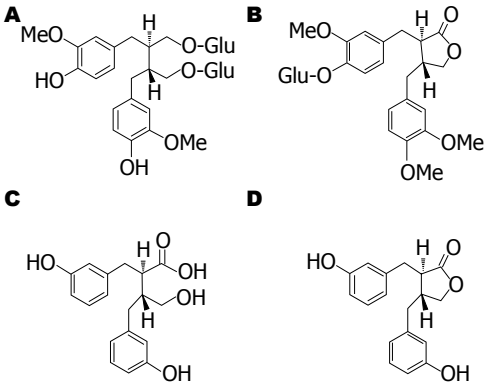


图 2　木脂素类化合物肠二醇和肠内酯的化学结构. A: 开环异落叶松脂酚二葡萄糖; B: 牛蒡苷; C: 肠二醇; D: 肠内酯.

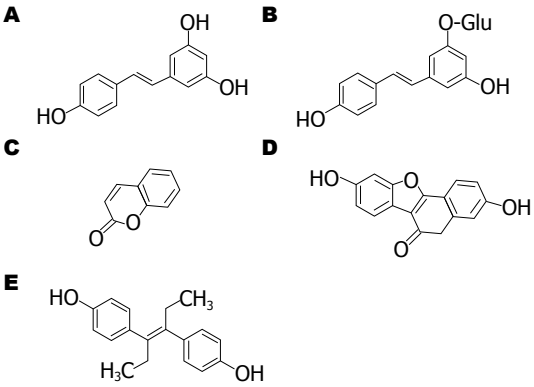


图 3　二苯乙烯类化合物香豆素类和己烯雌酚的化学结构. A: 白藜芦醇; B: 白藜芦醇苷; C: 香豆素; D: 香豆雌酚; E: 己烯雌酚.

创新盘点

本文系统阐述了膳食中的植物雌激素种类、含量与资源分布、植物雌激素在机体内的代谢、转化菌株种类及代谢途径以及植物雌激素主要代谢产物的生理功能.

于膳食中的木脂素类植物雌激素时, 除SECO外, LAR和PINO等也通常作为检测指标.

除了分布于亚麻种子中的SDG外, 木脂素还大量分布于药食两用植物牛蒡(*Arctiumlappa L.*)中. 牛蒡为菊科牛蒡属草本植物, 在全国各地均有分布. 牛蒡根、茎叶、果实均可供药用, 牛蒡的根和叶还可作为蔬菜食用, 有“东洋参”的美誉[20]. 牛蒡的干燥果实(即牛蒡子)是一种传统中药, 具有疏散风热、宣肺透疹、消肿解毒等功效. 牛蒡中的主要活性成分是牛蒡子苷(arctiin)和牛蒡苷元(arctigenin)[21], 其中牛蒡苷是牛蒡苷元与葡萄糖的结合型, 在体内葡萄糖苷酶[22]或酸水解下牛蒡苷可脱去葡萄糖生成牛蒡苷元[23]. 由于牛蒡苷元的化学结构与雌激素肠二醇和肠内酯相似(图2), 牛蒡苷元具有类似雌激素的活性. 此外, 现有研究结果证实, 牛蒡苷元还具有抗炎[24,25]、抗人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)[26,27]、抗癌[28-30]、抗热休克反应[31]以及神经保护[32]等多种功效.

1.3 二苯乙烯和香豆素类植物雌激素的分布、种类及生理功能　二苯乙烯类植物雌激素典型代表是白藜芦醇(resveratrol)和白藜芦醇苷(polydatin). 白藜芦醇1940年首次从毛叶藜芦根中分离得到, 广泛存在于葡萄科、百合科、蓼科、山毛榉科、桑科、豆科等70多种植物中, 其中以葡萄中的含量尤为丰富[33]. 白藜芦醇苷最早从传统中药虎杖中分离得到, 在虎杖、葡萄以及葡萄酒中, 白藜芦醇苷的含量远高于白藜芦醇. 白藜芦醇的化学结构与雌性激素己烯雌酚非常相似(图3), 可以竞争其受体的结合空间, 发挥雌激素效应. 此外, 白藜芦醇还具有抗菌[34,35]、抗癌[36,37]、抗氧化[38,39]、抗衰老[40,41]以及阻止血小板凝聚[42,43]等生理功能.

香豆素(coumarin)是一类结构中含有苯并α-吡喃酮母核(图3)的天然化合物的总称, 广泛存在于自然界中. 香豆素类化合物具有抗氧化[44,45]、抗HIV[46-48]、抗癌[49]以及降血压[50]等多种生理活性, 具有雌激素活性的香豆素类化合物则较少. 现有研究[51,52]结果证实, 香豆雌酚(coumestrol)是具有雌激素活性的香豆素类化合物, 膳食中的香豆素主要分布在豆科植物中, 其中以三叶草和豆芽中的含量最高. 香豆雌酚的化学结构与己烯雌酚相似, 表现为类似雌激素[53]或抗雌激素活性[54]. 此外, 香豆雌酚还具有抗癌[55]、预防骨质疏松症[56,57]、降血糖[58,59]、缓解由β-雌二醇引起的内皮组织依赖性冠状静脉舒张[60]和抑制SR12813对人体孕烷X受体活性的拮抗[61]等生理功能.

1.4 膳食中的植物雌激素含量与资源分布　植物雌激素除存在于大豆及其制品中外, 还广泛存在于谷物、油料种子、坚果、蔬菜和水果中. 为了解植物雌激素的含量, 许多学者对不同植物以及来自不同植物的食物中的雌激素进行了定量分析[62,63]. 美国加州大学的Reinli和Block教授1996年对食物中的植物雌激素进行了很好的综述, 列举了94种植物中的29种植物雌激素成分, 并对豆腐、酱油、豆奶、豆芽、苜蓿芽等食物中的植物雌激素黄豆苷原、染料木素、芒柄花素(formononetin)、鹰嘴豆素(biochanin A)和香豆雌酚的含量进行对比分析, 但并不包括木脂素类化合物[64]. 英国学者Kuhnle等[65]2008年对茶、咖啡和酒精饮料以及坚果、种子和食用油等40种饮食中的植物

应用要点
天然植物雌激素微生物转化产物在绿色高附加值保健食品及新药研发中应用前景广阔.

表 1 膳食中植物雌激素的含量评估[1] (μg/100 g)

样本	DAI	GEN	LAR	PINO	SECO	COU	Total ISO	Total LIG
豆制品								
黄豆	56621.4	44213.4	99.6	88.7	79.1	1.5	103649.3	269.2
豆腐	9337.5	17050.2	9.0	3.0	18.1	0.7	27118.5	30.9
豆奶	921.3	1852.2	4.9	1.6	5.7	0.6	2944.2	12.3
油料种子								
亚麻籽	58.2	173.2	2807.5	729.6	375321.9	46.8	321.4	379012.3
芝麻籽	2.6	2.2	1052.4	6814.5	7.3	0.4	10.5	7997.2
葵花籽	2.4	2.0	149.7	33.9	26.2	0.1	5.7	210.3
花生	1.7	4.9	0.9	0.8	25.3	0.1	7.3	27.1
坚果								
开心果	73.1	103.3	123.0	31.2	44.6	6.7	176.9	198.9
杏仁	2.1	14.4	32.2	9.0	70.3	1.5	18.0	111.7
腰果	1.4	10.3	60.5	1.1	37.5	0.4	22.1	99.4
栗子	2.8	16.4	7.8	5.6	172.7	2.4	21.2	186.6
核桃	35.2	16.4	7.2	0.2	78.0	0.6	53.3	85.7
蔬菜								
大蒜	5.0	14.3	54.4	481.9	42.0	0.1	20.3	583.2
苜蓿芽	1.7	7.5	24.1	18.4	2.2	2.5	394.1	44.8
羽衣甘蓝	0.4	1.5	66.7	24.8	5.9	1.5	1.9	97.8
西兰花	0.0	0.1	82.0	6.1	5.8	0.0	0.2	93.9
绿豆芽	91.4	135.2	18.5	13.1	97.0	136.6	229.8	128.7
水果								
桃子	1.1	1.0	9.5	37.1	13.6	0.1	2.6	61.8
草莓	0.3	2.1	22.9	20.8	5.1	0.3	2.4	48.9
干枣	1.2	3.4	116.9	100.2	106.2	0.8	5.1	323.6
杏脯	6.4	19.8	62.1	190.1	147.6	4.2	39.8	400.5
其他								
多谷面包	0.8	4.2	9.8	4.1	4770.4	0.5	12.6	4785.6
甘草糖	22.3	21.6	39.6	32.7	341.5	3.8	443.8	415.1
红酒	1.5	2.5	7.4	0.4	29.4	0.1	16.5	37.3

[1]数据摘自Thompson等对日常饮食中异黄酮和木脂素的系统检测研究. DAI: 黄豆苷元; GEN: 染料木素; LAR: 落叶松脂醇; PINO: 松脂醇; SECO: 开环异落叶松脂醇; COU: 香豆素; Total ISO: 总异黄酮; Total LIG: 总木脂素.

雌激素成分进行了系统测定, 所测定化合物包括异黄酮类(黄豆苷原、染料木素、黄豆黄素、芒柄花素和鹰嘴豆素)、木脂素类(异落叶松脂醇和罗汉松脂素)和香豆雌酚. 由于在同一种膳食中可能既含有异黄酮成分又含有木脂素成分, 而之前的检测方法均不能同时对这两类植物雌激素进行检测. 为解决这一问题, 加拿大学者Thompson等[66]进行了深入研究, 并创建了能够同时检测异黄酮和木脂素的高效测定方法, 对包括黄豆、亚麻籽、西兰花、开心果、桃子、红酒等在内的121种食物、蔬菜、水果、坚果、饮料等中的异黄酮和木脂素进行了系统检测, 测定结果可为人们日常饮食提供重要指导. 表1列出了含量相对较高的膳食中的植物雌激素种类及含量.

2 肠道菌群对植物雌激素的代谢

2.1 肠道菌群对大豆异黄酮的代谢 摄入机体内的天然植物雌激素面临被肠道微生物菌群降解的命运, 肠道菌群可通过去糖基、脱甲基、脱羟基以及还原反应等, 将摄入机体内的植物雌激素进行代谢. 1995年Xu等[67]通过将人粪样与大豆异黄酮共培养, 确定了肠道菌群对大豆异黄酮的代谢作用. Chang等[68]1995年的研究结果证实, 大豆异黄酮在厌氧条件下能被人体粪便中的微生物代谢, 其中黄豆苷原分别被转化为二氢黄豆苷原(dihydrodaidzein, DHD)和雌马酚(equol), 染料木素则被转化为二氢染料木

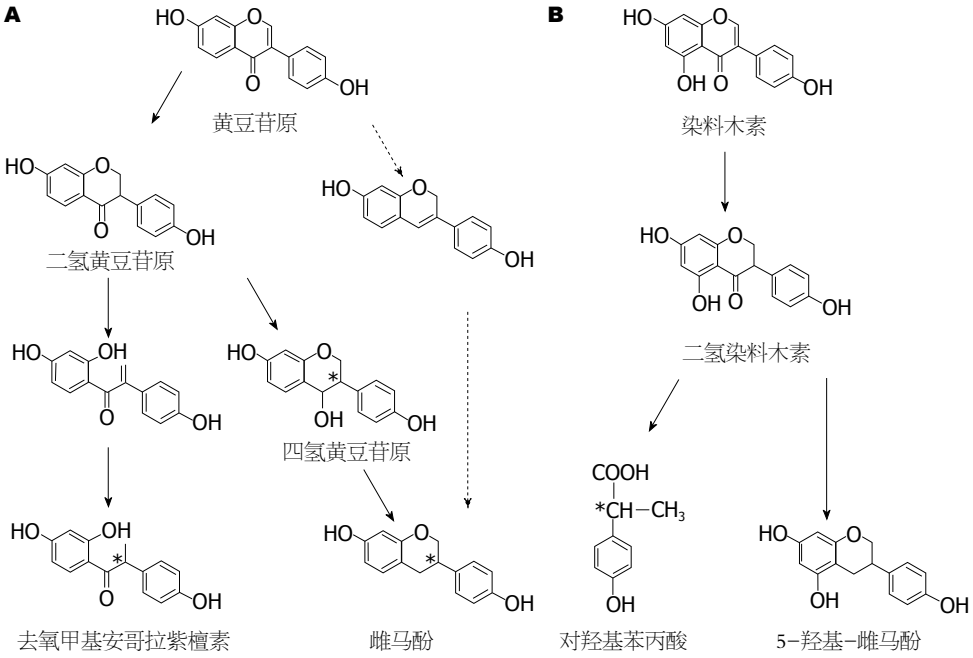


图 4　大豆异黄酮黄豆苷原和染料木素的体内代谢途径. A: 大豆异黄酮黄豆苷原; B: 染料木素.

名词解释

微生物生物转化: 由微生物产生的某一种或某几种酶对底物特定部位所进行的催化反应, 通过微生物生物转化可将复杂的底物进行结构修饰.

素(dihydrogenistein, DHG). 1995年澳大利亚学者Joannou[69]与同事一起, 通过分析研究从人体尿液中检测到的各种不同代谢产物, 首次对大豆异黄酮在人体内的代谢途径进行推测, 这也是目前普遍受到公认的一条代谢途径. 1999年英国学者Coldham等[70]对染料木素在小鼠体内代谢进行研究, 并对染料木素代谢产物结构进行解析. Wang等[71]2004年发现人肠道细菌能将底物染料木素转化为对羟基-苯丙酸, Xie等[72]2015年报道了能将底物染料木素转化为左旋5-羟基-雌马酚(5-hydroxy-equol, 5-OH-EQ)的细菌菌株, 但有关染料木素在机体内的具体代谢途径目前尚不清楚(图4).

20世纪90年代末人们便开始分离对大豆异黄酮有不同转化功能的特定细菌菌株. 目前国内外分离报道的大豆异黄酮转化菌株有30余株. 根据报道的大豆异黄酮转化菌株的转化功能, 这些转化菌株分为三大类: 第I类具有加氢还原功能(C-2和C-3位), 该类菌株能将底物黄豆苷原或染料木素还原为DHD或DHG, 2000年Hur等[73]首次从人粪样中分离得到具有该类转化功能的革兰氏阳性厌氧菌HGH6. 此后, 又有学者从牛瘤胃胃液以及人粪样中分离了具有相同转化功能的细菌菌株(表2). 第Ⅱ类转化菌株具有开环转化功能, 能分别将底物黄豆苷原和染料木素开环转化为*O*-Dma和2-HPPA. 2002年Hur等[74]首次从人粪样中分离得到一株能将底物黄豆苷原开环转化为*O*-Dma的革兰氏阳性厌氧菌HGH136. 此后, Wang等[71]2004年从人粪样中分离了能将黄豆苷原和染料木素分别开环转化为*O*-Dma和2-HPPA的真杆菌属细菌菌株(表2). 第Ⅲ类是最重要的一类大豆异黄酮转化菌株, 该类菌株不仅能将底物黄豆苷原和染料木素进行加氢还原(C-2和C-3位), 同时能将底物的C-4酮基去掉. 2005年Wang等[75]从人粪样中分离得到一株能在厌氧条件下将底物DHD转化为雌马酚的革兰氏阴性爱格氏菌株Julong732, 这是世界上首株雌马酚产生菌, 通过手性分析, 发现菌株Julong732转化底物DHD后所生成的雌马酚为100%左旋*S*-型雌马酚. 从2006-2010的5年间, 来自日本、德国等国家的学者[76-98]陆续报道了能将底物DHD前体黄豆苷原转化为雌马酚的细菌菌株(表2). 2008年德国学者Braune带领团队首次报道了一株分自小鼠粪样能将黄豆苷原和染料木素分别转化为雌马酚和5-OH-EQ的红椿菌科细菌菌株MT1B8[76], 该团队于2009年又从人粪样菌群中分离得到一株能将染料木素转化为5-OH-EQ的细菌菌株HE8, 并根据其16S rDNA序列和相关生理生化特征将其命名为斯奈克菌属的一个新种, 即*Slackia isoflavoniconvertens* HE8[77], 但该团队并未对产物5-OH-EQ的旋光性进行分析报道. 王秀伶等[78]于2011年从鸡粪样中分离得到一株能将

同行评价

肠道菌群对动物通过消化道摄入成分的转化及其产生的生理功能, 是目前研究的一个热点, 本文对膳食中植物雌激素的种类及生理功能、肠道菌群对植物雌激素的代谢以及植物雌激素的微生物转化产物与人类健康进行了综述, 具有较好的意义.

表 2 对异黄酮和木脂素类化合物有转化活性的代表性肠道细菌菌株及转化产物

底物	产物	转化菌株	菌源	作者	年份
芒柄花黄素	DAI	*Eubacterium limosum*	人类	Hur等[79]	2000
鹰嘴豆芽素A	GEN	*Eubacterium limosum*			
黄豆苷	DAI	*Escherichia coli*	人类	Hur等[73]	2000
		Bifidobacterium sp.	人类	Marotti等[80]	2007
黄豆苷原	DHD	Strain HGH6	人类	Hur等[73]	2000
		Lactobacillus sp.	牛	Wang等[81]	2005
染料木苷	GEN	*Bifidobacterium* sp.	人类	Marotti等[80]	2007
		Escherichia coli	人类	Hur等[73]	2000
染料木素	DHG	Strain HGH6			
		Lactobacillus sp.	牛	Wang等[81]	2005
二氢黄豆苷原	EQ	*Eggerthella* sp.	人类	Wang等[75]	2005
黄豆苷原	EQ	*Asaccharobacter celatus*	大鼠	Minamida等[82]	2006
		Lactococcus garvieae	人类	Uchiyama等[88]	2007
		Adlercreutzia equolifaciens	人类	Maruo等[83]	2008
		Asaccharobactercelatus sp.	大鼠	Minamida等[84]	2008
		Coriobacteriaceae sp.	小鼠	Matthies等[76]	2008
		Eggerthella sp.	人类	Yokoyama等[85]	2008
		Eubacterium sp.	猪	Yu等[86]	2008
		Slackia isoflavoniconvertens	人类	Matthies等[77]	2009
		Slackia equolifaciens	人类	Jin等[87]	2009
		Slackia sp.	人类	Tsuji等[89]	2010
		Proteus mirabilis	大鼠	郭远洋等[90]	2012
染料木素	5-OH-EQ	Strain DZE	人类	Jin等[91]	2008
		Coriobacteriaceae sp.	人类	Matthies等[76]	2008
		Slackia isoflavoniconvertens	人类	Matthies等[77]	2009
		Slackia sp.	鸡	Wang等[78]	2013
黄豆苷原	*O*-Dma	*Clostridium* sp.	人类	Hur等[74]	2002
		Eubacterium ramulus	人类	Schoefer等[92]	2002
		Clostridium sp.	鸡	Li等[93]	2015
染料木素	2-HPPA	*Eubacterium ramulus*	人类	Wang等[71]	2004
牛蒡苷元	DMAG	*Eubacterium* sp.	人类	Jin等[94]	2007
		Peptostreptococcus sp.	人类	Wang等[95]	2000
	3'-DMAG	*Blautia* sp.	人类	Liu等[96]	2013
亚麻木酚素	END	*Peptostreptococcus* sp.	人类	Wang等[95]	2000
		Eubacterium sp.			
		Clostridium saccharogumia	人类	Clavel等[97]	2007
		Cactonifactor longoviformis			
	ENL	*Bacteroides distasonis*	人类	Clavel等[98]	2006
		Bacteroides fragilis			
		Bacteroides ovatus			
		Clostridium cocleatum			

DAI: 黄豆苷原; GEN: 染料木素; DHD: 二氢黄豆苷原; DHG: 二氢染料木素; EQ: 雌马酚; 5-OH-EQ: 5-羟基-雌马酚; *O*-DMA: 去氧甲基安哥拉紫檀素; 2-HPPA: 对羟基苯丙酸; DMAG: 去甲基牛蒡苷元; 3'-DMAG: 3'-去甲基-牛蒡苷元; END: 肠二醇.

黄豆苷原转化为左旋*S*-型雌马酚, 同时也能将底物染料木素转化为左旋5-OH-EQ的斯奈克菌属菌株AUH-JLC159. 有关大豆异黄酮及其代谢产物的生物学活性最近几年渐有报道, 研究证实大豆异黄酮代谢产物具有比大豆异黄酮更高、更广的生物学活性. 由此可见, 大豆异黄酮对人的有益调节作用大小并不简单取决于摄入体内的大豆或豆制品的净含量的多少, 关键在于摄入体内的大豆异黄酮在肠道微生物菌群的作用下如何被转化, 即取决于定居

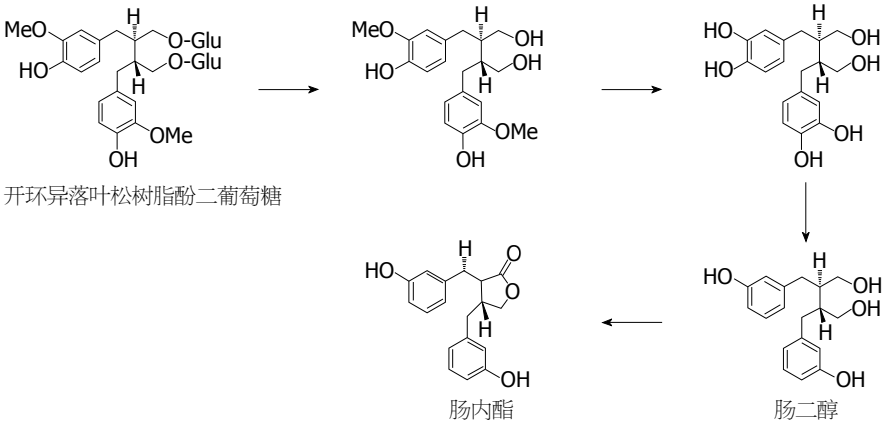


图 5　开环异落叶松树脂酚二葡萄糖苷在人体中的代谢途径.

在肠道的微生物种类.

2.2 肠道菌群对木脂素的代谢 日本学者Hattori研究组将亚麻木脂素SDG与人粪样菌群共培养, 从培养液中分离得到包括肠二醇和肠内酯在内的7种SDG的转化产物. 此后, 该研究小组从人粪样菌群中分离了两株参与亚麻木脂素SDG代谢的细菌菌株(即*Peptostreptococcus* sp. SDG-1和*Eubacterium* sp. SDG-2), 但这两株细菌菌株只能将SDG转化为从SDG到肠内酯的中间代谢产物, 而不能将SDG或SDG的其他代谢产物转化为肠内酯[95]. 德国学者Clavel等[98]对亚麻木脂素SDG转化菌株进行了系统分离, 最终从人粪样菌群中分离得到4株参与亚麻木脂素SDG代谢的细菌菌株(即*Clostridium saccharogumia, Eggerthella lenta, Blautia producta* and *Lactonifactor longoviformis*), 当将这4株菌株与底物SDG进行混合培养时可得到肠二醇和肠内酯两种转化产物(图5), 但以肠二醇为主要代谢产物, 肠内酯含量则较低[95,99,100]. 肠二醇在哺乳动物体内可被转化为肠内酯, 但肠内酯不能被转化为肠二醇[101,102]. 值得一提的是, Hattori研究小组测定了亚麻木脂素SDG被菌群转化后生成的肠内酯的旋光性, 结果发现, 转化生成的肠内酯为右旋肠内酯[103], 有关SDG转化菌株的分离筛选目前国内尚未见报道.

除亚麻木脂素外, 肠道菌群还可对药食两用植物牛蒡中的木脂素类化合物牛蒡苷和牛蒡苷元进行转化. 早在1992年, 日本学者Nose等[22]用小鼠的胃液和粪样菌群与牛蒡苷共培养, 发现底物牛蒡苷首先被脱掉葡萄糖基转化为牛蒡苷元, 牛蒡苷元进而被脱去甲基生成3'-去甲基-牛蒡苷元(3'-desmethylarctigenin, 3'-DMAG), 之后经过系列脱甲基和脱羟基作用, 最终生成肠内脂(图6). 此外, 我国辽宁中医药大学Wang等[104]2013年从小鼠粪便中分离得到3种牛蒡苷的代谢产物, 再次证明底物牛蒡苷可在小鼠体内被转化为不同代谢产物. 除了小鼠粪样菌群, 芬兰学者Heinonen等[105]2001年首次采用人粪样菌群与底物牛蒡苷共培养, 发现牛蒡苷可被转化为包括肠内酯在内的不同代谢产物, 但只有4%的牛蒡苷元可被转化为肠内酯. Hattori研究小组[106]于2003年将牛蒡苷与人肠道粪样菌群进行培养后, 从培养液中分离得到7种转化产物, 并根据转化产物的结构对牛蒡苷在人体内的代谢途径进行了推测(图6). 有关牛蒡苷转化菌株的分离筛选方面报道则相对较晚. 日本学者Jin等[94]2007年首次从人粪样中分离得到一株能将底物牛蒡苷元同时代谢为7种不同代谢产物的真细菌属菌株*Eubacterium* sp. ARC-2, 这是世界上报道的首株牛蒡苷或牛蒡苷元的转化菌株. Liu等[96]2013年报道了一株能将底物牛蒡苷或牛蒡苷元高效转化为3'-DMAG的布劳特氏菌属菌株.

2.3 肠道菌群对二苯乙烯和香豆素类植物雌激素的代谢 与大豆异黄酮和木脂素类植物雌激素相比, 有关二苯乙烯和香豆素类化合物的微生物生物转化研究报道相对较少. 2005-2011年研究人员分别从Wistar大鼠、猪和人体内检测到二氢藜芦醇等白藜芦醇的代谢物, 并且代谢物多以葡糖醛酸结合物和硫酸盐结合物的存在[107-110]. 2013年, 德国学者Bode等[111]用志愿者粪样菌群以及31株来自德国DSMZ菌种保藏中心的细菌菌株和10株作者从志愿者

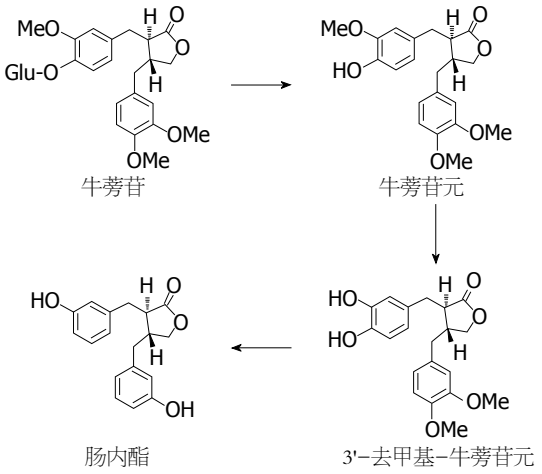


图 6　牛蒡苷在人体内的代谢途径.

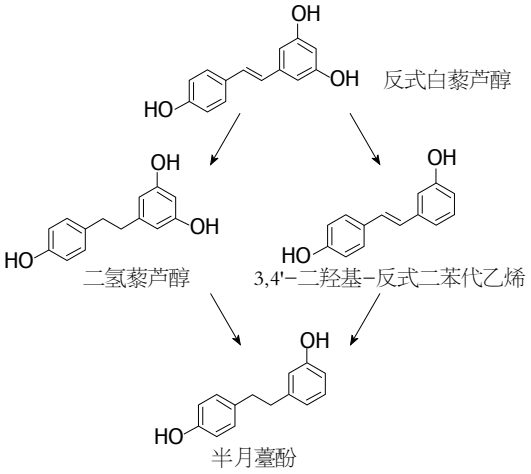


图 7　反式白藜芦醇在人体内的代谢途径.

粪样中分离的细菌菌株, 对底物反式白藜芦醇进行转化研究. 结果发现, 志愿者的粪样菌群均可将底物白藜芦醇转化为二氢白藜芦醇(dihydroresveratrol)、3,4'-二羟基-反式二苯代乙烯(3,4'-dihydroxy-trans-stilbene)和半月薹酚(lunularin)三种代谢物, 其中以半月薹酚的生成量最多, 3,4'-二羟基-反式二苯代乙烯的生成量最少[111]. 因此, 推测白藜芦醇既可被还原为二氢白藜芦醇, 同时又可去羟基生成3,4-二羟基-反式二苯代乙烯, 而这两种中间代谢产物均可被转化为半月薹酚(图7). 通过单菌转化实验发现, 只有来自菌库的*S. equolifaciens*和*A. equolifaciens*能将反式白藜芦醇还原为二氢白藜芦醇. 此外, 2014年Menet等[112]发现在灵长类动物狐猴体内, 有白藜芦醇和二氢藜芦醇以及二者的葡糖醛酸结合物和硫酸盐结合物的存在, 其中亲水性白藜芦醇结合物有6种、亲水性二氢藜芦醇的结合物有3种, 这表明白藜芦醇被还原为二氢藜芦醇后被吸收和代谢.

与上述植物雌激素类化合物相比, 香豆素代谢研究报道最少. 香豆素类化合物被机体摄入体内可被转化为二氢香豆素(dihydrocoumarin)、羟基-香豆素(hydroxycoumarin)和邻香豆酸(o-coumaric acid)以及与葡萄糖醛酸的结合物[113-115], 然而, 香豆素类化合物在不同动物内代谢存在明显不同. 香豆素类化合物在人体内迅速代谢为7-羟基香豆素(7-hydroxycoumarin), 7-羟基-香豆素和邻香豆酸是香豆素在人体内的主要代谢产物[116,117], 而在大鼠和兔子体内则主要被代谢为邻香豆酸[118,119]. 因此, 内酯环水解可能是香豆素在体内代谢的一条途径.

3 植物雌激素的微生物转化产物与人类健康

3.1 大豆异黄酮代谢产物雌马酚、5-OH-EQ和*O*-Dma的生理活性及不良反应　雌马酚[7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-chroman]最早是由Marrian和Haselwood 于1932年在马尿中发现[120]. 1982年美国著名营养学家Setchell研究团队[121]首次在人尿中检测到了雌马酚. 在大豆异黄酮所有代谢产物中, 雌马酚的化学结构与人体雌激素雌二醇最为接近, Setchell等[122,123]首次确定了雌马酚的雌激素作用, 并预言雌马酚将在雌激素相关疾病以及临床中发挥作用. 由于雌马酚的C-3为手性碳, 因而雌马酚具有*R*-型和*S*-型两种对映异构体. Muthyala等[124]2004年对雌马酚对映异构体与雌激素受体的亲和力进行了研究, 发现*S*-雌马酚对人体雌激素受体β(β-estrogen receptor, ER_β)的亲和力要比*R*-雌马酚高13倍、比消旋体雌马酚(±Equol)高2倍; 相反, *R*-雌马酚对人体雌激素受体α(α-estrogen receptor, ER_α)的亲和力要比*S*-雌马酚高4倍、比外消旋体雌马酚(±Equol)高两倍, 而相对雌马酚而言, 其前体黄豆苷原和DHD与雌激素受体亲和力则较弱[125,126]. Wang等[75] 2005年报道由人肠道细菌菌株*Eggerthella* sp. Julong732转化底物DHD所生成的雌马酚为100% *S*-雌马酚, 美国营养学家Setchell团队[127]2005年经检测发现人体内的雌马酚也全部为*S*-雌马酚. 为强调雌马酚在大豆异黄酮众多微生物转化产物中的重要地位, Setchell等[128]还将人群定义为两类,

一类为能产生雌马酚的人群(equol-producer), 另一类为不能产生雌马酚的人群(non-equol-producer). 事实上, 人群中仅30%左右的个体能将黄豆苷原转化为雌马酚[129]. 在大豆或豆制品摄入量高的地方的人群中, 大约30%-60%的个体能将底物黄豆苷原转化为雌马酚[130].

除雌激素活性外, 雌马酚还具有抗氧化、抗癌、减少骨质流失以及降低心脑血管发病率等多种功效. 有研究[131]报道, 雌马酚的抗氧化活性是其亲本化合物黄豆苷原的100多倍. Liang等[132]2010年对比研究了大豆异黄酮及其微生物转化产物对超氧阴离子和DPPH自由基的清除能力, 发现在供试的所有化合物中, 雌马酚对超氧阴离子和DPPH自由基清除能力显著高于大豆异黄酮黄豆苷原及大豆异黄酮的其他微生物转化产物. 近年来, 有关雌马酚活性研究报道最多的是其抗癌活性, 其中以与雌激素相关的癌症, 如乳腺癌[133-135]和前列腺癌[136,137]报道得最多. 最近研究结果表明, 雌马酚对癌细胞的抑制能力大小具有细胞选择性. 与乳腺癌和前列腺癌细胞系相比, 雌马酚对人肝癌细胞SMMC-7721的抑制作用则更强, 推测雌马酚对作用敏感细胞的选择性可能与癌细胞系受体种类直接相关[138]. 此外, 与大豆异黄酮相比, 雌马酚具有更高的生物利用度. 与其亲本化合物黄豆苷原相比, 雌马酚更容易被肠壁吸收[139], 而且在血液中的半衰期也明显长于黄豆苷原和染料木素[140]. 需指出的是, 以往有关雌马酚活性的研究大多使用化学合成的外消旋体雌马酚, 今后应加强*R*-型、*S*-型以及外消旋体雌马酚的对比研究.

人类起初对雌激素的认识源于雌激素引发的不良反应. 20世纪40年代, 澳大利亚西部羊群由于长期食用三叶草而导致生殖能力下降[141], 这也是人类首次发现一些可以发挥类似动物体内雌激素功效的植物源化合物[142]. 目前, 有关大豆异黄酮活性的文献有3000篇以上, 尽管其中有极少数关于大豆异黄酮对人[143]或动物[144]的不良作用的报道, 绝大部分研究结果均证实了大豆异黄酮的有益调节作用. 事实上, 大豆异黄酮及其微生物代谢产物究竟发挥有益还是有害作用与其浓度直接相关. Zhang等[145]2014年的研究结果表明, 合适浓度的5-OH-EQ(<0.4 mmol/L)可显著延长秀丽隐杆线虫的平均寿命和抗热能力, 但5-OH-EQ浓度过高(0.8 mmol/L)则显著缩短线虫寿命. 因此, 在进行大豆异黄酮及其代谢产物活性测定时, 一定要严格考察不同浓度的影响, 并以此作为治疗或保健用参考指标.

除雌马酚外, 黄豆苷原经肠道菌群代谢后生成的另一个终产物为*O*-Dma. 现有研究[146,147]结果证实, *O*-Dma与人体雌激素受体ER_{α}和ER_{β}的亲和力高于其亲本化合物黄豆苷原, 表明*O*-Dma的雌激素活性高于黄豆苷原. 另外, 当*O*-Dma与ER_{β}结合后, 在诱导基因转录上*O*-Dma也明显强于黄豆苷原[146]. 2008年日本学者Ohtomo等[148]比较了*O*-Dma与雌马酚对切除子宫小鼠的骨密度及代谢的影响, 发现*O*-Dma促进脂类物质的正常代谢, 抑制破骨细胞生长, *O*-Dma表现出的有利于减少骨质流失的生理活性可能与其类雌激素活性有关. 此外, *O*-Dma还可抑制类固醇激素代谢中的一些酶, 如: 芳香酶、5α-还原酶、17β-羟基类固醇脱氢酶[149-151]; 当浓度高于10 μmol/L时, *O*-Dma还能够明显抑制人乳腺癌细胞MCF-7的生长[152]. 值得一提的是, 目前*O*-Dma尚不能进行人工化学合成, 而由微生物菌株转化底物黄豆苷原生成的*O*-Dma则表现出不同的对映体过量率, 但均以左旋*O*-Dma为优势产物. 分自人粪样的真杆菌属菌株Julong601转化底物黄豆苷原后生成的*O*-Dma的对映体过量率为90.0%[71], 分自鸡粪样的梭菌属菌株AUH-JLC108转化生成的*O*-Dma的对映体过量率为88.3%[93], 分自褐马鸡的肠球菌属菌株AUH-HM195转化生成的*O*-Dma的对映体过量率则仅为66.9%[153]. 而对于*O*-Dma的两个对映异构体是否具有不同的生物学活性, 或者其中一个对映异构体是否有某种或某些不良反应目前尚不清楚, 今后应加强对*O*-Dma单一对映体活性的研究.

3.2 木脂素类植物雌激素代谢产物肠内酯与人类健康 尽管木脂素广泛存在于各种蔬菜、水果、种子及谷物中, 但木脂素类化合物只有被肠道菌群代谢后才能被吸收和利用[154]. 木脂素对人类的有益调节作用主要归功于其代谢产物肠二醇和肠内酯, 有研究[155]报道, 肠二醇和肠内酯的抗氧化活性高于其亲本化合物SDG. 此外, 肠内酯对激素相关疾病, 如乳腺癌[156,157]和前列腺癌[158,159]、妇女绝经期综合征[160,161]、心血管疾病[162-164]以及骨质疏松[165]等均具有很好预防和治疗作用. 由于肠内脂的酚醛结构, 可

有效对抗DNA氧化损伤及脂质过氧化反应[166]. 此外, 肠内酯可选择性地抑制LNCaP前列腺癌细胞的生长, 引发细胞凋亡[167]. 肠内酯诱导的细胞凋亡是通过线粒体膜电位的损失、剂量依赖的细胞色素c的释放和多聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)合成量的改变等来实现. 此外, 肠内脂还影响成骨细胞分化[168]和影响人的肥胖与代谢[169]. 需指出的是, 通过旋光性测定人们发现, 牛蒡子中的牛蒡苷为左旋[即(-)-牛蒡苷], 经哺乳动物粪样菌群转化后生成的肠内酯为左旋肠内酯[即(-)-肠内酯][102]; 存在于油料作物亚麻籽中的木酚素SDG为右旋[即(+)-SDG], 经哺乳动物粪样菌群转化后生成的肠内酯为右旋肠内酯[即(+)-肠内酯][106]. 目前有关肠内酯活性的报道大多为化学合成的肠内酯, 有关(-)-肠内酯和(+)-肠内酯在生物学活性方面差异有必要进行深入研究, 研究结果对指导人们正确摄食木脂素类化合物, 保持身体健康将具有重要意义.

4 结论

膳食中的天然植物雌激素对人类的有益调节作用大小, 取决于膳食中的植物雌激素在肠道菌群作用下如何被代谢. 与亲本化合物大豆异黄酮相比, 雌马酚与雌激素受体ER的亲和力更高, 在不同雌激素水平下可发挥类雌激素或抗雌激素的双向调节功能, 并在荷尔蒙依赖相关疾病的治疗和预防中发挥重要作用. 另外, 雌马酚表现出的生物利用度和抗氧化活性远高于其亲本化合物, 在与氧化应激相关的疾病的治疗中也将发挥重要作用. 木脂素虽广泛存在于人们的日常饮食中, 但未经肠道菌群代谢的木脂素很难被人体直接吸收利用, 木脂素发挥有益调节作用需要肠道菌群的参与. 木脂素代谢产物肠内酯将在与雌激素相关的癌症、骨质疏松以及心脑血管疾病的预防和治疗中发挥重要作用. 为使体内雌激素水平得到源源不断的补充, 日常膳食应尽可能食用豆制品以及富含木脂素的蔬菜、水果和谷物.

5 参考文献

1 Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, Soslow R, Zauber AG, Olson SH. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1117-1127 [PMID: 19353280 DOI: 10.1007/s10552-009-9336-9]

2 Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. *Contemp Oncol* (Pozn) 2016; 20: 13-19 [PMID: 27095934 DOI: 10.5114/wo.2014.40560]

3 Reger MK, Zollinger TW, Liu Z, Jones J, Zhang J. Urinary phytoestrogens and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in the continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Nutr* 2016; 55: 1029-1040 [PMID: 25943648 DOI: 10.1007/s00394-015-0917-y]

4 刘明杰, 林琳, 王钊. 肠道细菌对天然药物代谢的研究进展 I. 中国现代应用药学杂志 2001; 18: 90-92

5 Harborne JB. The flavonoids. London: Chapman and Hall Ltd, 1988: 125-204

6 Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S. Genistein, daidzein and their β-glycoside conjugates: antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agri Food Chem* 1993; 41: 1961-1967 [DOI: 10.1021/jf00035a027]

7 Wang HJ, Murphy PA. Isoflavones composition of American and Japanese soybeans in Lowa: effects of variety, crop year and location. *J Agri Food Chem* 1994; 42: 1674-1677 [DOI: 10.1021/jf00044a017]

8 Tani T, Katsuki T, Kubo M, Arichi S, Kitagawa I. Histochemistry: Isoflavones in soybeans (Glycine max MERRILL, seeds). *Chem Pharm Bull* 1985; 33: 3834-3837 [DOI: 10.1248/cpb.33.3834]

9 Chin-Dusting JP, Fisher LJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 595-605 [PMID: 11399677]

10 Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr Cancer* 1999; 33: 139-145 [PMID: 10368808]

11 Kim J, Kwon C. Estimated dietary isoflavone intake of Korean population based on National Nutrition Survey. *Nutr Res* 2001; 21: 947-953 [PMID: 11446978 DOI: 10.1016/S0271-5317(01)00310-4]

12 Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S-767S [PMID: 10082786]

13 Dikshit A, Gao C, Small C, Hales K, Hales DB. Flaxseed and its components differentially affect estrogen targets in pre-neoplastic hen ovaries. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159: 73-85 [PMID: 26925929 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.028]

14 Adolphe JL, Whiting SJ, Juurlink BH, Thorpe LU, Alcorn J. Health effects with consumption of the flax lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Br J Nutr* 2010; 103: 929-938 [PMID: 20003621 DOI: 10.1017/S0007114509992753]

15 Prasad K. Secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed delays the development of type 2 diabetes in Zucker rat. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 32-39 [PMID: 11433226]

16 Prasad K. Oxidative stress as a mechanism of diabetes in diabetic BB prone rats: effect of secoisolariciresinol diglucoside (SDG). *Mol Cell Biochem* 2000; 209: 89-96 [PMID: 10942205]

17 Penumathsa SV, Koneru S, Zhan L, John S, Menon VP, Prasad K, Maulik N. Secoisolariciresinol diglucoside induces neovascularization-mediated cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 170-179 [PMID: 18001768]

18 Penumathsa SV, Koneru S, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Prasad K, Maulik N. Secoisolariciresinol diglucoside: relevance to angiogenesis and cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 951-959 [PMID: 17132814]

19 Eliasson C, Kamal-Eldin A, Andersson R, Aman P. High-performance liquid chromatographic analysis of secoisolariciresinol diglucoside and hydroxycinnamic acid glucosides in flaxseed by alkaline extraction. *J Chromatogr A* 2003; 1012: 151-159 [PMID: 14521311]

20 张晓伟, 孙爱东, 宫玮. 牛蒡的营养价值及其开发现状. 中国食物与营养 2006; 12: 25-27

21 鞠玫君, 窦德强, 康廷国. 牛蒡子提取物中牛蒡子苷和牛蒡子苷元的含量测定研究. 中国现代中药 2008; 10: 14-16

22 Nose M, Fujimoto T, Takeda T, Nishibe S, Ogihara Y. Structural transformation of lignan compounds in rat gastrointestinal tract. *Planta Med* 1992; 58: 520-523 [PMID: 1336605 DOI: 10.1055/s-2006-959627]

23 何安宁, 何凡, 侯蔷, 窦德强, 康廷国. 应用酸水解法制备牛蒡苷元的工艺研究. 中国现代中药 2012; 14: 43-45

24 Chae SH, Kim PS, Cho JY, Park JS, Lee JH, Yoo ES, Baik KU, Lee JS, Park MH. Isolation and identification of inhibitory compounds on TNF-alpha production from Magnolia fargesii. *Arch Pharm Res* 1998; 21: 67-69 [PMID: 9875517]

25 Zhao F, Wang L, Liu K. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from Arctium lappa L., through inhibition on iNOS pathway. *J Ethnopharmacol* 2009; 122: 457-462 [PMID: 19429312 DOI: 10.1016/j.jep.2009.01.038]

26 Schröder HC, Merz H, Steffen R, Müller WE, Sarin PS, Trumm S, Schulz J, Eich E. Differential in vitro anti-HIV activity of natural lignans. *Z Naturforsch C* 1990; 45: 1215-1221 [PMID: 1965681]

27 Vlietinck AJ, De Bruyne T, Apers S, Pieters LA. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med* 1998; 64: 97-109 [PMID: 9525100 DOI: 10.1055/s-2006-957384]

28 Kato T, Hirose M, Takahashi S, Hasegawa R, Kohno T, Nishibe S, Kato K, Shirai T. Effects of the lignan, arctiin, on 17-beta ethinyl estradiol promotion of preneoplastic liver cell foci development in rats. *Anticancer Res* 1998; 18: 1053-1057 [PMID: 9615764]

29 Huang DM, Guh JH, Chueh SC, Teng CM. Modulation of anti-adhesion molecule MUC-1 is associated with arctiin-induced growth inhibition in PC-3 cells. *Prostate* 2004; 59: 260-267 [PMID: 15042601 DOI: 10.1002/pros.10364]

30 Yang S, Ma J, Xiao J, Lv X, Li X, Yang H, Liu Y, Feng S, Zhang Y. Arctigenin anti-tumor activity in bladder cancer T24 cell line through induction of cell-cycle arrest and apoptosis. *Anat Rec* (Hoboken) 2012; 295: 1260-1266 [PMID: 22619087 DOI: 10.1002/ar.22497]

31 Ishihara K, Yamagishi N, Saito Y, Takasaki M, Konoshima T, Hatayama T. Arctigenin from Fructus Arctii is a novel suppressor of heat shock response in mammalian cells. *Cell Stress Chaperones* 2006; 11: 154-161 [PMID: 16817321 DOI: 10.1379/CSC-148R.1]

32 Jang YP, Kim SR, Kim YC. Neuroprotective dibenzylbutyrolactone lignans of Torreya nucifera. *Planta Med* 2001; 67: 470-472 [PMID: 11488466]

33 Kong Q, Ren X, Hu R, Yin X, Jiang G, Pan Y. Isolation and purification of two antioxidant isomers of resveratrol dimer from the wine grape by counter-current chromatography. *J Sep Sci* 2016 Apr 30. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27130423 DOI: 10.1002/jssc.201600004]

34 郜海燕, 于震宇, 陈杭君, 陈文煊, 张俊, 毛金林. 白藜芦醇功能和作用机理研究进展. 中国食品学报 2006; 3: 411-416

35 李晓光, 王三永, 李春荣, 李韶雄. 白藜芦醇合成研究. 中国食品添加剂 2002; 5: 25-27

36 Chimento A, Sirianni R, Saturnino C, Caruso A, Sinicropi MS, Pezzi V. Resveratrol and Its Analogs As Antitumoral Agents For Breast Cancer Treatment. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 699-709 [PMID: 26996623 DOI: 10.2174/1389557516666160321113255]

37 Serrero G, Lu R. Effect of resveratrol on the expression of autocrine growth modulators in human breast cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 2001; 3: 969-979 [PMID: 11813992]

38 Cavallini G, Straniero S, Donati A, Bergamini E. Resveratrol Requires Red Wine Polyphenols for Optimum Antioxidant Activity. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 540-545 [PMID: 27102793 DOI: 10.1007/s12603-015-0611-z]

39 Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275: 218-220 [PMID: 8985016]

40 Kilic Eren M, Kilincli A, Eren Ö. Resveratrol induced premature senescence is associated with DNA damage mediated SIRT1 and SIRT2 down-regulation. *PLoS One* 2015; 10: e0124837 [PMID: 25924011 DOI: 10.1371/journal.pone.0124837]

41 Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2016 Apr 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27058985 DOI: 10.1111/bph.13492]

42 Toliopoulos IK, Simos YV, Oikonomidis S, Karkabounas SC. Resveratrol diminishes platelet aggregation and increases susceptibility of K562 tumor cells to natural killer cells. *Indian J Biochem Biophys* 2013; 50: 14-18 [PMID: 23617069]

43 向敏, 匡晓东, 杨勇. 白藜芦醇及其药理保健功能的研究. 中国食品添加剂 2004; 5: 16-20

44 Fylaktakidou KC, Hadjipavlou-Litina DJ, Litinas KE, Nicolaides DN. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3813-3833 [PMID: 15579073 DOI: 10.2174/1381612043382710]

45 Rajarajeswari N, Pari L. Antioxidant role of coumarin on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2011; 25: 355-361 [PMID: 21630391 DOI: 10.1002/jbt.20395]

46 Kashman Y, Gustafson KR, Fuller RW, Cardellina JH, McMahon JB, Currens MJ, Buckheit RW, Hughes SH, Cragg GM, Boyd MR. The calanolides, a novel HIV-inhibitory class of coumarin derivatives from the tropical rainforest tree, Calophyllum lanigerum. *J Med Chem* 1992; 35: 2735-2743 [PMID: 1379639 DOI: 10.1021/jm00093a004]

47 Bourinbaiar AS, Tan X, Nagorny R. Effect of the oral anticoagulant, warfarin, on HIV-1 replication and

spread. *AIDS* 1993; 7: 129-130 [PMID: 8442905]
48 Kostova I. Coumarins as inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Curr HIV Res* 2006; 4: 347-363 [PMID: 16842086 DOI: 10.2174/157016206777709393]
49 Kostova I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 29-46 [PMID: 15720259 DOI: 10.2174/1568011053352550]
50 Wei EH, Rao MR, Chen XY, Fan LM, Chen Q. Inhibitory effects of praeruptorin C on cattle aortic smooth muscle cell proliferation. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 129-132 [PMID: 11866872]
51 Wang G, Kuan SS, Francis OJ, Ware GM, Carman AS. A simplified HPLC method for the determination of phytoestrogens in soybean and its processed products. *J Agric Food Chem* 1990; 38: 185-190 [DOI: 10.1021/jf00091a041]
52 Franke AA, Custer LJ, Cerna CM, Narala KK. Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 1905-1913 [DOI: 10.1021/jf00045a015]
53 Ndebele K, Graham B, Tchounwou PB. Estrogenic activity of coumestrol, DDT, and TCDD in human cervical cancer cells. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 2045-2056 [PMID: 20623010 DOI: 10.3390/ijerph7052045]
54 Jacob DA, Temple JL, Patisaul HB, Young LJ, Rissman EF. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor alpha. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 301-306 [PMID: 11368421]
55 Diel P, Olff S, Schmidt S, Michna H. Effects of the environmental estrogens bisphenol A, o,p'-DDT, p-tert-octylphenol and coumestrol on apoptosis induction, cell proliferation and the expression of estrogen sensitive molecular parameters in the human breast cancer cell line MCF-7. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 61-70 [PMID: 11867264]
56 Sun JS, Li YY, Liu MH, Sheu SY. Effects of coumestrol on neonatal and adult mice osteoblasts activities. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81: 214-223 [PMID: 17120206]
57 Wu XT, Wang B, Wei JN. Coumestrol promotes proliferation and osteoblastic differentiation in rat bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 90: 621-628 [PMID: 19165772 DOI: 10.1002/jbm.b.31326]
58 Nogowski L, Nowak KW, Kaczmarek P, Maćkowiak P. The influence of coumestrol, zearalenone, and genistein administration on insulin receptors and insulin secretion in ovariectomized rats. *J Recept Signal Transduct Res* 2002; 22: 449-457 [PMID: 12503633]
59 Nogowski L, Nowak KW, Maćkowiak P. Effect of phytooestrogen--coumestrol and oestrone on some aspects of carbohydrate metabolism in ovariectomized female rats. *Arch Vet Pol* 1992; 32: 79-84 [PMID: 1339577]
60 Kane MO, Anselm E, Rattmann YD, Auger C, Schini-Kerth VB. Role of gender and estrogen receptors in the rat aorta endothelium-dependent relaxation to red wine polyphenols. *Vascul Pharmacol* 2009; 51: 140-146 [PMID: 19520189 DOI: 10.1016/j.vph.2009.05.002]
61 Wang H, Li H, Moore LB, Johnson MD, Maglich JM, Goodwin B, Ittoop OR, Wisely B, Creech K, Parks DJ, Collins JL, Willson TM, Kalpana GV, Venkatesh M, Xie W, Cho SY, Roboz J, Redinbo M, Moore JT, Mani S. The phytoestrogen coumestrol is a naturally occurring antagonist of the human pregnane X receptor. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 838-857 [PMID: 18096694]
62 Eldridge AC, Kwolek WF. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem* 1993; 31: 394-396 [PMID: 6682871]
63 Barnes S, Coward L, Kirk M, Sfakianos J. HPLC-mass spectrometry analysis of isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 254-262 [PMID: 9492333]
64 Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods--a compendium of literature values. *Nutr Cancer* 1996; 26: 123-148 [PMID: 8875551]
65 Kuhnle GG, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds, and oils. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7311-7315 [PMID: 18671400 DOI: 10.1021/jf801534g]
66 Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutr Cancer* 2006; 54: 184-201 [PMID: 16898863]
67 Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995; 125: 2307-2315 [PMID: 7666247]
68 Chang YC, Nair MG. Metabolism of daidzein and genistein by intestinal bacteria. *J Nat Prod* 1995; 58: 1892-1896 [PMID: 8691209]
69 Joannou GE, Kelly GE, Reeder AY, Waring M, Nelson C. A urinary profile study of dietary phytoestrogens. The identification and mode of metabolism of new isoflavonoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 54: 167-184 [PMID: 7662591]
70 Coldham NG, Howells LC, Santi A, Montesissa C, Langlais C, King LJ, Macpherson DD, Sauer MJ. Biotransformation of genistein in the rat: elucidation of metabolite structure by product ion mass fragmentology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 169-184 [PMID: 10622405]
71 Wang XL, Kim KT, Lee JH, Hur HG, Kim SI. C-ring cleavage of isoflavones daidzein and genistein by a newly isolated human intestinal bacterium Eubacterium ramulus Julong 601. *J Microbiol Biotechn* 2004; 14: 766-771
72 Xie YJ, Liu ZG, Gao YN, Wang XL, Hao QH, Yu XM. Bioconversion of genistein to (-)5-hydroxyequol by a newly isolated cock intestinal anaerobic bacterium. *J Chin Pharm Sci* 2015; 24: 442-448 [DOI: 10.5246/jcps.2015.07.057]
73 Hur HG, Lay JO, Beger RD, Freeman JP, Rafii F. Isolation of human intestinal bacteria metabolizing the natural isoflavone glycosides daidzin and genistin. *Arch Microbiol* 2000; 174: 422-428 [PMID: 11195098 DOI: 10.1007/s002030000222]
74 Hur HG, Beger RD, Heinze TM, Lay JO, Freeman JP, Dore J, Rafii F. Isolation of an anaerobic intestinal bacterium capable of cleaving the C-ring of the isoflavonoid daidzein. *Arch Microbiol* 2002; 178: 8-12 [PMID: 12070764]
75 Wang XL, Hur HG, Lee JH, Kim KT, Kim SI. Enantioselective synthesis of S-equol from dihydrodaidzein by a newly isolated anaerobic human intestinal bacterium. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 214-219 [PMID: 15640190]

76 Matthies A, Clavel T, Gütschow M, Engst W, Haller D, Blaut M, Braune A. Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 4847-4852 [PMID: 18539813 DOI: 10.1128/AEM.00555-08]

77 Matthies A, Blaut M, Braune A. Isolation of a human intestinal bacterium capable of daidzein and genistein conversion. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1740-1744 [PMID: 19139227 DOI: 10.1128/AEM.01795-08]

78 王秀伶, 刘子光, 邵子强. 斯奈克氏菌AUH-JLC159及其在左旋-5-OH-EQ生物合成中的应用. 中国专利 2013-09-04

79 Hur H, Rafii F. Biotransformation of the isoflavonoids biochanin A, formononetin, and glycitein by Eubacterium limosum. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 192: 21-25 [PMID: 11040423]

80 Marotti I, Bonetti A, Biavati B, Catizone P, Dinelli G. Biotransformation of common bean (Phaseolus vulgaris L.) flavonoid glycosides by bifidobacterium species from human intestinal origin. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3913-3919 [PMID: 17439230]

81 Wang XL, Shin KH, Hur HG, Kim SI. Enhanced biosynthesis of dihydrodaidzein and dihydrogenistein by a newly isolated bovine rumen anaerobic bacterium. *J Biotechnol* 2005; 115: 261-269 [PMID: 15639088 DOI: 10.1016/j.jbiotec.2004.08.014]

82 Minamida K, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, Asano K. Production of equol from daidzein by gram-positive rod-shaped bacterium isolated from rat intestine. *J Biosci Bioeng* 2006; 102: 247-250 [PMID: 17046543]

83 Maruo T, Sakamoto M, Ito C, Toda T, Benno Y. Adlercreutzia equolifaciens gen. nov., sp. nov., an equol-producing bacterium isolated from human faeces, and emended description of the genus Eggerthella. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 1221-1227 [PMID: 18450717]

84 Minamida K, Ota K, Nishimukai M, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, Asano K. Asaccharobacter celatus gen. nov., sp. nov., isolated from rat caecum. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 1238-1240 [PMID: 18450720]

85 Yokoyama S, Suzuki T. Isolation and characterization of a novel equol-producing bacterium from human feces. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2660-2666 [PMID: 18838805]

86 Yu ZT, Yao W, Zhu WY. Isolation and identification of equol-producing bacterial strains from cultures of pig faeces. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 282: 73-80 [PMID: 18328079 DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01108.x]

87 Jin JS, Kitahara M, Sakamoto M, Hattori M, Benno Y. Slackia equolifaciens sp. nov., a human intestinal bacterium capable of producing equol. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010; 60: 1721-1724 [PMID: 19734283 DOI: 10.1099/ijs.0.016774-0]

88 Uchiyama S, Ueno T, Suzuki T. Identification of a newly isolated equol-producing lactic acid bacterium from the human feces (In Japanese). *J Enteric Bacteria* 2007; 21: 217-220

89 Tsuji H, Moriyama K, Nomoto K, Miyanaga N, Akaza H. Isolation and characterization of the equol-producing bacterium Slackia sp. strain NATTS. *Arch Microbiol* 2010; 192: 279-287 [PMID: 20237913 DOI: 10.1007/s00203-010-0546-z]

90 郭远洋, 黄雅燕, 叶静, 张学勤, 肖美添. 一株转化大豆苷元为S-雌马酚菌株的筛选和鉴定. 微生物学报 2012; 52: 696-702

91 Jin JS, Nishihata T, Kakiuchi N, Hattori M. Biotransformation of C-glucosylisoflavone puerarin to estrogenic (3S)-equol in co-culture of two human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1621-1625 [PMID: 18670101]

92 Schoefer L, Mohan R, Braune A, Birringer M, Blaut M. Anaerobic C-ring cleavage of genistein and daidzein by Eubacterium ramulus. *FEMS Microbiol Lett* 2002; 208: 197-202 [PMID: 11959436]

93 Li M, Li H, Zhang C, Wang XL, Chen BH, Hao QH, Wang SY. Enhanced biosynthesis of O-desmethylangolensin from daidzein by a novel oxygen-tolerant cock intestinal bacterium in the presence of atmospheric oxygen. *J Appl Microbiol* 2015; 118: 619-628 [PMID: 25523278 DOI: 10.1111/jam.12732]

94 Jin JS, Zhao YF, Nakamura N, Akao T, Kakiuchi N, Hattori M. Isolation and characterization of a human intestinal bacterium, Eubacterium sp. ARC-2, capable of demethylating arctigenin, in the essential metabolic process to enterolactone. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 904-911 [PMID: 17473433]

95 Wang LQ, Meselhy MR, Li Y, Qin GW, Hattori M. Human intestinal bacteria capable of transforming secoisolariciresinol diglucoside to mammalian lignans, enterodiol and enterolactone. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 2000; 48: 1606-1610 [PMID: 11086885 DOI: 10.1248/cpb.48.1606]

96 Liu MY, Li M, Wang XL, Liu P, Hao QH, Yu XM. Study on human intestinal bacterium Blautia sp. AUH-JLD56 for the conversion of arctigenin to (-)-3'-desmethylarctigenin. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 12060-12065 [PMID: 24236649 DOI: 10.1021/jf403924c]

97 Clavel T, Lippman R, Gavini F, Doré J, Blaut M. Clostridium saccharogumia sp. nov. and Lactonifactor longoviformis gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30: 16-26 [PMID: 17196483]

98 Clavel T, Henderson G, Engst W, Doré J, Blaut M. Phylogeny of human intestinal bacteria that activate the dietary lignan secoisolariciresinol diglucoside. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 55: 471-478 [PMID: 16466386]

99 Clavel T, Henderson G, Alpert CA, Philippe C, Rigottier-Gois L, Doré J, Blaut M. Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 6077-6085 [PMID: 16204524 DOI: 10.1128/AEM.71.10.6077-6085.2005]

100 Clavel T, Borrmann D, Braune A, Doré J, Blaut M. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe* 2006; 12: 140-147 [PMID: 16765860 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2005.11.002]

101 Jin JS, Kakiuchi N, Hattori M. Enantioselective oxidation of enterodiol to enterolactone by human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2204-2206 [PMID: 17978502]

102 Jin JS, Hattori M. Further studies on a human intestinal bacterium Ruminococcus sp. END-1 for transformation of plant lignans to mammalian lignans. *J Agric Food*

Chem 2009; 57: 7537-7542 [PMID: 19630415 DOI: 10.1021/jf900902p]
103 Xie LH, Ahn EM, Akao T, Abdel-Hafez AA, Nakamura N, Hattori M. Transformation of arctiin to estrogenic and antiestrogenic substances by human intestinal bacteria. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 2003; 51: 378-384 [PMID: 12672988 DOI: 10.1248/cpb.51.378]
104 Wang W, Pan Q, Han XY, Wang J, Tan RQ, He F, Dou DQ, Kang TG. Simultaneous determination of arctiin and its metabolites in rat urine and feces by HPLC. *Fitoterapia* 2013; 86: 6-12 [PMID: 23380537 DOI: 10.1016/j.fitote.2013.01.016]
105 Heinonen S, Nurmi T, Liukkonen K, Poutanen K, Wähälä K, Deyama T, Nishibe S, Adlercreutz H. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3178-3186 [PMID: 11453749 DOI: 10.1021/jf010038a]
106 Jin JS, Zhao YF, Nakamura N, Akao T, Kakiuchi N, Min BS, Hattori M. Enantioselective dehydroxylation of enterodiol and enterolactone precursors by human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2113-2119 [PMID: 17978485 DOI: 10.1248/bpb.30.2113]
107 Wenzel E, Soldo T, Erbersdobler H, Somoza V. Bioactivity and metabolism of trans-resveratrol orally administered to Wistar rats. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 482-494 [PMID: 15779067]
108 Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 7-16 [PMID: 20013887 DOI: 10.1002/mnfr.200900437]
109 Azorín-Ortuño M, Yáñez-Gascón MJ, Vallejo F, Pallarés FJ, Larrosa M, Lucas R, Morales JC, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 1154-1168 [PMID: 21710561 DOI: 10.1002/mnfr.201100140]
110 Zunino SJ, Storms DH. Physiological levels of resveratrol metabolites are ineffective as anti-leukemia agents against Jurkat leukemia cells. *Nutr Cancer* 2015; 67: 266-274 [PMID: 25622018 DOI: 10.1080/01635581.2015.989373]
111 Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, Bub A, Franz CM, Kulling SE. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 295-309 [PMID: 23283496 DOI: 10.3945/ajcn.112.049379]
112 Menet MC, Marchal J, Dal-Pan A, Taghi M, Nivet-Antoine V, Dargère D, Laprévote O, Beaudeux JL, Aujard F, Epelbaum J, Cottart CH. Resveratrol metabolism in a non-human primate, the grey mouse lemur (Microcebus murinus), using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time of flight. *PLoS One* 2014; 9: e91932 [PMID: 24663435 DOI: 10.1371/journal.pone.0091932]
113 Gasparetto JC, de Francisco TM, Campos FR, Pontarolo R. Development and validation of two methods based on high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining 1,2-benzopyrone, dihydrocoumarin, o-coumaric acid, syringaldehyde and kaurenoic acid in guaco extracts and pharmaceutical preparations. *J Sep Sci* 2011; 34: 740-748 [PMID: 21374810 DOI: 10.1002/jssc.201000792]
114 Bogan DP, O'Kennedy R. Simultaneous determination of coumarin, 7-hydroxycoumarin and 7-hydroxycoumarin glucuronide in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 267-273 [PMID: 8971609]
115 Egan DA, O'Kennedy R. Rapid and sensitive determination of coumarin and 7-hydroxycoumarin and its glucuronide conjugate in urine and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1992; 582: 137-143 [PMID: 1491033]
116 Booth AN, Masri MS, Robbins DJ, Emerson OH, Jones FT, Deeds F. Urinary metabolites of coumarin and omicron-coumaric acid. *J Biol Chem* 1959; 234: 946-948 [PMID: 13654297]
117 Gasparetto JC, Peccinini RG, de Francisco TM, Cerqueira LB, Campos FR, Pontarolo R. A kinetic study of the main guaco metabolites using syrup formulation and the identification of an alternative route of coumarin metabolism in humans. *PLoS One* 2015; 10: e0118922 [PMID: 25757073 DOI: 10.1371/journal.pone.0118922]
118 Lake BG. Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 423-453 [PMID: 10418958]
119 Lacy A, O'Kennedy R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3797-3811 [PMID: 15579072]
120 Marrian GF, Haslewood GA. Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem J* 1932; 26: 1227-1232 [PMID: 16744928]
121 Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KD. The identification of the weak oestrogen equol [7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)chroman] in human urine. *Biochem J* 1982; 201: 353-357 [PMID: 7082293]
122 Setchell KD, Borriello SP, Hulme P, Kirk DN, Axelson M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 569-578 [PMID: 6383008]
123 Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132: 3577-3584 [PMID: 12468591]
124 Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 1559-1567 [PMID: 15018930]
125 Lehmann L, Esch HL, Wagner J, Rohnstock L, Metzler M. Estrogenic and genotoxic potential of equol and two hydroxylated metabolites of Daidzein in cultured human Ishikawa cells. *Toxicol Lett* 2005; 158: 72-86 [PMID: 15993745]
126 Cassidy A. Dietary phyto-oestrogens: molecular mechanisms, bioavailability and importance to menopausal health. *Nutr Res Rev* 2005; 18: 183-201 [PMID: 19079904 DOI: 10.1079/NRR2005102]
127 Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D, Wolfe BE, Nechemias-Zimmer L, Brown NM, Lund TD, Handa RJ, Heubi JE. S-equol, a potent

ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1072-1079 [PMID: 15883431]

128 Setchell KD, Brown NM, Summer S, King EC, Heubi JE, Cole S, Guy T, Hokin B. Dietary factors influence production of the soy isoflavone metabolite s-(-)equol in healthy adults. *J Nutr* 2013; 143: 1950-1958 [PMID: 24089421 DOI: 10.3945/jn.113.179564]

129 Slavin JL, Karr SC, Hutchins AM, Lampe JW. Influence of soybean processing, habitual diet, and soy dose on urinary isoflavonoid excretion. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1492S-1495S [PMID: 9848522]

130 Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites* 2015; 5: 56-73 [PMID: 25594250 DOI: 10.3390/metabo5010056]

131 Rimbach G, De Pascual-Teresa S, Ewins BA, Matsugo S, Uchida Y, Minihane AM, Turner R, VafeiAdou K, Weinberg PD. Antioxidant and free radical scavenging activity of isoflavone metabolites. *Xenobiotica* 2003; 33: 913-925 [PMID: 14514441]

132 Liang XL, Wang XL, Li Z, Hao QH, Wang SY. Improved in vitro assays of superoxide anion and 1,1-diphenyl- 2-picrylhydrazyl (DPPH) radical-scavenging activity of isoflavones and isoflavone metabolites. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 11548-11552 [PMID: 20973535 DOI: 10.1021/jf102372t]

133 Choi EJ, Kim T. Equol induced apoptosis via cell cycle arrest in human breast cancer MDA-MB-453 but not MCF-7 cells. *Mol Med Rep* 2008; 1: 239-244 [PMID: 21479403]

134 Choi EJ, Ahn WS, Bae SM. Equol induces apoptosis through cytochrome c-mediated caspases cascade in human breast cancer MDA-MB-453 cells. *Chem Biol Interact* 2009; 177: 7-11 [PMID: 18973749 DOI: 10.1016/j.cbi.2008.09.031]

135 Charalambous C, Pitta CA, Constantinou AI. Equol enhances tamoxifen's anti-tumor activity by induction of caspase-mediated apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 238 [PMID: 23675643 DOI: 10.1186/1471-2407-13-238]

136 Szliszka E, Krol W. Soy isoflavones augment the effect of TRAIL-mediated apoptotic death in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2011; 26: 533-541 [PMID: 21637922 DOI: 10.3892/or.2011.1332]

137 Zheng W, Zhang Y, Ma D, Shi Y, Liu C, Wang P. (±)Equol inhibits invasion in prostate cancer DU145 cells possibly via down-regulation of matrix metalloproteinase-9, matrix metalloproteinase-2 and urokinase-type plasminogen activator by antioxidant activity. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 61-67 [PMID: 22798715 DOI: 10.3164/jcbn.11-54]

138 Liang XL, Li M, Li J, Wang XL. Equol induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through the intrinsic pathway and the endoplasmic reticulum stress pathway. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 633-640 [PMID: 24487643 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000085]

139 Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1459-1465 [PMID: 12791624]

140 Decroos K, Vanhemmens S, Cattoir S, Boon N, Verstraete W. Isolation and characterisation of an equol-producing mixed microbial culture from a human faecal sample and its activity under gastrointestinal conditions. *Arch Microbiol* 2005; 183: 45-55 [PMID: 15578160 DOI: 10.1007/s00203-004-0747-4]

141 Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946; 22: 2-12 [PMID: 21028682]

142 Rossiter RC, Beck AB. Physiological and ecological studies on the estrogenic isoflavones in subterranean clover (Trifolium subterraneum) I. effects of temperature. *Aust J Agric Res* 1966; 17: 29-37

143 Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785-794 [PMID: 8896889]

144 Cerundolo R, Michel KE, Court MH, Shrestha B, Refsal KR, Oliver JW, Biourge V, Shofer FS. Effects of dietary soy isoflavones on health, steroidogenesis, and thyroid gland function in dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70: 353-360 [PMID: 19254147 DOI: 10.2460/ajvr.70.3.353]

145 Zhang CH, Wang XL, Liang XL, Zhang HL, Hao QH. Effects of (–)-5-hydroxyequol on the lifespan and stress resistance of Caenorhabditis elegans. *J Chin Pharm Sci* 2014; 23: 378-384

146 Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y. Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 185-188 [PMID: 14758030]

147 Morito K, Hirose T, Kinjo J, Hirakawa T, Okawa M, Nohara T, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351-356 [PMID: 11305594]

148 Ohtomo T, Uehara M, Peñalvo JL, Adlercreutz H, Katsumata S, Suzuki K, Takeda K, Masuyama R, Ishimi Y. Comparative activities of daidzein metabolites, equol and O-desmethylangolensin, on bone mineral density and lipid metabolism in ovariectomized mice and in osteoclast cell cultures. *Eur J Nutr* 2008; 47: 273-279 [PMID: 18622636 DOI: 10.1007/s00394-008-0723-x]

149 Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 1995; 147: 295-302 [PMID: 7490559]

150 Pelissero C, Lenczowski MJ, Chinzi D, Davail-Cuisset B, Sumpter JP, Fostier A. Effects of flavonoids on aromatase activity, an in vitro study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 57: 215-223 [PMID: 8645631]

151 Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, Hase T, Arosemena PJ, Kellis JT, Vickery LE. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44: 147-153 [PMID: 8382517]

152 Schmitt E, Dekant W, Stopper H. Assaying the estrogenicity of phytoestrogens in cells of different estrogen sensitive tissues. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 433-439 [PMID: 11566575]

153 于飞, 王世英, 李佳, 张琪, 李朝东, 王秀伶. 兼性肠球菌 Enterococcus hirae AUH-HM195对黄豆苷原的开环转化. 微生物学报 2009; 49: 479-484

154 Landete JM. Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food Res Int* 2012; 46: 410-424 [DOI: 10.1016/j.foodres.2011.12.023]

155 Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem* 1999; 202: 91-100 [PMID: 10705999]

156 Power KA, Saarinen NM, Chen JM, Thompson LU. Mammalian lignans enterolactone and enterodiol, alone and in combination with the isoflavone genistein, do not promote the growth of MCF-7 xenografts in ovariectomized athymic nude mice. *Int J Cancer* 2006; 118: 1316-1320 [PMID: 16152607]

157 Mabrok HB, Klopfleisch R, Ghanem KZ, Clavel T, Blaut M, Loh G. Lignan transformation by gut bacteria lowers tumor burden in a gnotobiotic rat model of breast cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 203-208 [PMID: 22080573 DOI: 10.1093/carcin/bgr256]

158 Saarinen NM, Tuominen J, Pylkkänen L, Santti R. Assessment of information to substantiate a health claim on the prevention of prostate cancer by lignans. *Nutrients* 2010; 2: 99-115 [PMID: 22254011 DOI: 10.3390/nu2020099]

159 Chen LH, Fang J, Li H, Demark-Wahnefried W, Lin X. Enterolactone induces apoptosis in human prostate carcinoma LNCaP cells via a mitochondrial-mediated, caspase-dependent pathway. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2581-2590 [PMID: 17876055]

160 Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells. *Toxicol Sci* 2004; 80: 14-25 [PMID: 15084758]

161 Penttinen P, Jaehrling J, Damdimopoulos AE, Inzunza J, Lemmen JG, van der Saag P, Pettersson K, Gauglitz G, Mäkelä S, Pongratz I. Diet-derived polyphenol metabolite enterolactone is a tissue-specific estrogen receptor activator. *Endocrinology* 2007; 148: 4875-4886 [PMID: 17628008]

162 Kilkkinen A, Erlund I, Virtanen MJ, Alfthan G, Ariniemi K, Virtamo J. Serum enterolactone concentration and the risk of coronary heart disease in a case-cohort study of Finnish male smokers. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 687-693 [PMID: 16510545]

163 Rodriguez-Leyva D, Dupasquier CM, McCullough R, Pierce GN. The cardiovascular effects of flaxseed and its omega-3 fatty acid, alpha-linolenic acid. *Can J Cardiol* 2010; 26: 489-496 [PMID: 21076723]

164 Cardozo LF, Vicente GC, Brant LH, Mafra D, Chagas MA, Boaventura GT. Prolonged flaxseed flour intake decreased the thickness of the aorta and modulates some modifiable risk factors related to cardiovascular disease in rats. *Nutr Hosp* 2014; 29: 376-381 [PMID: 24528356 DOI: 10.3305/nh.2014.29.2.7020]

165 Kardinaal AF, Morton MS, Brüggemann-Rotgans IE, van Beresteijn EC. Phyto-oestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 850-855 [PMID: 9846600]

166 Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2219-2227 [PMID: 17624649]

167 McCann MJ, Rowland IR, Roy NC. The anti-proliferative effects of enterolactone in prostate cancer cells: evidence for the role of DNA licencing genes, mi-R106b cluster expression, and PTEN dosage. *Nutrients* 2014; 6: 4839-4855 [PMID: 25372501 DOI: 10.3390/nu6114839]

168 Feng J, Shi Z, Ye Z. Effects of metabolites of the lignans enterolactone and enterodiol on osteoblastic differentiation of MG-63 cells. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1067-1070 [PMID: 18520031]

169 Xu C, Liu Q, Zhang Q, Gu A, Jiang ZY. Urinary enterolactone is associated with obesity and metabolic alteration in men in the US National Health and Nutrition Examination Survey 2001-10. *Br J Nutr* 2015; 113: 683-690 [PMID: 25634494 DOI: 10.1017/S0007114514004115]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4677

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4677-4683
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

中国汉族人群慢性胰腺炎的*CPA1*基因突变筛查

朱雨田, 姚伍秀, 汪 洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院老年疾病研究所 四川省 成都市 610072

朱雨田, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的基因研究.

基金项目: 四川省科技厅基金资助项目, No. 2011FZ0036; 四川省人民医院青年基金, No. 2015QN19.

作者贡献分布: 基因扩增、序列分析及论文撰写由朱雨田完成; 临床病例与对照收集由姚伍秀、汪洋、陈俊冀及严茂林完成; 陈和平进行指导与质量把关.

通讯作者: 陈和平, 主任医师, 博士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院老年疾病研究所. doctorchenhp@163.com

收稿日期: 2016-09-13
修回日期: 2016-10-11
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Screening of *CPA1* gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis

Yu-Tian Zhu, Wu-Xiu Yao, Yang Wang, Jun-Ji Chen, Mao-Lin Yan, He-Ping Chen

Yu-Tian Zhu, Wu-Xiu Yao, Yang Wang, Jun-Ji Chen, Mao-Lin Yan, He-Ping Chen, Institute of Geriatric Diseases, Affiliated Hospital of Electronic Science and Technology University; Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: Science and Technology Support Program of the Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2011FZ0036; Youth Foundation of Sichuan Provincial People's Hospital, No. 2015QN19.

Correspondence to: He-Ping Chen, Chief Physician, Institute of Geriatric Diseases, Affiliated Hospital of Electronic Science and Technology University; Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. doctorchenhp@163.com

Received: 2016-09-13
Revised: 2016-10-11
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To screen the mutations in the carboxypeptidase A1 (*CPA1*) gene in a Han Chinese population and explore the molecular mechanism behind the pathogenesis of chronic pancreatitis (CP).

METHODS

A total of 146 CP patients treated at Sichuan Provincial People's Hospital and its Chongzhou Branch between October 2014 and April 2016 were included in a case group in this study. Another 200 healthy subjects were selected as a control group. The sequences of the coding region of the *CPA1* gene were analyzed using PCR and DNA sequencing and compared with the normal sequence of the *CPA1* gene.

RESULTS

In the exon 3 of the *CPA1* gene, c.281A>G heterozygous missense mutation and c.370A>G heterozygous missense mutation were detected in one patient each. c.1074C>T heterozygous synonymous mutation in exon 8 was detected in two patients. The c.281A > G, c.370A>G and c.1074C>T mutations were not detected in normal controls. One single nucleotide polymorphism (SNP; rs1126899) was detected in the exon 3 of the *CPA1* gene. The distribution of rs1126899 genotype

背景资料
既往研究表明位于7号染色体长臂7q32.2区间的羧肽酶A1 (carboxypeptidase A1, CPA1)的基因是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的致病基因, 但*CPA1*基因仍存在着散在的突变位点, 有部分患者未见*CPA1*基因突变, 提示可能有其他基因参与或还存在其他未知的突变位点.

同行评议者
王刚, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科(普外二科); 张国顺, 主任医师, 华北理工大学附属医院消化内科

研发前沿
CP的病因学和发病机制至今尚未清晰, 国外报道多种族人群CP患者均存在*CPA1*基因突变, 中国西南汉族人群中CP是否存在未被发现的基因异常, 迄今为止未见报道.

was statistically significant between the CP group and control group. The percentage of CP patients carrying G allele of rs1126899 polymorphism was significantly higher than that of normal controls (74.0% *vs* 63.0%, χ^2 = 4.641, P = 0.031). The frequency of G allele of rs1126899 was higher in CP patients than in normal controls (49.0% *vs* 39.2%, χ^2 = 6.479, P = 0.011). There were statistically significant differences in the distribution of CC genotype and GG + CG genotype between CP patients and normal controls without alcohol consumption (OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, P = 0.039).

CONCLUSION
Novel mutations, c.281A>G, c.370A>G and c.1074C>T of the *CPA1* gene, may contribute to the development of CP. The rs1126899 C/G polymorphism of the *CPA1* gene is associated with a higher risk for CP in the Chinese Han population.

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

Key Words: Chronic pancreatitis; *CPA1* gene; Gene mutation

Zhu YT, Yao WX, Wang Y, Chen JJ, Yan ML, Chen HP. Screening of *CPA1* gene mutations in a Chinese Han population with chronic pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4677-4683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4677.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4677

摘要

目的
对羧肽酶A1(carboxypeptidase A1, *CPA1*)基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的分子发病机制.

方法
收集2014-10/2016-04就诊于四川省人民医院和四川省人民医院崇州分院的CP患者146例作为病例组, 另选取200例健康体检者为对照组. 采用PCR扩增及DNA直接测序法对*CPA1*基因全部外显子进行测序, 并与*CPA1*基因的正常序列对比分析.

结果
在*CPA1*基因第3外显子上, 分别检测出1例c.281A>G杂合错义突变和1例c.370A>G杂合错义突变, 另检测到2例第8外显子c.1074C>T杂合同义突变, 在正常对照中均未检测到上述突变. 同时在第3外显子检测到rs1126899单核苷酸多态性位点, 且该位点基因型在病例组和对照组的分布具有统计学差异(P = 0.040), 病例组rs1126899位点G等位基因携带率高于对照组(74.0% *vs* 63.0%, χ^2 = 4.641, P = 0.031), 病例组rs1126899位点G等位基因的频率分布也高于对照组(49.0% *vs* 39.2%, χ^2 = 6.479, P = 0.011), 在不存在酒精因素的病例组与对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义(OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, P = 0.039).

结论
*CPA1*基因c.281A>G、c.370A>G和c.1074C>T突变可能与中国汉族人群CP的发病有关, *CPA1*基因rs1126899 C/G多态性与中国汉族人群CP的易感性相关.

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

关键词: 慢性胰腺炎; *CPA1*基因; 突变

核心提要: 本文对146例慢性胰腺炎患者和200例健康对照进行研究, 运用直接测序法筛查到*CPA1*基因的新突变和有意义的单核苷酸多态性位点, 没有发现国外报道的常见突变, 这可能与地域和种族差异有关.

朱雨田, 姚伍秀, 汪洋, 陈俊冀, 严茂林, 陈和平. 中国汉族人群慢性胰腺炎的*CPA1*基因突变筛查. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4677-4683 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4677.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4677

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种进展性且不可逆转的胰腺炎症性疾病. 临床可表现为发作性腹痛、腹泻、消瘦、黄疸和糖尿病等, 胰腺在长期慢性炎症的刺激下, 胰腺癌的患病率会增加[1-4]. CP在人群中的年发病率为0.1‰-0.2‰[5-7], 是一种由环境和遗传共同作用的复杂性疾病, 发病存在种族差异, 病因至今尚未明确[8]. 2013年, Witt等[9]通过对944例非酒精性CP患者和3938例对照全外显子测序发现, 在编码羧肽酶A1(carboxypeptidase A1, *CPA1*)的基因上发现34种突变. 同时功能研究显示, 50%的*CPA1*基因突变会导致CPA1活性丧失, 从而影响其分泌、水解和催化的能力,

表 1　慢性胰腺炎组和正常对照组基本资料

分组	慢性胰腺炎组	正常对照组
n	146	200
年龄(岁)	64.92 ± 6.23	65.72 ± 6.70
性别(男/女)	71/75	98/102
饮酒(%)	24.7	18.5
吸烟(%)	27.4	16.0

表明*CPA1*的基因突变可能会增加CP患病风险. 本研究应用Sanger直接测序技术检测中国汉族CP人群的*CPA1*基因突变情况, 进一步探讨*CPA1*基因与CP病理机制的关系.

1 材料和方法

1.1 材料　CP患者(病例组)146例, 来源于2014-10/2016-04在四川省人民医院和四川省人民医院崇州分院收治的CP患者, 其诊断标准参照2014年由中华医学会外科学分会胰腺外科学组制定的《慢性胰腺炎诊治指南》[10], 所有患者均排除肿瘤、高血压、糖尿病等代谢性疾病、自身免疫性疾病等基础疾病. 对照组为同期在四川省人民医院和崇州市人民医院健康体检的人群200例, 有胰腺疾病及其他遗传病者不予纳入(表1). 病例组与对照组均来自无亲缘关系的中国四川地区汉族人群. 本研究经四川省人民医院伦理委员会批准, 全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书. 基因组DNA小量抽提试剂盒购自上海生工生物工程技术服务有限公司; MyCycler Thermal Cycler扩增仪购自美国Bio-Rad公司; ABI 3130基因分析仪购自美国ABI公司.

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA样品的制备: 抽取全部受试者的外周静脉血(EDTA抗凝)2 mL, 采用基因组DNA小量抽提试剂盒, 提取静脉血白细胞基因组DNA, 并溶解于TE缓冲液中. NanoDrop 2000检测DNA浓度和纯度后, 将DNA工作液校正至50 ng/μL, 于-20 ℃保存备用.

1.2.2 引物及PCR反应: 从UCSC基因组数据库网站(http://genome.ucsc.edu/index.html)检索*CPA1*基因序列, 引物设计使用Primer 3.0在线软件, 并委托上海生工公司合成(序列如表1). 10个外显子, 用10对引物进行测序, 扩增反应采用MyCycler Thermal Cycler扩增仪. PCR循环条件: 95 ℃预变性5 min, 退火、延伸35个循环后(退火、延伸温度及时间因外显子不同而不同, 如表2), 72 ℃延伸7 min, 4 ℃保温, 1%琼脂糖电泳, 获得清晰、片段大小正确条带后PCR产物用于后续基因测序及基因分型.

1.2.3 荧光标记Sanger直接测序法: PCR产物经纯化后, 直接进行DNA测序, 经ABI 3130基因分析仪毛细管电泳法检测荧光信号, 通过判读不同的荧光检测结果, 确定外显子序列碱基的变化, DNA浓度为50 ng/μL, 测序引物浓度为1 μmol/μL.

1.2.4 突变位点分析: 根据NCBI blast(http://ncbi.nlm.nih.gov/)在线比对, 将测序结果与*CPA1*基因cDNA全长进行核准, 确定突变位点的可靠性, 并通过SIFT网站(http://sift.jcvi.org)预测突变位点的性质, 以及氨基酸替换是否会影响蛋白质的功能.

统计学处理　运用SPSS17.0软件进行数据分析, 采用χ^2检验、*t*检验, 基因型与CP的相关性采用比数比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence intervals, CI)表示, 并行Hardy-Weinberg遗传平衡检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性胰腺炎的*CPA1*基因测序结果分析　在146例患者中, *CPA1*基因第3外显子分别检测到1例c.281A>G杂合错义突变(CAG>CGG), 导致的氨基酸改变为第94位精氨酸代替谷氨酰胺(Gln94Arg), 1例c.370A>G杂合错义突变(ACC>GCC), 导致的氨基酸改变为第124位丙氨酸代替苏氨酸(Thr124Ala). 在另2例患者中检测到*CPA1*基因第8外显子c.1074C>T杂合同义突变(TAC>TAT), 突变前后氨基酸均为酪氨酸(Tyr308Tyr)(图1).

2.2 rs1126899位点多态性在两组间的比较　测序分析时检测到病例组与对照组的*CPA1*基因第3外显子发生了C>G杂合变异, 经SIFT软件分析, 确定其为已知的单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)位点(rs1126899). 统计分析显示rs1126899位点基因型在CP病例组和正常对照组的分布差异有统计学意义($P<0.05$), 其中CC基因型在病例与对照组中的频率分别是26.0%和37.0%, CG基因型的频率分别是50.0%和47.5%, GG基因型的频率分别为24.0%和15.5%. 在CP组和正常对照组中, rs1126899位点GG、GC、CC基因型

相关报道
Witt等在2013年对多个国家的CP患者进行*CPA1*基因分析, 发现*CPA1*基因存在着多个散在的突变位点, 且多数突变位点均会引起功能的改变.

创新盘点

本文通过对中国四川地区CP人群及正常对照人群*CPA1*基因进行全部外显子直接测序分析, 发现了新的突变位点, 并检测到有意义的单核苷酸多态性位点.

表 2 *CPA1*基因10个外显子的引物序列及PCR反应条件

外显子	正向引物序列(5'→3')	反向引物序列(3'→5')	退火温度(℃)	目的片段(bp)
1	TGGCTTATCTCTCCAGCTGC	GCTGTGTTGCCATGTATCTGT	65	383
2	CCTTGGTGCTGTCCCCTG	AGTCGCTTCCTAACAGAGTCA	58	361
3	TCTCTGGCCCTATTACCCCT	GCGTTCTACCAGCCATGATG	63	444
4	CGCCTGCTCTGTTTCCATG	GGGAGTCCATTTAACAGCGT	58	362
5	ACAAGCAGAGCCTCTACCTG	CCTTTCCCCATGTCCTCTGT	65	354
6	AGAGGACATGGGGAAAGGTG	TCACCCCAAATGCCAATCAC	55	366
7	CTTGTGTTGAGGGCTTCCAC	ATCCCCAAGAGCCCTCAGA	58	375
8	AGTGAGCCCTTCCATACCAC	TACTCTGGAGGTGTCTGTGC	58	410
9	GAAGGGCCAGAAAACTGTGC	GCCAGCAGTTGACAGATCTG	55	399
10	GACTCCACTCAGCATTGCAC	CAGACACTCCACATGCAAGC	65	416

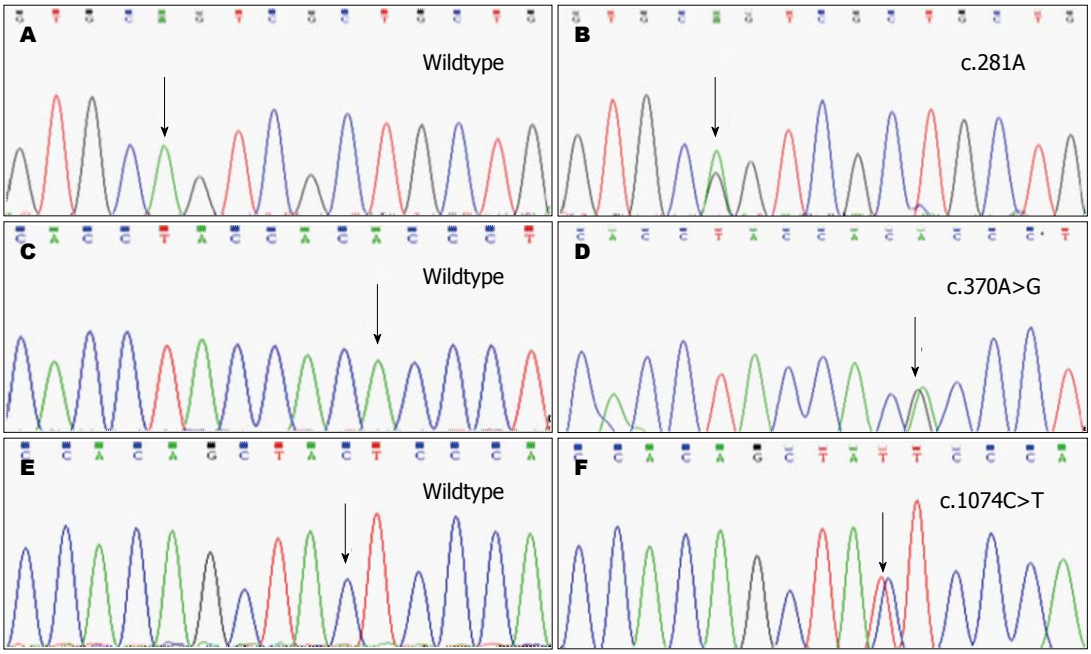


图 1 ***CPA1*基因第3和第8外显子测序图**. A: 第3外显子野生型; B: 第3外显子c.281A>G杂合突变; C: 第3外显子野生型; D: 第3外显子c.370A>G杂合突变; E: 第8外显子野生型; F: 第8外显子c.1074C>T杂合突变(箭头示突变位点).

频率(χ^2 = 6.424, P = 0.040)和等位基因G、C频率(χ^2 = 6.479, P = 0.011)具有显著的统计学差异(表3).

2.3 rs1126899位点多态性与酒精因素的关系 在酒精性病例组和对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异无统计学意义(P>0.05); 在非酒精性病例组与对照组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义(OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, P = 0.039)(表4).

3 讨论

CP是一种由遗传和环境因素共同作用所致的复杂性疾病, 发病机制尚不清晰, 且近几年来其发病率呈上升趋势[9,11]. 自1996年Whitcomb等[12]确定第一个CP易感基因PRSS1以来, 已相继发现多个与CP发病相关的易感基因和SNP位点. 诸多遗传学研究[12-20]表明, 胰腺内胰蛋白酶活性的变化在CP发病机制中发挥着重要作用, 阳离子胰蛋白酶(PRSS1)的功能获得性突变、胰腺胰蛋白酶抑制剂(SPINK1)和糜蛋白酶C(CTRC)的功能丧失性突变均会增加CP的患病风险, 阴离子胰蛋白酶(PRSS2)和PRSS1启动子区的突变却可以有效阻止CP的发生. 因此, 明确基因异常与CP发病的关系, 将有助于深化对CP发病机制的认识.

参与编码CPA1的*CPA1*基因是目前少数明确与CP发病相关的基因之一[21]. *CPA1*基因

表 3　rs1126899位点基因型与等位基因分布在CP组和对照组中的比较 *n*(%)

基因型/等位基因	慢性胰腺炎组	对照组	χ^2值	*P*值
n	146	200		
基因型			6.424	0.040
GG	35(24.0)	31(15.5)		
CG	73(50.0)	95(47.5)		
CC	38(26.0)	74(37.0)		
CG+GG	108(74.0)	126(63.0)	4.641	0.031
等位基因			6.479	0.011
C	149(51.0)	243(60.8)		
G	143(49.0)	157(39.2)		

表 4　酒精因素在病例组和对照组中rs1126899位点不同基因型携带者的比较

基因型	酒精性			非酒精性		
	病例/对照	OR值	*P*值	病例/对照	OR值	*P*值
CC	13/18	1.0		25/56	1.0	
CG+GG	23/19	1.676(0.657–4.278)	0.279	85/107	1.779(1.026–3.087)	0.039

应用要点

本文可为CP的突变基因库提供实验数据, 国外报道的*CPA1*基因常见突变可能并非本地区的常见突变位点, 突变位点可能存在其他外显子和/或内含子邻近区域突变.

位于染色体7q32.2上, 长约8 kb, 包含10个外显子, *CPA1*基因编码的羧肽酶是锌金属蛋白酶家族中的成员之一, 非激活态原蛋白由419个氨基酸构成, 包括16个氨基酸分泌信号肽和94个胺基酸长肽[9]. 人的胰液中存在3种不同类型的羧肽酶: CPA1、CPA2和CPB1, A型羧肽酶即CPA1和CPA2是一部分哺乳动物组织分泌的肽链端水解酶, 能在被糜蛋白酶和蛋白酶作用后的芳香族和脂肪族氨基酸残基上发挥功能, 其中CPA1是一种被胰蛋白酶激活后由胰腺分泌的无活性酶原[22]. *CPA1*基因不仅与胰腺的消化功能有关, 还可以参与调控金属羧肽酶相关通路[23], 并且Christianson等[24]发现*CPA1*基因在大鼠脑、心、胃、肠组织里面均有较低水平的表达. Witt等[9]在患有CP的德国人群、欧洲人群、印度人群和日本人群中均发现, 编码羧肽酶的*CPA1*基因上存在多种基因突变, 包括31种错义突变, 1种无义突变, 1种移码突变和1种剪切位点突变, CP患者携带最多的是第7外显子c.758C>G突变、第9内含子c.1073-2A>G突变以及第10外显子c.1144C>T突变.

目前, 检测基因突变的方法主要有: 直接测序法、错配的化学切割分析、单链构象多态分析、核糖核酸酶切法、变性梯度凝胶电泳等[25]. 直接测序技术是目前检测基因突变的常用方法, 因该技术检测结果具有客观性和特异性好的优点, 从而使直接测序法成为基因突变检测的金标准[26]. 本研究中通过对病例组和对照组进行Sanger直接测序, 检出了已报道的*CPA1*基因第3外显子c.281A>G杂合错义突变, 另检测到2个新突变, 第3外显子c.370A>G杂合错义突变和第8外显子c.1074C>T杂合同义突变, 经检索国内外文献, 未见报道. 同时还在患者和正常对照检测到CPA1基因1个SNP位点(rs1126899), 其等位基因频率及基因型分布在两组间的差异具有统计学意义($P<0.05$). 由于国外报道CP的病因主要与酗酒等因素相关[27-31], 而国内则以胆源性CP为主[32-34], 所以进一步探讨了rs1126899位点多态性与酒精因素的关系, 在不存在酒精因素的两组中, CC型携带者与CG+GG型携带者的分布差异具有统计学意义(OR = 1.779, 95%CI: 1.026-3.087, P = 0.039).

本研究通过*CPA1*基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群CP的分子发病机制, 研究结果丰富了CP突变数据库, 以后还需进行多中心大样本队列研究, 对检测到的*CPA1*基因新的突变位点进一步验证, 并进行相应的功能研究, 为有效预防CP的发生提供基因水平的依据.

4　参考文献

1　Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261 [PMID: 23622135 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.068]

同行评价

本文通过*CPA1*基因进行突变分析, 探讨中国汉族人群CP的分子发病机制, 选题新颖, 研究结果丰富了我国CP突变数据库, 有一定的价值.

2 Pinho AV, Chantrill L, Rooman I. Chronic pancreatitis: a path to pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 203-209 [PMID: 23981573 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.015]

3 Cheng H, Luo G, Lu Y, Jin K, Guo M, Xu J, Long J, Liu L, Yu X, Liu C. The combination of systemic inflammation-based marker NLR and circulating regulatory T cells predicts the prognosis of resectable pancreatic cancer patients. *Pancreatology* 2016 Sep 16. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27665172 DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.007]

4 Lee JM, Lee HS, Hyun JJ, Choi HS, Kim ES, Keum B, Seo YS, Jeen YT, Chun HJ, Um SH, Kim CD. Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 555-562 [PMID: 27559435 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i7.555]

5 O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, Brown AL, Bartholomew LG. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology* 1972; 62: 373-379 [PMID: 5011528]

6 Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology* 2002; 2: 469-477 [PMID: 12378115 DOI: 10.1159/000064713]

7 Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 2010; 100: 845-860 [PMID: 21414280]

8 Tandon RK, Sato N, Garg PK. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 508-518 [PMID: 11982735]

9 Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, Bence M, Szmola R, Oracz G, Macek M, Bhatia E, Steigenberger S, Lasher D, Bühler F, Delaporte C, Tebbing J, Ludwig M, Pilsak C, Saum K, Bugert P, Masson E, Paliwal S, Bhaskar S, Sobczynska-Tomaszewska A, Bak D, Balascak I, Choudhuri G, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Thomas V, Kume K, Nakano E, Kakuta Y, Shimosegawa T, Durko L, Szabó A, Schnúr A, Hegyi P, Rakonczay Z, Pfützer R, Schneider A, Groneberg DA, Braun M, Schmidt H, Witt U, Friess H, Algül H, Landt O, Schuelke M, Krüger R, Wiedenmann B, Schmidt F, Zimmer KP, Kovacs P, Stumvoll M, Blüher M, Müller T, Janecke A, Teich N, Grützmann R, Schulz HU, Mössner J, Keim V, Löhr M, Férec C, Sahin-Tóth M. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 1216-1220 [PMID: 23955596 DOI: 10.1038/ng.2730]

10 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南(2014). 中国实用外科杂志 2014; 35: 277-282

11 Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011; 377: 1184-1197 [PMID: 21397320 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61852-1]

12 Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145 [PMID: 8841182 DOI: 10.1038/ng1096-141]

13 Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, Neoptolemos JP, Lerch MM, Tector M, Sandhu BS, Guda NM, Orlichenko L, Alkaade S, Amann ST, Anderson MA, Baillie J, Banks PA, Conwell D, Coté GA, Cotton PB, DiSario J, Farrer LA, Forsmark CE, Johnstone M, Gardner TB, Gelrud A, Greenhalf W, Haines JL, Hartman DJ, Hawes RA, Lawrence C, Lewis M, Mayerle J, Mayeux R, Melhem NM, Money ME, Muniraj T, Papachristou GI, Pericak-Vance MA, Romagnuolo J, Schellenberg GD, Sherman S, Simon P, Singh VP, Slivka A, Stolz D, Sutton R, Weiss FU, Wilcox CM, Zarnescu NO, Wisniewski SR, O'Connell MR, Kienholz ML, Roeder K, Barmada MM, Yadav D, Devlin B. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012; 44: 1349-1354 [PMID: 23143602 DOI: 10.1038/ng.2466]

14 Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 7-10 [PMID: 10381903]

15 Le Maréchal C, Masson E, Chen JM, Morel F, Ruszniewski P, Levy P, Férec C. Hereditary pancreatitis caused by triplication of the trypsinogen locus. *Nat Genet* 2006; 38: 1372-1374 [PMID: 17072318 DOI: 10.1038/ng1904]

16 Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-216 [PMID: 10835640 DOI: 10.1038/76088]

17 Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Bhaskar S, Sriram PV, Singh L. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002; 39: 347-351 [PMID: 12011155]

18 Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, Schulz HU, Gress TM, Pfützer R, Löhr M, Kovacs P, Blüher M, Stumvoll M, Choudhuri G, Hegyi P, te Morsche RH, Drenth JP, Truninger K, Macek M, Puhl G, Witt U, Schmidt H, Büning C, Ockenga J, Kage A, Groneberg DA, Nickel R, Berg T, Wiedenmann B, Bödeker H, Keim V, Mössner J, Teich N, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008; 40: 78-82 [PMID: 18059268 DOI: 10.1038/ng.2007.44]

19 Masson E, Chen JM, Scotet V, Le Maréchal C, Férec C. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet* 2008; 123: 83-91 [PMID: 18172691 DOI: 10.1007/s00439-007-0459-3]

20 Witt H, Sahin-Tóth M, Landt O, Chen JM, Kähne T, Drenth JP, Kukor Z, Szepessy E, Halangk W,

Dahm S, Rohde K, Schulz HU, Le Maréchal C, Akar N, Ammann RW, Truninger K, Bargetzi M, Bhatia E, Castellani C, Cavestro GM, Cerny M, Destro-Bisol G, Spedini G, Eiberg H, Jansen JB, Koudova M, Rausova E, Macek M, Malats N, Real FX, Menzel HJ, Moral P, Galavotti R, Pignatti PF, Rickards O, Spicak J, Zarnescu NO, Böck W, Gress TM, Friess H, Ockenga J, Schmidt H, Pfützer R, Löhr M, Simon P, Weiss FU, Lerch MM, Teich N, Keim V, Berg T, Wiedenmann B, Luck W, Groneberg DA, Becker M, Keil T, Kage A, Bernardova J, Braun M, Güldner C, Halangk J, Rosendahl J, Witt U, Treiber M, Nickel R, Férec C. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 668-673 [PMID: 16699518 DOI: 10.1038/ng1797]

21 Ravi Kanth V, Nageshwar Reddy D. Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 427-437 [PMID: 25400986 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.427]

22 Joshi L, St Leger RJ. Cloning, expression, and substrate specificity of MeCPA, a zinc carboxypeptidase that is secreted into infected tissues by the fungal entomopathogen Metarhizium anisopliae. *J Biol Chem* 1999; 274: 9803-9811 [PMID: 10092670]

23 Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477-14484 [PMID: 7782309]

24 Christianson DW, Mangani S, Shoham G, Lipscomb WN. Binding of D-phenylalanine and D-tyrosine to carboxypeptidase A. *J Biol Chem* 1989; 264: 12849-12853 [PMID: 2568989]

25 Wiley SR, Raman VS. Molecular Methods and Bioinformatic Tools for Adjuvant Characterization by High-Throughput Sequencing. *Methods Mol Biol* 2017; 1494: 353-368 [PMID: 27718207 DOI: 10.1007/978-1-4939-6445-1_26]

26 刘伟, 王丽, 余英豪, 王旭洲, 武一曼, 吴在增, 欧阳学农, 王烈. k-ras基因在中国结直肠癌患者中的突变状态. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1367-1374

27 Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016; 387: 1957-1966 [PMID: 26948434 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0]

28 Capurso G, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. [Epidemiology, clinical features and treatment of chronic pancreatitis: current knowledge and future perspectives]. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 328-336 [PMID: 27362725 DOI: 10.1701/2296.24696]

29 Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, Monroe KR. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas* 2016; 45: 819-825 [PMID: 27171516 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000657]

30 Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2: 1996-2002 [PMID: 26844279 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023]

31 Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Spanier BW, Heisterkamp J, van der Harst E, van Eijck CH, Besselink MG, Gooszen HG, van Santvoort HC, Boermeester MA. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 738-746 [PMID: 26772149 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.04]

32 王兴鹏, 张汝玲. 慢性胰腺炎. 中国实用外科杂志 2011; 31: 778-780

33 Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1413-1419 [PMID: 27379762 DOI: 10.1007/s00296-016-3526-z]

34 Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Li BR, Du TT, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hu LH, Li ZS. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,011 Patients. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3251 [PMID: 27057870 DOI: 10.1097/MD.0000000000003251]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4684

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4684-4690
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异

朱金峰, 曾 薇, 葛 磊, 王海江

背景资料
临床上在预防胃癌术中腹腔播散以及控制晚期胃癌癌性腹水时, 常使用氟尿嘧啶的不同剂型, 但缺乏相关的基础研究. 本文通过在胃癌腹腔播散的动物模型中进行实验, 揭示氟尿嘧啶注射液及植入剂腹腔化疗疗效的差异, 为临床治疗提供实验基础.

朱金峰, 葛磊, 王海江, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

曾薇, 新疆医科大学附属肿瘤医院肺内科一病区 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

朱金峰, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤发病机制及诊疗方面的研究.

基金项目: 新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC2013115.

作者贡献分布: 此课题由朱金峰、曾薇、葛磊及王海江设计; 研究过程由朱金峰、曾薇及葛磊操作完成; 数据分析、研究所用新试剂及分析工具由朱金峰与曾薇提供; 本论文写作由朱金峰完成.

通讯作者: 王海江, 教授, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科. wanghaijiang@medmail.com.cn
电话: 0991-7819106
传真: 0991-79681111

收稿日期: 2016-09-10
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

同行评议者
崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 范跃祖, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院大外科/外科教研室; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil *vs* fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice

Jin-Feng Zhu, Wei Zeng, Lei Ge, Hai-Jiang Wang

Jin-Feng Zhu, Lei Ge, Hai-Jiang Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Zeng, First Department of Lung Cancer Chemotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Innovation Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC2013115.

Correspondence to: Hai-Jiang Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 East Suzhou Street, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wanghaijiang@medmail.com.cn

Received: 2016-09-10
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the inhibitory effect of sustained-release fluorouracil (Sinofuan) and fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice.

METHODS

Fifty-one nude mice peritoneally transplanted with MKN-45 cells were randomly divided into three groups: control group, fluorouracil injection group (2 mg/nude mouse), and sustained-release fluorouracil group (2 mg/nude mouse). The general status of the nude mice, body mass changes and survival were observed. Ascites volume was measured, the number of tumor cells per milliliter of ascites was counted, and tumor cell apoptosis was detected.

RESULTS

Compared with the control group, the general status of nude mice from the fluorouracil injection group and sustained-release fluorouracil group were better with regard to slower weight gain, delayed systemic symptoms and prolonged survival ($P < 0.05$). The median survival of mice in the sustained-release fluorouracil group was prolonged compared with the fluorouracil injection group (25 d *vs* 19 d, $P < 0.01$). Ascites volume in the sustained-release fluorouracil group was less than that in the fluorouracil injection group [(5.66 mL ± 1.00 mL) *vs* (8.78 mL ± 1.19 mL), $P < 0.01$], but the difference in the number of ascitic tumor cells per milliliter between the two groups was not statistically significant [$(2.75 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.71 \times 10^8/\text{mL})$ *vs* $(3.46 \times 10^8/\text{mL} \pm 0.69 \times 10^8/\text{mL})$]. Tumor cell apoptosis rate was significantly higher in the sustained-release fluorouracil group than in the fluorouracil injection group (14.49% ± 0.80% *vs* 2.03% ± 0.64%, $P < 0.01$).

CONCLUSION

Sustained-release fluorouracil is better than fluorouracil injection in intraperitoneal chemotherapy for peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice.

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

Key Words: Sustained-release fluorouracil/Sinofuan; 5-FU; Gastric cancer; Nude mice; Malignant ascites

Zhu JF, Zeng W, Ge L, Wang HJ. Inhibitory effect of intraperitoneal chemotherapy with sustained-release fluorouracil *vs* fluorouracil injection on peritoneally transplanted MKN-45 tumors in nude mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4684-4690 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4684

摘要

目的

研究氟尿嘧啶植入剂(中人氟安, Sinofuan)和注射液对胃癌细胞腹腔播散化疗疗效的差异及其机制.

方法

♀BALB/c(nu/nu)裸鼠, 每只腹腔注射0.5 mL(含2×10^6个)MKN-45细胞悬液建立裸鼠腹膜移植瘤模型. 选取51只成瘤裸鼠, 随机数字法分为对照组、氟尿嘧啶注射液组(2 mg/只)和氟尿嘧啶植入剂组(2 mg/只). 严密观察各组裸鼠的一般状态、体质量变化和生存期, 测量腹水体积, 显微镜下计数每毫升腹水中的肿瘤细胞数, 流式细胞仪检测腹水肿瘤细胞凋亡率.

结果

与对照组相比, 氟尿嘧啶注射液组和氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的一般状态良好, 体质量增长缓慢, 全身症状出现较晚, 生存期延长(与对照组相比, 均$P<0.05$), 其中, 氟尿嘧啶植入剂组中位生存期较氟尿嘧啶注射液组亦延长(25 d *vs* 19 d, $P<0.01$). 氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积少于氟尿嘧啶注射液组[(5.66 mL ± 1.00 mL) *vs* (8.78 mL ± 1.19 mL), $P<0.01$]; 但两组每毫升腹水中的肿瘤细胞数差异无统计学意义[$(2.75\times10^8/\text{mL}\pm0.71\times10^8/\text{mL})$ *vs* $(3.46\times10^8/\text{mL}\pm0.69\times10^8/\text{mL})$]. 氟尿嘧啶植入剂组的肿瘤细胞凋亡率高于氟尿嘧啶注射液组(14.49%±0.80% *vs* 2.03%±0.64%, $P<0.01$).

结论

氟尿嘧啶植入剂对胃癌腹腔播散有更明显的抑制作用.

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

关键词: 氟尿嘧啶植入剂/中人氟安; 氟尿嘧啶注射液; 胃癌; 裸鼠; 腹水

核心提要: 腹腔播散是晚期胃癌常见的转移方式, 5-氟尿嘧啶是最主要的胃癌腹腔化疗药物, 其缓释剂型释药时间长, 有研究显示氟尿嘧啶植入剂局部药物浓度高而血药浓度低. 本文旨在研究氟尿嘧啶植入剂及注射液腹腔化疗疗效的差异, 为临床治疗提供实验基础.

朱金峰, 曾薇, 葛磊, 王海江. 氟尿嘧啶植入剂和注射液在MKN-45裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗中的差异. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4684-4690 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4684.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4684

0 引言

胃癌是我国也是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 居恶性肿瘤发病率和死亡率的前列[1,2]. 我国新发胃癌患者中, 早期者仅占5%-10%[3], 大多数患者就诊时病期较晚[4]. 腹腔播散是晚期

研发前沿

本文探讨了在动物实验中氟尿嘧啶植入剂与注射液腹腔化疗疗效差异, 以期在临床工作中为胃癌的术中化疗、晚期胃癌癌性腹水的腹腔化疗的药物剂型选择提供依据.

相关报道 近年较多研究证实氟尿嘧啶注射液及植入剂在胃癌的术中化疗及腹水治疗中起着重要的作用, 但对于剂型选择及依据鲜少实验研究.

胃癌常见的转移方式, 可出现癌性腹水, 消化道、泌尿系、胆道梗阻, 甚至恶病质, 预后很差[5-10], 中位生存期一般不超过6 mo[11-13]. 因常规治疗方式效果均不理想[14,15], 而腹腔化疗因腹腔内局部药物浓度高, 血药浓度低, 代谢慢, 作用时间长, 全身不良反应少等优点而成为目前研究较多的治疗方法[16-19]. 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是最主要的胃癌化疗药物[20], 但其半衰期短, 不良反应较大, 其疗效不仅与药物浓度有关, 而且更与作用时间密切相关[21]. 中人氟安(氟尿嘧啶植入剂, Sinofuan)为5-FU的缓释剂型, 植入体内后, 释药时间长, 局部药物浓度高而血药浓度低[19,22]. 课题组前期实验建立了胃癌腹腔播散的动物实验模型, 确定了中人氟安用于裸鼠腹膜移植瘤腹腔化疗的最佳剂量[23]. 本实验在此成熟的动物模型中进行治疗实验研究, 揭示氟尿嘧啶注射液及植入剂腹腔化疗疗效的差异, 为临床治疗提供实验基础.

1 材料和方法

1.1 材料 ♀BALB/c(nu/nu)裸小鼠(4-5 wk, 18-20 g)均购自上海斯莱克实验动物公司(上海, 中国). 自由饮食, 饲养于SPF级环境中, 温度控制在25 ℃. 12 h光照周期. MKN-45细胞株由新疆肿瘤防治研究所提供. 氟尿嘧啶植入剂(商品名: 中人氟安, 每粒约含2 mg 5-FU; 芜湖先声中人药业有限公司)、5-FU注射液(25 mg/mL; 10 mL/支; 上海旭东海普制药厂)、PE Annexin V凋亡检测试剂盒(美国BD公司)、胎牛血清(以色列Biological Industries公司)、胰蛋白酶(以色列Biological Industries公司)、RPMI-1640(以色列Biological Industries公司).

1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立: 低分化高转移性人胃腺癌细胞系MKN-45细胞复苏后, 以含10%胎牛血清的RPMI-1640培养, 胰酶消化传代后, 取对数生长期的细胞, 经胰酶消化后, 800 rpm, 3 min离心后, 以0.9%氯化钠注射液重悬, 800 rpm, 3 min离心洗涤两次后, 以0.9%氯化钠注射液调整活细胞浓度为4×10^6/mL, 每只裸鼠腹腔注射0.5 mL(含2×10^{6}个)MKN-45细胞悬液, 以此作为实验第1天.

1.2.2 实验分组和给药方法: 在前期实验中, 32只裸小鼠, 每组8只, 分别为赋型剂对照组、氟尿嘧啶植入剂低剂量组(2 mg/只)、中剂量组(4 mg/只)和高剂量组(6 mg/只). 低剂量(2 mg/只)的氟尿嘧啶植入剂对于裸鼠MKN-45腹膜移植瘤的形成具有良好的抑制作用, 可以延长腹膜移植瘤裸鼠的生存期, 且安全性好. 此剂量下, 可以观察到的化疗不良反应主要为腹泻. 裸鼠对中剂量(4 mg/只)和高剂量(6 mg/只)的氟尿嘧啶植入剂耐受性差, 腹泻、纳差、消瘦等不良反应明显, 裸鼠很快出现体质量减轻及死亡. 因此, 在本实验中, 5-FU注射液及氟尿嘧啶植入剂的剂量定为2 mg/只, 化疗不良反应主要观察指标为腹泻.

裸鼠按体质量由小至大编号1-51, 随机数字法分为3组: 氟尿嘧啶植入剂组, 氟尿嘧啶注射液组, 生理盐水对照组, 每组17只(5只用于检测, 另12只用于生存期观察). 根据前期实验结果选择中人氟安组和氟尿嘧啶注射液组的给药剂量为2 mg/只. 于MKN-45细胞腹腔接种第4天开始给予干预措施. 生理盐水及氟尿嘧啶注射液以1 mL注射器给药, 氟尿嘧啶植入剂以植入针给药. 氟尿嘧啶植入剂组: 每只裸鼠腹腔植入中人氟安1粒(含5-FU约2 mg); 氟尿嘧啶注射液组: 每只裸鼠腹腔注射含2 mg的5-FU注射液0.5 mL(5-FU注射液160 μL+0.9%氯化钠注射液340 μL); 生理盐水组: 每只裸鼠腹腔注射0.5 mL 0.9%氯化钠注射液.

1.2.3 裸鼠腹水体积和肿瘤细胞数的计数: 于接种后第13天以断髓法随机处死各组中的5只. 无菌条件下开腹, 收集腹水, 计算体积. 每份标本取200 μL用4 ℃PBS稀释10倍, 按血细胞计数法记录每毫升腹水中的肿瘤细胞数. 剩余腹水以流式细胞术分析凋亡情况.

1.2.4 流式细胞仪检测: 按照PE Annexin V试剂盒说明书, 以Vantage SE型流式细胞仪(美国BD公司)检测肿瘤细胞凋亡率; 以4 ℃PBS调整细胞浓度为2.0×10^{5}个/mL, 检测肿瘤细胞凋亡.

1.2.5 一般情况及生存期观察: 每组另12只裸鼠在实验期间, 每日观察裸鼠饮食、化疗不良反应, 隔日记录体质量、腹围变化至化疗组全部裸鼠死亡, 绘制小鼠体质量变化曲线. 记录各组小鼠的生存时间.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件. 计量资料正态分布用mean±SD表示, 对所有的样本进行正态检验, 各组间均数比较采用方差分析, 组间两两比较采用*Bonfferoni t*检验; 用

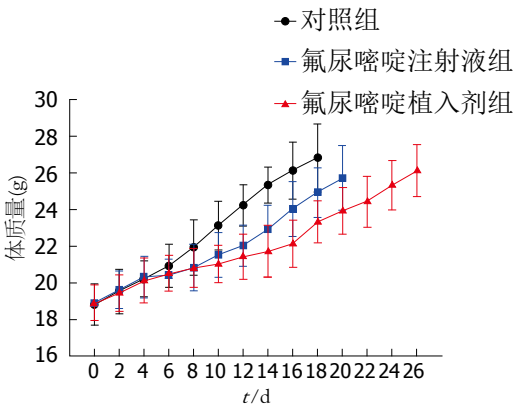


图 1　3组裸鼠体质量变化.

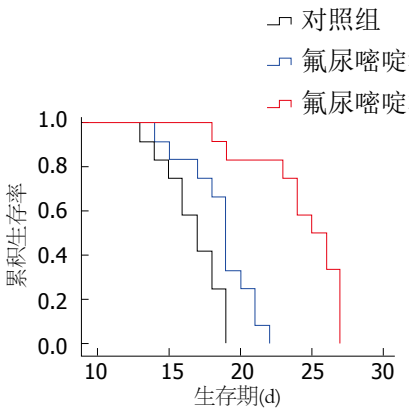


图 2　3组裸鼠生存曲线.

创新盘点

氟尿嘧啶植入剂的临床应用和研究有一定的报道, 但动物实验研究相对较少, 因此具有一定的新意.

表 1　不同处理组裸鼠的生存时间

分组	中位生存期(d)	95%CI
对照组	17	15.33-18.67
氟尿嘧啶注射液组	19[a]	18.20-19.80[a]
氟尿嘧啶植入剂组	25[b,d]	22.74-27.26[b,d]

[a]P<0.05, χ^2 = 5.691; [b]P<0.01, χ^2 = 19.271 *vs* 对照组. [d]P<0.01, χ^2 = 16.512 *vs* 氟尿嘧啶注射液组.

Kaplan-Meier法绘制生存曲线. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 与氟尿嘧啶注射液组对比, 氟尿嘧啶植入剂组的生存期长, 化疗相关不良反应轻 接种后第1-4天对照组裸鼠的体质量随腹水的增多呈快速增加, 但一般状态尚可, 与对照组相比, 给药后氟尿嘧啶植入剂组裸鼠体质量增加较平缓, 氟尿嘧啶注射液组体质量增加较快(图1). 第6天后裸鼠逐渐表现为精神萎靡不振、活动减少, 进食进水减少, 晚期腹部膨隆明显, 并呈恶液质状态, 至第13天对照组裸鼠开始死亡, 第19天全部死亡. 与对照组相比, 用药后氟尿嘧啶注射液组裸鼠第14天开始出现死亡, 至第22天全部死亡, 氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的一般状态良好, 腹水生长缓慢, 全身症状出现较晚, 第18天开始死亡, 直至第27天全部死亡. 3组裸鼠的生存曲线如图2.

与氟尿嘧啶植入剂组组相比, 氟尿嘧啶注射液组裸鼠出现化疗相关不良反应(主要观察指标为腹泻)的比例较高(50.00% *vs* 8.33%, χ^2 = 4.832, P<0.05), 腹腔化疗后第4天观察到出现腹泻, 持续1-3 d, 化疗第8天以后未再观察到腹泻.

表 2　氟尿嘧啶注射液及植入剂对腹膜移植瘤裸鼠腹水体积和腹水中肿瘤细胞数的影响

分组	腹水体积(mL)	肿瘤细胞数($\times 10^8$/mL)
对照组	10.80 ± 1.04	4.05 ± 0.91
氟尿嘧啶注射液组	8.78 ± 1.19[a]	3.46 ± 0.69
氟尿嘧啶植入剂组	5.66 ± 1.00[b,d]	2.75 ± 0.71

[a]P<0.05, t = 2.02; [b]P<0.01, t = 5.14 *vs* 对照组. [d]P<0.01, t = 3.12 *vs* 氟尿嘧啶注射液组.

对照组和氟尿嘧啶注射液组、氟尿嘧啶植入剂组裸鼠的中位生存期分别为17、19和25 d. 与对照组相比, 氟尿嘧啶注射液组及氟尿嘧啶植入剂生存期均有明显延长(均P<0.05), 且氟尿嘧啶植入剂组的生存期长于氟尿嘧啶注射液组(P = 0.000, 表1).

2.2 氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积较氟尿嘧啶注射液组减少更显著 氟尿嘧啶注射液及植入剂组的腹水体积均较对照组减少(均P<0.05); 氟尿嘧啶植入剂组的腹水体积较氟尿嘧啶注射液组减少得更为显著(P<0.01). 3组之间每毫升腹水肿瘤细胞数无明显差异(表2).

2.3 氟尿嘧啶植入剂导致的腹水肿瘤细胞凋亡更为持久及显著 3组凋亡率分别为: 对照组1.77%±0.44%, 氟尿嘧啶植入剂组2.03%±0.64%, 氟尿嘧啶植入剂组14.49%±0.80%. 氟尿嘧啶植入剂组的腹水肿瘤细胞凋亡率较氟尿嘧啶注射液组及对照组均明显增高(均P<0.01), 而氟尿嘧啶注射液组和对照组间无明显差异(图3).

3 讨论

对于胃癌腹膜转移的患者, 全身系统化疗和腹

应用要点

本文比较氟尿嘧啶植入剂和氟尿嘧啶注射液2种剂型对MKN-45裸鼠腹膜移植瘤模型的抑制作用及其机制, 为临床应用氟尿嘧啶植入剂提供实验依据.

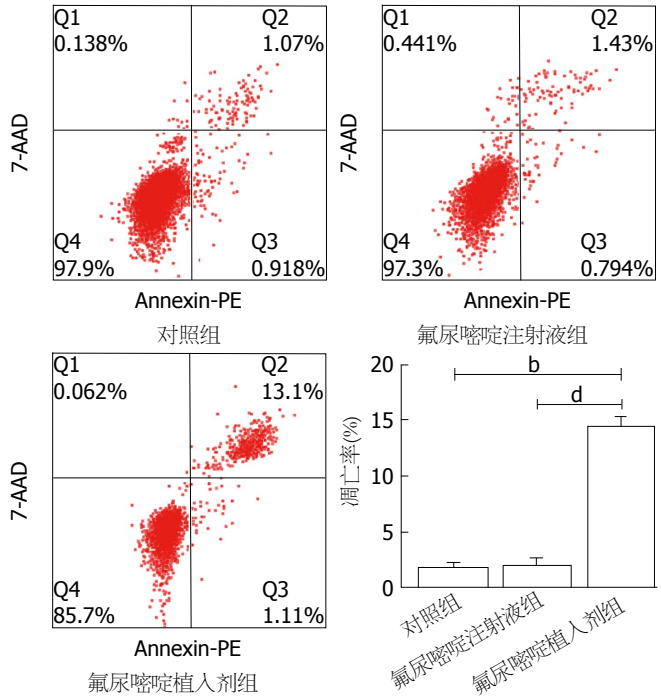


图 3　流式细胞术检测3组裸鼠腹水肿瘤细胞凋亡率. [b]P<0.01, t = 12.72 *vs* 对照组; [d]P<0.01, t = 12.46 *vs* 氟尿嘧啶注射液组.

腔局部化疗是目前主要的治疗方法[16-18], 但患者往往因为明显的不良反应且不甚显著的疗效而放弃全身系统化疗. 由于腹膜-血液屏障, 腹腔化疗时化疗药物在腹腔内的局部药物浓度远远高于血药浓度, 因而其代谢减慢, 作用时间延长, 而全身不良反应相对降低[17,19], 患者耐受性较好, 故腹腔化疗更为临床医生和患者的青睐[24]. 有研究[25]发现, 化疗药物腹腔给药后其药物浓度曲线下面积是静脉给药的10-1000倍.

5-FU是最常用的尿嘧啶抗代谢药, 干扰细胞核酸代谢导致肿瘤细胞凋亡及阻滞细胞周期使其停滞在S期. 5-FU可以静脉及腔内注射, 单独或与其他药物联合应用于胃癌术中治疗、辅助化疗及姑息治疗, 很多联合化疗均以其为基础, 是胃肠道肿瘤腹腔化疗最经典、研究最多的药物, 包括术中腹腔局部化疗及癌性腹水的腹腔内化疗. 但其半衰期短(在血浆中仅为10-20 min), 通常以持续静点或以其衍生物长程口服维持其有效的血药深度[21]. 为延长作用时间及降低不良反应, 多年来, 国内外学者对5-FU做了大量的改性研究, 其中, 我国学者自主研发的氟尿嘧啶植入剂(中人氟安)临床应用较广. 中人氟安系以5-FU为原料, 医用高分子聚合物L-聚乳酸为骨架, 制成的新型抗肿瘤固体植入剂. 植入体内后, 体液逐层渗入药粒微囊, 溶解膜内的药物, 在膜内形成高浓度, 在浓度梯度的作用下向膜外扩散(即渗透-扩散机制) , 释药时间的长短由膜层数控制, 形成较稳定的释放速度, 使得局部药物浓度高而血药浓度低[19,22,26-28]. 刘华顶等[29,30]研究显示中人氟安在人体局部组织液中通过渗透-扩散机制使5-FU向组织间质扩散, 有效药物浓度扩散距离3-7 cm, 其所含5-FU可在1 d内释放20%, 5 d释放50%, 15 d释放>75%. 洪艳艳等[31]的研究显示恶性胸腹水患者腔内植入尿嘧啶植入剂后, 胸腹水中5-FU在4-8 h达峰值, 有效作用时间达到15 d以上. 有学者[27,32]将缓释氟尿嘧啶腹腔化疗应用于晚期胃癌腹膜转移中, 临床结果显示疗效肯定.

我们通过腹腔内给予氟尿嘧啶注射液及植入剂, 观察其对裸鼠腹膜转移瘤的抑制作用, 探讨不同剂型氟尿嘧啶的疗效, 寻找合适的剂型, 为临床提供实验依据. 实验结果表明不同剂型的氟尿嘧啶对裸鼠腹膜移植瘤均具有抑制作用, 改善了腹膜移植瘤裸鼠的一般生活状态, 延缓了腹水生成速度, 延长了生存. 实验第13天时氟尿嘧啶注射液组及氟尿嘧啶植入剂组的腹水量均较对照组少(P<0.05). 氟尿嘧啶植入剂组的效果最佳, 其中位生存期可长达25 d, 而对照组仅为17 d, 而氟尿嘧啶注射液组对延

长生存时间有限, 其中位生存期为19 d, 仅较对照组延长2 d. 而且, 与氟尿嘧啶注射液组相比, 氟尿嘧啶植入剂组腹泻的发生率更低. 由此, 我们可以说, 单次给药, 同样剂量的氟尿嘧啶植入剂较氟尿嘧啶注射液有更好的耐受性, 较低的不良反应, 较长的生存时间.

通过检测腹水中肿瘤细胞的凋亡率来探讨不同剂型的氟尿嘧啶对裸鼠腹膜移植瘤凋亡的影响, 我们发现, 单次给药后10 d时, 氟尿嘧啶植入剂组凋亡率明显高于氟尿嘧啶注射液组(14.49%±0.80% *vs* 2.03%±0.64%), 差异有统计学意义(P = 0.000). 提示单次给药氟尿嘧啶植入剂能维持更长时间有效腹腔内药物浓度, 对腹膜移植瘤的抑制作用更为明显, 而这种更为明显的对腹膜转移瘤及腹水的抑制可能与氟尿嘧啶植入剂更长的作用时间及能增高肿瘤细胞凋亡率相关.

总之, 本研究表明氟尿嘧啶植入剂对裸鼠MKN-45腹膜移瘤及腹水的形成具有良好的抑制作用, 可以延长腹膜移植瘤裸鼠的生存期, 且不良反应轻, 安全性好. 因此, 提示在临床上对于胃癌腹膜转移及癌性腹水的患者进行局部治疗时, 使用氟尿嘧啶植入剂可能优于氟尿嘧啶注射液.

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

4 Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106: 862-871 [PMID: 22648960 DOI: 10.1002/jso.23158]

5 Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Watanabe T, Shoji M, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Furukawa H, Hayashi H, Nakamura K, Inokuchi M, Nakagawara H, Miyashita T, Tajima H, Takamura H, Ninomiya I, Fujimura T, Masakazu Y, Hirakawa K, Ohta T. Comparative study of the antitumor activity of Nab-paclitaxel and intraperitoneal solvent-based paclitaxel regarding peritoneal metastasis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 89-96 [PMID: 24859429 DOI: 10.3892/or.2014.3210]

6 Yuan M, Wang Z, Hu G, Yang Y, Lv W, Lu F, Zhong H. A retrospective analysis of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Mol Clin Oncol* 2016; 5: 395-399 [PMID: 27446587 DOI: 10.3892/mco.2016.918]

7 Jo JC, Ryu MH, Koo DH, Ryoo BY, Kim HJ, Kim TW, Choi KD, Lee GH, Jung HY, Yook JH, Oh ST, Kim BS, Kim JH, Kang YK. Serum CA 19-9 as a prognostic factor in patients with metastatic gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013; 9: 324-330 [PMID: 23176400 DOI: 10.1111/ajco.12019]

8 Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, Nasu J, Denda T, Hamamoto Y, Takashima A, Fukuda H, Ohtsu A. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 972-980 [PMID: 24014884 DOI: 10.1093/jjco/hyt114]

9 Sukumaran S, Patel HJ, Patel BM. Evaluation of role of telmisartan in combination with 5-fluorouracil in gastric cancer cachexia. *Life Sci* 2016; 154: 15-23 [PMID: 27117583 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.04.029]

10 Yang S, Li S, Yu H, Li S, Liu W, Liu X, Ma H. Metronomic chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for inoperable malignant bowel obstruction because of peritoneal dissemination from gastric cancer. *Curr Oncol* 2016; 23: e248-e252 [PMID: 27330361 DOI: 10.3747/co.23.3010]

11 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]

12 Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1131-1138 [PMID: 20933363 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.006]

13 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-628 [PMID: 23832847 DOI: 10.1002/ijc.28373]

14 Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 539-546 [PMID: 23975319 DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y]

15 Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-633 [PMID: 23021720 DOI: 10.1016/j.soc.2012.07.002]

名词解释

5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)是尿嘧啶抗代谢药, 使DNA合成障碍, 干扰细胞核酸代谢导致肿瘤细胞凋亡及阻滞细胞周期使其停滞在S期, 亦可干扰RNA的合成, 从而干扰蛋白质合成. 中人氟安为5-FU的缓释剂型.

同行评价
研究设计合理, 研究方法科学, 数据较为详实, 讨论较为全面, 为临床应用氟尿嘧啶植入剂提供实验依据.

16 Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, Ansaloni L. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol* 2014; 2014: 912418 [PMID: 24693422 DOI: 10.1155/2014/912418]
17 Braam HJ, Schellens JH, Boot H, van Sandick JW, Knibbe CA, Boerma D, van Ramshorst B. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 282-296 [PMID: 25921419 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.004]
18 Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, Ishibashi H, Sako S, Hirano M, Takao N, Yonemura Y. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1147-1152 [PMID: 24356799 DOI: 10.1245/s10434-013-3443-2]
19 Yuan H, Zheng B, Tu S. Clinical research of intraperitoneal implantation of sustained-release 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 320 [PMID: 26596801 DOI: 10.1186/s12957-015-0737-9]
20 Kang BW, Kim JG, Kwon OK, Chung HY, Yu W. Non-platinum-based chemotherapy for treatment of advanced gastric cancer: 5-fluorouracil, taxanes, and irinotecan. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5396-5402 [PMID: 24833869 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5396]
21 Huang Y, Wei Y, Yang H, Pi C, Liu H, Ye Y, Zhao L. A 5-fluorouracil-loaded floating gastroretentive hollow microsphere: development, pharmacokinetic in rabbits, and biodistribution in tumor-bearing mice. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 997-1008 [PMID: 27042001 DOI: 10.2147/DDDT.S97735]
22 Li JQ, Yang JC, Liang JX, Wang SL. Pharmacokinetic study and clinical evaluation of a slow-release 5-fluorouracil implant in pancreatic cancer patients. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 60-65 [PMID: 26375684 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000293]
23 朱金峰, 曾薇, 雷程, 金博, 王海江. 中人氟安对裸鼠腹腔化疗安全性的实验研究. 医药卫生 2016; 9: 32-34
24 Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, Gonzalez-Moreno S, Pelz J, Königsrainer A, Ströhlein M, Levine EA, Morris D, Bartlett D, Glehen O, Garofalo A, Nissan A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30: 209-224 [PMID: 22360361 DOI: 10.3109/07357907.2012.654871]
25 Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10: 112-122 [PMID: 15709213 DOI: 10.1634/theoncologist.10-2-112]
26 梅魁敏, 秦叔逵, 殷晓进, 陈亚利, 魏红梅, 张改琴, 李苏宜. 不同剂量氟尿嘧啶缓释植入剂腹腔给药治疗H22小鼠腹水瘤疗效的实验研究. 临床肿瘤学杂志 2011; 5: 389-392
27 线胤生, 刘磊, 张晓龙. 腹腔低渗热灌注化疗治疗晚期胃癌及卵巢癌伴腹水的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 3688-3689
28 刘珍玲. 进展期胃癌术中植入氟尿嘧啶缓释剂腹腔化疗的临床观察. 现代诊断与治疗 2012; 3: 165-166
29 刘华顶, 王世亮, 武四化, 储成顶, 俞敏, 吴静. 缓释氟尿嘧啶植入剂在大肠癌患者的药动学研究. 中国新药杂志 2005; 10: 1199-1201
30 刘华顶, 王世亮, 俞敏, 储成顶. 氟尿嘧啶植入剂胃癌术后腹腔缓释化疗的药动学研究. 癌症进展 2012; 10: 73-79
31 洪艳艳, 陈振东, 张明军, 俞敏, 吴秀伟, 叶瑞萍, 刘利炜, 杨扬. 氟尿嘧啶植入剂治疗恶性胸腹水的药代动力学研究. 中国临床药理学杂志 2009; 4: 298-301
32 李松岩, 杜晓辉, 陈凛, 沈笛, 王新友, 李荣. 腹腔镜下植入缓释氟尿嘧啶治疗晚期胃癌腹膜转移. 中华消化外科杂志 2010; 4: 308-309

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4691

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4691-4699
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP-2的关系

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹 楷, 刘 慧, 韩文灿, 郑茂金

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金, 徐州医科大学病理学教研室 江苏省徐州市 221004

孙晋敏, 讲师, 主要从事肿瘤发生发展分子机制的研究.

基金项目: 徐州市科技项目, No. KC15SH043.

作者贡献分布: 此课题由孙晋敏与郑茂金酝酿设计; 由刘慧指导并提供研究经费; 资料收集由郭存存、王超群、曹楷及韩文灿完成; 数据统计分析由孙晋敏与曹楷完成; 本论文写作由孙晋敏与郑茂金完成.

通讯作者: 郑茂金, 中级实验师, 221004, 江苏省徐州市云龙区铜山路209号, 徐州医科大学病理学教研室.
372634250@qq.com
电话: 0516-85748428
传真: 0516-85748428

收稿日期: 2016-09-13
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression

Jin-Min Sun, Cun-Cun Guo, Chao-Qun Wang, Kai Cao, Hui Liu, Wen-Can Han, Mao-Jin Zheng

Jin-Min Sun, Cun-Cun Guo, Chao-Qun Wang, Kai Cao, Hui Liu, Wen-Can Han, Mao-Jin Zheng, Department of Pathology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Xuzhou, No. KC15SH043.

Correspondence to: Mao-Jin Zheng, Intermediate Technician, Department of Pathology, Xuzhou Medical University. 209 Tongshan Road, Yunlong District, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China. 372634250@qq.com

Received: 2016-09-13
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To analyze the relationship of the expression of BRG1 with clinicopathologic characters and prognosis of colorectal cancer.

METHODS

Tissue microarray and immunohistochemical method were used to detect the expression of BRG1 in 112 cases of colorectal cancer and 71 cases of matched normal intestinal mucosa tissue. The relationship of BRG1 expression with clinicopathologic characters, prognosis, and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression was statistically analyzed.

RESULTS

The positive expression rate of BRG1 in colorectal cancer was significantly higher than that in normal intestine mucosa tissue (66.1% *vs* 35.2%, $P < 0.01$). The positive expression rate of MMP-2 was also significantly higher in colorectal cancer than in normal intestine mucosa tissue (61.2% *vs* 3.3%, $P < 0.01$). The expression of BRG1 showed no significant correlation with clinicopathologic characters including gender, age, tumor size, invasive depth, differentiation degree, lymph node metastasis, and clinical stage, but was significantly correlated with 5-year survival rate of colorectal cancer patients. The prognosis of colorectal cancer patients with high BRG1 expression was much worse than that of patients with low BRG1 expression. There was a positive correlation between BRG1

背景资料
BRG1作为染色体重构复合物中的重要组成成分, 对基因表观遗传起到非常重要的调节作用. 结直肠癌的治疗主要以手术为主, 放化疗为辅, 患者的预后虽较前有明显改善, 但仍不是非常理想. 研究筛选有助于分析结直肠癌生物学行为的指标, 有效预测结直肠癌患者的预后, 并制定个体化治疗方案是临床的迫切需要.

同行评议者
丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 孟繁杰, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属第七人民医院普外一科; 许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所

研发前沿
目前BRG1在肿瘤发生发展中作用的研究结果不尽一致. 对BRG1是致癌因子还是抑癌因子尚无定论. 在结直肠癌中BRG1促进肿瘤发生发展的机制还不是非常清楚, 已从结直肠癌淋巴血管生成及WNT信号途径等多个方面展开研究, 成为目前结直肠癌的研究热点之一.

and MMP-2 expression (r = 0.307, P < 0.05).

CONCLUSION
BRG1 is highly expressed in colorectal cancer tissue. BRG1 is an independent prognostic factor in colorectal cancer. Increased expression of MMP-2 may be a probable reason of worse prognosis of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; BRG1; Matrix metalloproteinase-2; Prognosis

Sun JM, Guo CC, Wang CQ, Cao K, Liu H, Han WC, Zheng MJ. Expression of BRG1 in colorectal cancer: Correlation with prognosis and MMP-2 expression. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4691-4699 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4691.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4691

摘要
目的
分析结直肠癌组织中BRG1表达与结直肠癌临床病理特征及预后的关系, 并初步探讨其机制.

方法
应用组织芯片及免疫组织化学方法检测112例结直肠癌组织和71例正常肠黏膜组织中BRG1及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)蛋白的表达, 统计学分析BRG1表达与临床病理特征及患者预后的关系, 并分析其与MMP-2表达的相关性.

结果
(1)BRG1和MMP-2在结直肠癌组织中的阳性率分别为66.1%和61.2%, 较正常肠黏膜组织35.2%和3.3%明显增高(P<0.01); (2)结直肠癌组织中BRG1高表达与结直肠癌患者临床病理特征包括患者性别、年龄、肿瘤大小、浸润深度、分化程度、淋巴结转移及临床分期之间均没有显著意义, 但与患者5年总体生存率呈明显负相关, BRG1表达越高, 患者预后越差; (3)结直肠癌组织中BRG1的表达与MMP-2呈正相关(r = 0.307, P<0.05).

结论
BRG1在结直肠癌组织中表达增高, 可能成为结直肠癌患者的独立预后因子, 原因可能与促进MMP-2异常表达有关.

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

关键词: 结直肠癌; BRG1; 基质金属蛋白酶–2; 预后

核心提要: BRG1在结直肠癌组织中表达增高, 虽与患者临床病理特征无显著关系, 但与患者预后却关系密切, BRG1表达越高, 患者预后越差, 相应基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达越高. 因此推论BRG1可能成为结直肠癌患者的独立预后因子, 原因可能与促进MMP-2异常表达有关.

孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金. BRG1在结直肠癌中的表达与预后和MMP–2的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4691–4699 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4691.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4691

0 引言
结直肠癌是消化道的一种常见恶性肿瘤, 统计发现结直肠癌不仅在中老年人中发病率升高, 在青少年中的发病率也在逐渐上升[1]. 结直肠癌的发生、发展是一个长期多因素、多阶段参与的复杂过程, 其病因及发病机制的研究尚未完全明了. 基因的异常表达是细胞恶性转化、侵袭与转移的主要特征. 近年来多种基因及信号通路被证明与结直肠癌的发生发展有关, 比如WNT[2]、转化生长因子-β[3]等. 结直肠癌的发生发展主要涉及两种基因不稳定机制, 即染色体不稳定性和微卫星不稳定现象, 这其中又涉及多种潜在的分子改变[4].

染色体重构活性的平衡对细胞生长过程中对周围环境因子的反应非常重要, 可以防止正常细胞的恶性转化[5]. SWI/SNF染色体重构复合物利用ATP水解能量作用于表观遗传调节, 重构染色体和调节靶基因的转录, 从而控制包括DNA修复等很多细胞过程[6,7]. SWI/SNF染色体重构复合物是一个多亚基复合物, SWI/SNF复合物首先在酵母中发现, 在真核细胞中高度保守, 包含两个相关ATP酶BRG1或BRM其中之一和9-12个相关因子(BAFs)[8]. 尽管这些亚基可以相互转变, 然而BRG1和BRM的功能目前还尚不清楚.

BRG1、BRM和SWI/SNF复合物中的其他组成成分已经证明与肿瘤的发生发展有关[9-11].

BRG1或BRM在众多肿瘤及人类癌细胞系中表达下调, 这些发现表明SWI/SNF 复合物发挥着肿瘤抑制因子的作用[12,13]. 然而BRG1杂合子鼠更容易发生肿瘤, BRG1和BRM表达下调或缺失, 非小细胞肺癌的患者预后更差[14]. 同时发现在胃癌[15]、前列腺癌[16]、黑色素瘤[17]和胶质瘤[18]中BRG1表达增加, 并与肿瘤的侵袭有关. 敲除BRG1可以导致CyclinD1表达下调, 从而抑制肿瘤细胞的增殖能力[18,19]. 然而, BRG1可以与组氨酸乙酰基转移酶结合限制P53活性, 促进癌细胞增殖[20]. 所以在不同组织当中, BRG1的作用可能不尽一致, 同时, BRG1在结直肠癌中的作用目前还不是特别清楚. 因此我们利用临床病理标本探究BRG1在结直肠癌中的作用, 与患者临床病理特征的关系以及与患者预后的关系, 并初步探讨可能的作用机制, 为结直肠癌患者预后评估及临床治疗提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集徐州医科大学附属医院2008-2011年经手术切除的结直肠癌组织存档蜡112例和相应正常肠黏膜组织(距肿瘤组织5 cm以上)存档蜡块71例, 所有病例的临床和病理资料完整. 其中男62例, 女50例. 年龄22-89岁, 中位年龄50岁. 根据美国肿瘤联合会临床分期: Ⅰ-Ⅱ期59例, Ⅲ-Ⅳ期53例. 所有患者术前均未行放疗、化疗以及其他针对肿瘤的特殊治疗, 术后病理检查均经两位病理医师诊断.

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制备: 复查HE染色切片, 对代表性组织位点进行标记, 每个病例的癌组织和相应正常组织各选 3 个位点, 所使用组织芯片制备仪为Alphelys公司产品MINICORE, 取样针直径1.0 mm, 组织芯间距2.0 mm, 设计10×7点组织列阵, 含70个位点, 共制备组织芯片蜡块7个. 组织阵列块在52 ℃恒温烤箱中加热融合, 4 ℃冰箱存放备用.

1.2.2 免疫组织化学检测: 兔抗人BRG1多克隆抗体、兔抗人基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)多克隆抗体均购自Proteintech公司, DAB显色试剂盒以及其他试剂均购于北京中杉金桥公司. 采用免疫组织化学方法, 每批均设已知阳性切片做阳性对照, PBS代替一抗做阴性对照.

1.2.3 结果判定: 本实验中所有免疫组织化学染色结果均用双盲法阅片, 选取多个视野, 由两位病理医师分别作出判断. BRG1蛋白免疫组织化学以细胞核呈现棕黄色颗粒为阳性, MMP-2以胞浆呈现棕黄色颗粒为阳性. BRG1与MMP-2阳性细胞数百分比分为4个级别, (1)阳性细胞百分比计分: 0%-25%为 1 分; 26%-50%为2分; 51%-75%计为3分; 76%-100%计为4分; (2)着色强弱也分为4个级别: 无为0分; 弱(淡黄色)为1分; 中(棕黄色)为2分; 强(棕褐色)为3分. 以(1)和(2)的乘积评分, 0分为阴性, 1-4分为弱阳性, 6-8分为中等强度阳性, 9-12分为强阳性. 预后分析中≤4分者为低表达(含阴性和弱阳性), >4分者为高表达(含中等强度阳性及强阳性).

统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 组间比较采用χ^2检验. 患者预后分析采用Kaplan-Meier检验. 危险因素分析采用Cox比例风险回归模型及多因素(变量)COX回归模型分析. 相关性分析采用Spearman等级相关性检验.

2 结果

2.1 BRG1与MMP-2在结直肠癌和正常肠黏膜组织中的表达 BRG1蛋白阳性产物为棕黄色颗粒, 定位于细胞核(图1), MMP-2定位于细胞浆. BRG1在结直肠癌组织和正常肠黏膜组织中的阳性表达率分别为66.1%和35.2%, MMP-2在结直肠癌组织和正常肠黏膜组织中的阳性表达率分别为61.2%和3.3%(图2). 结直肠癌组BRG1与MMP-2的阳性表达率明显高于正常肠黏膜组(P<0.01, 表1).

2.2 BRG1与患者临床病理特征的关系 利用112例结直肠癌组织芯片, 免疫组织化学方法检测BRG1在结直肠癌组织中的表达, 分析BRG1表达与患者临床病理特征的关系, 结果发现BRG1与患者的性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、临床分期及淋巴结转移均无明显相关性(表2).

2.3 BRG1和MMP-2的关系 结直肠癌组织中BRG1与MMP-2蛋白表达均为高表达的有38例, 均为低表达的19例. Spearman等级相关性检验显示结直肠癌组织中BRG1的表达与MMP-2的表达呈正相关(r = 0.307, P<0.05, 表3).

2.4 BRG1与患者预后的关系 免疫组织化学结

相关报道

BRG1在不同细胞和/或不同组织肿瘤发病机制中具有不同的生物学意义. 在胰腺癌、非小细胞肺癌BRG1的表达缺失非常普遍, 而在胃癌、前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤和胶质瘤中表达增高, 与患者的预后相关性也各不相同. BRG1可能通过激活PI3K-Akt信号通路、抑制P53活性或激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)表达等多种方式促进了肿瘤的发展.

创新盘点

BRG1对基因表观遗传起到非常重要的调节作用. BRG1对结直肠癌患者预后的影响尚无人探究. 并初步探讨其可能的作用机制, 为结直肠癌患者预后评估及临床治疗提供实验依据和理论基础.

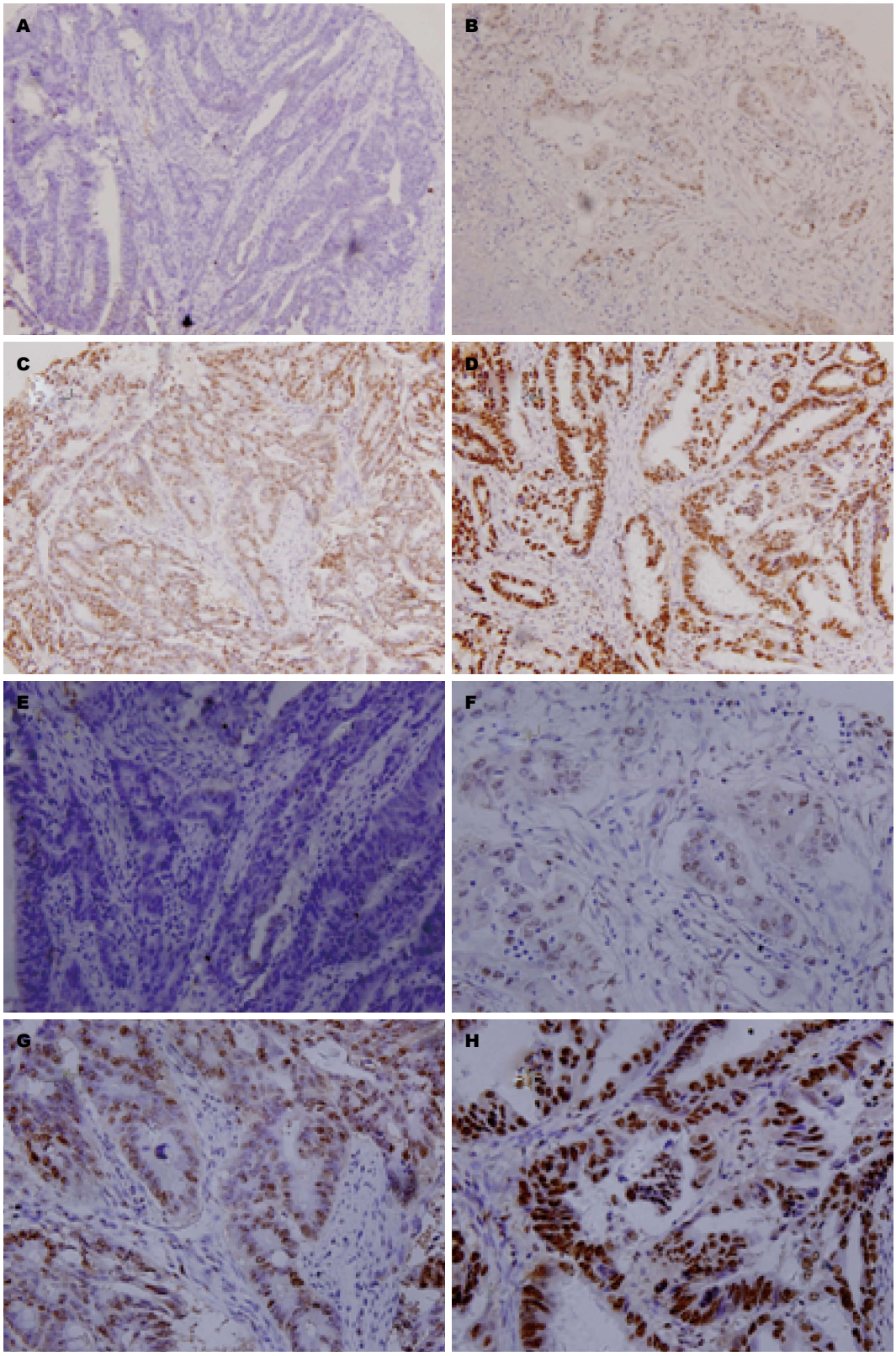


图 1 BRG1在结直肠癌组织中的免疫组织化学染色. A: 阴性×200; B: 弱阳性×200; C: 中等强度阳性×200; D: 强阳性×200; E: 阴性×400; F: 弱阳性×400; G: 中等强度阳性×400; H: 强阳性×400.

果被分成阴性、弱阳性、中等强度阳性及强阳性, BRG1蛋白表达量被划分成低表达(阴性和弱阳性), 所占比例为33.9%, 高表达(中等强度阳性和强阳性), 所占比例为66.1%, Kaplan-Meier检测分析揭示BRG1表达增加, 结直肠癌患者5年总体生存率明显下降(图3). 然而

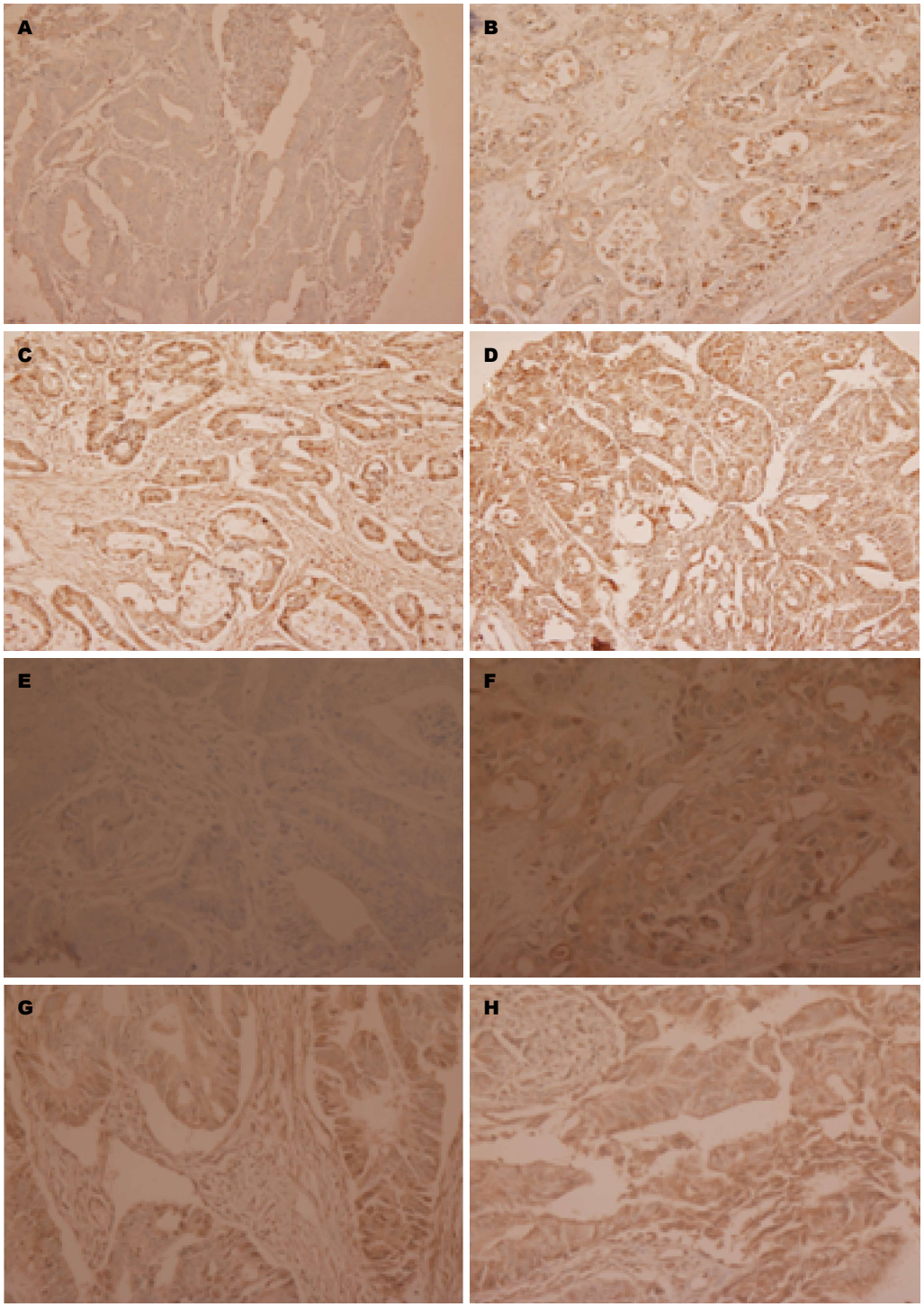


图 2　MMP2在结直肠癌组织中的免疫组织化学染色. A: 阴性×200; B: 弱阳性×200; C: 中等强度阳性×200; D: 强阳性×200; E: 阴性×400; F: 弱阳性×400; G: 中等强度阳性×400; H: 强阳性×400.

应用要点

通过临床病理标本分析BRG1的表达, 并评估其与预后的关系, 可能成为结直肠癌患者的独立预后因子. 有助于筛选分析结直肠癌生物学行为的指标, 并为其提供实验依据和理论基础, 有效预测结直肠癌患者的预后, 并制定个体化治疗方案.

BRG1的表达与临床病理参数包括患者的年龄、性别、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期、组织学级别、组织学类型没有明显的相关性. 利用多变量COX回归模型统计分析找出关键有意义因子, 生存状态变量赋值为: 0 = “删失或生存”, 1 = “死亡”. Cox比例风险回归模型分析显示, 肿瘤的分期、大小、有无淋巴结转移及BRG1的表达与患者预后相关(P<0.05, 表4). 为进一步评价BRG1的预后价值, 利用Cox多因素分析显示, 肿瘤的分期、大小、有无淋巴结转移和BRG1蛋白的表达与患者预后明显相关(P<0.05, 表5), BRG1对结直肠癌患者5年总体生存率是一个独立的预后因子.

名词解释
染色质重塑是基因表达的复制和重组等过程中，染色质的包装状态、核小体中组蛋白以及对应DNA分子会发生改变的过程. 重塑复合物的作用非常重要. SWI/SNF复合物的组成成分BRG1、BRM具有ATP酶活性. 表观遗传是指DNA序列不发生变化，但基因表达却发生了可遗传的改变. 这种改变是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质发生的改变，且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定传递.

表 1　BRG1和MMP-2在结直肠癌组织及正常肠黏膜组织中的表达

分组	n	BRG1			n	MMP-2		
		高表达(%)	χ^2	P值		高表达(%)	χ^2	P值
癌组织	112	74(66.1)	16.665	0.000	85	52(61.2)	5.03E1	0.000
正常组织	71	25(35.2)			60	2(3.3)		

表 2　BRG1在结直肠癌组织中的表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	BRG1		
		高表达(%)	P值	χ^2
性别			0.678	0.173
男	62	42(67.7)		
女	50	32(64.0)		
年龄			0.786	0.073
<56岁	54	35(64.8)		
≥56岁	58	39(67.2)		
TNM分期			0.313	1.019
Ⅰ-Ⅱ期	59	37(62.7)		
Ⅲ-Ⅳ期	53	38(71.7)		
浸润深度			0.830	0.046
未浸润浆膜	31	20(64.5)		
浸润浆膜	81	54(66.7)		
分化程度			0.713	0.135
高中分化	99	66(66.7)		
低分化	13	8(61.5)		
肿块大小			0.383	0.760
≤5 cm	56	36(63.2)		
>5 cm	56	39(70.9)		
淋巴结转移			0.234	1.416
有	50	36(72.0)		
无	62	38(61.3)		

表 3　结直肠癌组织中BRG1与MMP-2表达的相关性

BRG1	MMP-2		r	P值
	高表达	低表达		
高表达	38	14	0.307	0.004
低表达	14	19		
合计	52	33		

3 讨论

在真核细胞内, DNA被盘绕压缩成染色体. 染色体重塑复合物使DNA更加容易靠近转录因子, 从而参与基因的表达. SWI/SNF复合物介导了ATP依赖的染色体重塑过程, 对转录调节起到非常重要的作用[6,7]. 越来越多的证据表明在肿瘤的发生发展过程中伴有SWI/SNF复合物成员的失活, 包括BRG1, BRM, SNF5, BAF155和BAF57等, 尤其是BRG1与BRM. 15%-20%的原发性非小细胞肺癌伴有BRG1和BRM的丢失[14]. 在胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤BRG1的表达缺失也非常普遍[21]. 而同时研究显示在胃癌[15]、前列腺癌[16]、乳腺癌[22]、黑色素瘤[17]和胶质瘤[18]中表达却增高. 所以, 到目前为止, 很难下结论BRG1是肿瘤抑制因子还是原癌基因.

多项研究证明BRG1是一个肿瘤抑制因子, 在多种肿瘤组织及肿瘤细胞系中表达失活. 他与细胞增殖调节蛋白相互作用抑制细胞增殖, 如RB和他的家族成员LKB1和HIC1, 下调E2F的靶基因如cyclinE和上调cyclin依赖激酶抑制因子如P21, P15和P16[23]. 除此之外, BRG1还可直接与BRCA1肿瘤抑制因子相互作用, 刺激P53蛋白的转录活性[20], 从而抑制肿瘤的生

表 4　结直肠癌Cox比例风险回归模型分析结果

变量	回归系数b	标准误S_b	Wald值	*P*值	HR	95%CI
BRG1	1.176	0.415	8.046	0.005	3.241	1.438–7.304
性别	–0.063	0.320	0.038	0.873	0.939	0.502–1.757
年龄	0.568	0.317	3.216	0.073	1.764	0.949–3.281
TNM分期	2.871	0.733	15.345	0.000	17.648	4.197–74.209
浸润深度	–0.197	0.523	0.143	0.706	0.821	0.295–2.286
分化	0.588	0.390	2.282	0.131	1.801	0.839–3.864
大小	0.872	0.353	6.116	0.013	2.392	1.198–4.775
淋巴结转移	–1.606	0.648	6.136	0.013	0.201	0.056–0.715

表 5　结直肠癌Cox多因素生存分析结果

变量	回归系数b	标准误S_b	Wald值	自由度	*P*值	HR	95%CI
淋巴结转移	–1.633	0.638	6.560	1	0.010	0.195	0.056–0.682
TNM分期	2.832	0.675	17.605	1	0.000	16.987	4.524–63.788
大小	0.793	0.328	5.839	1	0.016	2.209	1.161–4.201
BRG1	1.172	0.414	8.027	1	0.005	3.230	1.435–7.268

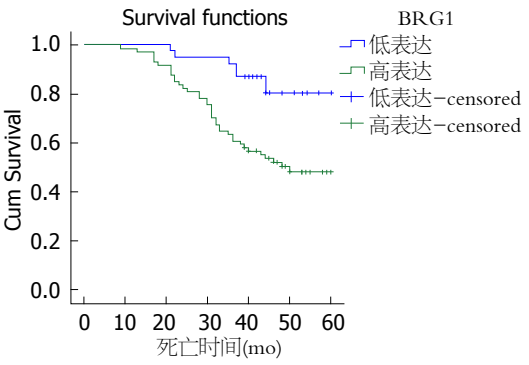


图 3　Kaplan–Meier 分析BRG1表达与结直肠癌患者5年总体生存率的关系. BRG1高表达与患者预后呈负相关.

长、增殖.

与上述结论相反, 我们提供了实验证据, BRG1在结直肠癌组织中的表达明显高于正常组织, 与患者的临床病理特征均没有明确关系. 我们的结果与2011年Watanabe等[19]在结直肠癌及2013年Bai等[22]在乳腺癌中的研究是一致的. Shanahan等[23]在结直肠癌细胞系DLD-1中敲除BRG1, 结果发现BRG1通过抑制PTEN的表达从而抑制了PI3K–Akt信号通路, 导致cyclin D1的表达下调. 所以在结直肠癌中BRG1和cyclin D1表达的相关性表明BRG1可能通过激活PI3K-Akt信号通路从而促进了肿瘤的发展. 2010年, Keenen等[24]发现BRG1与一种原癌蛋白小眼畸形转录因子促进黑色素瘤细胞的生长. BRG1与组蛋白乙酰转移酶CREB结合蛋白相互作用从而抑制P53的活性, 促进癌细胞增殖[20]. 以上发现表明BRG1在不同细胞和/或不同组织肿瘤发病机制中具有不同的生物学意义.

我们发现BRG1表达越高, 结直肠癌患者预后越差. 这一结果可能与BRG1促进肿瘤细胞的侵袭、促进淋巴道转移或诱导上皮间质转化有密切关系. 肿瘤细胞的侵袭需要细胞外基质的破坏, 而MMP是一组蛋白水解酶, 在结直肠癌的发生发展中发挥了非常重要的作用[25-27], 尤其是在侵袭和转移过程中. MMP-2的表达与结直肠癌的组织学级别和临床分期明显相关[28]. MMP活性被特异的内源性组织基质金属蛋白酶抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)所控制. TIMP-2是MMP-2的一个主要的负性调节因子, 并在很多肿瘤的转移过程中发挥重要作用. 研究[22]显示在BRG1敲除的乳腺癌细胞系中MMP-2的活性明显下降, 相应的TIMP-2的表达上调. MMP2, MMP7和MMP9启动子多态性对肿瘤的发生发展具有非常重要的意义[29]. Saladi等[30]在黑色素瘤中发现, BRG1富集于MMP-2的启动子直接激活该转移相关基因. 因此我们也初步探讨和分析了结直肠癌组织中BRG1与MMP-2的关系, 二者表达呈明显正相关, 在一定程度上说明BRG1调控结直肠癌的侵袭与转移可能与

同行评价

该文探讨了结直肠癌组织中BRG1和MMP-2两指标的表达与其临床病理特征和预后的关系. 设计合理, 文笔流畅, 统计学应用合理, 具有一定的创新性和临床意义.

MMP-2有关, 与以往的研究一致.

2016年Zhu等[31]发现BRG1通过STAT/VEGFC信号通路调控结直肠癌中淋巴管的生成促进结直肠癌的转移. 但他们研究结果与在乳腺癌中的研究结果及我们的研究结果是相反的. 他们发现在BRG1低表达的结直肠癌中淋巴管的生成更加丰富. 淋巴管生成越多, 结直肠癌则更容易发生转移, BRG1在结直肠癌中表达越高, 淋巴管的生成越少, BRG1的表达量与淋巴管的生成呈负相关. 2010年Sánchez-Tilló等[32]发现转录因子ZEB1和BRG1相互作用可调节E-cadherin的表达, BRG1结合在E-cadherin的启动子通过ZEB1依赖的一个机制成为E-cadherin表达的一个共抑制因子. 在乳腺癌及结直肠癌等细胞系中阻断ZEB1与BRG1的相互作用, 可诱导E-cadherin的表达量增加, 并下调间质标志物vimentin, 从而抑制肿瘤转移. 在肿瘤侵袭转移的起始阶段, ZEB1/BRG1通过调节E-cadherin表达和上皮间质转化促进了肿瘤的侵袭. BRG1表达增加, E-cadherin表达下降, 促进上皮间质转化, 从而促进肿瘤转移.

总之, 我们的研究进一步明确了BRG1在结直肠癌中的作用及与预后的关系. BRG1在结直肠癌中表达上调, 并与患者的预后明显负相关, 也初步明确其作用机制可能与促进MMP-2表达有关. 随着个体化治疗概念的提出, 分子靶向治疗越来越广泛地应用于临床[33,34], 已使部分结直肠癌患者明显获益. 我们的研究为结直肠癌的预后评估及分子靶向治疗进一步提供了实验依据和理论基础.

4 参考文献

1 Deen KI, Silva H, Deen R, Chandrasinghe PC. Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 481-488 [PMID: 27326317 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.481]

2 Reed KR, Song F, Young MA, Hassan N, Antoine DJ, Gemici NB, Clarke AR, Jenkins JR. Secreted HMGB1 from Wnt activated intestinal cells is required to maintain a crypt progenitor phenotype. *Oncotarget* 2016; 2016 Jun 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27323825 DOI: 10.18632/oncotarget.10076]

3 Fessler E, Drost J, van Hooff SR, Linnekamp JF, Wang X, Jansen M, De Sousa E Melo F, Prasetyanti PR, IJspeert JE, Franitza M, Nürnberg P, van Noesel CJ, Dekker E, Vermeulen L, Clevers H, Medema JP. TGFβ signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer subtype. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 745-760 [PMID: 27221051 DOI: 10.15252/emmm.201606184]

4 Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; 469: 125-134 [PMID: 27325016 DOI: 10.1007/s00428-016-1956-3]

5 Ho L, Crabtree GR. Chromatin remodelling during development. *Nature* 2010; 463: 474-484 [PMID: 20110991 DOI: 10.1038/nature08911]

6 Wu JI. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2012; 44: 54-69 [PMID: 22194014 DOI: 10.1093/abbs/gmr099]

7 Dinant C, Houtsmuller AB, Vermeulen W. Chromatin structure and DNA damage repair. *Epigenetics Chromatin* 2008; 1: 9 [PMID: 19014481 DOI: 10.1186/1756-8935-1-9]

8 Wang W, Xue Y, Zhou S, Kuo A, Cairns BR, Crabtree GR. Diversity and specialization of mammalian SWI/SNF complexes. *Genes Dev* 1996; 10: 2117-2130 [PMID: 8804307]

9 Bultman S, Gebuhr T, Yee D, La Mantia C, Nicholson J, Gilliam A, Randazzo F, Metzger D, Chambon P, Crabtree G, Magnuson T. A Brg1 null mutation in the mouse reveals functional differences among mammalian SWI/SNF complexes. *Mol Cell* 2000; 6: 1287-1295 [PMID: 11163203]

10 Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene* 2009; 28: 1653-1668 [PMID: 19234488 DOI: 10.1038/onc.2009.4]

11 Wong AK, Shanahan F, Chen Y, Lian L, Ha P, Hendricks K, Ghaffari S, Iliev D, Penn B, Woodland AM, Smith R, Salada G, Carillo A, Laity K, Gupte J, Swedlund B, Tavtigian SV, Teng DH, Lees E. BRG1, a component of the SWI-SNF complex, is mutated in multiple human tumor cell lines. *Cancer Res* 2000; 60: 6171-6177 [PMID: 11085541]

12 Bock VL, Lyons JG, Huang XX, Jones AM, McDonald LA, Scolyer RA, Moloney FJ, Barnetson RS, Halliday GM. BRM and BRG1 subunits of the SWI/SNF chromatin remodelling complex are downregulated upon progression of benign skin lesions into invasive tumours. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1221-1227 [PMID: 21564052 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10267.x]

13 Serber DW, Rogala A, Makarem M, Rosson GB, Simin K, Godfrey V, Van Dyke T, Eaves CJ, Bultman SJ. The BRG1 chromatin remodeler protects against ovarian cysts, uterine tumors, and mammary tumors in a lineage-specific manner. *PLoS One* 2012; 7: e31346 [PMID: 22363625 DOI: 10.1371/journal.pone.0031346]

14 Fukuoka J, Fujii T, Shih JH, Dracheva T, Meerzaman D, Player A, Hong K, Settnek S, Gupta A, Buetow K, Hewitt S, Travis WD, Jen J. Chromatin remodeling factors and BRM/BRG1 expression as prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4314-4324 [PMID: 15240517 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0489]

15 Sentani K, Oue N, Kondo H, Kuraoka K, Motoshita J, Ito R, Yokozaki H, Yasui W. Increased expression but not genetic alteration of BRG1, a component

of the SWI/SNF complex, is associated with the advanced stage of human gastric carcinomas. *Pathobiology* 2001; 69: 315-320 [PMID: 12324708 DOI: 10.1159/000064638]
16 Sun A, Tawfik O, Gayed B, Thrasher JB, Hoestje S, Li C, Li B. Aberrant expression of SWI/SNF catalytic subunits BRG1/BRM is associated with tumor development and increased invasiveness in prostate cancers. *Prostate* 2007; 67: 203-213 [PMID: 17075831 DOI: 10.1002/pros.20521]
17 Lin H, Wong RP, Martinka M, Li G. BRG1 expression is increased in human cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2010; 163: 502-510 [PMID: 20491765 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09851.x]
18 Bai J, Mei PJ, Liu H, Li C, Li W, Wu YP, Yu ZQ, Zheng JN. BRG1 expression is increased in human glioma and controls glioma cell proliferation, migration and invasion in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 991-998 [PMID: 22362300 DOI: 10.1007/s00432-012-1172-8]
19 Watanabe T, Semba S, Yokozaki H. Regulation of PTEN expression by the SWI/SNF chromatin-remodelling protein BRG1 in human colorectal carcinoma cells. *Br J Cancer* 2011; 104: 146-154 [PMID: 21102582 DOI: 10.1038/sj.bjc.6606018]
20 Naidu SR, Love IM, Imbalzano AN, Grossman SR, Androphy EJ. The SWI/SNF chromatin remodeling subunit BRG1 is a critical regulator of p53 necessary for proliferation of malignant cells. *Oncogene* 2009; 28: 2492-2501 [PMID: 19448667 DOI: 10.1038/onc.2009.121]
21 Dal Molin M, Hong SM, Hebbar S, Sharma R, Scrimieri F, de Wilde RF, Mayo SC, Goggins M, Wolfgang CL, Schulick RD, Lin MT, Eshleman JR, Hruban RH, Maitra A, Matthaei H. Loss of expression of the SWI/SNF chromatin remodeling subunit BRG1/SMARCA4 is frequently observed in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol* 2012; 43: 585-591 [PMID: 21940037 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.06.009]
22 Bai J, Mei P, Zhang C, Chen F, Li C, Pan Z, Liu H, Zheng J. BRG1 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer. *PLoS One* 2013; 8: e59772 [PMID: 23533649 DOI: 10.1371/journal.pone.0059772]
23 Shanahan F, Seghezzi W, Parry D, Mahony D, Lees E. Cyclin E associates with BAF155 and BRG1, components of the mammalian SWI-SNF complex, and alters the ability of BRG1 to induce growth arrest. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1460-1469 [PMID: 9891079]
24 Keenen B, Qi H, Saladi SV, Yeung M, de la Serna IL. Heterogeneous SWI/SNF chromatin remodeling complexes promote expression of microphthalmia-associated transcription factor target genes in melanoma. *Oncogene* 2010; 29: 81-92 [PMID: 19784067 DOI: 10.1038/onc.2009.304]
25 Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 9-34 [PMID: 16680569 DOI: 10.1007/s10555-006-7886-9]
26 Banday MZ, Sameer AS, Mir AH, Mokhdomi TA, Chowdri NA, Haq E. Matrix metalloproteinase (MMP) -2, -7 and -9 promoter polymorphisms in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population-A case-control study and a mini review. *Gene* 2016; 589: 81-89 [PMID: 27222481 DOI: 10.1016/j.gene.2016.05.028]
27 杨万广, 王万鹏, 张谢夫. ALDH1A2、MMP2和E-cadherin在结肠癌组织中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 362-366
28 Wang W, Qi Y, Xu Q, Ren H. [Expression and clinical significance of kisspeptin-1, matrix metalloproteinase-2 and vascular endothelial growth factor in tissue of colon cancer]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi* 2016; 37: 415-417 [PMID: 27005549]
29 Zhou Y, Yu C, Miao X, Tan W, Liang G, Xiong P, Sun T, Lin D. Substantial reduction in risk of breast cancer associated with genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes. *Carcinogenesis* 2004; 25: 399-404 [PMID: 14604886 DOI: 10.1093/carcin/bgh020]
30 Saladi SV, Keenen B, Marathe HG, Qi H, Chin KV, de la Serna IL. Modulation of extracellular matrix/adhesion molecule expression by BRG1 is associated with increased melanoma invasiveness. *Mol Cancer* 2010; 9: 280 [PMID: 20969766 DOI: 10.1186/1476-4598-9-280]
31 Zhu X, Sun L, Lan J, Xu L, Zhang M, Luo X, Gong J, Wang G, Yuan X, Hu J, Wang J. BRG1 targeting STAT3/VEGFC signaling regulates lymphangiogenesis in colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 36501-36509 [PMID: 27145366 DOI: 10.18632/oncotarget.9038]
32 Sánchez-Tilló E, Lázaro A, Torrent R, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, Engel P, Postigo A. ZEB1 represses E-cadherin and induces an EMT by recruiting the SWI/SNF chromatin-remodeling protein BRG1. *Oncogene* 2010; 29: 3490-3500 [PMID: 20418909 DOI: 10.1038/onc.2010.102]
33 王丽, 余英豪. 结直肠癌k-ras基因检测及其靶向治疗的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 62-67
34 郁宝铭. 结直肠癌分子靶向治疗药物研究现状. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3705-3712

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4700

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4700-4703
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用

宋 健, 宋 娜

背景资料
消化外科中消化道手术切口感染的问题, 是临床工作中关注的重点, 切口感染使切口延期愈合, 影响患者康复诊疗, 并可由此引起全身感染, 器官功能障碍等严重并发症, 甚至引起患者死亡.

宋健, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋娜, 宁夏中卫市中宁县人民医院消化科 宁夏回族自治区中卫市 755100

宋健, 副主任护师, 研究方向为消毒供应、医院感染.

作者贡献分布: 此课题由宋健设计; 研究过程、数据分析及论文写作由宋健与宋娜操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由宋健提供.

通讯作者: 宋健, 副主任护师, 755100, 宁夏回族自治区中卫市中宁县城南街, 宁夏中卫市中宁县人民医院消毒供应中心.
songjian88123@sina.com
电话: 0955-5021456

收稿日期: 2016-09-29
修回日期: 2016-10-17
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery

Jian Song, Na Song

Jian Song, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Na Song, Department of Gastroenterology, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Song, Associate Chief nurse, Disinfection Supply Center, Zhongning County People's Hospital of Ningxia, Chengnan Street, Zhongning County, Zhongwei 755100, Ningxia Hui Autonomous Region, China. songjian88123@sina.com

Received: 2016-09-29
Revised: 2016-10-17
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To assess the effect of integrated standardized management of extraneous surgical in preventing surgical site infection after digestive tract surgery.

METHODS

From January 2010 to December 2015, 150 extraneous surgical instruments were collected as experimental samples for the implementation of standardized management at our disinfection supply center. Another 150 such instruments were sampled as a control group, which were used from January 2006 to December 2009 before the standardized management policy was adopted. The qualification rate of surgical instruments and the rate of staff satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

The qualification rate of surgical instruments was significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of staff satisfaction was also significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The effect of sterilization was better in the experimental group than in the control group.

同行评议者
齐向秀, 讲师, 主管护师, 护士长, 中国医科大学附属盛京医院外科; 俞静娴, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院肝外科

CONCLUSION
Implementation of standardized management method can effectively kill bacteria on surgical instruments and prevent infections, thus improving the efficiency of disinfection supply center.

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

Key Words: Integrated standardized management; Disinfection supply center; Extraneous surgical instruments; Sterilization effect; Efficacy

Song J, Song N. Application of integrated standardized management of extraneous surgical instruments for preventing surgical site infection after digestive tract surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4700-4703 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4700.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4700

摘要

目的

探讨一体化规范管理外来手术器械在预防消化道手术切口感染的应用.

方法

收集2010-01/2015-12实施规范化管理后消毒供应中心内的外来手术器械共150件, 作为实验组, 另选取2006-01/2009-12实施规范管理前消毒供应中心内的外来手术器械共150件作为对照组, 实验组中的外来手术器械使用一体化运作规范管理的方式, 对照组中的外来手术器械未使用规范管理手段, 然后比较湿包的发生率和消化外科医生护士的满意度的效果.

结果

2组中的外来手术器械进行清洗之后, 检查其清洗的效果, 结果显示实验组中的清洗合格率较高, 使用满意率较高, 对照组中器械的清洗合格率较低, 满意率较低, 2组差异比较明显(P<0.05). 实验组中的器械经检测, 灭菌的效果较好, 合格率较高, 而对照组的灭菌效果较差, 合格率较低, 2组差异比较明显(P<0.05), 具有统计学意义.

结论

通过一体化规范管理的方法能够有效地杀灭外来手术器械上的病原微生物, 保障消化外科医疗安全, 预防医院感染的发生.

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

关键词: 一体化规范管理; 预防消化道手术切口感染; 外来手术器械; 灭菌效果; 效能影响

核心提要: 外来手术器械规范化管理的实施, 可以预防消化道手术切口感染, 极大地降低了患者手术切口感染, 同时使患者满意度也有了极大提升.

宋健, 宋娜. 外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4700-4703 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4700.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4700

0 引言

医疗过程中的消化道切口手术环节对环境、外来手术器械的要求较高, 必须要消灭外来手术器械上的病菌, 以减少病菌对消化道切口手术的影响[1]. 消毒供应中心作为提供外来手术器械的主要场所, 肩负着为器械消毒的工作, 使用科学的规范管理手段, 能够提高消毒的效率, 减少病菌的出现, 本次研究主要涉及一体化规范管理手段, 通过这种手段, 消毒供应中心外来手术器械的消毒效率得到增强, 保障了消化外科手术环节顺利进行, 现将具体情况汇报如下.

1 材料和方法

1.1 材料 本次研究收集2010-01/2015-12实施规范化管理后消毒供应中心收到消化外科的外来手术器械共150件, 作为实验组, 另选取2006-01/-2009-12实施规范管理前消毒供应中心收到消化外科的外来手术器械共150件作为对照组, 实验组中的外来手术器械使用一体化运作规范管理的方式, 对照组中的外来手术器械使用常规的规范管理手段, 然后比较消毒的效果. 2组中的器械没有明显的差异, 具有统计学意义.

1.2 方法 实验组中的150件外来手术器械要严格使用回收清洗、消毒、检查包装、灭菌和发放的一体化规范管理手段. 具体的实施方法是: 在手术结束之后, 先由手术室的规范管理人员进行初步冲洗, 将器械上的血渍和污物去除, 然后将器械进行整理, 放入密封箱内, 然后将密封箱交给消毒供应中心, 消毒供应中心的规范管理人员在运送密封箱时, 要使用宁夏中卫市中宁县人民医院的专用电梯, 防止器械污染, 到达消毒供应中心之后, 器械要进行清

研发前沿
消化道手术切口感染问题, 一直以来是临床工作中关注的重点, 加强对外来手术器械规范化管理, 在整个手术质控过程中发挥着重要作用.

相关报道
临床中对于消化道手术切口感染的问题已经有了较多的报道, 认为影响消化道手术切口感染的因素也相对较多, 而外来手术器械规范化管理在控制消化道手术切口感染中起到关键性作用, 运用外来手术器械规范化管理, 旨在降低消化道手术切口感染.

创新盘点
本次研究外来手术器械规范化管理在预防消化道手术切口感染的应用，通过这种手段，消毒供应中心外来手术器械消毒效果得到管理，保障了手术环节顺利进行，降低消化道手术切口感染.

表 1　2组器械清洗合格数 (n = 150)

分组	齿牙合格	轴节合格	管腔合格
实验组	147	148	150
对照组	130	126	133
χ^2	3.21	6.31	5.28
P值	<0.05	<0.05	<0.0

表 2　2组医生护士使用满意率比较 (n = 150)

分组	非常满意	满意	不满意	使用满意
实验组	86	60	4	146(97.33%)
对照组	65	56	29	121(80.67%)
χ^2	4.26	1.02	12.35	6.89
P值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

洗、消毒、检查包装、灭菌等处理，如果手术室仍需要使用这些器械，则要及时送回，如果不需要使用这些器械，则要进行密封保存[2].

对照组中的外来手术器械一般是在术后由手术室的规范管理人员进行清洗和消毒，消毒供应中心的人员不再进行处理. 然后比较2组外来手术器械规范管理后的灭菌效果及灭菌情况.

1.3 评价标准　评价的标准分为两部分，一部分是检测外来手术器械的清洁效果，另一部分是进行病菌检测.

1.3.1 器械清洗效果检测：对2组中的外来手术器械进行处理之后，要使用消毒棉签蘸取器械，然后将消毒棉签浸入无菌培养液中，一件器械为一个采样单位，留作灭菌检测使用. 然后，检测外来手术器械的清洗效果，观察器械上有没有污点，轴节位置与齿部位置有没有血渍，再用白纱布进行擦拭，观察有没有锈渍情况，如果存在明显的血渍和锈渍，则认定清洗效果为不合格；如果器械上和纱布上没有血渍和锈渍，则说明清洗效果合格[3].

1.3.2 灭菌合格率检测：在检查的过程中，如果发现外来手术器械的密封包非常严密，没有湿包的情况，则说明灭菌效果比较好；如果在检查的过程中，发现一些密封包出现包装不严和湿包的情况，则说明灭菌效果不好.

统计学处理　采用SPSS22.0统计学软件对观察和记录的临床数据进行处理，其中，宁夏中卫市中宁县人民医院主要采用mean±SD表示结果中相关计量数据，以%表示相关计数资料，并且对两者分别以t及χ^2进行检验，选择P<0.05表示存在统计学意义.

2 结果

2.1 清洗效果比较　2组中的外来手术器械进行清洗之后，检查其清洗的效果，结果显示实验组中的清洗合格率较高，使用满意率较高，对照组中器械的清洗合格率较低，满意率较低，2组差异比较明显(P<0.05). 具体结果如下表1、表2所示.

2.2 灭菌效果比较　实验组中的器械经检测，灭菌的效果较好，合格率较高，而对照组的灭菌效果较差，合格率较低，2组差异比较明显(P<0.05)，具有统计学意义. 具体结果如下表3所示.

3 讨论

医院感染已成为医院规范管理中一个重要课题，预防与控制医院感染日益受到各级卫生行政部门和医院领导的重视[4]. 医院感染的3个基本条件是感染源、传播途径及易感人群. 预防与控制医院感染必须做到控制感染源、切断传播途径和保护易感人群[5]. 器械消毒规范管理与医院感染的预防与控制息息相关，应当加强器械消毒室规范管理和建设[6].

与传统的管理模式相比，在实施一体化规范管理体系后，宁夏中卫市中宁县人民医院在努力建立健全质量体系组织结构，成立质量规范管理委员会加强医院的一体化规范管理. 医院的各科室、各部门都明确质量目标，制定了严格考核标准，以患者为中心，以患者需求为导向，努力完成既定的规范管理目标[7]. 同时宁夏中卫市中宁县人民医院注重重点科室规范管理，对一些重点器械重点防护，制定特殊的行之有效的规范管理措施，尽量减少规范管理缺陷，

应用要点
本次研究重点外来手术器械规范化管理对消化外科消化道手术切口感染的实施，显著降低了住院患者手术切口感染的发生，同时外来手术器械规范化管理在消化外科的实施极大提高了医护人员的工作满意度，是一种比较有效的管理方法，应用价值较高.

表 3　2组器械灭菌合格率对比 (n = 150)

分组	合格	不合格
实验组	150	0
对照组	133	17
χ^2	3.19	6.24
P值	<0.05	<0.05

重视医院感染控制规范管理, 定期对消化外科病房的规范管理安全工作进行督促检查. 首先应当提高领导规范管理层和实施执行层各类人员对器械消毒在医院感染预防控制中的地位与作用的认识[8,9], 逐步建立以医院感染规范管理委员会为主体的三级规范管理体系.

通过本文的研究可以发现, 使用一体化规范管理手段, 能够提升外来手术器械的洁净程度和灭菌水平, 实验组的处理结果要明显优于对照组的处理结果, 一体化的规范管理手段能够有效控制消化外科手术切口感染率, 能够提高器械的清洗效果和灭菌效果[10,11]. 现代的医院结构中, 消毒供应中心的作用不容忽视, 因为手术的数量比较多, 手术过程中需要使用大量的器械, 而且这些器械都要满足无菌的要求, 如果消毒供应中心的水平不达标, 就会影响手术过程的进行, 影响消化道切口手术的质量[12,13]. 所以, 在所有的医院中, 都会强调外来手术器械无菌的重要性, 都会进行严格的规范管理, 但是, 一些不当的规范管理方法比较难以起到作用, 达不到无菌化的要求[14]. 通过一体化的规范管理手段, 能够有效地提升清洗的效率, 器械关节位置的污渍也能清洗干净, 同时还能杀灭所有的病毒和细菌. 除此之外, 消毒供应中心的工作效率得到提高之后, 规范管理人员能够得到解放, 他们能够投入到消化外科患者的规范管理工作中, 能够参与到围术期的规范管理过程中, 由此可见, 一体化规范管理手段虽然只是针对消毒供应中心规范管理, 但是, 他还能帮助医院协调规范管理力量, 提升医院的规范管理水平[15].

消毒供应中心的外来手术器械规范管理要想实现一体化, 必须要对规范管理人员进行培训, 让规范管理人员掌握标准的处理方法, 提升器械的清洗、消毒能力, 医院的规范管理层也要进行有效的监督规范管理, 进行定期和不定期的检查, 及时发现消毒工作中的问题, 并及时进行解决, 及时与消化外科医护人员及时沟通. 保证消毒供应中心的工作质量. 所以, 医院要勇于创新, 提高自身的规范管理能力, 这既是为自己提供便利同时也是为消化外科患者着想, 一体化规范管理方法值得进行推广.

4　参考文献

1 王美. ISO 9001体系在消毒供应中心规范管理中的应用. 中华传染病杂志 2013; 30: 49
2 钟秀玲, 程隶研. 集中式规范管理对污染再生医疗器械规范化处理的效果观察. 中国卫生事业规范管理 2014; 7: 55-57
3 袁小玲, 吴慧堃, 章霞, 张汝桂, 陈姬弋. 不同方法清洗复用医疗器械的效果研究. 国际护理学杂志 2008; 27: 474-476
4 任素桃. 压力蒸汽灭菌物品效果监测的知识要点. 海南医学 2014; 11: 47-66
5 袁慧. 集中式规范管理对医疗器械规范化处理的效果观察. 中华实验外科杂志 2015; 7: 55-57
6 庞丽辉. 手术室消毒供应中心一体化运作中外来手术器械规范管理初探. 中国感染与化疗杂志 2014; 30: 906-907
7 王雪. 做好器械消毒室护理控制医院感染. 河北医学 2013; 3: 1516
8 李超英. 器械消毒护理在医院感染预防控制中的地位与作用. 中华医院感染学杂志 2011; 21: 1406
9 尤容. 器械消毒在医院感染防控中的地位与作用. 护理研究 2014; 10: 480
10 苏琰. 医院感染规范管理护理在医院规范管理中的双重作用. 中国医药导报 2013; 15: 697
11 荣秋华, 张莹. 消化内镜清洗消毒过程中存在的问题与对策. 中华医院感染学杂志 2014; 10: 3597-3599
12 Leung KS, Shen WY, So WS, Mui LT, Grosse A. Interlocking intramedullary nailing for supracondylar and intercondylar fractures of the distal part of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 332-340 [PMID: 2002070]
13 Shelbourne KD, Brueckmann FR. Rush-pin fixation of supracondylar and intercondylar fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 161-169 [PMID: 7056767]
14 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23 [PMID: 11443763]
15 Brodszki J, Länne T, Marsál K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation* 2005; 111: 2623-2628 [PMID: 15883208 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.490326]

编辑: 马亚娟　电编: 李瑞芳

名词解释

外来医疗器械: 是指由医疗器械生产厂家、公司租借或免费提供给医院的可重复使用的医疗器械, 是在普通手术器械基础上增加的局部专项操作器械. 缺乏相应的管理制度、操作流程和质量控制.

同行评价

消毒供应中心作为提供外来手术器械的主要场所, 肩负着为器械消毒的工作, 使用科学的规范管理手段, 能够提高消毒的效率, 减少病菌的出现. 本次研究主要涉及一体化规范管理手段, 通过这种手段, 消毒供应中心外来手术器械的消毒效率得到增强, 保障了消化外科手术环节顺利进行, 科研思路与临床工作结合密切、方法正确、结果有统计学分析.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4704

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4704-4709
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素

石光英, 潘玉洁, 蒋 凯, 谢敬东

背景资料
乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题, 而我国是HBV感染非常严重的地区, 其中约2000万人为慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者. 随着CHB的进展, 最终会发展为失代偿肝硬化和肝癌, 严重威胁患者的生命健康, 对家庭和社会带来沉重的负担, 故慢性HBV感染患者的规范化治疗迫在眉睫. 不同HBV基因分型CHB患者经不同抗病毒治疗后疗效的差异性也需明确.

石光英, 蒋凯, 新疆生产建设兵团医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

潘玉洁, 新疆生产建设兵团医院体检中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002

谢敬东, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科 上海市 200025

石光英, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事乙型肝炎、丙型肝炎及其肝硬化、肝癌的临床及基础研究.

基金项目: 新疆兵团科技计划基金资助项目, No. 2013AB028; 新疆生产建设兵团医院基金资助项目, No. LC2014012.

作者贡献分布: 本文由石光英负责数据分析与论文写作; 谢敬东负责课题设计与研究过程; 蒋凯与潘玉洁负责标本收集与数据的整理.

通讯作者: 谢敬东, 副主任医师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科.
shigy5715695@126.com

收稿日期: 2016-09-17
修回日期: 2016-10-09
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie

Guang-Ying Shi, Yu-Jie Pan, Kai Jiang, Jing-Dong Xie, Department of Hepatology, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yu-Jie Pan, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Medical Center, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Jing-Dong Xie, Department of Infectious Diseases, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Supported by: Xinjiang Production and Construction Corps of Science and Technology Program, No. 2013AB028; Xinjiang Production and Construction Corps Hospital Project, No. LC2014012.

Correspondence to: Jing-Dong Xie, Associate Chief Physician, Department of Infectious Disease, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 197 Ruijin Second Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. shigy5715695@126.com

Received: 2016-09-17
Revised: 2016-10-09
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To compare the efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus (HBV).

METHODS

One hundred and twenty hepatitis B patients with liver cirrhosis and 120 patients with chronic hepatitis B were included in the study. Hepatitis B patients with cirrhosis underwent entecavir treatment. Clinical efficacy was compared between patients carrying different genotypes of HBV. Chronic hepatitis B patients were randomly and equally divided into four groups (A, B, C, and D) to receive lamivudine, entecavir, lamivudine combined with adefovir

同行评议者
何清, 主任医师, 深圳市第三人民医院肝病Ⅱ科; 卞世全, 主任医师, 甘肃省兰州市第一人民医院消化科

ester, and polyethylene glycol (peg) interferon alpha 2a treatment for 96 wk, respectively. Clinical efficacy was compared between different groups.

RESULTS

After treatment, HBV DNA showed an obvious downward trend in hepatitis B associated liver cirrhosis. After 96 wk of treatment, mean HBV DNA level declined to 5.13 copies/mL, and the rate of conversion of HBV DNA to negativity and the rate of recovery of ALT to normal level were 94.17% and 94.17%, respectively. In 84 hepatitis B e antigen (HBeAg) positive liver cirrhosis patients, the rate of conversion of HBeAg to negativity and serum HBeAg conversion rate were 27.38% and 27.38%, respectively. Between liver cirrhosis patients carrying genotypes C/B, the rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, serum HBeAg conversion rate, and hepatitis B surface antigen quantity had no statistical differences ($P > 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate differed significantly among groups A-D ($P < 0.05$). The rate of conversion of HBV DNA to negativity, the rate of recovery of ALT to normal level, the rate of conversion of HBeAg to negativity, and serum HBeAg conversion rate were significantly higher in group C than in the other three groups, but no significant differences were observed among groups A, B and D ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Entecavir treatment is effective in patients with hepatitis B associated liver cirrhosis, and the efficacy is not influenced by genotype. Of antiviral treatments tested for chronic hepatitis B, lamivudine combined with adefovir acetate has the best efficacy.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B associated liver cirrhosis; Antiviral treatment; Genotyping; Curative effect

Shi GY, Pan YJ, Jiang K, Xie JD. Efficacy of different antiviral treatments for chronic hepatitis B patients carrying different genotypes of hepatitis B virus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4704-4709

URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4704

摘要

目的

探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因分型经不同抗病毒治疗后疗效.

方法

选择120例乙型肝炎肝硬化患者和120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者, 乙型肝炎肝硬化患者采用恩替卡韦治疗, 观察治疗效果和不同基因型疗效差异. CHB患者随机数字表法分为A、B、C、D 4组, 每组30例, 分别采用拉米夫定、恩替卡韦、拉米夫定联合阿德福韦酯、聚乙二醇干扰素α-2a治疗, 4组均治疗96 wk. 比较组间疗效差异.

结果

120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)复常率分别达94.17%和76.67%; 84例乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%; C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义(P>0.05). A、B、C、D 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义(P<0.05), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D组3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义(P>0.05).

结论

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优.

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

研发前沿

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果. 慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题.

相关报道

恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗疗效显著, 对患者临床症状和生活有良好的改善作用, 但是关于HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异报道较少, 本文研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响.

创新盘点

本文着重研究HBV基因分型经不同抗病毒治疗后的疗效差异, 研究发现恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果. 组间比较更加支持联合用药, HBV DNA阴转率、ALT复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药, 体现出了联合用药的优越性.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 抗病毒治疗; 基因分型; 疗效

核心提要: 120例慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者治疗后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA均表现出明显下降趋势, C型和B型患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、谷丙转氨酶复常率、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴转率、血清HBeAg转换率以及乙型肝炎表面抗原定量比较差异均无统计学意义(P>0.05). 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效显著, 且不受基因型影响, 不同抗病毒方案治疗CHB均能取得一定效果, 以拉米夫定联合阿德福韦酯方案效果最优.

石光英, 潘玉洁, 蒋凯, 谢敬东. 慢性乙型肝炎病毒基因分型经不同抗病毒治疗后疗效及预后影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4704-4709 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4704.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4704

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是全球性公共卫生问题, 据报道[1], 全球约20亿人感染HBV, 其中约3.5亿人为慢性乙型肝炎(chronic viral hepatitis B, CHB)患者. 我国是HBV感染非常严重的地区, 约9300万人为慢性HBV感染者, 其中约2000万人为CHB患者. CHB进展率较高, 据报道[2]每年约2.1%-6.0%的CHB患者发生肝硬化, 其中有4.4%和3.0%的患者最终发展为失代偿肝硬化和肝癌. 我国肝硬化和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%[3]. HBV感染及其引起的相关疾病给患者生命健康带来了严重的威胁, 同时也消耗了大量的卫生资源, 给患者、家庭和社会带来了巨大的经济负担, 近年乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阴性慢乙型肝炎所占的比例正在上升[4]. 对慢性HBV感染患者的规范化治疗, 减少肝硬化和肝癌发生率, 延缓和阻止疾病进展, 降低死亡率, 是目前临床亟待解决的问题. 随着抗HBV药物的出现和广泛应用, 学者们普遍认为只有抗病毒治疗才能从根本上延缓疾病的进展, 预防肝硬化和肝癌的发生[5]. 抗病毒治疗是慢性HBV感染患者特别是CHB、乙型肝炎肝硬化患者治疗的关键[6], 争取最大限度抑制HBV复制, 维持体内低载量HBV DNA水平, 延缓和组织疾病进展. 目前抗病毒治疗主要包括干扰素和核苷(酸)类似物两类药物, 核苷(酸)类似物使用方便, 不良反应少, 抑制病毒作用强, 适合肝功能失代偿患者[7]. 干扰素HBeAg血清学转换率高, 耐药变异较少, 疗效持久[8]. 目前临床抗病毒治疗方案较多, 且抗病毒疗效受到HBV基因分型的影响. 为此, 本研究探讨了HBV基因分型经不同抗病毒治疗后疗效.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2011-02/2014-04医院肝病科收治的乙型肝炎肝硬化患者120例, 所有纳入者均知情同意, 符合相关诊断标准[9]. 且满足一下入选条件: (1)HBV DNA≥10^3拷贝/mL; (2)谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)≥正常值上限的2倍; (3)排除合并其他类型病毒肝炎或合并其他病毒感染疾病; (4)排除嗜酒患者; (5)均接受恩替卡韦治疗, 此前未接受核苷类似物治疗; (6)临床资料完整, 无药物过敏史. 120例乙型肝炎肝硬化患者中男82例, 女38例; 年龄28-49岁, 平均年龄37.76岁±12.32岁. HBeAg阳性83例, 阴性36例, 代偿期肝硬化73例, 失代偿期肝硬化47例. 基因型为C型78例, 基因型为B型42例. 另选择同期医院肝病科收治的CHB患者120例, 满足以下入选条件: (1)HBV DNA≥10^4拷贝/mL; (2)符合CHB诊断标准; (3)ALT升高; (4)排除合并其他HBV感染患者; (5)排除出现肝硬化、肝癌等疾病进展患者; (6)排除治疗不耐受患者. 全自动生化检测仪(AU640生化仪, 日本OLYMPUS公司); 荧光定量PCR检测试剂盒购自瑞士罗氏公司; ELISA检测试剂盒购自北京万泰生物药业有限公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 随机数字表法分为A、B、C、D 4组, A组30例, 其中男20例, 女10例; 年龄20-32岁, 平均年龄26.09岁±5.87岁; HBV DNA平均为4.99拷贝/mL±0.83拷贝/mL(自然对数转换后); ALT平均为143.21 U/L±73.34 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有21例. B组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄21-31岁, 平均年龄25.87岁±5.85岁; HBV DNA平均为5.02拷贝/mL±0.84拷贝/mL; ALT平均为140.35 U/L±71.79 U/L; 乙型肝炎家族史9例; HBeAg阳性患者分别有19例. C组30例, 其中男18例, 女

表 1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 *n*(%)

时间	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
治疗4 wk后	26(21.67)	21(17.50)	2(2.38)	1(1.19)	2.61±0.38
治疗12 wk后	46(38.33)	33(27.50)	10(11.90)	7(8.33)	2.57±0.36
治疗24 wk后	78(65.00)	46(38.33)	14(16.67)	10(11.90)	2.58±0.33
治疗36 wk后	89(74.17)	67(55.83)	16(19.05)	12(14.29)	2.54±0.34
治疗48 wk后	97(80.83)	79(65.83)	17(20.24)	14(16.67)	2.51±0.41
治疗72 wk后	109(90.83)	83(69.17)	19(22.62)	16(19.05)	2.52±0.43
治疗96 wk后	113(94.17)	92(76.67)	23(27.38)	19(22.62)	2.49±0.42
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

应用要点

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多, 单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯. 关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识. 本研究结果发现, 理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障. 而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生.

12例; 年龄20-33岁, 平均年龄26.12岁±5.94岁; HBV DNA平均为5.04拷贝/mL±0.82拷贝/mL; ALT平均为142.27 U/L±73.04 U/L; 乙型肝炎家族史11例; HBeAg阳性患者分别有20例. D组30例, 其中男21例, 女9例; 年龄22-32岁, 平均年龄26.08岁±5.92岁; HBV DNA平均为4.95拷贝/mL±0.83拷贝/mL; ALT平均为141.16 U/L±72.86 U/L; 乙型肝炎家族史8例; HBeAg阳性患者分别有20例. 4组患者一般资料具有可比性.

1.2.2 治疗: 120例乙型肝炎肝硬化患者均采用恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d, 共治疗96 wk. 120例CHB患者中A组患者给予拉米夫定治疗, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d. B组患者给予恩替卡韦治疗, 口服0.5 mg恩替卡韦, 1次/d. C组患者给予拉米夫定联合阿德福韦酯, 口服100 mg拉米夫定, 1次/d, 同时口服10 mg阿德福韦酯, 1次/d. D组患者给予聚乙二醇干扰素α-2a治疗, 大腿皮下注射180 μg聚乙二醇干扰素α-2a, 1次/wk. 4组均治疗96 wk.

1.2.3 观察指标: 包括HBV DNA定量、HBV DNA阴转率、HBeAg定量、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率. ALT采用全自动生化检测仪检测; HBV DNA定量采用荧光定量PCR检测; 血清HBeAg定量、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBeAg均采用双抗体酶联夹心ELISA检测. 正常值和阳性标准均参照《慢性乙型肝炎防治指南》[9]中的标准. 分别于治疗后4、12、24、36、48、72和96 wk进行检测.

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行分析, HBV DNA以及HBsAg定量等计量资料均采用mean±SD表示, 多组间比较用方差分析, 并行两两SNK-*Q*检验; HBV DNA阴转率等计数资料用百分比表示, 组间比较采用χ^2检验. 以*P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗一般结果 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%. 84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%. 治疗后HBsAg定量变化无统计学意义(*P*>0.05)(表1).

2.2 不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 78例C型患者中HBeAg阳性患者54例, 42例B型患者中HBeAg阳性患者30例, 两组基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

2.3 不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 A、B、C、D 4组HBeAg阳性患者分别有21、19、20、20例, 4组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 其中C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他3组, A、B和D 3组间HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率两两比较差异均无统计学意义(*P*>0.05). 4组HBsAg定量比

名词解释
HBV DNA阴转率：既往HBV DNA≥100的患者HBV DNA低于检测下限；HBeAg阴转率：既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失；HBeAg血清学转换：既往HBeAg阳性的患者HBeAg阴转，出现抗-HBe.

表 2　不同基因型乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗效果比较 *n*(%)

基因型	*n*	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
C型	78	74(94.87)	62(79.49)	15(27.78)	13(24.07)	2.50 ± 0.41
B型	42	39(92.86)	30(71.43)	8(26.67)	6(20.00)	2.47 ± 0.39
*P*值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

表 3　不同抗病毒方案治疗慢性乙型肝炎疗效比较 [*n* = 30, *n*(%)]

分组	HBV DNA阴转率	ALT复常率	HBeAg阴转率	血清HBeAg转换率	HBsAg定量(ng/mL)
A组	18(60.00)	16(53.33)	12(57.14)	10(47.62)	2.48 ± 0.39
B组	16(53.33)	15(50.00)	10(52.63)	10(52.63)	2.47 ± 0.40
C组	25(83.33)	24(80.00)	16(80.00)	15(75.00)	2.43 ± 0.42
D组	17(56.67)	15(50.00)	11(55.00)	9(45.00)	2.46 ± 0.41
*P*值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎e抗原; ALT: 谷丙转氨酶.

较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表3).

3 讨论

嗜酒、HBV DNA、HBsAg和HBeAg持续阳性、ALT反复或者持续升高与乙型肝炎肝硬化患者进展和预后密切相关, 而HBV DNA是其中最重要的因素. 病毒持续复制会加重肝细胞损伤, 引起肝细胞炎症, 从而逐渐形成肝纤维化和肝硬化. 因此, 抗病毒治疗对于抑制病毒复制、延缓疾病进展, 降低病死率等具有重要的作用.

目前抗病毒治疗乙型肝炎的药物主要有核苷(酸)类似物和干扰素. 干扰素不良反应大且价格昂贵, 治疗代偿期肝硬化时会增加肝脏病理损伤, 加剧肝脏炎症反应, 可能引起肝功能失代偿. 对于乙型肝炎肝硬化患者, 优先推荐采用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗. 恩替卡韦起效迅速. 耐药率低, 适合乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗[10]. 本研究结果发现, 120例乙型肝炎肝硬化患者治疗后HBV DNA均表现出明显下降趋势, 至治疗96 wk后, HBV DNA平均下降5.13拷贝/mL; 治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率均缓慢上升, 至治疗96 wk后, HBV DNA阴转率、ALT复常率分别达94.17%和76.67%. 84例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率逐渐上升, 至治疗96 wk后, HBeAg阴转率和血清HBeAg转换率分别达27.38%、22.62%. 本研究结果进一步证实对于出现肝硬化患者, 核苷(酸)类似物恩替卡韦能够快速、强效抑制病毒复制的作用. 此外, 恩替卡韦对HBV具有较强的选择抑制作用, 因此不论是HBeAg阳性或者阴性患者均表现出较好的疗效[11].

研究[12-14]表明, 亚洲地区HBV感染基因型以B型和C型为主, 且普遍认为C型患者疾病进展相对更快, 更容易出现肝硬化和肝癌, 且肝组织学损伤更严重, 抗病毒治疗敏感性也相对更差. 本研究中C型患者78例, 多于B型患者42例, 间接证明了C型患者疾病进展较B型更快. 本研究中两组基因型乙型肝炎肝硬化患者恩替卡韦抗病毒治疗后HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率以及HBsAg定量比较差异均无统计学意义. 证实恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效不受基因型影响. HBeAg持续阳性与肝硬化和肝细胞癌的发生密切相关, 对于抗病毒治疗后HBeAg阴转患者, 停止治疗后随时间的推移部分患者会出现HBeAg逆转, 且时间越长, 逆转的患者越多. 因此, 延长抗病毒治疗时间可以提高HBeAg转换率, 持续抑制病毒复制. 特别是对于已经发生肝硬化的患者, 长期应用抗病毒治疗可以延缓肝功能失代偿, 逆转肝纤维化的进展, 预防肝细胞癌的发生.

目前临床诊断CHB抗病毒治疗方案较多[15],

单药治疗如长效干扰素、核苷类似物拉米夫定、环戊酰鸟苷类似物恩替卡韦, 联合用药如拉米夫定联合无环核苷类似物阿德福韦酯. 关于何种治疗方案治疗效果更优目前尚未达成共识. 本研究结果发现, 联合用药的C组HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、血清HBeAg转换率最高且显著高于其他单独用药的3组, 体现出了联合用药的优越性. 理论上联合用药进行抗病毒治疗能够提高耐药屏障[16]. 而对于肝硬化等一旦发生病毒耐药就会危及生命患者以及高水平HBV DNA等耐药发生可能性大的患者, 有学者建议一开始就应采用联合治疗, 从而预防耐药的发生[17].

4 参考文献

1 Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 255-266 [PMID: 15481339]
2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版). 中华肝脏病杂志 2015; 23: 888-905
3 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
4 Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 355-360 [PMID: 16750585 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.007]
5 Liao YP, Jiang JL, Zou WY, Xu DR, Li J. Prophylactic antiviral therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hepatitis B virus patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4284-4292 [PMID: 25892880 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4284]
6 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识: 2015年更新. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1185-1192
7 Gozdas HT, Arpaci E. Use of entecavir in hepatitis B virus reactivation of a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10251-10252 [PMID: 26401092 DOI: 10.3748/wjg.v21.i35.10251]
8 Stelma F, de Niet A, Tempelmans Plat-Sinnige MJ, Jansen L, Takkenberg RB, Reesink HW, Kootstra NA, van Leeuwen EM. Natural Killer Cell Characteristics in Patients With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection Are Associated With HBV Surface Antigen Clearance After Combination Treatment With Pegylated Interferon Alfa-2a and Adefovir. *J Infect Dis* 2015; 212: 1042-1051 [PMID: 25791117 DOI: 10.1093/infdis/jiv180]
9 中华医学会传染病与寄生虫病分会. 病毒性肝炎的诊断标准. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 56-58
10 李晓玲. 恩替卡韦抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者临床疗效探总. 医学信息 2015; 28: 332
11 Xu Y, Zhang YG, Wang X, Qi WQ, Qin SY, Liu ZH, Jiao J, Wang JB. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7869-7876 [PMID: 26167087 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7869]
12 黄亚琴, 杨丽莎, 吴淋玲. HBV基因型在HBV感染性肝癌及慢性HBV感染自然史不同阶段的分布. 第三军医大学学报 2011; 12: 1258-1261
13 Chen CH, Lee CM, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, Lu SN. Hepatitis B virus genotype B results in better immediate, late and sustained responses to peginterferon-alfa in hepatitis-B-e-antigen-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 461-468 [PMID: 21332543 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06429.x]
14 Chen XL, Li M, Zhang XL. HBV genotype B/C and response to lamivudine therapy: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 672614 [PMID: 24364035 DOI: 10.1155/2013/672614]
15 陆志檬. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案探讨. 世界临床药物 2012; 33: 513-518
16 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
17 慢性乙型肝炎联合治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎联合治疗专家共识. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 39-46

同行评价

本文选题确切, 论点明确, 结合临床实践, 具有科研前瞻性的研究, 提出了对乙型肝炎、肝硬化检测的新观点.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4710

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4710-4714
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用

金莎莎

背景资料
慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一，起病缓慢，随着病情的加重，出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀等肝硬化失代偿症状和体征. 肠道菌群失调时，各种毒力较强的致病菌破坏肠道黏膜屏障功能，肠壁通透性增加，内毒素增加，通过血液循环到达肝脏，加重肝功能损害，而肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡，引起肠道菌群紊乱.

金莎莎, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科 浙江省杭州市 310005

金莎莎, 药师, 主要从事药理学疗效研究.

作者贡献分布: 本文由金莎莎独立完成.

通讯作者: 金莎莎, 药师, 310005, 浙江省杭州市西湖区莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科. liezhenglie@126.com

收稿日期: 2016-09-20
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis

Sha-Sha Jin

Sha-Sha Jin, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sha-Sha Jin, Pharmacist, Department of Pharmacy, the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, Xihu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. liezhenglie@126.com

Received: 2016-09-20
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules in the treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

METHODS

Eighty-four chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis and abdominal distention treated at the Third Hospital Affiliated to Zhejiang University of Chinese Medicine were randomly divided into a control group (n = 42) and an observation group (n = 42). Both groups were given symptomatic treatments including a low-salt diet, liver-protecting agents, diuresis, and nutritional support, and the observation group was additionally given itopride hydrochloride in combination with *Bifidobacterium* triple viable capsules. Clinical efficacy, symptom score, and ghrelin levels were compared between the two groups.

RESULTS

Scores of abdominal distension at 2, 4, and 8 wk after treatment were statistically lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Indexes of liver function after treatment, including alanine transaminase, aspartate transaminase and total bilirubin, were statistically lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.01$). Endotoxin, plasma

同行评议者
郑培永, 研究员, 上海中医药大学附属龙华医院

calcitonin, diamine oxidase, interleukin-1β, and tumor necrosis factor-α levels were statistically improved in both groups ($P < 0.05$), and these indexes after treatment were significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules can improve abdominal distention, reduce liver function indexes, and strengthen intestinal mucosal barrier function in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis.

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

Key Words: Itopride hydrochloride; *Bifidobacterium* triple viable capsules; Chronic hepatitis B; Liver cirrhosis; Liver function

Jin SS. Itopride hydrochloride combined with *Bifidobacterium* triple viable capsules for treatment of abdominal distention in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4710-4714 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4710

摘要

目的

观察伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床疗效.

方法

将84例慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者随机分为对照组和观察组各42例. 对照组给予低盐饮食、保肝利尿、营养支持等对症治疗. 观察组在对照组基础上口服伊托必利, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 连续治疗8 wk.

结果

治疗后腹胀症状积分两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组在2、4、8 wk时症状积分均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后明显优于对照组($P<0.01$); 2组治疗后内毒素、血浆降钙素原、二胺氧化酶、白介素1β、肿瘤坏死因子-α等指标组内比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 且观察组治疗后明显优于对照组($P<0.01$).

结论

伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊能改善慢性乙型肝炎肝硬化腹胀程度, 降低肝功能指标, 增强肠道黏膜屏障功能.

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

关键词: 伊托必利; 双歧杆菌三联活菌胶囊; 慢性乙型肝炎肝硬化; 肝功能

核心提要: 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能. 目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少. 临床医生应该多从肠道菌群的角度去认识和采取治疗方案.

金莎莎. 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹胀患者的临床应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4710-4714 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4710.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4710

0 引言

慢性乙型肝炎是我国肝炎最常见的类型之一, 起病缓慢, 如不采取正确治疗, 最终发展为肝硬化. 早期肝硬化处于代偿状态尚无明显症状和体征. 随着病情的加重肝硬化失代偿, 出现上消化道出血、脾大、腹水、腹胀、肝掌等症状和体征, 给患者及家属的生活带来严重影响. 研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状[1,2], 微生态制剂[3,4]能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能. 目前, 关于伊托必利联合微生态制剂治疗肝硬化腹胀国内外报道较少. 因此, 本研究采用伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗, 疗效满意.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-05/2016-05在浙江中医药大学附属第三医院住院的慢性乙型肝炎合并肝硬化腹胀患者, 共84例. 按照随机数字表法分为对照组和观察组各42例, 对照组中男24例, 女18例; 年龄38-69岁, 平均52.6岁±8.4岁; 病程最短2.2年, 最长8.6年, 平均5.2年±2.6年. 观察组中男20例, 女22例; 年龄40-74岁, 平均54.8岁±8.6岁; 病程最短2.1年, 最长9.4年, 平

研发前沿
研究表明, 促胃肠动力药物伊托必利能改善肝硬化患者腹胀症状, 微生态制剂能调节肠道菌群紊乱, 改善肠道功能, 纠正和恢复肝功能.

相关报道
肖丹等研究报道双歧三联活菌辅助治疗可促进肝硬化患者肠道菌群恢复, 降低血浆内毒素水平, 提高肠道黏膜屏障功能.

创新盘点
从肠道菌群的角度去认识和治疗该病能有效缓解临床腹胀症状和改善肝功能.

表 1　2组患者治疗后腹胀积分程度比较 (n = 42, mean ± SD, 分)

分组	治疗前	治疗2 wk	治疗4 wk	治疗8 wk
对照组	5.6 ± 1.4	4.6 ± 1.2[a]	3.9 ± 0.9[a]	2.8 ± 0.6[a]
观察组	5.7 ± 1.5	4.3 ± 1.2[ad]	3.2 ± 0.8[ad]	1.9 ± 0.5[ad]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [d]P<0.05 *vs* 治疗2、4、8 wk.

表 2　2组患者治疗前后肝功能变化比较 (n = 42, mean ± SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	TB(μmol/L)
对照组			
治疗前	75.25 ± 20.24	76.85 ± 22.34	55.56 ± 15.26
治疗后	48.45 ± 12.26[a]	52.08 ± 15.65[a]	44.45 ± 10.87[a]
观察组			
治疗前	76.38 ± 21.28	77.93 ± 23.45	56.78 ± 16.24
治疗后	39.87 ± 10.65[ad]	42.65 ± 13.58[ad]	35.25 ± 8.92[ad]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [d]P<0.01 *vs* 观察组治疗后. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBil: 总胆红素.

均5.7年±2.8年. 两组患者的性别、年龄、病程等比较差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 诊断参照中华医学会(西安)修订《病毒性肝炎防治方案(2000版)》中肝硬化诊断标准[5], 且均有慢性乙型肝炎病史. 纳入与排除标准纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄<75岁者; (3)均经过患者同意并签署知情同意书者. 排除标准: (1)近期服用抗生素和益生菌制剂者; (2)有恶性肿瘤、感染、结核等疾病者; (3)妊娠和孕妇者; (4)中途退出者或不遵从医护要求者; (5)对药物过敏者. 实验药物: 伊托必利片(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字S10950032); 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字J20150063).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 对照组均要求低盐低脂、高蛋白、富含维生素饮食, 同时静脉滴注白蛋白5 g, 速尿20 mg; 0.9%生理盐水250 mL加入还原性谷胱甘肽1.2 g、复方甘草酸120 mg, 静滴, 1次/d; 观察组在对照组基础上口服伊托必利片, 5 mg/次, 3次/d; 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊, 2粒/次, 3次/d, 均连续治疗8 wk.

1.2.2 观察指标: 观察2组患者治疗前、治疗2、4、8 wk的腹胀症状积分、肝功能变化及实验室血清内毒素、降钙素原(procalcitonin, PCT)、二胺氧化酶(di-amine oxidase, DAO)、白介素(interleukin, IL)-1β、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)等指标.

1.2.3 疗效标准: 腹胀症状评分[6]根据腹胀持续时间和严重程度评分的总和. 腹胀持续时间评分, 0分: 24 h内无症状; 1分: 稍加注意感到有症状; 2分: 有主诉症状, 但不影响日常生活; 3分: 有症状同时影响日常生活. 腹胀严重程度评分, 0分: 无症状; 1分: 轻度腹胀; 2分: 腹胀在1-3分之间; 3分: 腹胀难忍.

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件分析, 计数资料以百分数(%)表示, 采用χ^2检验; 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者腹胀积分程度变化 治疗后腹胀积分程度两组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组在2、4、8 wk时积分程度均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)(表1).

2.2 2组患者治疗前后肝功能变化比较 治疗后肝功能谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素等指标2组间比较差异有统计学意义(P<0.05); 观察组治疗后明显优于对照组(P<0.01)(表2).

2.3 2组患者治疗前后实验室指标变化 2组治疗

应用要点
基于“肠-肝轴”理论, 较好的应用微生态制剂治疗该病对临床有很大的实用价值.

表 3　2组患者治疗前后实验室指标变化比较 (n = 42, mean ± SD)

分组	内毒素(EU/mL)	PCT(ng/mL)	DAO(KU/mL)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组					
治疗前	0.38 ± 0.10	6.15 ± 1.86	10.43 ± 2.98	16.22 ± 3.22	49.59 ± 9.24
治疗后	0.28 ± 0.09[a]	4.82 ± 1.48[a]	8.45 ± 2.01[a]	10.82 ± 2.81[a]	37.43 ± 6.87[a]
观察组					
治疗前	0.38 ± 0.11	6.17 ± 1.83	1.89 ± 3.12	16.34 ± 3.65	50.24 ± 9.87
治疗后	0.19 ± 0.06[ad]	3.1 ± 1.22[ad]	6.24 ± 1.54[ad]	6.82 ± 2.01[ad]	27.78 ± 6.23[ad]

[a]P<0.05 *vs* 治疗前; [d]P<0.01 *vs* 观察组治疗后. PCT: 降钙素原; DAO: 二胺氧化酶; IL-1β: 白介素1β; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

后内毒素、PCT、DAO、IL-1β、TNF-α等指标组内比较, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组治疗后明显优于对照组(P<0.01)(表3).

3 讨论

肝硬化是慢性乙型肝炎疾病发展的晚期阶段, 病情较重, 临床表现复杂, 多有不同程度的肝功能损害, 导致蛋白合成功能障碍, 发生低蛋白血症和腹水的产生. 腹水是引起肝硬化腹胀的直接原因, 而胃肠动力障碍和肠道菌群失调是间接原因. 对于腹水形成的腹胀, 一般通过抽放腹水降低腹内压可缓解症状, 但是这不能解决根本问题. 而胃肠运动功能障碍和肠道菌群失调是近年研究的主要热点, 尤其是肠道菌群. 正常情况下, 肠道菌群通过优势发展和宿主共处和谐, 当有外界致病因素侵入宿主, 破坏肠道间菌群的平衡状态, 各种毒力较强的致病菌会破坏肠道黏膜屏障功能, 肠壁通透性增加, 内毒素渗入增加, 通过血液循环到达肝脏, 进一步加重肝功能损害, 形成恶性循环. 而且也有研究[7]表明肝脏病变会破坏肝-肠轴平衡, 引起肠道菌群紊乱. 肠道中有多种酶能调节肠道菌群的组成, 如过氧化氢酶能产生活性氧自由基, 可减少内毒素的吸收, 对肠道上皮具有防御作用[8-10]. Pircalabioru等[11]研究表明, NADPH氧化酶中的NOX在多种细胞中表达, 是产生活性氧的主要酶, 活性氧是来源于氧气的活性化学分子. 当肠道感染后, 白细胞重新吸收病原菌后超氧化物和相关化合物就会杀死他们, 活性氧会从肠道壁上皮释放出来用以处理病原体. 可见肠道益生菌对营养物质的消化吸收、肠道组织发育、免疫调节及抑制致病菌等有重要生理作用.

研究[12,13]表明, 伊托必利是临床治疗胃肠道功能障碍的常用药物, 通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制其水解而增强胃和十二指肠运动功能. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊[14]是临床常用的一种微生态制剂, 由长型双歧杆菌、嗜酸乳酸杆菌、粪肠球菌配制的微生态制剂. 三者组成了一个在不同条件下都能生长, 作用快而持久的联合菌群, 在整个肠道黏膜表面形成一道生物屏障, 抑制致病菌对机体的侵袭, 维持肠道正常生理功能. 和阻止内毒素的大量产生, 降低血清内毒素水平[15-17], 进而减少IL-1β和TNF-α等的释放. 当肠黏膜屏障损害时, 可释放大量内毒素, 导致PCT和DAO迅速升高, PCT是无生理学活性的降钙素前肽, 其升高能反映肠黏膜屏障损害的程度. DAO是一种肠黏膜上皮细胞内酶, 能反映肠黏膜组织结构与生理功能状态的指标. 本次研究表明, 治疗后腹胀症状明显改善(P<0.05), 且能改善肝功能指标变化(P<0.05)和增强肠道黏膜屏障功能(P<0.05).

总之, 伊托必利联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能明显改善肝硬化腹胀症状、保护肝功能受到损害, 进而增强肠道黏膜屏障功能.

名词解释

微生态制剂: 利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的活的微生物制剂.

4 参考文献

1 王蔻, 盛庆寿, 陈黎, 张红星, 涂燕云. 穴位埋线治疗肝硬化患者胃动力障碍的疗效观察. 世界科学技术: 中医药现代化 2014; 10: 421-424
2 应景妮. 莫沙必利改善肝硬化腹胀症状的疗效观察. 海峡药学 2013; 25: 89-90
3 肖丹, 贾业贵. 双歧三联活菌辅助治疗对肝硬化患者肠道菌群、血浆内毒素及肠黏膜屏障功能的影响. 药物流行病学杂志 2016; 25: 339-340
4 曹萍, 于成功. 双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 62-64
5 中华医学会传染病寄生虫病学会修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病学杂志 2000; 19: 241-243
6 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 234
7 Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ.

同行评价
本文通过临床观察评价伊托必利联合双歧杆菌三联活菌胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化腹水患者的疗效, 体现联合治疗的有效性, 有一定临床价值.

Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 72-84 [PMID: 25532804 DOI: 10.1016/j.chom.2014.11.010]
8 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota engages different signaling pathways to induce Duox2 expression in the ileum and colon epithelium. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 372-379 [PMID: 25160818 DOI: 10.1038/mi.2014.74]
9 O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol* 2015; 6: 135-156 [PMID: 26210446 DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.009]
10 张兴光, 冯志杰. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 388-395
11 Pircalabioru G, Aviello G, Kubica M, Zhdanov A, Paclet MH, Brennan L, Hertzberger R, Papkovsky D, Bourke B, Knaus UG. Defensive Mutualism Rescues NADPH Oxidase Inactivation in Gut Infection. *Cell Host Microbe* 2016; 19: 651-663 [PMID: 27173933 DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.007]
12 Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, Tanaka S, Nishi N, Chayama K, Haruma K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-310 [PMID: 17295758 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04493.x]
13 施惠海. 伊托必利及莫沙必利治疗肝硬化腹胀患者的疗效研究. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 137-139
14 马玉涛, 周连泉, 于辉. 康复新液联合盐酸伊托必利治疗反流性食管炎的疗效评价. 临床合理用药 2015; 8: 60-61
15 郭婧, 张军, 郑鹏远. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片对肝硬化腹水白细胞计数及腹泻影响的临床观察. 中国微生态学杂志 2013; 25: 577-579
16 张世睿. 微生态制剂联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效及对机体免疫功能的影响. 中国肝脏病杂志(电子版) 2016; 8: 44-46
17 单宝珍, 李胜保, 徐柳. 双歧杆菌四联活菌片治疗肝硬化腹泻患者的疗效及其机理探讨. 现代消化及介入诊疗 2015; 19: 96-98

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4715

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4715-4719
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究

何春华, 董来荣

何春华, 董来荣, 嘉兴市第二医院肿瘤外科 浙江省嘉兴市 314000

何春华, 主治医师, 主要从事胃肠甲状腺外科方面的研究.

作者贡献分布: 课题设计与数据分析由何春华完成; 研究过程与论文写作由何春华与董来荣共同操作完成.

通讯作者: 何春华, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市环城北路1518号, 嘉兴市第二医院肿瘤外科. 123094371@qq.com
电话: 0773-82057615

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-13
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-12-18

Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients

Chun-Hua He, Lai-Rong Dong

Chun-Hua He, Lai-Rong Dong, Department of Surgical Oncology, Jiaxing Second Hospital, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chun-Hua He, Attending Physician, Department of Surgical Oncology, Jiaxing Second Hospital, 1518 Huancheng North Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. 123094371@qq.com

Received: 2016-09-04
Revised: 2016-10-13
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To explore the effect of neoadjuvant chemotherapy on the biological characteristics of colon cancer cells in patients.

METHODS

Sixty-eight patients with colon cancer treated at our hospital from January 2012 to December 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 34 cases in each group. The patients in the control group underwent radical operation and postoperative radiotherapy and chemotherapy, and the observation group received neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy before operation. The recurrence rate and survival rate at 30 mo after treatment were compared between the two groups of patients. The positive rates of carcino-embryonic antigen (CEA), vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were also compared.

RESULTS

The positive rates of CEA, VEGFR2, and PCNA were significantly lower in the observation group than in the control group (58.83% *vs* 85.30%, 44.10% *vs* 67.63%, 47.04% *vs* 73.54%, $P < 0.05$). At 20 mo after surgery, the recurrence rate and survival rate were significantly lower in the observation group than in the control group (14.70% *vs* 38.23%, 70.58% *vs* 47.05%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Neoadjuvant chemotherapy can reduce the expression of CEA, VEGFR2 and PCNA in cancer tissue, inhibit tumor cell proliferation and metastasis, promote tumor cell apoptosis, reduce recurrence, and improve survival in

背景资料
临床上多给与结肠癌患者根治术联合术后放化疗治疗, 但患者术后复发率仍较高, 生存率较低, 新辅助放化疗是指术前即进行合理疗程和合理剂量的化疗手段, 可能对提高患者术后生存率有一定作用, 因而本研究对其进行探究.

同行评议者
蔡建辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 河北省人民医院胃肠外科

研发前沿
通过比较两组患者经治疗后的癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)阳性表达率, 20 mo的复发率和生存率, 对结肠癌患者常规术后放化疗和术前新辅助放化疗联合术后放化疗的疗效进行对比和分析. 但本研究内所选取研究对象较少, 且对患者治疗后的观察时间较短, 仍需要扩大研究对象, 延长研究时间, 进一步进行研究.

相关报道
王海英等人在《新辅助化疗对结肠癌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响》中得出结论, 结肠癌患者经NACT化疗后癌组织中bcl-2、COX-2和p53蛋白表达明显降低, 而bax蛋白的表达显著增加, 促进癌细胞凋亡, 且NACT的近期疗效显著.

摘要

目的

探究新辅助放化疗对患者结肠癌细胞生物特性的影响.

方法

选取2012-01/2015-12期间嘉兴市第二医院收治的68例结肠癌为研究对象, 将患者采用随机数表法分为对照组和观察组, 各34例. 给予对照组患者结肠癌根治手术和常规术后放化疗, 观察组患者在此基础上进行术前新辅助放化疗. 对比2组患者癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的阳性表达率, 2组患者治疗后20 mo的复发率和生存率.

结果

观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, VEGFR2阳性表达率分别为44.10%和67.63%, PCNA阳性表达率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 术后20 mo观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义(P<0.05).

结论

术前新辅助放化疗能够降低结肠癌患者癌组织中CEA、VEGFR2和PCNA的表达, 抑制结肠癌肿瘤细胞的增殖、转移, 促进结肠癌肿瘤细胞凋亡, 降低复发率, 提高生存率.

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

Key Words: Colon cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Carcino-embryonic antigen; Vascular endothelial growth factor receptor 2; Proliferating cell nuclear antigen

He CH, Dong LR. Effect of neoadjuvant chemotherapy on biological characteristics of colon cancer cells in patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4715-4719 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4715.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4715

关键词: 结肠癌; 新辅助放化疗; 癌胚抗原; 血管内皮生长因子受体2; 增殖细胞核抗原

核心提要: 分别给予两组结肠癌患者常规术后放化疗和术前新辅助放化疗联合术后放化疗, 比较两组患者癌胚抗原、血管内皮生长因子受体2、增殖细胞核抗原的阳性表达率, 治疗后20 mo的复发率和生存率, 以期能为今后临床治疗提供参考.

何春华, 董来荣. FOLFOX6方案对患者结肠癌细胞生物特性影响的研究. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4715-4719 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4715.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4715

0 引言

结肠癌是常见的消化道系统恶性肿瘤之一, 是结肠黏膜上皮发生的恶性病变, 消化道肿瘤中发病率仅次于胃癌[1]. 有研究[2]指出, 全球每年新增结肠癌患者约100万, 每年约50万人死于结肠癌, 死亡率较高. 近年来, 随着我国人民生活水平的不断提高, 结肠癌的发病率逐年升高. 临床上多给予结肠癌患者结肠癌根治术治疗, 放化疗是术后常用的辅助治疗手段, 新辅助放化疗是指患者术前即进行合理疗程和合理剂量的化疗手段, 通过减轻组织反应性水肿, 缩小肿瘤, 降低临床分期, 提高手术根治率, 降低复发率, 以改善预后[3,4]. 本研究通过对结肠癌患者癌组织中癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达进行检测, 对新辅助放化疗对结肠癌患者的临床疗效进行了观察. 现分析报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-12期间嘉兴市第二医院收治的68例结肠癌为研究对象. 观察组34例患者中男性21例, 女性13例. 年龄为24-75岁, 平均年龄为48.38岁±9.47岁. TNM分期: 11例Ⅱ期患者, 23例Ⅲ期患者. 2例高分化腺癌患者, 22例中分化腺癌患者, 5例低分化腺癌患者和5例黏液腺癌. 对照组34例患者中男性23例, 女性11例. 年龄为26-78岁, 平均年龄为51.33岁±9.16岁. TNM分期: 14例Ⅱ期患者, 20例Ⅲ期患

表 1 CEA强度比较 [n = 34, n(%)]

分组	CEA表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	14(41.17)	2(5.88)	3(8.82)	15(44.13)	58.83
对照组	5(14.70)	3(8.82)	3(8.82)	23(67.66)	85.30
χ^2值					7.354
P值					0.017

CEA: 癌胚抗原.

创新盘点
较以往研究, 本研究中重点对2组患者经治疗后的CEA、VEGFR2、PCNA阳性表达率进行了比较, 并着重分析了2组患者治疗20 mo的复发率和生存率, 旨在提高患者术后生存期和生活质量, 具有一定的创新性.

者. 4例高分化腺癌患者, 24例中分化腺癌患者, 4例低分化腺癌患者和2例黏液腺癌. 两组患者一般资料差异不具有统计学意义(P>0.05). 具有可比性.

纳入标准: (1)经临床诊断为结肠癌的患者; (2)经结肠癌根治术治疗的患者; (3)自愿参加本项研究并已经签署知情书的患者.

排除标准: (1)合并心、肝、肾、肺、脑功能障碍的患者; (2)合并严重的免疫系统疾病的患者; (3)合并多种急慢性疾病的患者; (4)严重的精神疾病患者.

1.2 方法

给予对照组患者结肠癌根治手术和常规术后放化疗, 观察组患者在此基础上进行术前新辅助放化疗.

1.2.1 新辅助化疗: 患者为方便持续接受静脉滴注化疗进行双腔深静脉置管. 化疗方案为FOLFOX6方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸钙双周静脉给药): 第1天, 静脉滴注2 h奥沙利铂(生产厂家: 齐鲁制药有限公司; 生产批号: 国药准字H20093127)85 mg/m^2, 静脉滴注2 h甲酰四氢叶酸钙(产品名称: 左亚叶酸钙; 生产厂家: 北京斯利安药业有限公司; 生产批号: 国药准字H11020223)200 mg/m^2, 静脉推注400 mg/m^{2}氟尿嘧啶(生产厂家: 齐鲁制药有限公司; 生产批号: 国药准字H20093127). 第1天后在上述基础上将2.0 g/m^{2}氟尿嘧啶加入化料泵静脉持续滴注48 h, 每2 wk重复化疗1次, 共进行4个疗程的化疗.

1.2.2 新辅助放疗: 第1天, 静脉滴注2 h奥沙利铂85 mg/m^2, 静脉滴注2 h甲酰四氢叶酸钙200 mg/m^2, 静脉推注400 mg/m^{2}氟尿嘧啶, 将2.0 g/m^{2}氟尿嘧啶加入化料泵静脉持续滴注48 h. 放疗剂量为46 Gy, 5次/wk, 2 Gy/次, 共放疗23次. 设备为调强直线加速器, 照射野包括区域淋巴结和肿瘤原发灶. 放疗结束后4-6 wk内进行结肠癌根治术治疗.

1.3 观察指标 对比两组患者癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达率, 两组患者治疗后20 mo的复发率和生存率. 免疫组织化学法: 自肿瘤原发灶采取标本. 切除肿瘤后, 切除约1 cm^{3}的肿瘤组织, 使用40 g/L甲醛固定, 脱水经石蜡包埋, 4 μm厚连续切片, 分别进行HE和免疫组织化学S-P法染色. 判定结果: 依据阳性细胞百分比法结合染色结果进行结果判定. CEA为胞浆内着色, VEGFR2定位在细胞浆内, PCNA定位于细胞核内. (1)经200×视野筛选5个阳性细胞表达最强的区域, 经400×视野连续计数超过5个不重复癌细胞视野, 阳性细胞0%为阴性计为0分, 阳性细胞≤25%计为1分, 阳性细胞为26%-50%内计为2分, 阳性细胞为51%-75%计为3分, 阳性细胞>75%计为4分; (2)染色强度分级: 0级-阴性-0分, 1级-淡黄色-1分, 2级-棕黄色-2分, 3级-棕褐色-3分. 染色阳性百分比得分+染色强度得分结果: 1分为阴性, 2-3分为弱阳性, 4-5分为阳性, 6-7分为强阳性.

统计学处理 采用SPSS19.0进行统计学分析, 癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达率比较采用χ^2检验, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

CEA强度比较可知, 观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表1). VEGFR2强度比较显示, 观察组与对照组患者的VEGFR2阳性表达率分别为44.10%和67.63%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2). PCNA强度比较显示, 观察组与对照组患者的PCNA阳性表达

应用要点
通过比较2组患者经治疗后的CEA、VEGFR2、PCNA阳性表达率, 20 mo的复发率和生存率, 以期能提高结肠癌患者的生存率.

名词解释
增殖细胞核抗原(PCNA)只存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内, 与细胞DNA合成关系密切, 在细胞增殖的启动上起重要作用, 是反映细胞增殖状态的良好指标.

表 2 VEGFR2强度比较 [n = 34, n(%)]

分组	VEGFR2表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	19(55.90)	3(8.82)	6(17.64)	6(17.64)	44.10
对照组	11(32.37)	6(17.64)	7(20.58)	10(29.41)	67.63
χ^2值					6.458
P值					0.026

VEGFR2: 血管内皮生长因子受体2.

表 3 PCNA强度比较 [n = 34, n(%)]

分组	VEGFR2表达强度				阳性率(%)
	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	
观察组	18(52.96)	4(11.76)	6(17.64)	6(17.64)	47.04
对照组	9(26.46)	2(5.88)	5(14.70)	18(52.96)	73.54
χ^2值					4.476
P值					0.045

PCNA: 增殖细胞核抗原.

表 4 预后比较 [n = 34, n(%)]

分组	复发率	生存率
观察组	5(14.70)	24(70.58)
对照组	13(38.23)	16(47.05)
χ^2值	7.276	6.791
P值	0.018	0.023

率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表3). 预后比较显示, 术后20 mo观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表4).

3 讨论

结肠癌根治术是临床上治疗结肠癌的基本方法, 但是根治术后仍然存在复发、转移的可能性, 特别是对于存在淋巴结转移和T3分期的患者来说, 结肠癌根治术后复发和转移是造成患者死亡的主要原因[5]. 结肠癌根治术后发生复发、转移与原发肿瘤浸润肠壁的深度、淋巴结转移均有直接相关性, 因而需要进行综合治疗[6]. 且多数结肠癌为腺癌, 对放射治疗不敏感, 因而结肠癌术后需要经过规律的化疗进行辅助治疗, 以改善患者预后[7]. Fre在十九世纪八十年代提出术前给予预防性放化疗, 利用抗肿瘤药物降低肿瘤局部复发、远处转移的发生率, 提高手术临床疗效, 改善患者预后, 即新辅助放化疗[8]. 近年来新辅助放化疗逐渐应用于对恶性肿瘤的治疗中, 因而本研究对新辅助放化疗对患者结肠癌细胞生物特性的影响进行了探究, 以期能为后期临床治疗提供参考.

结肠癌组织中CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达能够反映出肿瘤的生物学特性, 且与肿瘤的浸润能力、术后复发转移情况有密切相关性, 因而临床中常通过癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的表达能力判断肿瘤的侵袭能力, 进而对患者预后进行评估[9]. 有研究[10]指出癌组织CEA与肿瘤病理分化、淋巴结转移、浸润深度、术后复发和转移、生存期均有密切相关性. 本文研究结果显示, 观察组与对照组患者的CEA阳性表达率分别为58.83%和85.30%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 这一结果说明新辅助放化疗能够显著降低癌组织中CEA的阳性表达率, 进而降低结肠癌根治术后癌肿瘤细胞的复发率, 说明新辅助放化疗具有较佳的里才能疗效. VEGFR2与在肿瘤血管的形成中发挥重要作用, 大量实验证明VEGFR2表达较高的患者预后复发率较高, 生存率较低, VEGFR2与肿瘤血管形成、浸润、

复发和转移有密切相关性, 在判断患者预后中具有十分重要的意义[11]. PCNA是一种在增殖细胞内合成或表达的核内多肽, PCNA的合成、表达与细胞周期均有密切相关性, 从细胞增殖周期G1期开始PCNA便出现在细胞核内, S期表达最明显[12]. 因而通过免疫组织化学法所显示出的PCNA表达阳性是位于DNA合成期细胞内的, 即处于分裂增殖状态的细胞. PCNA参与DNA的合成和修复, 因而PCNA表达水平的高低能够将细胞DNA合成的速度反映出来, 是衡量细胞增殖的重要指标. 本文研究结果显示, 观察组与对照组患者的PCNA阳性表达率分别为47.04%和73.54%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 这一结果说明新辅助放化疗能够降低癌肿瘤细胞的DNA合成速度, 对结肠癌肿瘤细胞的增殖过程产生抑制作用. 本文研究结果显示, 术后20 mo观察组患者的复发率和生存率分别为14.70%和70.58%, 对照组患者的复发率和生存率分别为38.23%和47.05%, 差异具有统计学意义(P<0.05). 主要是由于新辅助放化疗具有以下几个优势[13-15]: (1)术前给药能够减少肿瘤组织淋巴管和血管数量, 减少淋巴系统转移和血液系统转移的发生, 降低术后转移率和复发率; (2)缩小肿瘤体积, 降低肿瘤分期, 提高结肠癌根治术的临床疗效; (3)术前控制肿瘤生长, 为手术选择适当的时机; (4)减少术中癌细胞医源性播散, 进而削弱肿瘤细胞的增殖能力, 降低术后肿瘤局部复发率, 提高生存率.

总之, 术前新辅助放化疗能够降低结肠癌患者癌组织中CEA、VEGFR2和PCNA的表达, 抑制结肠癌肿瘤细胞的增殖、转移, 促进结肠癌肿瘤细胞凋亡, 降低复发率, 提高生存率.

4 参考文献

1 王士杰, 史宪杰. 完整结肠系膜切除在结肠癌手术治疗中的临床应用. 临床和实验医学杂志 2014; 13: 465-468
2 伍雯. 膳食结构改变与结肠癌风险相关性的研究进展. 肠外与肠内营养 2014; 21: 55-59
3 Ohchi T, Akagi Y, Kinugasa T, Ishibashi Y, Tanaka N, Fujino S, Kibe S, Yuge K, Sasatomi T, Mizobe T, Oka Y, Hong KD, Shirouzu K. Virchow lymph node metastatic recurrence of sigmoid colon cancer with severe lymph node metastases successfully treated using systemic chemotherapy combined with radiotherapy. *Anticancer Res* 2013; 33: 2935-2940 [PMID: 23780983]
4 Reitkopf-Brodutch S, Confino H, Schmidt M, Cooks T, Efrati M, Arazi L, Rath-Wolfson L, Marshak G, Kelson I, Keisari Y. Ablation of experimental colon cancer by intratumoral 224Radium-loaded wires is mediated by alpha particles released from atoms which spread in the tumor and can be augmented by chemotherapy. *Int J Radiat Biol* 2015; 91: 179-186 [PMID: 25179346 DOI: 10.3109/09553002.2015.959666]
5 郭晓艳. CT诊断术前结肠癌以及术后结肠癌复发的临床价值. 中国CT和MRI杂志 2014; 12: 81-83
6 Doyen J, Benezery K, Follana P, Ortholan C, Gérard JP, Hannoun-Levi JM, Gal J, Francois E. Predictive factors for early and late local toxicities in anal cancer treated by radiotherapy in combination with or without chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1125-1133 [PMID: 24022529]
7 Seery TE, Ziogas A, Lin BS, Pan CJ, Stamos MJ, Zell JA. Mortality risk after preoperative versus postoperative chemotherapy and radiotherapy in lymph node-positive rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 374-381 [PMID: 23242847 DOI: 10.1007/s11605-012-2116-y]
8 余涛, 曹祥龙, 吴国举, 赵刚, 贾文焯, 肖刚, 汪欣. 直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解的临床预测因素分析. 中华医学杂志 2016; 96: 1274-1277
9 林林, 叶松道. 血清组织多肽特异性抗原、骨桥蛋白与癌胚抗原检测在结肠癌早期诊断中的应用价值. 中国基层医药 2015; 11: 1244-1245, 1246
10 闾晨涛, 韩潞, 江勇, 韩东兴. Ⅲ期结肠癌辅助化疗过程中血清CEA和TIMP-1水平的变化. 浙江医学 2014; 36: 1217-1219
11 邓子龙, 刘蔚东. EGFR、PDGFRA和VEGFR2在结肠癌中的表达及变异分析. 中国现代医学杂志 2016; 26: 24-28
12 乔维洲, 刘卫红. P62、PCNA在结肠癌中的表达及其与抗核抗体的相关性研究. 国际检验医学杂志 2014; 35: 691-692
13 高卫峰, 李会晨. 直肠癌新辅助放化疗临床效果的评估. 中国肿瘤临床 2015; 42: 360-362
14 朱晓明, 楼征, 龚海峰, 孟荣贵, 傅传刚, 王汉涛, 王灏, 郝立强, 张卫. 新辅助放化疗对肛门括约肌大体形态及超微结构的影响. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 804-807
15 王海英, 陈恩乐, 周琴, 张筱骅. 新辅助化疗对结肠癌细胞凋亡及相关调控蛋白表达的影响. 中华实验外科杂志 2015; 32: 171-174

同行评价

结肠癌组织中CEA、VEGFR2、PCNA的阳性表达能够反映出肿瘤的生物学特性, 且与肿瘤的浸润能力、术后复发转移情况有密切相关性, 因而临床中常通过癌组织CEA、VEGFR2、PCNA的表达能力判断肿瘤的侵袭能力, 进而对患者预后进行评估, 文章选题实用.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4720

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4720-4724
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

不同部位结直肠癌的临床病理参数对比

岳 欣, 胡 均, 王家仓

背景资料
作为最常见的消化道恶性肿瘤之一, 结直肠癌的发病率在我国有上升的趋势, 对于该病的诊治研究始终是肿瘤诊治的热点, 循证医学研究发现结直肠癌的不同发生部位在生存预后和治疗反应方面存在差异.

岳欣, 胡均, 王家仓, 天津医科大学肿瘤医院结直肠科 天津市 300060

岳欣, 副主任医师, 主要从事结直肠肿瘤的临床诊治和研究.

作者贡献分布: 本文由岳欣、胡均及王家仓共同完成; 研究设计由岳欣与王家仓完成; 研究过程由岳欣与胡均完成; 数据分析与论文写作由岳欣完成.

通讯作者: 岳欣, 副主任医师, 300060, 天津市河西区环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院结直肠科. yuexin@tjmuch.com
电话: 022-23340123

收稿日期: 2016-09-19
修回日期: 2016-10-08
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer

Xin Yue, Jun Hu, Jia-Cang Wang

Xin Yue, Jun Hu, Jia-Cang Wang, Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Xin Yue, Associate Chief Physician, Department of Colorectal Oncology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Huanhu West Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. yuexin@tjmuch.com

Received: 2016-09-19
Revised: 2016-10-08
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

同行评议者
白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科

Abstract

AIM

To compare the clinicopathological features of colorectal cancers originating from different locations.

METHODS

Clinical data of 153 cases with colorectal cancer treated at Tianjin Medical University Cancer Hospital between January 2015 and December 2015 were retrospectively analyzed. According to different tumor locations, the patients were divided into three groups. Clinicopathological features of different types of colorectal cancer were analyzed and compared.

RESULTS

Among the three groups, significant differences were observed in age, degree of tumor differentiation, T stage, MMR, Ki-67 label index, CA19-9 and CA724. However, there were no significant differences in sex, TNM stage, CEA or CA242 among the three groups.

CONCLUSION

Colorectal cancers originating from different locations have their own characteristics. Clinicopathologic evidence is of great value for the recognition of colorectal cancer and may help to accomplish individualized and precise treatment of patients with the disease.

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

Key Words: Colorectal cancer; Right-side colon cancer; Left-side colon cancer; Rectal cancer

Yue X, Hu J, Wang JC. Comparison of clinicopathological features of right-side colon cancer, left-side colon cancer and rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4720-4724 URL: http://www.

wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4720.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4720

摘要

目的

研究不同部位结直肠癌的常见临床病理参数.

方法

回顾性分析天津医科大学肿瘤医院结直肠科某治疗组153例于2015-01-01/2015-12-31接受手术治疗的结直肠癌患者的临床资料, 其中右半结肠癌35例, 左半结肠癌34例, 直肠癌84例, 对比3组病例之间的性别、年龄、病理分化程度、TNM分期、错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)表达、Ki-67标记指数等临床病例参数.

结果

对比右半结肠癌、左半结肠癌及直肠癌, 在发病平均年龄、肿瘤细胞分化程度、T分期、MMR表达、Ki-67标记指数、CA19-9和CA724方面存在显著性统计差异, 而性别、肿瘤TNM分期、CEA、CA242等指标则未见显著性差异.

结论

不同部位的结直肠癌, 在临床病理特征、流行病学、分子水平以及预后等方面存在各自的特征, 全面透彻的认识有助于治疗的个体化进而实现精准治疗的目的.

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

关键词: 结直肠癌; 左半结肠癌; 右半结肠癌; 直肠癌

核心提要: 右半结肠癌、左半结肠癌、直肠癌, 胚胎起源不同、解剖位置不同、血供不同, 因而在临床病理特征、流行病学、分子水平以及预后等方面存在各自的特征, 全面透彻的认识这些差异性特征有助于治疗的个体化进而实现精准治疗的目的.

岳欣, 胡均, 王家仓. 不同部位结直肠癌的临床病理参数对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4720-4724 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4720.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4720

0 引言

结直肠癌是常见的恶性消化道肿瘤. 近年来, 结直肠癌在我国的发病呈上升趋势, 位居城市恶性肿瘤发病率第3位, 病死率位居第4位[1]. 研究[2]发现, 不同部位的结直肠癌在生存预后和治疗反应等方面存在明显的差异. 本文通过对153例结直肠癌病例资料的回顾性分析, 对比并分析不同部位结直肠癌临床病理参数的差异, 为结直肠癌的临床诊治提供依据.

研发前沿

不同部位发生的结直肠癌的预后及治疗反应方面的差异, 催生了关于这些差异产生的原因方面的研究, 如遗传背景、微卫星不稳定性、癌基因及抑癌基因的突变状态等.

1 材料和方法

1.1 材料 选择天津医科大学肿瘤医院结直肠科某治疗组自2015-01-01/2015-12-31收治的153例接受手术治疗的结直肠癌病例, 其中男性102例, 女性51例, 年龄40-84岁, 平均58.48岁±9.56岁.

1.2 方法 依据发生部位的不同, 将病例分为3组: 右半结肠组(包括盲肠、升结肠和近端2/3横结肠)、左半结肠组(远端1/3横结肠、降结肠和乙状结肠)和直肠组. 通过医院病案检索系统查阅患者的性别、年龄、发病部位、血清肿瘤标志物检测结果、术后病理参数(病理类型及分化程度, 肿瘤浸润深度、局部淋巴结转移、远处转移, 错配修复蛋白(mismatch repair, MMR), Ki-67指数等, 并将这些参数分组对比.

1.3 判定标准 T(肿瘤浸润深度)、N(区域淋巴结转移)、M(远处转移)等参数确定病理分期为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期; 病理分化程度分为分化良好和分化不良, 前者为高分化和中分化, 后者为低分化和未分化, 病理类型中含黏液腺癌及黏液细胞癌成分均归为分化不良; 肿瘤标志物的阳性标准设置为CEA>5 μg/L、CA199>39 U/mL、CA242>12 U/mL、CA724>6 U/mL; MMR的免疫组织化学染色结果, MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 4项均阳性判定为pMMR(正常表达), 1项及以上阴性判定为dMMR(缺失).

统计学处理 采用SPSS23统计软件进行分析, 计数资料进行χ^2检验, 多样本均值比较采用单因素方差分析, 文中均采用$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同部位结直肠癌的性别构成 本组临床资料中, 各部位结直肠癌的性别构成比差异无显著性. 右半结肠癌35例, 男性22(62.9%); 女性13(37.1%). 左半结肠癌34例, 男性28(82.4%);

相关报道

近年的研究表明, 结直肠癌生长部位的不同导致肿瘤生物学行为的差异, 可能与胚胎起源、不同部位肿瘤症状的不同导致确诊时间的差异有关, 原发肿瘤的K-ras、BRAF和微卫星不稳定性状态的不同影响了肿瘤对靶向药物的敏感性和患者预后.

创新盘点
本文全面分析了发生部位不同的结直肠癌临床病理参数的各自特征, 尤其是近年来研究表明对预后及治疗有预测作用的错配修复蛋白(mismatch repair, MMR)、Ki67蛋白以及血清肿瘤标志物在不同部位结直肠癌的表达分析, 对于判断预后、指导治疗方案的制定具有指导意义.

表 1 不同部位结直肠癌的发病年龄

	n	平均年龄	标准差	95%CI
右半结肠癌	35	54.34[b]	7.215	(51.86, 56.82)
左半结肠癌	34	64.24	10.885	(60.44, 68.03)
直肠癌	84	57.88[a]	8.825	(55.97, 59.80)

组间*F*值 = 10.84; [a]*P*<0.05, [b]*P*<0.01, *vs* 左半结肠癌.

表 2 不同部位结直肠癌的病理参数

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	χ^2值	*P*值
病理分化程度				10.374	0.006
良好	8	14	46		
不良	27	20	38		
T分期				38.094	0.000
T1	0	0	10		
T2	6	4	22		
T3	4	16	36		
T4	25	14	16		
N分期				1.088	0.896
N0	18	18	50		
N1	13	12	24		
N2	4	4	10		
M分期				0.86	0.65
M0	31	32	78		
M1	4	2	6		
TNM分期				11.62	0.071
Ⅰ	6	2	26		
Ⅱ	12	16	22		
Ⅲ	13	14	30		
Ⅳ	4	2	6		
MMR				30.5	0.000
dMMR	20	10	8		
pMMR	15	24	76		

女性6(17.6%). 直肠癌84例, 男性52(61.9%); 女性32(38.1%). χ^2值为4.85, *P*值为0.088.

应用要点
本文对于不同部位发生的结直肠的临床病理特征参数的比较, 有助于加深对于结肠癌的多角度认识, 依据不同的特征(遗传特征、发病机制、病理形态学等方面), 进行精细分类, 针对性地治疗是个体化治疗和精准治疗地重要内容, 有助于改善结直肠癌的临床治疗.

2.2 不同部位结直肠癌的发病年龄对比 本组资料中, 各部位结直肠癌的发病年龄不同, 左半结肠癌的发病年龄最大, 右半结肠癌的发病年龄最小, 右半结肠癌和直肠癌两组间发病年龄的差异无统计学意义(表1).

2.3 不同部位结直肠癌的病理分化程度 本组病例资料中, 直肠癌的肿瘤细胞分化程度良好的所占比例最高, 右半结肠癌的分化程度不良的所占比例最高, 差异具有统计学意义(表2).

2.4 不同部位结直肠癌的病理分期 本组资料中, 不同部位结直肠癌的T分期, 即肿瘤浸润程度的差异具有统计学意义, 而N分期、M分期以及TNM分期在3组不同部位结直肠癌的差异无显著性意义(表2).

2.5 不同部位结直肠癌错配修复蛋白的免疫组织化学染色结果 MMR在不同部位结直肠癌的表达状况具有显著性差异, 表达缺失最多见于右半结肠癌, 最少见于直肠癌(表2).

2.6 不同部位结直肠癌Ki-67标记指数 各部位结直肠癌的Ki-67标记指数存在差异, 左半结肠癌Ki-67指数平均值最高, 右半结肠癌最低, 直肠癌组和左半结肠癌组二者之间差异无统计学意义(表3).

2.7 不同部位结直肠癌血清肿瘤标志物 血清肿瘤标志物CEA和CA242在各部位结直肠癌的表达无明显差别, 而CA199和CA724的表达差

表 3　不同部位结直肠癌的Ki-67标记指数比较

	n	Ki-67指数平均值	标准差	95%CI
右半结肠癌	35	51.43	13.149	(46.91, 55.95)
左半结肠癌	34	64.71[b]	18.130	(58.38, 71.03)
直肠癌	84	61.31[b]	15.212	(58.01, 64.61)

组间*F*值 = 7.227, *P* = 0.001. [b]*P*<0.01, *vs* 右半结肠癌.

表 4　不同部位结直肠癌的血清肿瘤标志物的表达

	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌	χ^2值	*P*值
CEA				1.119	0.571
阳性	17	14	32		
阴性	18	20	52		
CA199				6.853	0.032
阳性	9	2	8		
阴性	26	32	76		
CA242				4.346	0.114
阳性	13	6	18		
阴性	22	28	66		
CA724				6.376	0.041
阳性	12	6	12		
阴性	23	28	72		

名词解释

错配修复(MMR): 人体细胞中存在的一类能修复DNA碱基错配的安全保障体系, 对保持遗传物质的完整性、稳定性及避免遗传突变的产生具有重要作用, 主要的MMR基因有*MSH1-6*和*MLH1-5*等.

异具有统计学意义, 二者均是在右半结肠癌表达最高(表4).

3 讨论

长久以来, 结直肠癌以解剖部位分为结肠癌和直肠癌, 尽管在某些具体的治疗上有区别, 但诊治上还是按照一种疾病来对待. 近年来, 基于对于该病的认识加深和循证医学证据增多, 发现不同部位的结直肠癌在临床表现及预后都不尽相同, 肿瘤发生部位对判断预后和指导制定治疗均有一定意义[3-5].

目前, 越来越多的研究倾向于以结肠脾曲为界, 将结直肠癌分为右半结肠癌和左半结肠癌. 前者的发生部位包括盲肠、升结肠、近端2/3横结肠; 后者包括远端1/3横结肠、降结肠、乙状结肠和直肠. 这样分类的依据是右半结肠起源于胚胎中肠, 而左半结肠起源于胚胎后肠. 从解剖角度, 右半结肠由肠系膜上动脉供血, 左半结肠则主要由肠系膜下动脉供血. 鉴于直肠部分血供来自于髂内动脉, 并且直肠癌在临床治疗原则方面与结肠存在的差异, 本研究将结直肠癌病例分为右半结肠癌、左半结肠癌和直肠癌3组[6].

流行病学研究揭示了年龄、性别等因素与发病部位的关系. 美国佛罗里达的一项研究[2,4]显示, 患者的发病年龄从盲肠到直肠逐步降低, 女性比例也逐步降低. 国内张海璐等[7]的研究也发现年龄和性别构成比在左半和右半结肠癌组的差异具有统计学意义, 而冯珊珊等[8]的研究提示不同部位的结直肠癌患者的性别、年龄构成差异无统计学意义. 本研究中不同部位结直肠癌患者的性别构成比差异无统计学意义, 而患者平均年龄在不同部位结直肠癌的分布是不同的, 但与其他研究稍有差异的平均年龄最高的是左半结肠癌组, 其次是直肠癌组, 年龄最低的是右半结肠癌组, 直肠癌组和右半结肠癌组之间的差异没有显著性意义.

临床病理方面的多数研究显示右半结肠癌相对左半结肠癌而言, 组织分化程度更低, 病理分期更晚, 相对早期出现转移; 在病理类型方面黏液腺癌以及黏液细胞癌更多见于右半结肠癌[3,9]. 本研究结果显示, 按照右半结肠、左半结肠、直肠从右向左的顺序, 不同部位的结直肠癌, 分化良好的比例呈上升趋势, 而分化不良的比例呈下降趋势; 肿瘤的浸润深度(即T分期)在不同部位的结直肠癌也是有区

同行评价
本文内容结合临床, 设计合理, 统计方法正确, 语言描述通畅, 结果可信, 讨论切题, 结论适当, 对临床工作有一定指导意义.

别的, 右半结肠癌显示出更深的浸润程度.

研究[10]表明错配修复基因缺陷导致了15%的结肠癌的发生, 同时MMR在判断结直肠癌的预后以及预测结直肠癌术后辅助治疗的疗效具有意义. 一般而言, dMMR在Ⅱ、Ⅲ期的结直肠癌患者中, 是预后相对良好的指标. 同时, 肿瘤细胞存在dMMR也预示着可能对某些化疗方案耐药, 如Ⅱ期的dMMR患者就不仅不能从术后5FU辅助治疗获益, 反而导致总生存缩短[6,11]. 如多项研究所发现的一样, 本研究中右半结肠癌中dMMR的发生频率明显高于左半结肠癌和直肠癌, 表明微卫星不稳定性主要参与右侧结肠癌的发生过程, 也提示不同部位的结直肠癌的发生在基因水平是不同的.

Ki-67蛋白被认为是检测肿瘤细胞增殖动力学的最佳指标, 其高表达是结直肠癌预后良好的独立预后指标[12,13]. 本研究中Ki-67标记指数在不同部位结直肠癌的均值不等, 直肠癌和左半结肠癌的Ki-67标记指数明显高于右半结肠癌, 但前两者间的差异不明显. 这一结论似乎与左半结直肠癌的预后优于右半结肠癌的说法相吻合.

血清肿瘤标志物检测是结直肠癌诊断的一项重要助诊手段, 尤其在肿瘤筛查中作用明显, 并且在一定程度上可以作为预后指标和评价疗效的指标[14]. 不同部位结直肠癌的标志物的阳性率和表达水平的差异, 目前尚无一致的看法. 本研究中比较了CEA、CA19-9、CA724以及CA242这4种血清肿瘤标志物在不同部位结直肠癌患者的阳性表达, 仅发现CA19-9和CA724的表达在不同组间的差异具有显著性意义. 李延东等[15]的研究发现结肠癌和直肠癌的CEA、CA19-9以及AFP的阳性率比较无差异. 翁子毅等[16]的研究则发现CEA和CA19-9的表达水平在近端结肠癌要高于远端结肠癌和直肠癌.

因为不同部位结直肠癌的临床表现、预后以及疗效方面呈现出的差异, 要求我们积累更多、更深入、更全面的证据, 以便充分了解不同部位结直肠癌的本质及表现. 希望本研究为结直肠癌的个体化诊治和精准治疗提供依据, 提高诊治水平, 让病患获得更好的预后.

4 参考文献

1 邓婷, 巴一. 左右半结肠癌差异性研究进展. 中国肿瘤临床 2015; 42: 684-688
2 王钰, 张婷婷, 李娟, 隋丽丽, 白莉. 不同原发肿瘤位置对于西妥昔单抗联合化疗治疗K-ras基因野生型的转移性结直肠癌患者的预后比较. 现代生物医学进展 2016; 16: 1153-1155
3 王珍珍, 贾兴芳, 刘成霞. 左右半结肠癌临床病理特征对比研究. 实用医学杂志 2011; 27: 1800-1802
4 Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today* 2014; 44: 1685-1691 [PMID: 24126535 DOI: 10.1007/s00595-013-0748-5]
5 Weiss JM, Schumacher J, Allen GO, Neuman H, Lange EO, Loconte NK, Greenberg CC, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II right-sided and left-sided colon cancer: analysis of SEER-medicare data. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1781-1791 [PMID: 24643898 DOI: 10.1245/s10434-014-3631-8]
6 徐建明. 从左右半结肠癌的生物学差异谈结直肠癌. 中华肿瘤杂志 2016; 38: 397-400
7 张海璐, 邓婷, 白明, 巴一. 左右半结肠癌临床特点及生存预后的比较. 中国老年学杂志 2015; 9: 2446-2447
8 冯珊珊, 杨博, 王安平, 刘欣, 杨婧, 王景, 翟惠虹. 不同发病部位结直肠癌患者的临床特点分析. 宁夏医科大学学报 2013; 35: 525-527
9 叶琼. 左右半结肠癌97例临床病理特征分析. 中国基层医药 2013; 20: 2361-2363
10 Ye JX, Liu Y, Qin Y, Zhong HH, Yi WN, Shi XY. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1595-1605 [PMID: 25663779 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1595]
11 秦琼, 杨林, 王金万. DNA错配修复系统缺陷在结肠癌中的研究进展. 癌症进展 2012; 10: 580-584
12 Melling N, Kowitz CM, Simon R, Bokemeyer C, Terracciano L, Sauter G, Izbicki JR, Marx AH. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2016; 69: 209-214 [PMID: 26281861 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202985]
13 Sen A, Mitra S, Das RN, Dasgupta S, Saha K, Chatterjee U, Mukherjee K, Datta C, Chattopadhyay BK. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58: 158-162 [PMID: 25885126 DOI: 10.4103/0377-4929.155304]
14 王科学. 血清CEA、CAI99、CA242及CA724联合检测对结直肠癌诊断的临床价值. 中国医师杂志 2016; 18: 422-424
15 李延东, 姜训忠, 耿正伟, 杜平, 聂鸿, 赖广华. 联合检测血清CEA、AFP、CA19-9对结直肠癌的诊断价值. 解放军医药杂志 2015; 27: 53-55
16 翁子毅, 全志伟, 杨明, 杜鹏. 结直肠癌中血清CEA、CA19-9和CA242的水平. 实用医学杂志 2008; 24: 929-931

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4725

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4725-4732
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗

刘 阳, 李德旭, 金俊硕, 王 扬

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

王扬, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心 北京市 100069

刘阳, 在读硕士, 主要从事肝胆系统疾病的基础与临床研究.

基金项目: 河南省高等学校重点科研基金资助项目, No. 16A320078; 河南省基础与前沿技术研究基金资助项目, No. 162300410115.

作者贡献分布: 此课题由李德旭与刘阳共同设计; 研究过程由刘阳、李德旭及金硕俊共同完成; 数据分析与论文写作由刘阳完成; 王扬参与了文章的修改工作.

通讯作者: 李德旭, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科. zzuldx@163.com
电话: 0371-67967126

收稿日期: 2016-09-03
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis

Yang Liu, De-Xu Li, Jun-Shuo Jin, Yang Wang

Yang Liu, De-Xu Li, Jun-Shuo Jin, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Yang Wang, Integrative Medicine Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: the Colleges and Universities Key Scientific Research Foundation of He'nan Province, No. 16A320078; Basic and Advanced Technology Research Foundation of He'nan Province, No. 162300410115.

Correspondence to: De-Xu Li, Professor, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zzuldx@163.com

Received: 2016-09-03
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

AIM

To evaluate the curative effect of surgical therapy of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis (PVT).

METHODS

Fourteen portal hypertensive patients with PVT and 32 portal hypertensive patients without PVT before operation who underwent surgical treatment for upper gastrointestinal bleeding were included in this study. The clinical features, blood clot formation, and rebleeding after surgery were compared between the two groups.

RESULTS

Before surgery, clinical data were comparable in the two groups ($P > 0.05$). Compared with patients without PVT, patients with PVT had comparable blood coagulation, platelet count, white blood cell count, intraoperative blood loss, days of hospitalization, liver function, ascites, hepatic encephalopathy and thrombosis ($P > 0.05$), but

背景资料
脾切除+贲门周围血管离断术是门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的独立危险因素, PVT的形成又会加重再出血风险, PVT形成后能不能行外科治疗, 手术方式怎么选择, 存在争议.

同行评议者
褚海波, 主任医师, 解放军第89医院普外中心; 刘德良, 教授, 主任医生, 中南大学湘雅二医院消化内科

研发前沿
脾切除+贲门周围血管离断术后患者PVT的预防, 断流术后再出血的治疗, 如何避免PVT的再发以及PVT形成后的再通机制的研究.

had more serious PVT after surgery (χ^2 = 6.45, P < 0.05). After surgery, the rates of rebleeding at 1, 3 and 5 years were 0%, 21.43% and 21.43% for patients with PVT, and 0%, 6.25%, and 6.25% for patients without PVT, and there were no significant differences between the two groups (P >0.05). Conversion to coronary vein-inferior vena cava shunt alone or plus devascularization was needed in five patients with PVT.

CONCLUSION
Splenectomy with pericardial devascularization has a good effect in patients with portal hypertension, upper gastrointestinal hemorrhage and PVT, although some cases need conversion to other procedures such as coronary vein-inferior vena cava shunt alone or plus devascularization.

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

Key Words: Portal hypertension; Portal vein thrombosis; Upper gastrointestinal bleeding; Splenectomy with pericardial devascularization

Liu Y, Li DX, Jin JS, Wang Y. Surgical treatment of upper gastrointestinal bleeding in patients with portal hypertension and portal vein thrombosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4725-4732 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4725.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4725

摘要

目的
探讨外科手术治疗门静脉高压症合并门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)患者上消化道出血的疗效.

方法
14例术前存在PVT患者与32例术前无PVT患者行外科手术治疗, 对比分析术后临床特征、血栓情况及再出血情况.

结果
术前两组患者一般临床资料匹配(P>0.05). 与无PVT患者相比, 门静脉高压合并PVT上消化道出血患者术后凝血功能、血小板、白细胞、出血量、手术时间、住院时间、肝脏功能、腹水、肝性脑病、血栓分布情况差异无统计学意义(P>0.05). 与无PVT患者相比, 存在PVT患者, 术后血栓程度较重(χ^2 =6.45, P<0.05). 门静脉高压合并PVT上消化道出血患者, 术后1、3、5年的累积出血率分别为0.00%、21.43%、21.43%, 而对照组1、3、5年累积出血率0.00%、6.25%、6.25%, 两者差异无统计学意义(χ^2 = 0.32, P>0.05). 术前存在血栓组患者中, 5例探查后改行冠腔分流、断流加分流术.

结论
脾切除+贲门周围血管离断术对门静脉高压合并PVT上消化道出血患者的治疗效果确切, 但部分患者可根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术.

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

关键词: 门静脉高压症; 门静脉血栓; 上消化道出血; 脾切除+贲门周围血管离断术

核心提要: 对于门静脉高压合并门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)上消化道出血患者采取外科治疗, 行脾切除+贲门周围血管离断术, 部分患者根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术, 术后患者中未见重度血栓发生, 且肝脏功能、凝血功能、血栓分布与对照组无区别, 远期累积再出血率事件的发生情况与无PVT患者没有不同.

刘阳, 李德旭, 金俊硕, 王扬. 门静脉高压症合并门静脉血栓患者上消化道出血的外科治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4725-4732 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4725.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4725

0 引言

当前在我国, 脾切除+贲门周围血管离断术是治疗门静脉高压上消化道出血的主流术式[1], 但脾切除+贲门周围血管离断术却被证实是门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的独立危险因素[2]. 对于患有门静脉高压症合并PVT的上消化道出血患者, 本文拟探讨脾切除+贲门周围血管离断术是否会加重血栓形成, 影响患者术后肝脏及凝血功能, 以及术后再出血情况.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 收集2010-10/2016-07期间, 郑州大学第一附属医院肝胆外一科收治门脉高压消化道出血患者152例, 根据影像学结果[3], 筛选出术前存在PVT患者14例与术前无PVT患者32例. 纳入此项研究的标准为手术前1 wk内

表 1 术前存在PVT患者与术前无PVT患者临床资料对比

	术前存在PVT组	术前无PVT组	统计量$t/t'/\chi^2$	P值α = 0.05
n	14	32		
年龄(岁)	50.29 ± 14.46	48.44 ± 10.29	0.43	0.67
性别(男/女)	男/女 = 9/5	男/女 = 24/28	1.45	0.23
HBV分布	HBV/非HBV = 9/5	HBV/非HBV = 21/11	0.00	1.00
门静脉内径(mm)	16.18 ± 5.44	13.39 ± 2.45	1.64	0.13
脾静脉内径(mm)	9.17 ± 2.99	10.39 ± 4.03	−0.63	0.54
PT%	69.01 ± 16.39	66.60 ± 18.95	0.41	0.68
术前白蛋白(g/L)	35.09 ± 6.95	33.65 ± 8.16	0.57	0.57
术前总胆红素(μmol/L)	19.38 ± 15.48	25.07 ± 21.69	−0.89	0.38
腹水	无/轻度可控(13/1)	无/轻度可控(26/6)	1.02	0.41
肝性脑病	无	无		
Child-pugh分级	A级/B级 = 8/6	A级/B级 = 15/17	0.41	0.52
PT(s)	13.74 ± 2.63	13.85 ± 2.38	−0.14	0.89
INR	1.22 ± 0.24	1.22 ± 0.20	−0.14	0.89
APTT(s)	43.41 ± 9.17	44.63 ± 7.46	−0.48	0.64
FIB(g/L)	1.60 ± 0.45	1.56 ± 0.48	0.23	0.82
TT(s)	17.59 ± 2.00	17.60 ± 2.05	−0.02	0.99
WBC($\times 10^9$/L)	2.61 ± 2.09	2.56 ± 2.24	0.07	0.94
PLT($\times 10^9$/L)	62.79 ± 56.81	48.38 ± 57.06	0.79	0.43
NEUT($\times 10^9$/L)	1.68 ± 1.85	4.13 ± 14.00	−0.65	0.52

PT%: 凝血酶原时间百分比; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比率; APTT: 活化部分凝血活酶时间; FIB: 纤维蛋白原; TT: 凝血酶时间; WBC: 白细胞数目; PLT: 血小板数目; NEUT: 中性粒细胞计数.

相关报道 对于急性血栓的治疗以改善患者机体的促凝状态, 预防PVT的进展以及促进血栓的再通为主, 对于慢性血栓的治疗以预防和治疗出血, 预防PVT的复发以及治疗门脉性胆道疾病为主. 将PVT的治疗与分类相明确, 有很强的实用价值.

彩超[3]、CT[4]明确诊断为PVT的患者; 排除标准: (1)术前无法证实PVT存在与否; (2)患有遗传性/获得性高凝状态疾病; (3)潜在肝功能不全; (4)腹部患有炎症性病灶; (5)恶性肿瘤; (6)门静脉系统损伤; (7)先天性门静脉畸形; (8)近期有妊娠、口服避孕药; (9)术前脾脏已摘除或行栓塞治疗. 手术方式及标准如既往相关文献[5]所述. 41例患者行脾切除+贲门周围血管离断术, 2例改行冠腔分流术, 3例改行断流联合分流手术.

1.1.2 检测指标: (1)凝血指标[6]: 血凝四项(PT、INR、APTT、FIB、TT); (2)肝功能指标: Child-pugh分级、CTP分级及具体项目; (3)血常规指标: 血小板、白细胞、中性粒细胞数目; (4)影像学指标: 门静脉内径、脾静脉内径[7,8]、血栓部位、Yerdel分级[9]; (5)手术情况: 出血量、手术时间、住院天数.

1.1.3 随访: 以来院复查为主, 结合电话随访, 必要时实地随访, 术后第1、3、5年时随访一次. 记录患者发生再出血事件的具体时间, 患者死亡、失访为删失事件.

1.2 方法 14例术前存在PVT患者与32例术前无PVT患者行外科手术治疗, 对比分析术后临床特征、血栓情况及再出血情况.

统计学处理 采用SPSS21.0统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料以例数(n)表示. 两独立样本计量资料, 根据方差齐性不同, 分别采用t检验、校正的t检验. 计数资料采用四格表法, 根据总例数、频数、理论频数不同, 采用卡方检验、连续性校正(Yates校正)的卡方检验、Fish确切概率法. 术后累积再出血率的计算采用Kaplan-Meier法, 累积出血率的对比采用Tarone-Ware检验, P<0.05认为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者基线临床资料 两组患者年龄、性别、HBV分布、肝脏功能、脾静脉、门静脉内径、凝血功能、血常规相比, 均无统计学差异, 两组临床资料基线匹配(P>0.05, 表1).

2.2 术后临床特征情况对比 在院期间, 所有患者无术后死亡案例, 无术后再出血案例, 手术治疗疗效可靠. 术后患者具体情况如表2、图1-2.

经过手术治疗, 与术前无PVT患者相比,

创新盘点

门脉高压合并PVT患者的上消化道出血的外科治疗方法多样, 本文采用了对于门静脉高压合并PVT上消化道出血患者行脾切除+贲门周围血管离断术, 部分患者根据个体情况施行冠腔分流术、断流加分流术的方法, 疗效较好.

表 2 术后两组患者的临床资料汇总

	术前存在组	术前无PVT组	统计量$t/t'/\chi^2$	P值α = 0.05
n	14	32		
术后白蛋白(g/L)	26.25 ± 7.51	28.66 ± 5.11	−1.10	0.29
术后总胆红素(μmol/L)	16.52 ± 10.04	31.53 ± 40.34	0.06	0.95
腹水	易控制/难控制 = 6/8	易控制/难控制 = 20/12	1.53	0.22
肝性脑病	无/Ⅰ−Ⅱ度 = 10/4	无/Ⅰ−Ⅱ度 = 27/5	0.38	0.54
CTP分级	A级/B级/C级 = 2/10/2	A级/B级/C级 = 6/19/7		
	非C级/C级 = 12/2	非C级/C级 = 25/7	0.04	0.85
Child−pugh分级	B级/C级 = 5/9	B级/C级 = 17/15	1.18	0.28
出血量(mL)	955.00 ± 630.01	853.57 ± 860.87	0.34	0.74
手术时间(min)	186.50 ± 93.79	247.94 ± 111.68	−1.80	0.08
住院时间(d)	31.00 ± 11.99	37.41 ± 11.64	−1.70	0.10
PT(s)	14.68 ± 2.26	14.41 ± 2.63	0.33	0.74
INR	1.31 ± 0.21	1.28 ± 0.22	0.48	0.64
FIB(g/L)	1.95 ± 0.66	1.71 ± 0.55	1.19	0.24
WBC($\times 10^9$/L)	18.65 ± 17.97	13.45 ± 5.14	1.03	0.32
PLT($\times 10^9$/L)	97.23 ± 89.99	63.53 ± 39.04	1.30	0.21
血栓发生部位	脾静脉/其他 = 3/11	脾静脉/其他 = 15/17	2.65	0.10
	SMV近端血栓/其他 = 3/11	SMV近端血栓/其他 = 4/28	0.60	0.66
门静脉主干血栓	局限/非局限 = 8/6	局限/非局限 = 17/15	0.06	0.80
术后血栓程度	Ⅰ度/Ⅱ度 = 5/9	Ⅰ度/Ⅱ度 = 24/8	6.45	0.01
	>50%未充满管腔/充满 = 6/3	>50%未充满管腔/充满 = 5/3	0.03	1.00
门静脉系血栓扩展情况	局限门静脉内/扩展到脾静脉/扩展到SMV近端 = 8/3/3	局限门静脉内/扩展到脾静脉/扩展到SMV近端 = 17/9/6	0.00	1.00

PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比率; FIB: 纤维蛋白原; WBC: 白细胞数目; PLT: 血小板数目.

术前存在PVT患者, 凝血功能、血小板、白细胞、出血量、手术时间、住院时间、肝脏功能、腹水、肝性脑病、血栓分布情况(肠系膜上静脉近端血栓发生情况、门静脉断流情况及PVT扩展情况(局限主干与其他对比)), 均无不同, 差异无统计学意义(P>0.05, 表2). 术前存在PVT患者, 术后血栓程度/分级(Ⅰ度/Ⅱ度 = 5/9)较术前无PVT患者(Ⅰ度/Ⅱ度 = 24/8)较重, 差异有统计学意义(P = 0.011<0.05). 术前存在PVT患者, 术后脾静脉血栓发生率较低, 但差异无统计学差异(P>0.05). 血栓扩展部位的影像学对比(图1).

2.3 术前存在PVT患者的术后情况 与术前无PVT患者相比, 术前存在PVT患者其术后PT、INR较高、白蛋白较低, 但术前PT、INR较低、白蛋白较高(表1-2). 术后情况与术前影像学情况相比, PVT无明显进展(图3).

2.4 术后远期再出血情况 与术前无PVT组相比, 术后第3年随访时, 术前存在PVT组再出血事件发生较多(42.9%>22.2%)(表3). 术前存在PVT组1、3、5年累积出血率0.00%(0/14)、21.43%(3/14)、21.43%(3/14), 术前无PVT组1、3、5年累积出血率0.00%(0/32)、6.25%(2/32)、6.25%(2/32), 两者差异不具有统计学意义(χ^2 = 0.32, P = 0.57>0.05). 累积出血率由图3得出, 其中删失了死亡病例与失访病例.

2.5 变更手术方式患者术后情况 5例患者, 术后均无明显肝功能损害表现、凝血情况正常、白细胞数目与血小板数目随访中均在正常范围, 术后1例患者27 mo时发生再出血, 经治疗后好转, 1例患者到随访时依旧存在Ⅱ度肝性脑病. 5例患者中无死亡案例、无肠系膜上静脉血栓阻塞致腹痛、肠管坏死病例.

3 讨论

PVT在正常人群中发病率很低, 每10万人当中, 仅有0.7-1人患病, 但所有的发病人群中40%都是肝硬化[10]. 一旦被确诊为肝硬化[11], 每年又有约7%患者会发生第1次出血, 并伴有胃食管静脉曲张病情的进展[12]. 因此, 在门脉高压

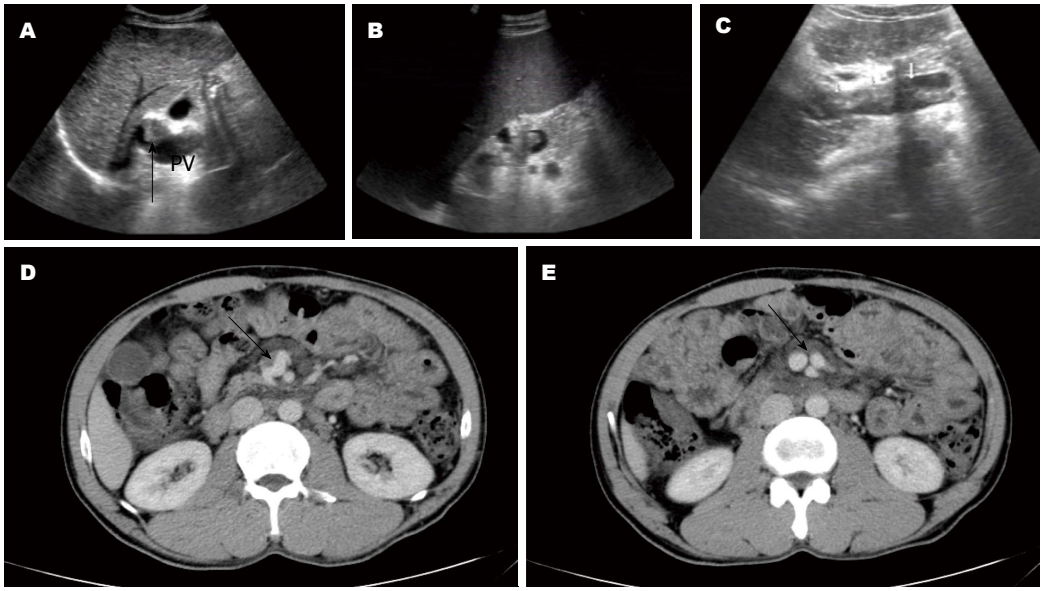


图 1　血栓扩展至不同部位的影像学对比. A: 局限于门静脉主干的血栓; B: 扩展到脾静脉血栓; C: 扩展到脾静脉与肠系膜上静脉交界处血栓; D: 扩展到肠系膜上静脉近端血栓(一); E: 扩展到肠系膜上静脉近端血栓(二).

应用要点

对于门静脉高压合并PVT上消化道出血患者采取脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 部分患者根据术中具体情况行冠腔分流术、断流加分流术, 术后取得了不错的疗效, 本文将手术的过程以及更改手术方式的具体情况加以列举, 对于手术适应证的具体把握有参考价值.

上消化道出血患者中有不少的合并PVT患者. PVT的存在可诱发胃食管静脉曲张破裂出血和急性肠缺血, 加重门静脉高压导致反复上消化道出血、顽固性腹水, 甚至肝肾综合征, 影响患者生存率[13]. 而对于反复门脉高压上消化道出血的患者需要外科干预[1].

目前门脉高压症上消化道出血的外科治疗, 主要分为门体分流术与门奇断流术两种. 分流术术后再出血率低、手术风险与断流术相当, 断流术对肝脏功能要求低, 术后肝性脑病发生率及远期死亡率低于分流术[14]. 对于门静脉高压上消化道出血合并PVT患者, 外科治疗的主要目的在于防治上消化道出血, 但确保疗效的同时, 提高生活质量及远期存活率才是根本[14]. 虽然, 分流手术可以有效地降低门脉区压力, 缓解脾胃区高压, 从根本上达到预防和治疗上消化道出血的目的, 但是, 分流手术降低入肝血流, 加重肝脏损害, 并容易并发肝性脑病, 影响患者的生存质量. 相比较而言, 断流手术, 止血确切, 虽然术后容易并发PVT、门脉高压性胃病, 但对患者肝脏功能的依赖较小, 同时术后增加的入肝血流, 对患者肝脏功能恢复也起到了一定作用, 而且不会引起患者肝性脑病的发生[15], 对于术后再出血的患者还可多次手术治疗[16], 效果较好. 不过, 对于PVT患者, 行断流手术存在争议. 断流术后, 患者血小板、D二聚体明显增高, 导致术后PVT的发病率增高[2]. 同时, 有学者物理模型证实, 脾静脉结扎处天然盲端, 容易发生吻合口血栓[16], 进而发生脾静脉血栓形成[17]. 但是, 这些以往被认作是脾切除+贲门周围血管离断术术后PVT形成的促成因素, 随着研究的深入, 又有不同观点的新发现. 有研究[18]证实, 断流术后血小板数量是会增加的, 但影响患者血小板功能的CD62P(血小板功能蛋白)的表达却是降低的, 并进一步说明术后虽然血小板数量增加, 但不会造成患者明显的凝血功能改变, 指出这可能与肝脏合成与灭活CD62P的能力较差有关. 同时有文献[19]提出, 虽然脾切除+贲门周围血管离断术术后, 患者D二聚体明显增高, 并且与术后PVT形成成相关性, 但是通过对没有肝炎肝硬化病史并接受过腹部手术的患者对照研究, 同样术后D二聚体的明显增高, 却没有出现PVT及其他部位静脉血栓形成. 而且, 又有学者文章[20]提出, 虽然患者术后脾静脉结扎, 形成天然盲端, 盲端处湍流, 可能较容易并发血栓发生, 但是通过实验取材, 对于外伤性脾破裂患者, 同样结扎脾静脉, 却没有一例脾静脉血栓发生的案例. 由此可见, 脾切除+贲门周围血管离断术术后PVT形成的原因可能是多方面的, 并且主要原因很可能与肝硬化患者本身的肝脏功能差, 合成、灭活能力差, 对炎症反应的调节以及血栓的再通能力较差有关, 但肝脏功能又可以通过后期的药物治疗干预. 我们认为, 治疗是一个综合的过程, 不能因为存在争议的问题, 而否认脾切除+贲门周围血管

名词解释

冠腔分流(选择性胃左静脉分流术): 是利用粗大的胃左静脉与下腔静脉间架桥分流, 同时切除脾脏, 全部离断脾静脉的头向侧支血管和胃左右静脉间的交通支. 此术具远端脾肾静脉分流术的优点.

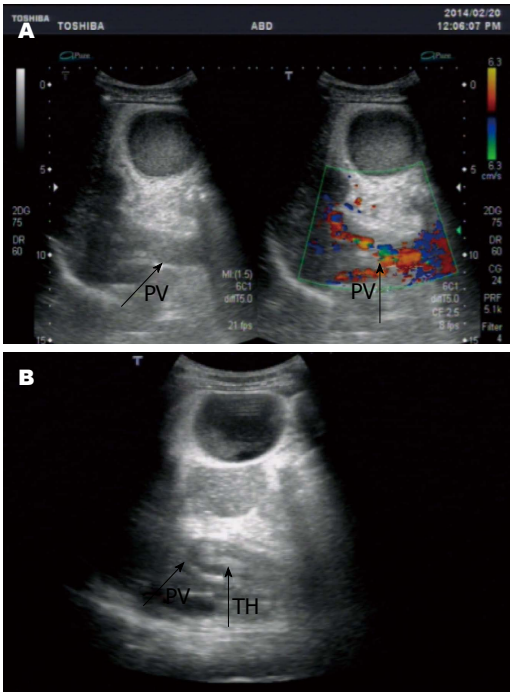


图 2　经历手术打击后, 同一患者、同一部位, 门静脉血栓进展情况的彩超对比. A: 术前情况; B: 术后情况.

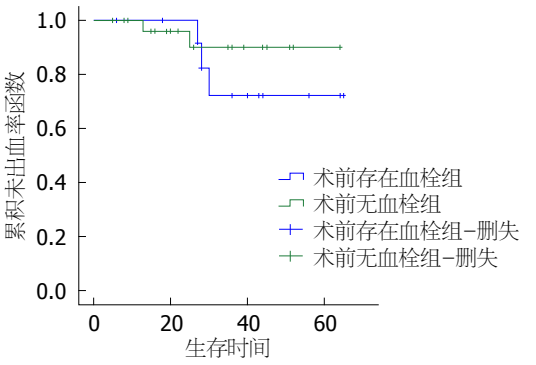


图 3　两组患者“再出血的生存函数”的生存曲线图. 按照患者及家属口述具体发病时间/mo, 绘制再出血事件的生存函数图像.

表 3　第1, 3, 5年的出血情况

分组	第1年	第3年	第5年
术前存在PVT组(出血人数/随访人数)	0/13	3/7(42.9%)	0/1
术前无PVT组(出血人数/随访人数)	0/24	2/9(22.2%)	0/1

表中内容是在随访时刻, 发现发病即记录在案.

离断术对于门脉高压症合并PVT上消化道出血患者的疗效.

本研究通过对14例存在PVT的患者, 行脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 术后情况对比分析, 希望能够为此手术在门脉高压症合并PVT上消化道出血患者的应用推广方面, 提供参考. 纳入研究所有患者均严格筛选, 并复核手术记录, 其中5例患者, 2例术中发现冠状静脉增宽明显大于7 mm患者采用7 mm人工血管行C型冠腔分流术联合脾切除术, 1例术中发现冠状静脉质量较差, 但周围炎症较重, 局部多曲张静脉, 遂行肠腔分流术联合脾切除术, 2例患者术中探查发现门静脉系静脉丛广泛形成, 门静脉海绵样变严重, 行联合手术治疗[15], 其余患者均行杨镇教授倡导的选择性贲门周围血管离断术[5]治疗. 术后PVT治疗, 两组采取同一治疗原则, 略有不同, 具体情况如下: (1)术后根据具体情况, 分为急性PVT的治疗和慢性PVT两类(突然形成或有症状的血栓划为急性血栓, 门静脉旁或门静脉周围的静脉曲张超过1-3 mo的稳定血栓划为慢性血栓[3])治疗; (2)对于急性血栓的治疗以改善患者机体的促凝状态, 预防PVT的进展以及促进血栓的再通为主, 对于慢性血栓的治疗以预防和治疗出血, 预防PVT的复发以及治疗门脉性胆道疾病为主[3]; (3)具体来说, 对于术前存在的PVT的患者, 我们采用密切关注病情、复查彩超, 术后一旦出现症状或检测血栓有急性进展/突然形成, 立即划入急性PVT的治疗范畴, 采取积极抗凝/改善机体促凝状态, 溶栓治疗, 对于治疗效果差, 症状较重的患者, 进一步采用经胃网膜右静脉留置导管溶栓[21], 经颈静脉门体分流术[3]治疗, 若出现急性腹痛、肠管缺血征兆者抗凝同时立即行手术治疗[4]. 对于术前无PVT的患者, 术后若无症状, 无新发进展的血栓属于慢性血栓, 采取密切监测, 一旦有新发血栓形成或是出现PVT相应症状(腹部难解释的疼痛、剧烈的腹泻等[2])划入急性PVT, 按照急性PVT情况治疗. 所有患者, 术后统一按原则处理血栓问题.

通过我们的研究, 我们发现门脉高压合并PVT患者, 经过外科治疗, 术后情况较好. 2组患者术前凝血4项所有指标均无差异, 年龄、性别、反映肝硬化来源的乙型肝炎病毒分布也无不同, 脾静脉、门静脉内径(已被证实影响术后PVT形成的危险因素[2])同样没有差异, 而且两组患者反映感染相关的血常规指标也无不同, 两组患者临床资料相匹配. 同样的条件下, 经过手术打击以后, 两组患者凝血功

能、肝脏功能、血小板、白细胞、中性粒细胞数、没有不同, 手术过程的出血量、手术时间没有不同, 患者的住院时间天数没有不同, 术后血栓的分布情况, 同样没有不同. 说明此手术治疗门脉高压合并PVT上消化道出血手术较安全, 手术可行. 但对比发现, 手术后原有血栓患者, 血栓程度较重, 有统计学差异, 但考虑可能与血栓形成时间较早有关. 两组患者术后再出血情况(累积再出血率), 术前存在PVT患者比无PVT患者略高, 但鉴于患者本身门脉高压上消化道出血的病情相对于对照组较重且两组对比差异较小, 故无法认为术前的PVT对治疗疗效有影响, 即术前的PVT对于行脾切除+贲门周围血管离断术治疗可能无影响. 5例术中改变手术方式患者, 手术后效果良好, 说明部分患者(冠脉曲张明显且质量较好、广泛门静脉海绵样变、区域性性门脉高压), 需改行冠腔分流、断流联合分流[15]治疗. 其中, 需要说明几个问题: (1)我们的研究仅仅限于术前PVT血栓Ⅰ-Ⅱ度的患者, 对于Ⅲ度即以上较重患者, 作者认为PVT的影响强于或者等同于门脉高压上消化道出血, 需针对PVT安排治疗, 相应诊断侧重也会有所变化, 故对研究无影响; (2)5例术中改变手术方式患者, 属于术中具体问题具体分析, 术前制定手术方案仍为脾切除+贲门周围血管离断术, 手术方案的制定与对照组一致, 为明确对于门静脉高压合并PVT形成上消化道出血的患者, 制定行脾切除+贲门周围血管离断术后手术方案后的具体疗效, 故未作删除处理; (3)两组患者术后虽然治疗情况稍有不同, 但统一按PVT治疗的原则进行, 不能认为存在具体差异; (4)术后远期PVT的进展, 研究起来困难较多, 例如不同地区患者不同影像学医师主观诊断标准不同, 故未做随访统计; (5)手术的目的是出血的治疗, 而且慢性血栓治疗的关键也是再出血, 我们认为统计远期再出血事件的发生情况能够代表患者的预后情况. 综上所述, 经过我们的外科治疗, 门静脉高压合并PVT上消化道出血患者的术后疗效是肯定的(所有患者术后PVT未出现明显进展, 肝功能及相应临床数据可, 术后远期再出血率与同类无PVT患者没有差异), 但是里面涉及了手术指征的把握、术中探查决策、术中人工血管搭桥的部位及方法、断流联合分流血管及部位的选择、术后止血、抗凝、抗炎治疗以及对患者肝脏功能的具体化把握, 内容较多, 由于篇幅有限, 暂不做深入的探讨. 同时, 由于涉及地域限制, 无法做到完全随机, 还有待大样本、综合性大数据的进一步研究.

总之, 门脉高压症合并PVT上消化道出血患者, 采用脾切除+贲门周围血管离断术治疗, 治疗效果是值得肯定的. 同时, 通过把握综合治疗、个体化治疗的原则, 对其中部分较重的患者, 术中根据具体情况改行冠腔分流术、断流加分流术可以取得不错的效果.

4 参考文献

1 杨镇. 我国门静脉高压症外科治疗的现况和展望. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 250-253
2 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, Lv Y. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 512-519 [PMID: 24103282 DOI: 10.1016/s1499-3872(13)60081-8]
3 Basit SA, Stone CD, Gish R. Portal vein thrombosis. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 199-221 [PMID: 25454305 DOI: 10.1016/j.cld.2014.09.012]
4 Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285-294 [PMID: 23489453 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.012]
5 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术的发展与手术技巧. 中国实用外科杂志 2009; 24: 450-451
6 杨镇. 普通外科病人凝血功能障碍的诊治. 中国实用外科杂志 2012; 32: 897-900
7 Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, Iguchi T, Harimoto N, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Takenaka K, Maehara Y. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 865-874 [PMID: 25256370 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.939]
8 Senzolo M, Rodriguez K, Nadal E, Burra P. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension (Br J Surg 2010; 97: 910-916). *Br J Surg* 2010; 97: 1452; author reply 1452-1453 [PMID: 20683871 DOI: 10.1002/bjs.7002]
9 Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, Mayer D, McMaster P, Pirenne J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873-1881 [PMID: 10830225 DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023]
10 Congly SE, Lee SS. Portal vein thrombosis: should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 306 [PMID: 23314804 DOI: 10.1007/s11894-012-0306-0]
11 Zhang J, Zhou L, Zheng SS. Clinical management of hepatitis B virus infection correlated with liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 15-21 [PMID: 20133223]
12 Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence

同行评价

门静脉高压上消化道出血是临床上常见的急危重症之一, 脾切除+贲门周围血管离断术是治疗门静脉高压上消化道出血的主要手术方式. 门脉高压上消化道出血患者中有不少合并PVT, 而脾切除+贲门周围血管离断术却被证实是PVT形成的独立危险因素. 本文探讨了脾切除+贲门周围血管离断术对于合并PVT的门脉高压消化道出血患者的疗效, 有一定的新颖性.

and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272 [PMID: 12586291 DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00420-8]
13 Das SK, Ray A, Jana CK, Banerjee N, Khaskil S. Chronic portal vein thrombosis due to combined deficiency of protein C and protein S. *J Indian Med Assoc* 2011; 109: 753-754 [PMID: 22482325]
14 蒋安, 李宗芳, 王志东, 周蕊, 黎一鸣, 杨正安, 普彦淞, 郭彦锋. 肝硬化门静脉高压症分流术和断流术疗效比较的Meta分析. 中华普通外科学文献(电子版) 2010; 4: 76-81
15 杨镇. 门静脉高压症术式选择与探讨. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2009; 3: 584-588
16 杨镇. 门静脉高压症术后再出血的手术治疗. 中国实用外科杂志 2002; 22: 52-54
17 周洪煜, 公丕运, 杜学森, 王萌. 脾静脉血栓对血流动力学影响的分析及计算流体力学模拟. 生物医学工程学杂志 2015; 32: 43-47
18 梅斌, 郑凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白CD62P的关系. 华中科技大学学报(医学版) 2006; 35: 548-549
19 吴婷婷, 吴志勇. 门静脉高压症术后门静脉血栓形成机制的新认识. 中华普通外科学文献(电子版) 2012; 6: 99-102
20 李德旭, 唐哲, 邱新光, 杨镇, 裘法祖. 贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成机制的研究. 中华普通外科杂志 2003; 18: 22-23
21 薛涣洲, 张宏伟, 王延芳, 姜青峰, 田建国. 肝硬变门静脉高压症并门静脉血栓的外科治疗(附6例报告). 中国实用外科杂志 1997; 17: 34-35

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i35.4733

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): 4733-4738
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习

刘 莲, 刘 聪, 田德安, 黎培员

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

刘莲, 在读硕士, 主要从事肝脏及胃肠疾病方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81372663.

作者贡献分布: 本文写作由刘莲完成; 刘聪参与资料收集与整理; 田德安与黎培员审校.

通讯作者: 黎培员, 副教授, 副主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. pyli@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663334
传真: 027-83663585

收稿日期: 2016-09-26
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-18

Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review

Lian Liu, Cong Liu, De-An Tian, Pei-Yuan Li

Lian Liu, Cong Liu, De-An Tian, Pei-Yuan Li, Division of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372663.

Correspondence to: Pei-Yuan Li, Associate Professor, Associate Chief Physician, Division of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. pyli@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2016-09-26
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-18

Abstract

Gastroduodenal melanoma is an uncommon entity with high malignancy and early hematogenous metastasis. Patients with advanced gastroduodenal melanoma often have a poor prognosis because of untimely diagnosis and treatment due to its atypical symptoms. Here, we report an 81-year-old man who presented with poor appetite and weight loss and was diagnosed with malignant gastroduodenal melanoma by endoscopy and confirmed by histopathological and immunohistochemical staining. The epidemiology, diagnosis, therapy, and prognosis of gastroduodenal melanoma are also reviewed and discussed in this paper.

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

Key Words: Gastroduodenal melanoma; Diagnosis; Prognosis

Liu L, Liu C, Tian DA, Li PY. Gastroduodenal malignant melanoma: A rare case and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(35): 4733-4738 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4733.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4733

摘要

胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种十分罕见的高度恶性黏膜黑色素瘤, 早期即易发生血行转移, 因其临床表现的不典型性以及缺乏统一的诊断标准, 患者往往不能得到及时的诊治, 预后较差. 本文报道一例81岁男性患者, 因纳差、消瘦行胃镜检查, 发现胃十二指肠MM,

背景资料
胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种十分罕见的高度恶性黏膜黑色素瘤, 其临床表现不典型, 缺乏统一的诊断标准, 患者往往不能得到及时的诊治, 早期易发生血行转移, 预后较差. 因此, 增强临床医生对此疾病早期诊断和治疗的认识尤其重要.

同行评议者
李姝, 副主任医师, 天津医科大学总医院消化科; 刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科

研发前沿
目前关于胃十二指肠MM的讨论主要集中在鉴别诊断和治疗方面, 但至今仍未形成统一的诊断和治疗标准.

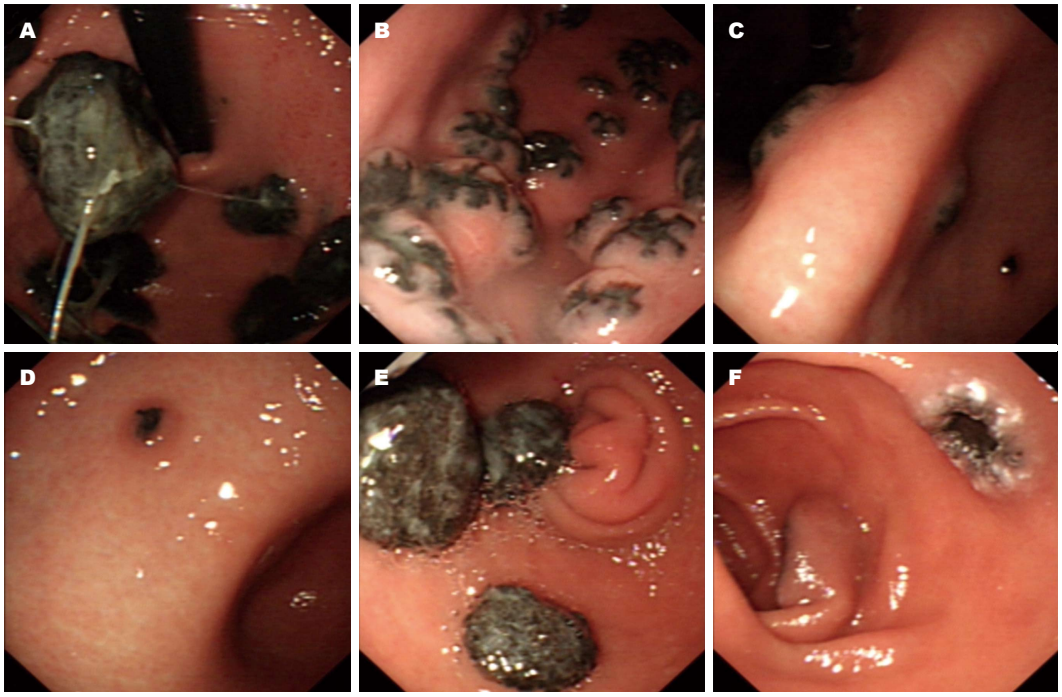


图 1 电子胃镜下黑色素瘤表现. A, E: 胃底(A)、十二指肠球部(E)可见多发结节样隆起, 0.6 cm×0.6 cm至2.5 cm×3.0 cm左右, 大小不等, 通体黑色改变, 表面粗糙; B, C, D: 胃体(B)、胃角(C)、胃窦(D)可见多发丘状隆起, 顶端呈脐样凹陷, 呈黑色改变; F: 十二指肠降部见2处火山口样溃疡, 基底及边缘呈黑色改变.

组织病理学予以证实. 此病例胃镜及组织病理学表现与特征有助于提高大家对此疾病的认识. 本文另外结合现有资料和以往文献, 对此疾病的发病情况、诊断、治疗及预后进行文献复习和讨论.

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

关键词: 胃十二指肠恶性黑色素瘤; 诊断; 预后

核心提要: 本文报道1例胃十二指肠恶性黑色素瘤, 通过胃镜及组织病理学检查进行诊断, 并结合现有资料和以往文献, 对此疾病的发病情况、诊断、治疗及预后进行文献复习和讨论.

刘莲, 刘聪, 田德安, 黎培员. 胃十二指肠恶性黑色素瘤1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(35): 4733-4738
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i35/4733.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i35.4733

相关报道
在我国, 黏膜MM占所有MM的22.6%, 胃肠尤其是胃十二指肠MM的报道并不多见. 在西方国家, 黏膜MM的比例仅2%, 而原发性胃十二指肠MM更是罕见, 仅有散在病例报道.

0 引言

胃十二指肠恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是一种较为少见的黏膜MM, 已报道病例多由皮肤MM转移而来, 原发灶为胃十二指肠者更为罕见. 该疾病恶性程度高, 且临床表现不典型, 诊断困难, 患者生存期短. 积极早期发现并治疗胃肠道MM对延长患者生存期和改善患者生存质量非常重要. 本文报告1例胃十二指肠MM, 通过胃镜、病理学检查得以诊断, 并对该疾病的发病情况、主要治疗手段以及患者预后情况进行了文献复习和讨论.

1 病例报告

患者, 男, 81岁, 务农, 因“纳差1年, 加重伴消瘦1 mo”门诊就诊. 患者既往有高血压病史5年, 最高165/105 mmHg, 平时口服硝苯地平缓释片, 血压控制尚可(未规律监测). 否认药物过敏史、外科手术史, 否认遗传病、癌症家族史, 无吸烟、饮酒嗜好. 患者全身皮肤表面无异常黑痣等改变, 未触及肿大淋巴结, 心肺听诊无特殊, 腹软, 上腹轻压痛, 无反跳痛.

门诊行无痛电子胃镜检查, 见胃底、胃体、胃角、胃窦、十二指肠球部多发结节样隆起, 宽基, 大小约0.6 cm×0.6 cm至2.5 cm×3.0 cm不等; 隆起较小者顶端呈脐样凹陷, 呈黑色改变, 较大者通体呈黑色改变, 病变活检质软. 十二指肠降部可见2处火山口样溃疡, 基底及边缘呈黑色改变(图1). 胃镜初步诊断: 胃多发黑色结节, 十二指肠降部多发黑色溃疡(黑色素瘤?). 病变取活体组织行病理检查, 作HE

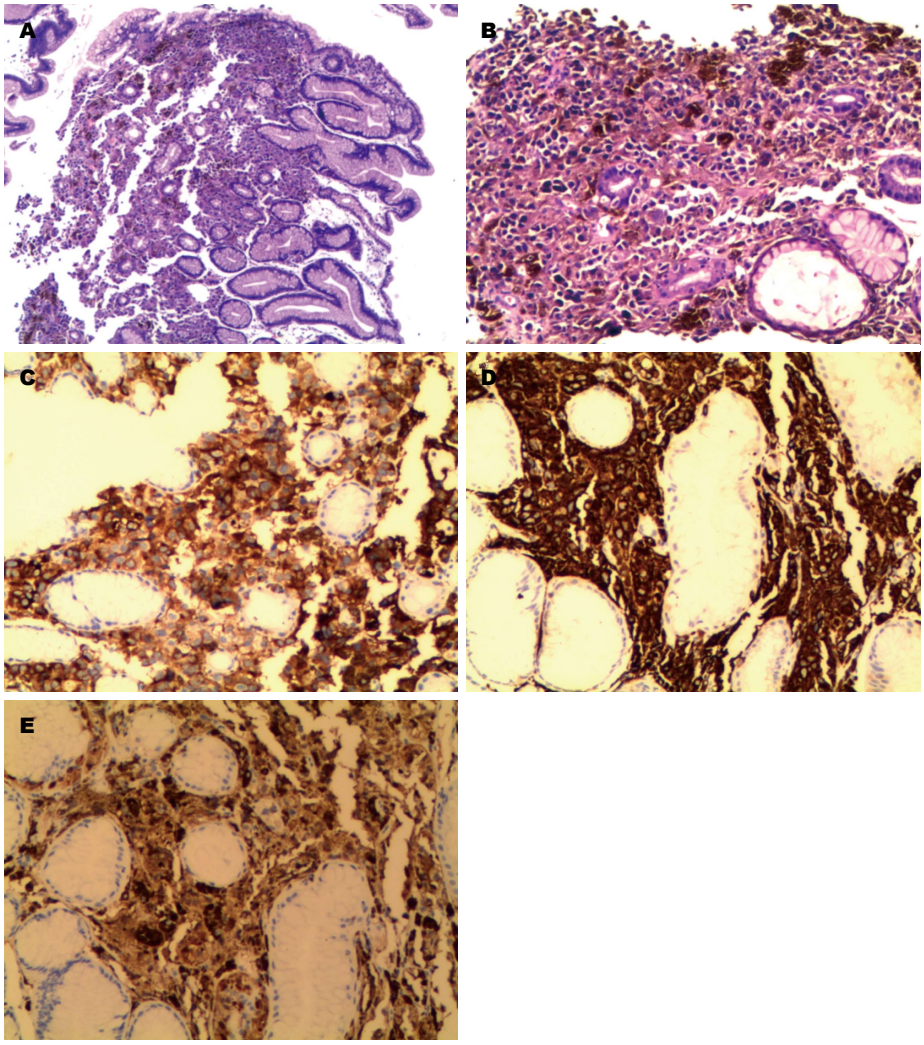


图 2　活检组织病理检查结果. A, B: HE染色观察细胞周围间质中可见明显的黑色素颗粒, 胞质中亦有少许黑色素颗粒. A: (100×)、B: (200×); C, D, E: 免疫组织化学染色MelanA(C)、HMB45(D)、S-100(E)均为阳性.

染色和MelanA、HMB45、S-100免疫组织化学染色. 结果显示: HE染色见细胞周围间质及胞质有明显的黑色素颗粒; 免疫组织化学染色提示MelanA(+)、HMB45(+)、S100(+)(图2). 综合肿瘤胃镜下特征、HE染色、免疫组织化学结果, 患者诊断为胃十二指肠MM.

2 讨论

流行病学: 黑色素细胞起源于神经外胚层的神经嵴细胞, 分布于皮肤、眼、口腔、消化道、呼吸道、生殖系统的黏膜, 眼球的睫状体、虹膜、脉络膜以及脑膜的脉络膜等处, 只要有神经嵴细胞存在的组织就有可能发生MM[1]. 该疾病在我国发病率较低, 但近年来呈逐年增长趋势, 每年新发病例近2万例, 逐渐成为危及我国人民健康的严重疾病之一[2]. 在我国, 直肠、肛门、外阴、眼、口和鼻咽等部位发生的黏膜MM占所有黑色素瘤的22.6%[2], 胃肠尤其是胃十二指肠MM的报道极为少见. 在西方国家, 黏膜MM的比例不到2%[3], 而胃十二指肠MM更是罕见, 仅有散在病例报道[4]. 截止2016年8月, 我们分别于PubMed、CNKI、万方等数据库中检索到35篇中文报道和69篇英文报道[5-47], 确定诊断为胃十二指肠MM的分别仅19例和30例(表1). 其中男性占比66.0%, 发病年龄42-88岁, 平均62岁, 皮肤转移来源占38.7%, 大多有消化系症状. 此病较为罕见, 因此在临床上难以受到重视, 容易被漏诊, 误诊.

发病机制: 胃十二指肠MM多数由皮肤MM转移而来, 原发性较为少见, 至今病因不明, 但与日光照射没有相关性, 可能来源于胚胎期的神经嵴黑色素母细胞.

诊断: 胃十二指肠MM是极其少见且恶性程度极高的消化系肿瘤, 多为转移性, 原发性

创新盘点
本文以文献汇总的方式总结了已有文献中确诊病例的临床特点, 加深了对胃十二指肠MM的认识, 并对该疾病的诊断和治疗进行了更加详细的讨论.

应用要点

胃镜和组织病理学检查是诊断本病的主要手段, 本文对已有文献中病例临床特点的汇总能够很好地加深临床医生对此疾病的认识, 增加早期诊断率, 讨论部分对现有临床治疗手段进行了详细的描述, 对该疾病的临床治疗也具有一定的参考意义.

表 1 胃十二指肠恶性黑色素瘤报道汇总

原发/转移	年龄	性别	原发病灶	主要症状	引文
转移	58	男	皮肤(左臀)	皮肤溃烂出血	[5]
转移	76	女	皮肤(左臀)	无明显症状	[6]
原发	不详	男	未确定	咯血	[7]
转移	63	男	贲门	恶心, 腹痛	[8]
转移	45	男	眼	胃痛, 恶心, 厌食, 消瘦	[9]
转移	84	女	皮肤	消瘦, 贫血	[10]
转移	42	女	皮肤(躯干)	严重贫血	[11]
转移	64	女	口腔	恶心, 呕吐	[12]
转移	65	女	食管	吞咽困难	[13]
转移	65	男	皮肤(手指)	疼痛, 咯血	[14]
转移	59	男	皮肤(胸部)	疼痛, 咯血	[14]
转移	44	女	未确定	疼痛, 咯血	[14]
转移	53	男	眼	上腹痛, 消瘦	[15]
转移	40	女	待定	恶心, 呕吐, 消瘦, 上腹痛	[16]
转移	55	女	皮肤(脚趾)	左胸痛	[17]
未确定	42	男	未确定	厌食, 恶心, 呕吐, 腹痛	[18]
未确定	66	男	未确定	恶心, 腹泻, 消瘦	[19]
转移	74	男	皮肤(右足)	便血, 贫血	[20]
原发	78	女	上消化道(食管, 胃, 十二指肠)	腹痛, 纳差, 虚弱和消瘦	[21]
转移	52	男	皮肤(左胸)	腹痛, 腹胀, 吞咽困难、早饱	[22]
转移	72	男	眼	疲劳, 消瘦, 便秘	[23]
转移	68	男	皮肤(右肩)	无明显症状	[24]
转移	65	男	未确定	头晕, 腹痛, 呕吐	[25]
转移	88	男	皮肤(颈部)	呕吐	[26]
转移	56	男	皮肤(背部)	上腹不适	[26]
转移	49	女	皮肤(左上臂)	上消化道出血	[27]
转移	42	女	皮肤(左肩)	厌食, 呕吐, 消瘦	[27]
转移	65	男	皮肤(左脸颊)	厌食, 消瘦	[28]
转移	67	男	皮肤	剑突下痛	[29]
转移	66	女	眼	上腹胀痛不适	[30]
转移	47	男	皮肤	进食恶心呕吐	[31]
转移	50	女	口腔	口腔异常肿物	[32]
原发	73	男	食管, 十二指肠	吞咽梗阻感, 黑便	[33]
转移	51	男	鼻腔, 蝶窦	腹部不适, 黑便	[34]
原发	66	男	十二指肠	上腹部不适	[35]
转移	64	女	肝	反复上腹痛, 伴厌油、嗳气	[36]
转移	54	男	皮肤	腹胀, 黑便	[37]
转移	66	女	眼	腹痛, 腹	[38]
未确定	64	男	未确定	右腹股沟肿块	[39]
转移	77	男	皮肤	纳差	[40]
转移	57	男	皮肤	上腹胀痛	[41]
转移	65	男	皮肤	上腹部胀痛伴呕吐	[42]
转移	71	男	皮肤	纳差、恶心、消瘦	[43]
原发	59	男	胃, 十二指肠	上腹痛, 黑便, 消瘦, 头昏	[44]
原发	60	男	胃, 十二指肠	右上腹痛伴黑便	[45]
转移	60	女	皮肤	纳差乏力	[46]
转移	67	男	眼	上腹胀痛伴食欲减退	[47]

较为少见. 原发性胃十二指肠MM在早期就可引起区域淋巴结及血源性转移, 其临床症状不典型, 也缺乏统一的诊断标准. 胃肠道相关的临床表现和消化内镜检查是发现胃十二指肠

MM的常用方法; 组织病理学检查是其诊断甚至分期的金标准, 免疫组织化学染色主要用于鉴别诊断. 其中S100、HMB45是诊断MM较特异的指标; S100蛋白敏感性强, 但特异性差, HMB45 敏感性差, 而特异性好, 两者联合可提高诊断的准确性[2]. 目前诊断原发性消化系MM应符合以下4个条件: (1)有典型的MM组织学特征, 用特殊染色和免疫组织化学染色或电镜证实瘤细胞内有黑色素颗粒存在; (2)肿瘤源于邻近的鳞状上皮; (3)肿瘤附近正常黏膜鳞状上皮基底含有黑色素颗粒细胞; (4)排除身体其他部分MM转移[48]. 本例在胃及十二指肠均可见有MM病灶, 皮肤等部位未发现原发病灶, HE染色证实瘤细胞内有黑色素颗粒存在, 免疫组织化学染色结果提示MelanA(+)、HMB45(+)、S100(+), 可以诊断为胃十二指肠MM.

治疗: 由于消化系MM十分罕见, 目前还没有统一的治疗方法. 早期MM在活检确诊后应尽快行原发灶扩大切除手术并行前哨淋巴结清扫, 即使是晚期患者如一般条件允许也应争取手术, 行姑息切除. 中山大学附属肿瘤医院回顾性分析了127例消化系MM患者的资料, 结果表明术后接受辅助治疗的患者无进展生存期和总体生存期明显优于对照组, 基于此中国黑色素瘤诊治指南(2011版)[2]提出对于黏膜MM的术后辅助治疗推荐TMZ/DTIC(替莫唑胺/达卡巴嗪)为主的辅助化疗4-6个周期.

预后: 国内多家医院总结了各类型黏膜黑色素瘤的预后和辅助治疗, 总体结果显示黏膜黑色素瘤较皮肤黑色素瘤预后差($P<0.05$)[2]. 消化系MM的不良预后与早期局部淋巴结转移和血行播散有极密切的关系, 但是至今尚无明确TNM分期. 手术后生存期一般为2.5年, 自然生存期多数少于1年, 5年生存率约4.2%, 患者多死于肺、肝脏转移[33]. 本例患者自胃镜及病理诊断明确后未行手术及辅助化疗, 电话随访5 mo余, 家人转述患者消瘦明显, 并出现严重腹胀伴全身浮肿, 一般情况差.

3 参考文献

1 Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998; 83: 1664-1678 [PMID: 9781962]

2 CSCO黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011版). 临床肿瘤学杂志 2012; 17: 159-612

3 Takagi M, Ishikawa G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34: 358-370 [PMID: 4853771]

4 Taal BG, Westerman H, Boot H, Rankin EM. Clinical and endoscopic features of melanoma metastases in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 261-263 [PMID: 10425424]

5 Shaaban H, Modi Y, Modi T, Guron G. Diffuse gastroduodenal metastasis from cutaneous malignant melanoma presenting as amelanotic "volcano-like" ulcers. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 116-117 [PMID: 23775060 DOI: 10.1007/s12029-013-9515-5]

6 Hiramoto S, Kyogoku K. A case report of gastroduodenal metastasis from skin melanoma. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2016; 113: 1001-1004 [PMID: 27264432 DOI: 10.11405/nisshoshi.113.1001]

7 Chrysanthos NV, Anagnostopoulou E, Patsavela S, Dontsi T. Gastroduodenal melanoma in a male patient with hemoptysis. *Ann Gastroenterol* 2012; 25: 63 [PMID: 24713871]

8 Köklü S, Gültuna S, Yüksel I, Başar O, Usküdar O, Han U. Diffuse gastroduodenal metastasis of conjunctival malignant melanoma. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1321-1323 [PMID: 18477368 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01782_14.x]

9 Niknam R, Saberifiroozi M, Mahmoudi L, Forouhesh Tehrani Z. Diffuse melanoma of the stomach and duodenum: a case report. *Middle East J Dig Dis* 2011; 3: 131-133 [PMID: 25197545]

10 Crinò SF, Scalisi G, Pallio S, Giacobbe G, Cintolo M, Consolo P. Malignant melanoma rather than malignant cutaneous melanoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 503-506 [PMID: 23325282 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c8df2]

11 Gajda M, Kohut M, Wydmański J, Kamińska-Winciorek G. Bleeding gastric metastases from cutaneous melanoma. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 37: 235-236 [PMID: 25518580]

12 Mostafa MG, Hussein MR, El-Ghorory RM, Gadullah HA. Gastric metastases from invasive primary mucosal epithelioid malignant melanoma of the hard palate: report of the first case in the English literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 15-19 [PMID: 24410469 DOI: 10.1586/17474124.2014.859983]

13 Shida A, Takahashi T, Yanagihara M, Shibuya J, Suzuki K, Kubo Y. [A Case of Advanced Malignant Melanoma of the Esophagus with Distant Metastases]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 989-991 [PMID: 26321715]

14 Ahn JY, Hwang HS, Park YS, Kim HR, Jung HY, Kim JH, Lee SE, Kim MA. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2532-2539 [PMID: 24633670 DOI: 10.1245/s10434-014-3637-2]

15 Kawaguti FS, Maluf-Filho F, Medeiros RS, Martins BC, de Lima MS, Hondo FY, Nahas CS, Marques CF, Sakai P. Ocular melanoma with

名词解释

胃十二指肠恶性黑色素瘤: 是存在于胃和十二指肠的恶性黑色素细胞瘤, 较为罕见, 平均仅占全部MM的5%, 多数由皮肤原发病灶转移而来, 原发性胃十二指肠MM可能起源于胃肠道黑色素细胞, 恶性程度高, 早期就可发生血行转移, 患者预后差.

同行评价

本文选题新颖, 将文献复习的写作手法运用于该病例报道, 具有一定的创新性, 丰富了对该疾病的认识, 对临床工作具有一定的指导意义.

multiple gastrointestinal metastases. *Dig Endosc* 2011; 23: 208 [PMID: 21429038 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01084.x]

16 Erzin Y, Akyuz U, Pata C. What is your diagnosis? Small black spots in the stomach and duodenum. *Neth J Med* 2008; 66: 129, 131 [PMID: 18349471]

17 Goral V, Ucmak F, Yildirim S, Barutcu S, Ileri S, Aslan I, Buyukbayram H. Malignant melanoma of the stomach presenting in a woman: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 94 [PMID: 21388529 DOI: 10.1186/1752-1947-5-94]

18 Laskaratos FM, Gillmore R, Clark I, Despott EJ. Dark macules in the upper gastrointestinal tract: an ominous sign. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 1133 [PMID: 25131639 DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.017]

19 Casey S, Dvorkin L, Alsanjari N, Dezso B. Symptomatic malignant melanoma presenting as multiple gastrointestinal polyps. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: pii bcr0320102866 [PMID: 22715248 DOI: 10.1136/bcr.03.2010.2866]

20 Shen MT, Hwang SJ, Hsieh RK, Li WY, Yinn JH, Lai KH, Lee SD, Tsai YT. Metastatic malignant melanoma of upper gastrointestinal tract. *Zhonghua Yixue Zazhi* (Taipei) 1990; 45: 276-279 [PMID: 2168277]

21 Houissa F, Bouzaidi S, Mouelhi L, Ben Rejeb M, Moussa A, Mekki H, Dabbeche R, Trabelsi S, Said Y, Salem M, Najjar T. Diffuse primary malignant melanoma of the upper gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 85-87 [PMID: 19864103 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.05.016]

22 Oosting SF, Peters FT, Hospers GA, Mulder NH. A patient with metastatic melanoma presenting with gastrointestinal perforation after dacarbazine infusion: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 10 [PMID: 20180962 DOI: 10.1186/1752-1947-4-10]

23 Slattery E, O'Donoghue D. Metastatic Melanoma presenting 24 years after surgical resection: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009; 2: 189 [PMID: 19946499 DOI: 10.1186/1757-1626-2-189]

24 Bassi M, Luigiano C, Pellicano R, Ferrara F, Fornelli A, Tassone D, D'Imperio N. Metastases of malignant melanoma to gastrointestinal tract: a rare event. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 208-210 [PMID: 22481585]

25 Hokama A, Sugama R, Kinjo F, Saito A. At the focal point...metastatic malignant melanoma. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 241 [PMID: 10425419]

26 Beckly DE. Alimentary tract metastases from malignant melanoma. *Clin Radiol* 1974; 25: 385-389 [PMID: 4419736]

27 Coughlin GP, Bourne AJ, Grant AK. Endoscopic diagnosis of metastatic disease of the stomach and duodenum. *Aust N Z J Med* 1977; 7: 52-55 [PMID: 266894]

28 Parisian KR, Mcfarland JE, Shah AN. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: A24-A24.e1 [PMID: 18255346 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.010]

29 李林艳, 文黎明, 邓冬梅, 李淑君. 恶性黑色素瘤胃、十二指肠转移一例. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 105

30 魏振军, 黄启阳, 孙国辉, 孟江云, 梁浩. 恶性黑色素瘤胃十二指肠转移1例. 军医进修学院学报 2008; 29: 363

31 刘石萍, 王军民, 刘振祥. 恶性黑色素瘤一例. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 145

32 刘南, 张栋. 口腔黏膜恶性黑色素瘤胃十二指肠转移一例. 中华消化内镜杂志 2009; 26: 38

33 张秋英. 上消化道恶性黑色素瘤1例报道. 胃肠病学和肝病学杂志 2011; 20: 1060-1062

34 许哲, 钟英强, 郭佳念, 颜蓉, 李惠君, 林燕华, 李海刚. 十二指肠球部-降段转移性恶性黑色素瘤一例. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 231

35 蒯宝林, 谢君, 张新生. 十二指肠原发性恶性黑色素瘤1例. 西北国防医学杂志 2007; 28: 348

36 黄颖靓, 沈鹏臻. 食管、胃、十二指肠恶性黑色素瘤1例. 四川医学 2005; 26: 557

37 杨蕾, 李长锋, 李丹丹. 胃、十二指肠转移性恶性黑色素瘤1例报告. 中国内镜杂志 2005; 9: 94

38 张全卯, 张铭, 解立武, 王峰, 郭斌, 姜宝艳. 胃、十二指肠转移性恶性黑色素瘤一例. 中华消化内镜杂志 2007; 24: 472-473

39 谢小志, 王宗敏, 王文星. 胃及十二指肠恶性黑色素瘤一例. 中华消化内镜杂志 2002; 19: 356-357

40 许红, 梁冬红, 张永宏. 胃十二指肠、肺、肾转移性恶性黑色素瘤1例. 贵阳医学院学报 2015; 40: 659-660

41 张麒, 寸英丽, 任翠, 杨步荣, 李刚. 左足底恶性黑色素瘤术后胃、十二指肠转移1例分析. 中国误诊学杂志 2008; 8: 7020

42 曹友红, 孔文涛, 王福根. 胃十二指肠转移性恶性黑色素瘤1例. 现代消化及介入诊疗 2014; 19: 70

43 胡伟, 时昭红, 毛德华, 于皆平, 吴玉芳. 胃十二指肠转移性黑色素瘤1例. 世界华人消化杂志 2007; 15: 3152-3153

44 本金花. 原发性胃十二指肠恶性黑色素瘤1例. 中国基层医药 2007; 14: 1247

45 李红霞, 王震, 张炜明, 宋国新, 范钦和. 原发性十二指肠恶性黑色素瘤临床病理观察. 诊断病理学杂志 2011; 18: 374-377

46 胡萍萍, 金春晖, 倪依群, 周留勇, 王旺胜, 黄萧娜. 右足底恶性黑色素瘤术后十二指肠转移内镜像个案报道. 实用肿瘤学杂志 2013; 27: 165-166

47 陈进贤, 郑荣侨. 眼恶性黑色素瘤胃十二指肠转移一例. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 115

48 Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953; 6: 1-45 [PMID: 13009650]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]P<0.05, [b]P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则[c]P<0.05, [d]P<0.01; 第三套为[e]P<0.05, [f]P<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月18日; 24(35): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

陈光 教授
吉林大学第一医院

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

丁震 副主任医师
武汉协和医院消化内科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄成 副主任医师
复旦大学附属中山医院

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李树德 副教授
昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

梁力建 教授
中山大学附属第一医院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘厚宝 主任医师
复旦大学附属中山医院普外科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

马赟 副教授
首都医科大学

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

缪应雷 主任医师
昆明医科大学第一附属医院消化内科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

王德盛 教授
第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

志谢

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院

王宇 副主任护师
第四军医大学西京医院

吴健雄 主任医师
中国医学科学院肿瘤医院腹部外科

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张淑坤 研究员
天津市南开医院急腹症研究所

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

朱小三 主治医师
厦门大学附属成功医院消化内科

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 12 月 28 日　第 24 卷　第 36 期　(Volume 24 Number 36)



36/2016

ISSN 1009-3079
36>
9 771009 307056

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

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一六年十二月二十八日 第二十四卷 第三十六期

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

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

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

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

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

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

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

消化外科学

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

消化感染病学

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

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

消化中医药学

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

消化肿瘤学

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

消化影像学

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

消化内镜及介入治疗学

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

消化中西医结合学

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

消化基础研究

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

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

消化病理学

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

消化护理学

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

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年12月28日 第24卷 第36期 (总第548期)

述评

4739 食管癌免疫治疗的现状及展望

乔亚敏, 张毅

4752 精准医疗与胰腺癌

朱世凯

4759 肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展

秧茂盛, 周密

4766 急性中毒的消化系统损害及对策

菅向东, 于光彩

4772 基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王苗

基础研究

4781 miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生

赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞

4788 CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆

4794 维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化

阿地拉•阿不都艾尼, 麦日排提•阿卜杜拉, 卡思木江•阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆•依迪斯, 哈力旦•阿布都, 库热西•玉努斯

临床研究

4805 特利加压素联合白蛋白治疗Ⅰ型肝肾综合征疗效的荟萃分析

李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军

文献综述

4813 microRNA在肝纤维化中的研究进展

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

研究快报

4820 心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量

杨振会, 刘莉

临床经验

4824 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效

胡天穹, 邵中一, 王曜

4830 右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较

杨凯杰, 罗戎明

4835 联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的作用

余建华

4839 干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响

赵真真

附　　录　Ⅰ-Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2016年国内国际会议预告

志　　谢　Ⅰ-Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

消　　息

4751　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4758　《世界华人消化杂志》参考文献要求
4765　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4771　《世界华人消化杂志》正文要求
4793　《世界华人消化杂志》栏目设置
4819　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4829　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4834　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾, 吉首大学医学院转化医学研究中心. 长期从事基础医学研究, 主持和参与10余项国家、省部等课题研究, 发表学术论文50余篇, SCI论文20余篇, 论文被引用≥13次/篇. 担任国家自然科学基金项目、教育部专项科研基金项目、天津市自然科学基金项目、河北省科技奖励等评审专家, 重庆市学术技术带头人, 中国知网国际出版中心质检专家, 担任*Annals of Internal Medicine*、*BMJ Open*、*Scientific Reports*、*Pediatrics*、*Molecular Biology Reports*、*BMC Medical Genetics*、*Medical Hypotheses*、*Diabetes Research and Clinical Practice*、*Digestive Diseases and Sciences*、*World Journal of Gastroenterology*等10余种国际学术期刊审稿人.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 胡珊, 李瑞芳; 组版编辑 胡珊; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-12-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

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

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

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 36 December 28, 2016

EDITORIAL

4739 Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives

Qiao YM, Zhang Y

4752 Role of precision medicine in pancreatic cancer

Zhu SK

4759 Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer

Yang MS, Zhou M

4766 Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy

Jian XD, Yu GC

4772 Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers

Lv YH, Li XQ, Yue CW, Wang M

BASIC RESEARCH

4781 MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1

Zhao MY, Chen HY, Liu Y, Wang K, Zhang XD, Zhang YF

4788 Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells

Jia GZ, Zhai YL, Zhou S, Zhang B, Wu T, He XL, Qiao Q

4794 Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model

Adila•Abuduaini, Mairipaiti•Abudula, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Huang JJ, Buweiayixiemu•Yidisi, Halidan•Abudu, Kurexi•Yunusi

CLINICAL RESEARCH

4805 Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis

Li H, Jin Z, Wu LJ, Bai YL, Gu JX, Jin JJ

REVIEW

4813 Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis

Ran LJ, Liang J, Deng X

RAPID COMMUNICATION

4820 Effect of comprehensive psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia

Yang ZH, Liu L

CLINICAL PRACTICE

4824 Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis

Hu TQ, Shao ZY, Wang Y

4830 Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy

Yang KJ, Luo RM

4835 Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children

Yu JH

4839 Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients

Zhao ZZ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 36 December 28, 2016

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

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

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Datianwan Campus, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date December 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4739

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4739-4751
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

食管癌免疫治疗的现状及展望

乔亚敏, 张 毅

乔亚敏, 张毅, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心和肿瘤中心 河南省郑州市 450052

张毅, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究.

作者贡献分布: 张毅负责文章设计、撰稿及修订; 乔亚敏负责文献收集、数据分析及撰稿.

通讯作者: 张毅, 教授, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心和肿瘤中心. yizhang@zzu.edu.cn
电话: 0371-66295230

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-12-28

Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives

Ya-Min Qiao, Yi Zhang

Ya-Min Qiao, Yi Zhang, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yi Zhang, Professor, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yizhang@zzu.edu.cn

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-12-28

Abstract

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system, and China has the highest morbidity and mortality rates of esophageal cancer in the world. Currently, main therapies for esophageal cancer include endoscopy, surgery, chemotherapy, and radiotherapy. These traditional treatments have appreciated clinical effects, but the prognosis of this malignancy is still poor. There is accumulating evidence that tumor immune microenvironment plays a key role in the development and progression of esophageal cancer. Recent clinical investigations and ongoing studies indicate that immunotherapy might have a great potential in the treatment of patients with esophageal cancer. Future studies will identify treatment strategies that can maximize therapeutic benefits by combining immunotherapies with existing and novel treatment modalities.

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

Key Words: Esophageal cancer; Tumor immune microenvironment; Immunotherapy

Qiao YM, Zhang Y. Immunotherapy for esophageal cancer: Current studies and future perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4739-4751 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4739.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4739

摘要

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 我国食管癌的发病率及死亡率居世界第1位. 目前食管癌的治疗方式主要是内镜、手术、化疗和放疗. 这些传统治疗手段虽然取得了一定的临床效果, 但对生存期的改善并不明

背景资料
2006年美国癌症年会上Steven Rosenberg博士指出: "免疫治疗是目前知道的唯一一种有望完全消灭癌细胞的治疗手段, 有可能取代目前的放化疗手段; 21世纪将是肿瘤生物治疗的世纪". 2013-12-20, 肿瘤免疫治疗被*Science*列为年度科学突破之首.

同行评议者
肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 李鹏, 教授, 首都医科大学附属北京友谊医院消化科

研发前沿

肿瘤免疫治疗是通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法. 以细胞因子、肿瘤疫苗、过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点阻断剂为代表的免疫治疗已经在临床应用中显示了巨大的临床疗效. 针对食管癌的治疗已经开展了几十项临床试验, 其中食管癌的ACT治疗、T细胞受体转导的T细胞治疗前期的试验结果已显示出这些免疫治疗方法的巨大效益.

显. 目前的多项研究表明, 肿瘤免疫微环境在食管癌发生发展中起着很重要的作用. 已经完成和正在进行的食管癌免疫治疗的临床试验肯定了免疫治疗在食管癌中的巨大潜力. 免疫疗法与现有的或者新的治疗模式相结合将是食管癌治疗的最佳治疗策略.

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

关键词: 食管癌; 肿瘤免疫微环境; 免疫治疗

核心提要: 肿瘤免疫治疗具有广阔的应用前景, 其在前列腺癌、黑色素瘤、肺癌和肾癌等恶性肿瘤中的广泛应用为食管癌免疫治疗的发展奠定了基础. 免疫治疗与现有的或者新的治疗模式相结合将是食管癌治疗的方向.

乔亚敏, 张毅. 食管癌免疫治疗的现状及展望. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4739-4751 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4739.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4739

0 引言

食管癌是发生于食管黏膜上皮组织的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率分别居于全球恶性肿瘤第8位和第6位[1]. 我国食管癌发病率和死亡率位居世界第1位. 食管癌主要的病理类型有鳞癌和腺癌. 食管癌发病率随年龄增加而增长, 发病高峰年龄为70-80岁. 食管腺癌男性发病率约为女性3-4倍, 而食管鳞癌在性别上没有显著差异[2].

近几十年来, 食管癌诊断和治疗方面的研究取得了一定进展, 但中晚期的食管癌患者5年生存率仍低于15%. 目前化疗在姑息性治疗中起着中流砥柱的作用, 但其客观缓解率仅为20%-40%, 中位生存期约为8-10 mo[3]. 因此, 迫切需要探索出能够显著改善食管癌患者预后的治疗方式.

近二十年来, 随着肿瘤免疫学的研究深入, 肿瘤免疫治疗已经成为国内外研究的热点之一. 2013-12-20, 肿瘤免疫治疗被*Science*列为年度科学突破之首. 目前, 一些用于癌症患者免疫治疗的方案已通过了美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品监管机构的审批, 被广泛用于前列腺癌、黑色素瘤、肺癌和肾癌等疾病, 并取得了一定的临床疗效, 为其在食管癌等其他实体瘤的临床研究奠定了基础. 本文将针对食管癌免疫微环境及免疫治疗的主要研究现状及临床应用前景进行综述.

1 食管癌的诊疗现状

食管癌的治疗和预后依赖于精确评估癌症浸润的深度和淋巴结的侵犯程度, 内镜超声和PET检查的应用进一步完善了分期[4]. 无禁忌证或合并症0期或Ⅰ期的腺癌患者首选内镜治疗[5]. 已经侵犯到黏膜肌层并进入黏膜下层的T1b肿瘤, 根治性食管切除是优先选择的方案[6]. 局部进展期肿瘤最佳治疗手段是根治性食管切除, 根治性放化疗也能达到治疗目的[7], 新辅助化放疗或化疗的应用亦能提高临床治疗效果[8-10]. 姑息性化疗则常用于治疗不能切除的、转移或复发的晚期食管癌[11,12]. 此外, 多西他赛联合雷莫芦单抗也取得一定疗效, 而曲妥珠单抗单一使用增加晚期食管腺癌总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为2.7 mo和1.7 mo[13-15].

尽管如此, 中晚期的食管癌患者5年生存率仍低于15%; 局部进展期患者单纯手术治疗5年生存率仅有20%-25%[16,17], 术后联合放化疗或新辅助放化疗的5年生存率也只有30%-35%[18-20]. 食管癌预后较差原因之一是疾病进展较快, 其次是超过50%的患者在确诊时已出现了可见的转移灶[16]. 因此, 进一步探讨食管癌微环境及其对疾病进展的影响将为食管癌早期诊断和治疗改善奠定坚实的理论基础.

2 食管癌的免疫微环境

早在100年前, Paget[21]已提出了“种子与土壤”的假说, 为肿瘤微环境这一概念的提出奠定了基础. 大量数据表明肿瘤微环境中许多免疫相关的细胞和因子及免疫相关的信号通路在肿瘤的发生、转移、复发、血管形成及耐药等各个方面发挥着重要的作用[1,22]. 肿瘤免疫微环境的深入研究是寻找食管癌分子发病机制和新治疗模式的重要环节.

癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞及细胞外基质成分构成了肿瘤微环境[23-25]. 其通过抑制癌细胞凋亡、促进增殖、血管形成、耐药及免疫逃逸等机制来发挥促肿瘤作用(图1)[26].

肿瘤微环境中部分基质细胞抑制免疫效

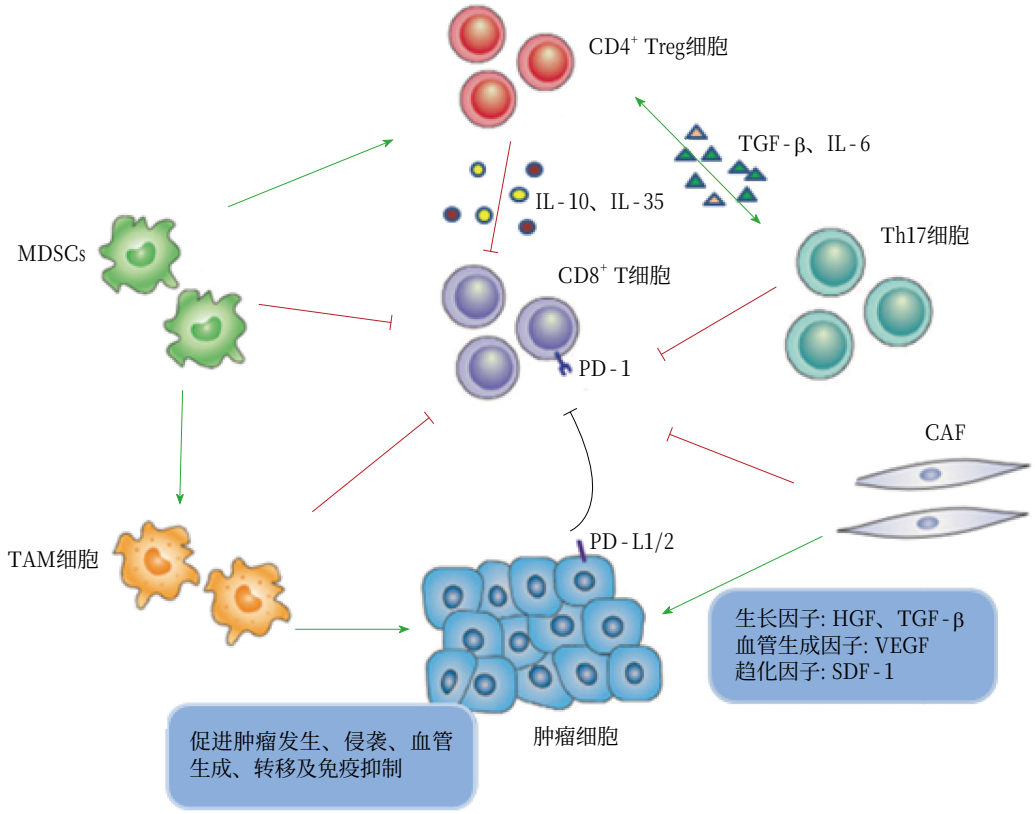


图 1　食管癌免疫微环境. 肿瘤微环境中部分基质细胞抑制免疫效应细胞的功能、促进肿瘤进展. 肿瘤细胞或TAM细胞分泌的趋化因子CCL17和CCL22招募CCR4$^+$ Treg细胞, 后者通过直接接触或分泌细胞因子(IL-10和IL-35)抑制免疫效应细胞. 在IL-6和TGF-β刺激下, Th17细胞可转变为Treg细胞. 炎症和肿瘤衍生因子刺激激活MDSCs, 活化的MDSCs可以直接抑制CD8$^+$ T细胞的活化、诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸. TAM细胞和CAF细胞通过分泌细胞因子、趋化因子以及各种生长因子促进肿瘤细胞的生长、侵袭、转移及血管形成. 此外, 肿瘤细胞和TAM细胞可表达PD-L1/2, 与PD-1结合后抑制T细胞活化. IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子-β; Treg: 调节性T细胞; MDSCs: 髓系来源的抑制性细胞; TAM: 肿瘤相关巨噬细胞; CAF: 癌相关成纤维细胞.

应细胞的功能、促进肿瘤进展. 肿瘤细胞或肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌的趋化因子CCL17和CCL22招募CCR4$^+$调节性T细胞(regulatory T cells, Treg), 后者通过直接接触或分泌细胞因子[白介素(interleukin, IL)-10和IL-35]抑制免疫效应细胞. 在IL-6和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)刺激下, Th17细胞可转变为Treg细胞. 炎症和肿瘤衍生因子刺激激活髓系来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), 活化的MDSCs可以直接抑制CD8$^+$ T细胞的活化、诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸. TAM细胞和CAF细胞通过分泌细胞因子、趋化因子以及各种生长因子促进肿瘤细胞的生长、侵袭、转移及血管形成. 此外, 肿瘤细胞和TAM细胞可表达程序性死亡受体(programmed cell death ligand, PD)-L1/2, 与PD-1结合后抑制T细胞活化.

MDSCs已经被证实在促进肿瘤免疫逃逸、CAF细胞活化及血管形成方面发挥着重要作用[27]. 食管癌微环境中促炎因子如IL-1β、IL-6和前列腺素等的存在可以激活MDSC[28]. MDSC通过直接抑制T细胞的活化[29]、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的细胞不良反应[30]、精氨酸和半胱氨酸的消耗和诱导Treg细胞等机制来实现免疫逃逸[31,32]. 另一群发挥相似功能的免疫抑制细胞就是Treg细胞. 在生理条件下, Treg细胞可以调节T细胞、B细胞的活化增殖和NK细胞的细胞毒性, 然而在肿瘤微环境中却可以通过分泌免疫抑制相关因子、干扰肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)的提呈和抑制免疫效应细胞的细胞不良反应及颗粒酶释放等途径来促进肿瘤的发生和进展[33,34]. 研究表明肿瘤细胞及TAMs可以通过分泌CCL17和CCL22等趋化因子来招募CCR4$^+$的Treg细胞到达肿瘤部位[35,36]. 而肿瘤部位高度聚集的Treg细胞促进肿瘤的浸润和转移, 且与疾病严重程度、化疗后生存率及

■相关报道
随着食管癌诊断和治疗水平的不断进步, 不同角度不同层面对食管癌诊疗的报道逐渐增多, 为大家更深入的了解食管癌提供了有利条件. 如刘维华等系统的分析了*MAGE-A*在食管癌和食管癌细胞系中高度表达的状态, 并进一步说明*MAGE-A*基因编码的抗原肽可由食管癌细胞MHC Ⅰ类分子提呈至细胞毒性T细胞, 进而发挥特异性抗肿瘤活性.

创新盘点
本文针对食管癌免疫治疗的现状进行了系统的介绍, 通过现有的或正在进行的具体临床试验结果来说明免疫治疗在食管癌治疗中的应用情况, 并针对食管癌微环境的主要成分在肿瘤发生及治疗中的作用机制进行了评价. 较之前类似的文章更系统、具体、清晰, 对临床应用和研究有较好的借鉴作用.

预后相关[37-39]. 此外, Th17细胞可以通过分泌IL-17和IL-22、激活STAT3相关信号通路来促进血管形成和肿瘤生长[40]. 然而目前Th17细胞的作用仍然存在争议, 究竟是哪些因子影响了Th17的功能也还没有被很好的定义[40,41]. 因此, 我们尚需要更深一步的了解Th17细胞在食管癌中的作用来发掘潜在的治疗靶点.

TAMs有着各种各样的致瘤机制. 巨噬细胞表型频谱范围从M1型到M2型: M1型巨噬细胞代表着经典活化的巨噬细胞, 有分泌细胞因子, 抗原提呈, 抵抗感染和抗肿瘤等功能. 而M2型巨噬细胞则通过分泌Ⅱ型细胞因子、诱导活化COX2/前列腺素E等机制来产生促瘤作用[42-44]. 食管癌患者癌相关成纤维(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的存在与微血管密度相关, 也可通过上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进肿瘤进展和转移[45], CAFs也与放化疗后3年生存率和疾病复发有关[46].

PD-1为CD28超家族成员, 是一种重要的免疫抑制分子, 与其配体PD-L1/PD-L2结合后抑制T细胞的活化[47,48]. 多次实验证实PD-L1和PD-L2在食管癌中高度表达[49,50], 其中PD-L1的表达与肿瘤浸润深度和不良预后密切相关, 而PD-L2的表达与$CD8^+$ T细胞浸润减少相关[50]. PD-L2表达的增加可以促肿瘤的Th2细胞因子如IL-4/IL-13分泌[48]. 这些证据表明PD-1的靶向阻断剂在食管癌的治疗中有重大的意义[51].

在食管癌早期阶段, TGF-β信号通过下调*Smad4*和*c-Myc*基因的表达来抑制肿瘤的生长, 而在晚期食管癌中则促进其生长和EMT[52,53]. 这种“开关”作用被认为是衔接蛋白的丢失导致的. 例如β2-血影蛋白就是细胞-细胞相互作用和上皮细胞极性维护中的一种重要衔接蛋白. 在食管腺癌中, 肿瘤细胞中β2-血影蛋白的丢失导致SOX9和c-Myc的表达增加, 但同时也减少了其他TGF-β靶点如E-cadherin和细胞周期调控的p21和p27[54]. 总之, 这些变化使得TGF-β促进了肿瘤的进展并通过促进EMT导致肿瘤的转移.

除了生长因子, 肿瘤微环境中的趋化因子在肿瘤的发生发展中也有着不可忽视的作用. 其中, 主要有成纤维细胞分泌的基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, CXCL12)[55], 与其相应受体CXCR4或CXCR7结合后可以诱导肿瘤细胞的生长、促进血管生成、刺激运动、侵袭和转移[56]. SDF-1/CXCR4/CXCR7轴与肿瘤侵袭转移以及生存密切相关, 但是用这些独立的组件作为预后分析的指标已经出现了不一致的结果[57]. 尽管如此, 在食管腺癌中SDF-1在体内和体外试验中被证明可以调节CXCR4阳性的肿瘤细胞的迁移. 通过小干扰RNA敲除CXCR4在KYSE-150和TE-13细胞中的表达能够抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力. 食管鳞癌局部CCL5和CXCL10可招募$CD8^+$ T细胞到达肿瘤部位[58,59].

食管癌免疫微环境的基质成分形成了阻碍免疫效应细胞募集和发挥功能的屏障, 同时为肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移提供了土壤. 通过各种手段调节机体的免疫状态达到重塑食管癌免疫微环境的作用将是食管癌免疫治疗的主要研究方向.

3 食管癌的免疫治疗

肿瘤免疫治疗是通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法. 以细胞因子、肿瘤疫苗、过继细胞治疗(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点阻断剂为代表的免疫治疗已经在临床应用中显示了巨大的临床疗效[3,60,61]. 在此将集中探讨肿瘤疫苗、ACT和免疫检查点阻断剂3种免疫治疗策略在食管癌治疗中的研究进展. 食管癌免疫治疗相关的临床试验详如表1.

3.1 肿瘤疫苗 肿瘤疫苗治疗是通过向患者体内导入TAAs来激发患者的特异性抗肿瘤免疫反应. Rosenberg等[62,63]针对2004年之前开展的1306项癌症疫苗研究进行全面审查, 发现总体目标反应率仅为3.3%. 猜测可能是免疫细胞亲和力低或者受到内源性因素抑制等原因造成这些不理想的结果.

针对食管癌的治疗, 一些基于疫苗的临床试验报告已经公布. 一项使用肽疫苗治疗10例难治性Ⅲ或Ⅳ期食管鳞癌患者的Ⅰ期临床试验发现9例患者出现了抗原特异性T细胞免疫应答. 其中1例肝转移的患者出现了持续7 mo的完全缓解, 另有1例患者所有的肺转移病灶出现部分缓解, 还有3例患者无进展生存期持续了2.5 mo. 该试验使用的肽疫苗来源于3种HLA-A24限制性癌睾抗原(TTK蛋白激酶、淋巴细胞抗原6复合物基因座K和胰岛素样生长

表 1 食管癌免疫治疗潜在治疗手段近期开展或已完成的临床试验

类别	肿瘤	治疗手段	研究期别	NCT编号
ACT				
	食管癌	CIK	Ⅱ期	NCT02490735
	多种癌症(包括食管癌)	CTL	Ⅰ期	NCT00004178
	食管癌	NY-ESO-1-TCR T细胞	Ⅱ期	NCT01795976
肿瘤疫苗				
细胞疫苗	多种癌症(包括食管癌)	肿瘤细胞疫苗	Ⅰ期	NCT01258868
	多种癌症(包括食管癌)	H1299溶解产物疫苗	Ⅰ/Ⅱ期	NCT02054104
	多种癌症(包括食管癌)	同种异体肿瘤疫苗	Ⅰ期	NCT01143545
肽疫苗	食管癌	IMF-001	Ⅰ期	NCT01003808
	食管癌	LY6K, VEGFR1, VEGFR2	Ⅰ期	NCT00561275
	食管癌	URLC10, TTK, KOC1, VEGFR1, VEGFR2, 顺铂, 氟尿嘧啶	Ⅰ期	NCT00632333
	食管癌	URLC10	Ⅰ期	NCT00753844
	食管癌和胃癌	G17DT, 顺铂, 氟尿嘧啶	Ⅲ期	NCT00020787
	多种癌症(包括食管癌)	癌胚抗原肽1-6D	Ⅱ期	NCT00012246
靶向治疗				
PD-L1单抗	局部进展和转移的实体肿瘤(包括食管癌)	Atezolizumab(PD-L1单抗)	Ⅰ期	NCT01375842
PD-1单抗	食管癌和胃癌	Pembrolizumab(PD-1单抗)	Ⅱ期	NCT02559687
	一线方案耐药的食管癌和胃癌	Pembrolizumab联合化疗药物	Ⅲ期	NCT02564263
	晚期恶性肿瘤(包括食管癌)	PDR001(PD-1单抗)	Ⅱ期	NCT02460224
CTLA-4单抗	食管癌和胃癌	Ipilimumab(CTLA-4单抗)	Ⅱ期	NCT01585987
	食管癌和胃癌	Tremelimumab(CTLA-4单抗)	Ⅱ期	NCT02340975

ACT: 过继细胞治疗; CIK: 细胞因子诱导的杀伤细胞; CTL: 细胞毒性T细胞; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PD: 程序性死亡受体; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞相关分子4.

应用要点
在食管癌免疫治疗的临床应用分析的基础上提出免疫治疗与现有治疗模式的结合是今后食管癌治疗方向的观点, 并辅以具体试验的证据, 为食管癌免疫治疗在临床具体应用方案的制定提供了有力证据.

因子-Ⅱ mRNA结合蛋白3)[64]. 紧接着, 针对该疫苗的多中心的Ⅱ期临床试验也顺利开展. 该试验评估了HLA-A*2402阳性和阴性食管鳞癌患者在疫苗应用后OS、PFS和免疫应答情况. 结果显示, 在HLA-A*2402阳性患者(n = 35)中观察到了免疫应答, 但是相对于HLA-A*2402阴性患者(n = 25)其OS并没有统计学的差异(4.6 mo *vs* 2.6 mo, P>0.05), 而PFS则有明显的差异(P = 0.032)[65]. 在Saito等[66]主持的一项肿瘤疫苗试验(n = 20)中, 4例自身肿瘤细胞高度表达MAGE-A4或者MHC Ⅰ类抗原的患者在接种疫苗后不仅观察到MAGE-A4特异性免疫应答, 并且相对于没有免疫抗体的患者其OS明显延长. Wada等[67]以NY-ESO-1作为癌症疫苗在8例食管癌患者中进行试验, 结果显示7例患者出现免疫应答. 在参与临床效果评估的6例患者中, 1例患者出现部分缓解, 2例患者持续维持在无进展状态, 另有2例患者出现混合临床反应. 鉴于这些肽疫苗在临床试验中的初步成果, 其安全性检验及与放疗化疗相结合的相关研究也正逐步开展.

3.2 ACT ACT的概念由Dietrich等[68]于1955年最早提出, 是指通过一定手段将自体或异体免疫细胞在体外扩增后回输入患者体内, 直接杀伤肿瘤和调动机体的免疫功能对抗肿瘤的治疗方法. 目前常用效应细胞可分为两类: 第一类为肿瘤抗原非特异性免疫细胞, 包括自体淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)及NK细胞, 这类细胞通过从外周血细胞中分离并经淋巴因子或细胞因子诱导刺激获得; 另一类效应细胞为肿瘤抗原特异性T细胞, 包括肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)以及经基因工程化的T细胞包括T细胞受体转导的T细胞(T cell receptor transferred T-cells, TCR-T)和嵌合抗原受体修饰T细胞(chimeric antigen receptors modified T-cells, CAR-T)[69,70].

首次ACT的人体试验通过回输CIK和重组IL-2来提高转移性癌症患者的生存, 该方

名词解释
肿瘤微环境: 是指癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞及细胞外基质成分所构成的癌细胞发生发展的微观环境; 肿瘤免疫: 是指通过调节机体的免疫状态进而达到预防和治疗恶性肿瘤的一种治疗方法. 常见的治疗方法包括细胞因子、肿瘤疫苗、ACT和免疫检查点阻断剂等.

案已成功应用于治疗难治性转移性黑色素瘤, 而对于其他类型的癌症比如脑胶质瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌等, 其客观缓解率从20%-72%不等[16,71,72].

迄今为止, 食管癌的ACT治疗已经有若干临床试验评价. 由Besser等[73]和Toh等[74]首次公布的研究中, 从食管鳞癌患者外周血中分离出单个核细胞, 在体外给予自体肿瘤细胞刺激, 将获得的CTL联合IL-2借助内窥镜注入肿瘤部位或直接注射到转移灶内. 后期结果显示一半的患者出现了客观反应, 其中36%的受试者达到了完全缓解或部分缓解. CTL和TIL细胞是开展实体肿瘤免疫治疗的热点, 其杀瘤机制明确. 但从肿瘤患者的外周血和组织中很难获取足够数量的抗原特异性T细胞用于回输. 基因工程修饰的肿瘤特异性T细胞的开发解决了这一难题, 在恶性肿瘤的ACT中具有巨大的应用前景.

TCR-T细胞是将抗原特异性的高亲和性TCR的α和β链转入T细胞并表达在细胞表面, 进而有效识别并杀伤表达该抗原的肿瘤细胞. 目前食管癌中常见的TAAs有癌睾抗原MAGE-A3/4和NY-ESO-1. 多项研究[75-77]表明MAGE-A3在食管癌中表达比例约为90%, NY-ESO-1在食管癌中表达比例高达40%-90%. 近期, 由Kageyama等[78,79]开展的一项基因工程化T细胞Ⅰ期临床试验前期, 向MAGE-A4阳性的复发的食管癌患者回输TCR-T细胞, 并后续应用MAGE-A4肽疫苗, 连续5 mo检测10例受试者外周血中TCR-T细胞, 其中5例受试者可持续检测到特异性T细胞. 7例受试者在治疗2 mo后出现了进展, 但另外3例受试者存活时间超过了27 mo.

CAR-T细胞为基因工程化T细胞的另一种类型. CARs是将靶抗原相对应抗体的单链可变区和T细胞信号分子融合而成能够特异性识别并结合TAAs的嵌合受体, 将CARs这样一种嵌合抗原受体的结构通过基因工程转入T细胞后获得CAR-T. 1989年Gross等[80]首次将CARs的结构成功构建进入T细胞使其发挥特异性杀伤功能. 截止到目前, 已经公布20余项关于CAR-T治疗恶性血液系统肿瘤的临床试验数据. 以CD19为靶向的CAR-T细胞在淋巴瘤和B细胞白血病的Ⅰ、Ⅱ期临床试验中显示了良好的抗肿瘤作用[81-84]. 针对实体瘤的CAR-T疗法, 早期一代CAR应用于临床并未出现理想的结果[85], 根源在于实体瘤缺乏独特的TAAs, T细胞归巢至肿瘤位点的效率低、持久性差, 瘤内免疫抑制环境强烈抑制CAR-T细胞功能. 应用二代或者三代CAR技术靶向实体瘤的临床试验尽管比较有限, 但一些比较可观的临床试验结果正逐步揭晓. 其中一项针对19例转移或复发HER2阳性肉瘤的患者, 应用HER2-CAR-T治疗后4例患者出现了12 wk-14 mo的病情稳定状态[86]. 近期, Feng等[87]公布的一项EGFR-CAR-T治疗EGFR阳性复发/难治的非小细胞肺癌患者的临床试验结果显示, 11例参与评价的患者中2例患者出现了部分缓解, 5例患者出现了2-8 mo不等的病情稳定状态, 整个临床试验中未出现明显的不良反应. 在食管癌的治疗方面, 目前还未开展CAR-T疗法相关研究. 但食管癌中不断涌出的抗肿瘤靶点如HER2[88], 也为下一步研究的开展提供了参考依据.

3.3 免疫检查点阻断剂 近年来, PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤和肺癌的治疗中取得了鼓舞人心的临床效果[89,90]. 关于PD-1阻断剂在食管癌治疗中的潜在作用, 可以透过肿瘤免疫微环境的基因组图谱的分析结果来预测. 从食管癌肿瘤组织中分离出的MDSC上PD-L1的表达有显著的上调, 约60%的食管癌组织TIL中能检测到PD-1的表达[47,91]. 值得注意的是, PD-1及其配体的高度表达与患者较差预后呈明显相关性[49]. 因此, 抑制PD-1/PD-L1通路对于食管癌的治疗有着不可忽视的价值.

目前, 关于PD-1或PD-L1阻断剂治疗食管癌的临床试验的结果尚未公布. 但正在进行研究的初步结果表明PD-1阻断剂Pembrolizumab在PD-L1阳性表达的食管癌患者有可接受的安全性. 中期分析客观缓解率约为30%, 持续反应期长达40 wk[92]. 这些结果为继续完成Pembrolizumab在食管癌患者应用的关键性研究奠定了基础.

细胞毒性T淋巴细胞相关分子4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4), 也称为CD152属于免疫球蛋白超家族, 可作为免疫检查点. 当活化$CD4^+$辅助性T细胞表面表达CTLA-4, 该类细胞就会向T细胞发送抑制性信号[93]. 而高度表达CTLA-4的$CD4^+$ Treg细胞则通过减少IL-2的分泌和下调IL-2受体的表达将T细胞阻滞在细胞周期的G_1期[94,95]. Ipilimumab和Tremelimumab两个完全人源化的单克隆抗

CTLA-4抗体已获得FDA批准用于治疗黑色素瘤和间皮瘤[96,97]. 近期一项调查Tremelimumab针对晚期胃癌和食管癌治疗有效性的Ⅱ期临床试验(n = 18)已经完成. 尽管只观察到了5%的反应率, 但其中4例患者病情得到控制, 1例患者在8周期(25.4 mo)治疗后出现了部分缓解并持续了数月[98]. 正在进行的临床试验结果预计将进一步凸显出单克隆抗CTLA-4抗体在食管癌中的临床应用价值.

4 食管癌的综合治疗

肿瘤的治疗目前已经进入了综合治疗的时代, 临床实践证明采用任何单一的治疗方法都难以取得最佳的效果. 因此, 除一些早期肿瘤和个别特殊类型的肿瘤以外, 绝大多数肿瘤的治疗原则是综合治疗. 新近的研究结果表明, 免疫治疗和化疗的联合使用在多种肿瘤治疗中取得了较单一疗法更优的效果. 大量的研究证明, 免疫治疗与化疗的联合使用具有多项优点, 他不仅能逆转肿瘤晚期导致的免疫抑制、提高肿瘤抗原的交叉提呈作用、促进杀伤性T细胞增殖并使其更易杀伤肿瘤细胞, 还可以在一定程度上减少化疗的不良反应以及减缓肿瘤细胞耐药性的发生[99-101]. 在免疫治疗与手术相结合的研究中, 多项研究[102,103]发现DC-CIK细胞治疗在清除微小残留病灶、预防肿瘤复发转移、提高治愈率方面具有良好的临床价值. 而在食管癌治疗中, 免疫治疗与放疗的结合则显示出更加突出的临床效果. 放射治疗是食管癌治疗的关键组成部分, 通过水分子和羟自由基介导的DNA链的断裂来杀伤肿瘤细胞. 在这过程中, DNA的损伤可改变基因的表达, 进而使肿瘤细胞表型发生了变化, 相当于为破坏免疫系统的肿瘤细胞进行“标记”[104]. 大量数据表明放疗能改变局部肿瘤的微环境, 这为放疗与免疫治疗的结合提供了有力证据[105,106].

5 食管癌免疫治疗的机遇与挑战

免疫疗法在一些肿瘤中取得成功是多年来对免疫系统进行研究的结果, 也表明其在癌症治疗中作出了贡献. 更值得一提的是, 若干种免疫检查点阻断剂也已经或正在被FDA批准, 预计下一步将加快步伐以单药或者与其他治疗模式相结合应用于临床[107,108]. 然而, 机遇与挑战并存, 在免疫治疗中仍有些关键问题并未回答. 首先, 许多治疗癌症的靶向分子药物, 如何确定以最小的毒性取得最大临床获益的生物学剂量仍需探究; 其次, 鉴于当前大多数的免疫疗法主要是通过激活免疫系统来发挥抗肿瘤效应, 他要求患者在接受初始免疫治疗之前存在一定程度的免疫力. 因此, 全面评估患者的免疫状态和寻找预测免疫治疗效果的生物标志物势在必行. 此外, 大量证据表明辐射和化疗药物的暴露可能影响肿瘤细胞DNA突变率, 促使一些新抗原的形成. 当前的免疫治疗与放化疗联合应用时, 确定放疗的剂量、强度及持续时间, 或者定时放化疗是联合治疗取得最大效益的先决条件.

6 结论

免疫治疗在恶性肿瘤的治疗中具有广阔的应用前景. 食管癌细胞高频率的突变以及在其他胃肠道恶性肿瘤中免疫治疗凸显的有效成果为食管癌免疫治疗的研究提供了有力证据. 采取免疫疗法与现有的或者新的治疗模式相结合的治疗策略将是今后食管癌治疗的方向.

同行评价

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 本文系统评价了不同免疫疗法目前现状及发展的前景, 较全面论述免疫治疗在食管癌治疗中的巨大潜力. 认为采取免疫疗法与食管癌的传统治疗手段(内镜、手术、化疗和放疗)是今后食管癌治疗的方向. 信息量大, 比较新颖, 对临床应用和研究有较好的借鉴作用.

7 参考文献

1 Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013; 381: 400-412 [PMID: 23374478 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6]

2 Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 2499-2509 [PMID: 25539106 DOI: 10.1056/NEJMra1314530]

3 Chang S, Kohrt H, Maecker HT. Monitoring the immune competence of cancer patients to predict outcome. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 713-719 [PMID: 24487923 DOI: 10.1007/s00262-014-1521-3]

4 van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98: 547-557 [PMID: 18212745 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200]

5 Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment vs surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1424-1429.e2; quiz e81 [PMID: 23735443 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.025]

6 Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]

7 Morgan MA, Lewis WG, Casbard A, Roberts SA, Adams R, Clark GW, Havard TJ, Crosby TD. Stage-for-stage comparison of definitive chemoradiotherapy, surgery alone and neoadjuvant chemotherapy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96: 1300-1307 [PMID: 19847875 DOI: 10.1002/bjs.6705]

8 van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]

9 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, Kiel K, Willett C, Sugarbaker D, Mayer R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086-1092 [PMID: 18309943 DOI: 10.1200/JCO.2007.12.9593]

10 Malthaner R, Wong RK, Spithoff K. Preoperative or postoperative therapy for resectable oesophageal cancer: an updated practice guideline. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2010; 22: 250-256 [PMID: 20398848 DOI: 10.1016/j.clon.2010.02.005]

11 Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett SM. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005048 [PMID: 19821338 DOI: 10.1002/14651858.CD005048]

12 Zhu HD, Guo JH, Mao AW, Lv WF, Ji JS, Wang WH, Lv B, Yang RM, Wu W, Ni CF, Min J, Zhu GY, Chen L, Zhu ML, Dai ZY, Liu PF, Gu JP, Ren WX, Shi RH, Xu GF, He SC, Deng G, Teng GJ. Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 612-619 [PMID: 24742740 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70131-7]

13 Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, Thompson J, Harrison M, Chatterjee A, Falk S, Garcia-Alonso A, Fyfe DW, Hubner RA, Gamble T, Peachey L, Davoudianfar M, Pearson SR, Julier P, Jankowski J, Kerr R, Petty RD. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 894-904 [PMID: 24950987 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70024-5]

14 Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Kareclas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78-86 [PMID: 24332238 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7]

15 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]

16 Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252 [PMID: 14657432 DOI: 10.1056/NEJMra035010]

17 Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29 [PMID: 10449602 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19990924)83:1<18::AID-IJC5>3.0.CO;2-M]

18 Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* 2015; 64: 381-387 [PMID: 25320104 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124]

19 Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 302-17.e1 [PMID: 25957861 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.053]

20 Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus* 2014; 27: 757-763 [PMID: 24118313 DOI: 10.1111/dote.12147]

21 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]

22 Sung SY, Hsieh CL, Wu D, Chung LW, Johnstone PA. Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance. *Curr Probl Cancer* 2007; 31: 36-100 [PMID: 17362788 DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2006.12.002]

23 Sunpaweravong P, Sunpaweravong S, Puttawibul P, Mitarnun W, Zeng C, Barón AE, Franklin W, Said S, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor and cyclin D1 are independently amplified and overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 111-119 [PMID: 15672286 DOI: 10.1007/s00432-004-0610-7]

24 Hollstein MC, Metcalf RA, Welsh JA, Montesano R, Harris CC. Frequent mutation of the p53 gene in human esophageal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9958-9961 [PMID: 2263646 DOI: 10.1073/pnas.87.24.9958]

25 Chung Y, Lam AK, Luk JM, Law S, Chan KW, Lee PY, Wong J. Altered E-cadherin expression and p120 catenin localization in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3260-3267 [PMID: 17647062 DOI: 10.1245/s10434-007-9511-8]

26 Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*

2008; 27: 5904-5912 [PMID: 18836471 DOI: 10.1038/onc.2008.271]
27 Waldron TJ, Quatromoni JG, Karakasheva TA, Singhal S, Rustgi AK. Myeloid derived suppressor cells: Targets for therapy. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24117 [PMID: 23734336 DOI: 10.4161/onci.24117]
28 Jayaraman P, Parikh F, Lopez-Rivera E, Hailemichael Y, Clark A, Ma G, Cannan D, Ramacher M, Kato M, Overwijk WW, Chen SH, Umansky VY, Sikora AG. Tumor-expressed inducible nitric oxide synthase controls induction of functional myeloid-derived suppressor cells through modulation of vascular endothelial growth factor release. *J Immunol* 2012; 188: 5365-5376 [PMID: 22529296 DOI: 10.4049/jimmunol.1103553]
29 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]
30 Liu C, Yu S, Kappes J, Wang J, Grizzle WE, Zinn KR, Zhang HG. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host. *Blood* 2007; 109: 4336-4342 [PMID: 17244679 DOI: 10.1182/blood-2006-09-046201]
31 Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, Rodriguez P, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res* 2010; 70: 68-77 [PMID: 20028852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2587]
32 Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, Borrello I. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res* 2008; 68: 5439-5449 [PMID: 18593947 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6621]
33 Ha TY. The role of regulatory T cells in cancer. *Immune Netw* 2009; 9: 209-235 [PMID: 20157609 DOI: 10.4110/in.2009.9.6.209]
34 von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating T(Reg) cells in autoimmunity and cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 51-63 [PMID: 23274471 DOI: 10.1038/nrd3683]
35 Kono K, Kawaida H, Takahashi A, Sugai H, Mimura K, Miyagawa N, Omata H, Fujii H. CD4(+)CD25high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 1064-1071 [PMID: 16328385 DOI: 10.1007/s00262-005-0092-8]
36 Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-949 [PMID: 15322536 DOI: 10.1038/nm1093]
37 Nabeki B, Ishigami S, Uchikado Y, Sasaki K, Kita Y, Okumura H, Arigami T, Kijima Y, Kurahara H, Maemura K, Natsugoe S. Interleukin-32 expression and Treg infiltration in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 2941-2947 [PMID: 25964580]
38 Xia M, Zhao MQ, Wu K, Lin XY, Liu Y, Qin YJ. Investigations on the clinical significance of FOXP3 protein expression in cervical oesophageal cancer and the number of FOXP3+ tumour-infiltrating lymphocytes. *J Int Med Res* 2013; 41: 1002-1008 [PMID: 23760912 DOI: 10.1177/0300060513488504]
39 Osaki T, Saito H, Fukumoto Y, Yamada Y, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Inverse correlation between NKG2D expression on CD8+ T cells and the frequency of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009; 22: 49-54 [PMID: 18564160 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00855.x]
40 Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 248-256 [PMID: 20336152 DOI: 10.1038/nri2742]
41 Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol* 2014; 5: 276 [PMID: 24987392 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00276]
42 Oshima H, Oshima M. The inflammatory network in the gastrointestinal tumor microenvironment: lessons from mouse models. *J Gastroenterol* 2012; 47: 97-106 [PMID: 22218775 DOI: 10.1007/s00535-011-0523-6]
43 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]
44 Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, Cyrus N, Brokowski CE, Eisenbarth SC, Phillips GM, Cline GW, Phillips AJ, Medzhitov R. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 2014; 513: 559-563 [PMID: 25043024 DOI: 10.1038/nature13490]
45 Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, Kim SH. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9: e99955 [PMID: 24945657 DOI: 10.1371/journal.pone.0099955]
46 Chen Y, Li X, Yang H, Xia Y, Guo L, Wu X, He C, Lu Y. Expression of basic fibroblast growth factor, CD31, and α-smooth muscle actin and esophageal cancer recurrence after definitive chemoradiation. *Tumour Biol* 2014; 35: 7275-7282 [PMID: 24777337 DOI: 10.1007/s13277-014-1987-9]
47 Derks S, Nason KS, Liao X, Stachler MD, Liu KX, Liu JB, Sicinska E, Goldberg MS, Freeman GJ, Rodig SJ, Davison JM, Bass AJ. Epithelial PD-L2 Expression Marks Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1123-1129 [PMID: 26081225 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0046]
48 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]

49 Ohigashi Y, Sho M, Yamada Y, Tsurui Y, Hamada K, Ikeda N, Mizuno T, Yoriki R, Kashizuka H, Yane K, Tsushima F, Otsuki N, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2947-2953 [PMID: 15837746 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1469]

50 Chen L, Deng H, Lu M, Xu B, Wang Q, Jiang J, Wu C. B7-H1 expression associates with tumor invasion and predicts patient's survival in human esophageal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6015-6023 [PMID: 25337246]

51 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]

52 Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 506-520 [PMID: 16794634 DOI: 10.1038/nrc1926]

53 Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGFβ in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 788-799 [PMID: 24132110 DOI: 10.1038/nrc3603]

54 Song S, Maru DM, Ajani JA, Chan CH, Honjo S, Lin HK, Correa A, Hofstetter WL, Davila M, Stroehlein J, Mishra L. Loss of TGF-β adaptor β2SP activates notch signaling and SOX9 expression in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 2159-2169 [PMID: 23536563 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1962]

55 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 392-401 [PMID: 16572188 DOI: 10.1038/nrc1877]

56 Sun X, Cheng G, Hao M, Zheng J, Zhou X, Zhang J, Taichman RS, Pienta KJ, Wang J. CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 709-722 [PMID: 20839032 DOI: 10.1007/s10555-010-9256-x]

57 Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, Heinecke A, Pantel K, Izbicki JR. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1840-1847 [PMID: 16368946 DOI: 10.1093/jnci/dji431]

58 Liu J, Li F, Ping Y, Wang L, Chen X, Wang D, Cao L, Zhao S, Li B, Kalinski P, Thorne SH, Zhang B, Zhang Y. Local production of the chemokines CCL5 and CXCL10 attracts CD8+ T lymphocytes into esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 24978-24989 [PMID: 26317795 DOI: 10.18632/oncotarget.4617]

59 Liu JY, Li F, Wang LP, Chen XF, Wang D, Cao L, Ping Y, Zhao S, Li B, Thorne SH, Zhang B, Kalinski P, Zhang Y. CTL- vs Treg lymphocyte-attracting chemokines, CCL4 and CCL20, are strong reciprocal predictive markers for survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015; 113: 747-755 [PMID: 26284335 DOI: 10.1038/bjc.2015.290]

60 Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA, Kiezun A, Hammerman PS, McKenna A, Drier Y, Zou L, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Helman E, Kim J, Sougnez C, Ambrogio L, Nickerson E, Shefler E, Cortés ML, Auclair D, Saksena G, Voet D, Noble M, DiCara D, Lin P, Lichtenstein L, Heiman DI, Fennell T, Imielinski M, Hernandez B, Hodis E, Baca S, Dulak AM, Lohr J, Landau DA, Wu CJ, Melendez-Zajgla J, Hidalgo-Miranda A, Koren A, McCarroll SA, Mora J, Lee RS, Crompton B, Onofrio R, Parkin M, Winckler W, Ardlie K, Gabriel SB, Roberts CW, Biegel JA, Stegmaier K, Bass AJ, Garraway LA, Meyerson M, Golub TR, Gordenin DA, Sunyaev S, Lander ES, Getz G. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214-218 [PMID: 23770567 DOI: 10.1038/nature12213]

61 Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, Baumgaertner P, Montandon N, Leyvraz L, Michielin O, Romano E, Speiser DE. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 247-257 [PMID: 24357148 DOI: 10.1007/s00262-013-1508-5]

62 Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10: 909-915 [PMID: 15340416 DOI: 10.1038/nm1100]

63 Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, Scharfman WJ, Yang JC, Topalian SL, Royal RE, Kammula U, Restifo NP, Hughes MS, Schwartzentruber D, Berman DM, Schwarz SL, Ngo LT, Mavroukakis SA, White DE, Steinberg SM. Tumor progression can occur despite the induction of very high levels of self/tumor antigen-specific CD8+ T cells in patients with melanoma. *J Immunol* 2005; 175: 6169-6176 [PMID: 16237114 DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6169]

64 Kono K, Mizukami Y, Daigo Y, Takano A, Masuda K, Yoshida K, Tsunoda T, Kawaguchi Y, Nakamura Y, Fujii H. Vaccination with multiple peptides derived from novel cancer-testis antigens can induce specific T-cell responses and clinical responses in advanced esophageal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 1502-1509 [PMID: 19459850 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01200.x]

65 Kono K, Iinuma H, Akutsu Y, Tanaka H, Hayashi N, Uchikado Y, Noguchi T, Fujii H, Okinaka K, Fukushima R, Matsubara H, Ohira M, Baba H, Natsugoe S, Kitano S, Takeda K, Yoshida K, Tsunoda T, Nakamura Y. Multicenter, phase II clinical trial of cancer vaccination for advanced esophageal cancer with three peptides derived from novel cancer-testis antigens. *J Transl Med* 2012; 10: 141 [PMID: 22776426 DOI: 10.1186/1479-5876-10-141]

66 Saito T, Wada H, Yamasaki M, Miyata H, Nishikawa H, Sato E, Kageyama S, Shiku H, Mori M, Doki Y. High expression of MAGE-A4 and MHC class I antigens in tumor cells and induction

of MAGE-A4 immune responses are prognostic markers of CHP-MAGE-A4 cancer vaccine. *Vaccine* 2014; 32: 5901-5907 [PMID: 25218300 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.002]

67 Wada H, Sato E, Uenaka A, Isobe M, Kawabata R, Nakamura Y, Iwae S, Yonezawa K, Yamasaki M, Miyata H, Doki Y, Shiku H, Jungbluth AA, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Old LJ, Monden M, Nakayama E. Analysis of peripheral and local anti-tumor immune response in esophageal cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int J Cancer* 2008; 123: 2362-2369 [PMID: 18729190 DOI: 10.1002/ijc.23810]

68 Dietrich A, Mitchison NA, Rajnavölgyi E, Schneider SC. Primed lymphocytes are boosted by type II collagen of their hosts after adoptive transfer. *J Autoimmun* 1994; 7: 601-609 [PMID: 7840853 DOI: 10.1006/jaut.1994.1044]

69 Wang T, Mi Y, Pian L, Gao P, Xu H, Zheng Y, Xuan X. RNAi targeting CXCR4 inhibits proliferation and invasion of esophageal carcinoma cells. *Diagn Pathol* 2013; 8: 104 [PMID: 23800042 DOI: 10.1186/1746-1596-8-104]

70 Disis ML, Bernhard H, Jaffee EM. Use of tumour-responsive T cells as cancer treatment. *Lancet* 2009; 373: 673-683 [PMID: 19231634 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60404-9]

71 Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-1492 [PMID: 3903508 DOI: 10.1056/NEJM198512053132327]

72 Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, Royal RE, Kammula U, White DE, Mavroukakis SA, Rogers LJ, Gracia GJ, Jones SA, Mangiameli DP, Pelletier MM, Gea-Banacloche J, Robinson MR, Berman DM, Filie AC, Abati A, Rosenberg SA. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2346-2357 [PMID: 15800326 DOI: 10.1200/JCO.2005.00.240]

73 Besser MJ, Shapira-Frommer R, Schachter J. Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Clinical Experience. *Cancer J* 2015; 21: 465-469 [PMID: 26588677 DOI: 10.1097/PPO.0000000000000154]

74 Toh U, Yamana H, Sueyoshi S, Tanaka T, Niiya F, Katagiri K, Fujita H, Shirozou K, Itoh K. Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4663-4673 [PMID: 11156218]

75 Toh U, Sudo T, Kido K, Matono S, Sasahara H, Mine T, Tanaka T, Sueyoshi S, Fujita H, Shirouzu K, Yamana H. Locoregional adoptive immunotherapy resulted in regression in distant metastases of a recurrent esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 2002; 7: 372-375 [PMID: 12494255 DOI: 10.1007/s101470200058]

76 Bujas T, Marusic Z, Peric Balja M, Mijic A, Kruslin B, Tomas D. MAGE-A3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Histochem* 2011; 55: e7 [PMID: 21556122 DOI: 10.4081/ejh.2011.e7]

77 Forghanifard MM, Gholamin M, Farshchian M, Moaven O, Memar B, Forghani MN, Dadkhah E, Naseh H, Moghbeli M, Raeisossadati R, Abbaszadegan MR. Cancer-testis gene expression profiling in esophageal squamous cell carcinoma: identification of specific tumor marker and potential targets for immunotherapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 191-197 [PMID: 21613820 DOI: 10.4161/cbt.12.3.15949]

78 Kageyama S, Wada H, Muro K, Niwa Y, Ueda S, Miyata H, Takiguchi S, Sugino SH, Miyahara Y, Ikeda H, Imai N, Sato E, Yamada T, Osako M, Ohnishi M, Harada N, Hishida T, Doki Y, Shiku H. Dose-dependent effects of NY-ESO-1 protein vaccine complexed with cholesteryl pullulan (CHP-NY-ESO-1) on immune responses and survival benefits of esophageal cancer patients. *J Transl Med* 2013; 11: 246 [PMID: 24093426 DOI: 10.1186/1479-5876-11-246]

79 Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Imai N, Ishihara M, Saito K, Sugino S, Ueda S, Ishikawa T, Kokura S, Naota H, Ohishi K, Shiraishi T, Inoue N, Tanabe M, Kidokoro T, Yoshioka H, Tomura D, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Katayama N, Shiku H. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2268-2277 [PMID: 25855804 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559]

80 Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 10024-10028 [PMID: 2513569 DOI: 10.1073/pnas.86.24.10024]

81 Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia; Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia; Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 998 [PMID: 26962747 DOI: 10.1056/NEJMx160005]

82 Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL, Grupp SA. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507-1517 [PMID: 25317870 DOI: 10.1056/NEJMoa1407222]

83 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, Fry TJ, Orentas R, Sabatino M, Shah NN, Steinberg SM, Stroncek D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg SA, Wayne AS, Mackall CL. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517-528 [PMID: 25319501 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3]

84 Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, Bagg A, Marcucci KT, Shen A, Gonzalez V, Ambrose D, Grupp SA, Chew A, Zheng Z, Milone MC, Levine BL, Melenhorst JJ, June CH. Chimeric antigen receptor T cells persist

and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015; 7: 303ra139 [PMID: 26333935 DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415]
85 Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, White DE, Wunderlich JR, Canevari S, Rogers-Freezer L, Chen CC, Yang JC, Rosenberg SA, Hwu P. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6106-6115 [PMID: 17062687 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183]
86 Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, Liu E, Dakhova O, Ashoori A, Corder A, Gray T, Wu MF, Liu H, Hicks J, Rainusso N, Dotti G, Mei Z, Grilley B, Gee A, Rooney CM, Brenner MK, Heslop HE, Wels WS, Wang LL, Anderson P, Gottschalk S. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for the Immunotherapy of HER2-Positive Sarcoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1688-1696 [PMID: 25800760 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225]
87 Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, Han W. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci* 2016; 59: 468-479 [PMID: 26968708 DOI: 10.1007/s11427-016-5023-8]
88 Rajagopal I, Niveditha SR, Sahadev R, Nagappa PK, Rajendra SG. HER 2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: EC06-EC10 [PMID: 25954623 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12581.5630]
89 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufl M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639 [PMID: 26412456 DOI: 10.1056/NEJMoa1507643]
90 Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270-1271 [PMID: 26398076 DOI: 10.1056/NEJMc1509660]
91 Huang H, Zhang G, Li G, Ma H, Zhang X. Circulating CD14(+)HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cell is an indicator of poor prognosis in patients with ESCC. *Tumour Biol* 2015; 36: 7987-7996 [PMID: 25967454 DOI: 10.1007/s13277-015-3426-y]
92 Goel G, Sun W. Advances in the management of gastrointestinal cancers--an upcoming role of immune checkpoint blockade. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 86 [PMID: 26174086 DOI: 10.1186/s13045-015-0185-6]
93 Krummel MF, Allison JP. Pillars article: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. The journal of experimental medicine. 1995. 182: 459-465. *J Immunol* 2011; 187: 3459-3465 [PMID: 21934097]
94 Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J Exp Med* 1985; 161: 72-87 [PMID: 3871469 DOI: 10.1084/jem.161.1.72]
95 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061 [PMID: 12522256 DOI: 10.1126/science.1079490]
96 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
97 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104-1111 [PMID: 24035405 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4]
98 Ralph C, Elkord E, Burt DJ, O'Dwyer JF, Austin EB, Stern PL, Hawkins RE, Thistlethwaite FC. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1662-1672 [PMID: 20179239 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870]
99 Lin T, Song C, Chuo DY, Zhang H, Zhao J. Clinical effects of autologous dendritic cells combined with cytokine-induced killer cells followed by chemotherapy in treating patients with advanced colorectal cancer: a prospective study. *Tumour Biol* 2016; 37: 4367-4372 [PMID: 26499782 DOI: 10.1007/s13277-015-3957-2]
100 Zhong R, Han B, Zhong H. A prospective study of the efficacy of a combination of autologous dendritic cells, cytokine-induced killer cells, and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol* 2014; 35: 987-994 [PMID: 24006222 DOI: 10.1007/s13277-013-1132-1]
101 Yang L, Ren B, Li H, Yu J, Cao S, Hao X, Ren X. Enhanced antitumor effects of DC-activated CIKs to chemotherapy treatment in a single cohort of advanced non-small-cell lung cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 65-73 [PMID: 22744010 DOI: 10.1007/s00262-012-1311-8]
102 Pusztai L, Karn T, Safonov A, Abu-Khalaf MM, Bianchini G. New Strategies in Breast Cancer: Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 2105-2110 [PMID: 26867935 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1315]
103 Bobbio A, Alifano M. Immune therapy of non-small cell lung cancer. The future. *Pharmacol Res*

2015; 99: 217-222 [PMID: 26141705 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.011]
104 Garnett CT, Palena C, Chakraborty M, Tsang KY, Schlom J, Hodge JW. Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res* 2004; 64: 7985-7994 [PMID: 15520206 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1525]
105 Teitz-Tennenbaum S, Li Q, Okuyama R, Davis MA, Sun R, Whitfield J, Knibbs RN, Stoolman LM, Chang AE. Mechanisms involved in radiation enhancement of intratumoral dendritic cell therapy. *J Immunother* 2008; 31: 345-358 [PMID: 18391761 DOI: 10.1097/CJI.0b013e318163628c]
106 Ma JL, Jin L, Li YD, He CC, Guo XJ, Liu R, Yang YY, Han SX. The intensity of radiotherapy-elicited immune response is associated with esophageal cancer clearance. *J Immunol Res* 2014; 2014: 794249 [PMID: 24967419 DOI: 10.1155/2014/794249]
107 Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, Aymeric L, Michaud M, Apetoh L, Barault L, Mendiboure J, Pignon JP, Jooste V, van Endert P, Ducreux M, Zitvogel L, Piard F, Kroemer G. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010; 29: 482-491 [PMID: 19881547 DOI: 10.1038/onc.2009.356]
108 Kroemer G, Zitvogel L. Abscopal but desirable: The contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1: 407-408 [PMID: 22754758 DOI: 10.4161/onci.20074]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展, 《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见：http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology*, *WJG*)》. (郭鹏)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4752

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4752-4758
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

精准医疗与胰腺癌

朱世凯

■背景资料
胰腺癌是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一. 早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键点. 随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展, 使得精准医疗在胰腺癌的诊断与治疗中的临床运用成为了可能.

朱世凯, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院器官移植中心 四川省成都市 610072

朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事胰腺癌发病机制与防治的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402029.

作者贡献分布: 本文由朱世凯独立完成.

通讯作者: 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院•四川省人民医院器官移植中心. zhushikai37@163.com
电话: 028-87393707

收稿日期: 2016-05-28
修回日期: 2016-06-16
接受日期: 2016-06-28
在线出版日期: 2016-12-28

Role of precision medicine in pancreatic cancer

Shi-Kai Zhu

Shi-Kai Zhu, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China; Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402029.

Correspondence to: Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center, Hospital of University of Electronic Science and Technology of China; Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. zhushikai37@163.com

Received: 2016-05-28
Revised: 2016-06-16
Accepted: 2016-06-28
Published online: 2016-12-28

Abstract
Pancreatic cancer is one of the most challenging problems in modern oncology. Due to difficultly in early diagnosis and early distant metastasis of pancreatic cancer, surgical resection rate is less than 20% and patients' prognosis is very poor. Despite long-term efforts taken to develop treatments for pancreatic cancer, the survival rate did not significantly improve. Therefore, early diagnosis and treatment are the key to improve the survival rate of patients with pancreatic cancer. The advent of big-data genomic era and the rapid development of biotechnology have led to the recent proposal of a new concept of precise medicine, which has quickly become the focus of world medical conferences. Here, we describe the new progress and challenges of precision medicine in pancreatic cancer, with an aim to provide new ideas for improving the survival rate of patients with pancreatic cancer.

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

Key Words: Pancreatic cancer; Precision medicine; Gene diagnosis; Targeted therapy

Zhu SK. Role of precision medicine in pancreatic cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4752-4758 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4752.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4752

摘要
胰腺癌是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一. 由于胰腺癌早期诊断极其困难, 且较

■同行评议者
李成刚, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军总医院肿瘤外二科

早可发生远处转移, 手术切除率不足20%, 预后极差. 尽管对胰腺癌的诊疗经历多年的艰苦探索, 但其生存率并没有明显的提高. 因此, 早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键问题所在. 随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展, 最近提出的精准医疗的新理念已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点. 本文阐述近些年来精准医疗理念在胰腺癌临床运用中的现状以及所面临的机遇和挑战, 为进一步提高胰腺癌患者的生存率提供新思路.

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

关键词: 胰腺癌; 精准医疗; 基因诊断; 靶向治疗

核心提要: 精准医疗的核心实质上就是个体化医疗, 针对每个胰腺癌患者进行精准的整合性临床分型和基因分型为指导而进行的个体化干预与治疗, 有望进一步提高胰腺癌患者的生存率.

朱世凯. 精准医疗与胰腺癌. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4752-4758 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4752.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4752

0 引言

精准医疗是一种与患者自身分子病理学特征相匹配的个体化诊疗的新理念[1]. 自2015年初美国总统奥巴马从国家战略层面提出“精准医疗计划”以来, 精准医疗已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点, 尤其是以精准医疗在肿瘤领域的运用最为突出[2-4].

胰腺癌是一种恶性程度最高的消化系肿瘤, 由于发病隐蔽以及特殊解剖位置, 早期诊断极其困难, 且较早可发生远处转移, 手术切除率不足20%, 预后极差, 5年总生存率低于5%. 目前, 胰腺癌仍是现代肿瘤学中最具挑战性的难题之一. 早期诊断和治疗是提高胰腺癌患者生存率的关键问题所在[5]. 近些年, 随着基因组学大数据时代的来临和生物技术的迅速发展, 使得精准医疗在胰腺癌中的临床运用成为了可能, 为进一步提高胰腺癌的诊疗水平开拓新思路[6-11].

1 胰腺癌与精准医疗

“精准医疗”的概念事实上很早就在中国的中医临床实践中有所体现. 所谓的“同病异治、异病同治”正是精准医疗的精髓所在. 随着基因组学大数据时代的来临和先进生物技术的突破[12,13], 为精准医疗在胰腺癌中的临床运用创造了良好的技术条件.

精准医疗的核心实质上就是个体化医疗, 针对每个胰腺癌患者进行精准的整合性临床分型和基因分型为指导而进行的个体化干预与治疗[14-16]. 具体上来讲, 就是通过采用二代基因测序技术对胰腺癌组织进行快速且高通量基因测序, 获取肿瘤组织大量的遗传突变信息, 结合生物信息分析和基因大数据的手段, 寻找出对胰腺癌临床诊疗有价值的突变基因, 对肿瘤进行重新的诊断和分型, 从而针对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗, 以至于有望更大提高胰腺癌患者的生存率.

2 胰腺癌的早期预防

胰腺癌的早期预防更能体现出精准医疗的优势所在, 通过对有肿瘤家族史的正常人进行肿瘤遗传相关的易感癌基因评估和检测, 根据基因突变结果进行肿瘤的筛查和预防性干预与治疗, 可极大降低携带致病基因患者的患癌风险[17,18]. Wu等[19]通过对3584例胰腺癌和4868例正常人进行全基因组测序与对比分析, 结果发现中国人特有的5个染色体区域发生遗传变异包括21q21.3(BACH1)、5p13.1、21q22.3、22q13.32及10q26.11, 并且携带这5个危险基因的正常人发生胰腺癌的风险比不携带者高出6倍多. 筛选出高特异性和高精度的分子标志物是胰腺癌早期预防的必要前提, 但目前还尚未找到更多的精确标志物, 这也正是胰腺癌早期预防的难点所在, 也是当前精准医疗急需要解决的难题之一.

3 胰腺癌的早期诊断

胰腺癌的发生过程中涉及多个促癌或抑癌基因及相关信号通路的改变, 并具有广泛的时间和空间异质性. 因此, 选择高特异性和高精度的分子标志物在胰腺癌的早期诊断中同样占有非常重要地位.

糖链抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)是目前对胰腺癌早期诊断价值最高的分子标志物. CA19-9在胰腺癌患者血清中的含量明显升高, 诊断敏感性为80.3%和特异性为80.2%, 并且与临床分期呈显著正相关[20]. 但是鉴于CA19-9在胆道和结肠肿瘤以及急性胆管

研发前沿
胰腺癌的精准医疗理念旨在为患者提供与其自身分子病理学特征相匹配的精准干预与治疗手段, 以实现“因人而异、因瘤施治”的目的, 为进一步研究胰腺癌防治的新策略开拓视野.

相关报道
自2015年初美国总统奥巴马从国家战略层面提出“精准医疗计划”以来, 精准医疗已经迅速成为全球医学界热议和高度关注的焦点, 尤其是以精准医疗在肿瘤领域的运用最为突出.

炎中也会出现升高, 故单独作为胰腺癌筛选指标的意义不大[21]. 因此, CA19-9常与其他标志物联合使用以提高胰腺癌诊断的准确性.

与CA19-9相比, 最近新发现的富含细胞表面蛋白多糖-1的循环外泌体(glypican-1 circular exosomes, GPC1$^+$crExos)可能将成为是一种更可靠的胰腺癌早期诊断的新型肿瘤标志物. 这里所指的外泌体其实是一种由肿瘤细胞分泌的一种微型病毒样大小的颗粒, 其中包含绝大部分肿瘤细胞来源的DNA、RNA和蛋白质. Melo等[22]从250例胰腺癌患者血液中分离出富含GPC1$^+$crExos, 通过检测患者血液中GPC1$^+$crExos含量, 可将胰腺癌患者与健康正常人以及胰腺良性疾病患者完全区分来; 还可精确诊断早期和晚期胰腺癌, 其诊断特异性和敏感性均达100%. 更进一步研究发现早在磁共振成像尚未发现胰腺癌小鼠的肿瘤病灶时, 就可通过检测血液中GPC1$^+$crExos变化发现肿瘤的踪迹. 因此, 这结果更能证明GPC1$^+$crExos是有潜力作为胰腺癌早期诊断和筛查手段的重要成员, 并对胰腺癌精准医疗的发展具有里程碑式的意义.

*K-ras*基因同样也是一种有希望成为胰腺癌早期诊断的肿瘤标志物[23,24]. *K-ras*基因突变是胰腺癌发生早期特征性的遗传事件, 而在正常胰腺组织中极少发生[25,26]. 研究发现超过90%的胰腺癌中存在*K-ras*基因突变, 且多位于12密码子. *K-ras*基因突变引起内源性鸟苷酸三磷酸酶功能严重受损, 造成与细胞生长有关的信号通路持续活化, 进而促进胰腺癌的发生[27]. *K-ras*基因对胰腺癌诊断的敏感性为76.5%和准确性为84.5%, 但由于标本为不易获取的十二指肠液、胰液或胰腺活检组织, 所以*K-ras*基因在胰腺癌诊断方面的临床运用受到了一定限制.

近年来, 针对患者血浆游离微小RNA (microRNA, miRNA)与肿瘤早期诊断的研究也有重大突破[28]. MiRNA作为一类位于基因表达调控网络中心的重要分子, 不仅可作为一种肿瘤标志物为肿瘤的早期诊断提供依据, 而且还能为肿瘤的靶向治疗提供靶点[29-31]. 多数miRNA等被证实与胰腺癌发生发展密切相关, 在肿瘤不同阶段也有不同程度的表达, 并且稳定存在于血液、胰液等中, 使之可能成为一种稳定、方便的胰腺癌早期诊断的肿瘤标志物, 但对胰腺癌诊断的敏感性和特异性还有待进一步提高[32-34].

此外, 目前备受关注的循环血肿瘤来源游离DNA越来越多地被运用在肿瘤的检测及监测中, 在胰腺癌的早期诊断中极具发展前景[35]. 癌细胞从原发肿瘤病灶分离是显示胰腺癌发生发展的最直接指标之一. 基于患者血浆肿瘤来源的游离DNA的全基因组测序或靶向测序进行筛查分析, 可为胰腺癌的早期诊断和监测提供有力的精准医学依据[36].

4 胰腺癌的基因分型

随着新一代的基因测序和大数据技术的发展, 期待通过对胰腺癌的临床分型和基因分型进行精准整合, 以达到胰腺癌的精准医疗的目的[37]. Waddell等[38]采用二代全基因组测序将100例胰腺癌分为4种基因亚型: 稳定型、局部重排型、分散型和不稳定型. 研究发现5例因胰腺癌复发接受铂类化疗的不稳定型患者, 其中4例对化疗有反应, 而3例其他类型患者对化疗均无反应, 这表明不同亚型的基因突变对应着特定的药物靶点, 基因组拷贝数影响化疗药物的疗效. 近来, Bailey等[39]运用全基因组和深外显子测序对456例胰腺癌与其组织病理变异进行整合基因组分析, 将其分为4种亚型: 鳞状上皮型、胰腺祖细胞型、免疫原性型和异常分化的内外分泌型. 研究发现各个亚型拥有不同的生存率、治疗方法和遗传学特征. 其中鳞状上皮型肿瘤富含*TP53*和*KDM6A*基因突变、TP63转录网络的上调以及胰腺内胚层细胞的命运决定基因的甲基化, 但其预后很差, 平均生存期只有4 mo, 是其他亚型的一半. 胰腺祖细胞型肿瘤可优先表达参与胰腺早期发育基因. 内外分泌型肿瘤不仅可调控K-ras激活, 还可上调与胰腺内外分泌分化相关的基因. 免疫原性肿瘤则可上调包括获得性免疫抑制途径的免疫网络基因.

5 胰腺癌的靶向治疗

随着新一代基因测序和癌症基因组计划的突破, 使得人们深入了解肿瘤基因突变与药物治疗反应的相关性, 根据基因突变信息的整合来决定肿瘤患者的靶向治疗方案是精准医疗发展的大方向[40,41]. 目前, 已有不少的靶向药物逐步运用于胰腺癌的临床治疗.

厄洛替尼是人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂, 是目前被公认可用于胰腺癌的分子靶向药物. Moore等[42]通过III期临床试验发现厄洛替尼联合吉西他滨能够明显延长胰腺癌患者的总生存期约为6.24 mo, 而吉西他滨单药组则为5.91 mo. 另外, 尼妥珠单抗也是一种以EGFR为靶点的人源化单克隆抗体药物. 经多中心的II期试验表明尼妥珠单抗联合吉西他滨治疗的胰腺癌患者较单药吉西他滨的总生存期也有一定的延长[43]. 虽然目前在胰腺癌靶向药物的研发方面取得巨大的进展[44], 但临床疗效尚不够理想, 所以仍需努力寻找更加高效和特异性的胰腺癌靶向药物.

最近, PD-1/PD-L1抑制剂在肿瘤靶向治疗领域的表现最为突出. 研究[45]发现肿瘤细胞表面表达增高的PD-L1, 与活化的T细胞上的PD-1结合, 负性调节机体的T细胞的免疫应答, 促使肿瘤细胞的逃逸. PD-1/PD-L1抑制剂能够有效阻断PD-1与PD-L1的结合, 阻断负向调控信号, 从而增强肿瘤免疫应答. PD-1/PD-L1抑制剂在多种实体肿瘤中疗效显著. PD-1抑制剂pembrolizumab和nivolumab已被美国注射用药协会批准用于临床治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌, 而且抗PD-L1单抗MPDL3280A和MEDI4736也已进入用于治疗恶性黑色素瘤及其他实体瘤的III期临床研究. 目前, PD-1/PD-L1抑制剂在用于治疗胰腺癌的I期临床试验研究正在展开, 有希望在不久将来用于胰腺癌的靶向治疗.

近年来, 胰腺癌的精准医疗同样也聚焦在增对传统化疗药物的增效和耐药机制的研究上. 白蛋白结合型紫杉醇就是其中最为突出的代表, 其对胰腺癌的疗效远优于普通紫杉醇. 白蛋白结合型紫杉醇可经血管内皮细胞表面的9060介导跨膜转运和经肿瘤细胞外基质中的SPARC介导药物聚集, 使得药物富集肿瘤部位, 以达到杀灭胰腺癌细胞的目的. Von Hoff等[46]开展的III期临床试验研究证实接受白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗的胰腺癌患者总生存期明显长于吉西他滨单药组. 最近, 在胰腺癌的耐药机制方面上的研究取得了新的进展. 研究人员发现上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可能参与胰腺癌耐药机制的形成, EMT能够通过抑制药物的运输和蛋白质的浓缩以及降低癌细胞的增殖, 消除抗增殖药物如吉西他滨对胰腺癌细胞的杀灭作用[47].

6 胰腺癌精准医疗的机遇与挑战

由于胰腺癌本身恶性程度极高, 加之对现有的治疗手段天然抵抗, 使得当前胰腺癌的临床治疗仍处于瓶颈阶段. 值得庆幸的是, 当前精准医疗的理念可能为胰腺癌的防治开辟一片新的天空[48]. 精准医学的核心实质上就是个体化医学. 要实现胰腺癌的精准医疗, 必须首先建立精准的临床与基础相结合的精确整合性亚型, 以此指导胰腺癌的预防、诊断和治疗. 为了实现这一目标, 各学科包括分子诊断学、生物信息学、肿瘤病理学以及临床医学等的全方位合作是成败的关键, 这是当前开展胰腺癌精准医疗的工作重点和努力和方向[49].

然而, 胰腺癌的精准医疗同样也面临着许多难题和巨大挑战, 诸如基于肿瘤的分子标志物临床诊断和分子靶向治疗组合的临床试验研究; 寻找耐药靶点制定肿瘤耐药的解决方案; 开发新的血清学基因检测方法来评估疗效、预测肿瘤复发及临床预后等[50,51]. 因此, 我们期待更多、更深入的基础研究来解决临床上遇到的这些难题, 不断丰富和完善胰腺癌精准医疗的蓝图, 为最终攻克胰腺癌提供了强有力的技术支持.

7 结论

胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤. 近些年, 尽管对胰腺癌临床诊疗的研究付出了许多努力, 但其生存率并没有明显的提高. 胰腺癌精准医疗的优势体现在于借助基因组测序获取胰腺癌大量的遗传突变信息, 经大数据分析寻找出有临床价值的突变基因, 在此基础上进行重新精确诊断与基因分型, 进而对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗, 以实现“因人而异、因瘤施治”的目的.

应用要点

胰腺癌的精准医疗是借助基因组测序获取胰腺癌大量的遗传突变信息, 经大数据分析寻找出有临床价值的突变基因, 在此基础上进行重新精确诊断与分子分型, 进而对每个胰腺癌患者进行精准的干预和治疗.

8 参考文献

1 杭渤束, 刘平, 魏光伟, 金健, 郝文山, 王培俊, 李斌, 毛建华. 肿瘤的精准医疗: 概念、技术和展望. 科技导报 2015; 33 14-21

2 Rubin MA. Health: Make precision medicine work for cancer care. *Nature* 2015; 520: 290-291 [PMID: 25877189 DOI: 10.1038/520290a]

3 Swanton C. Cancer evolution: the final frontier of precision medicine? *Ann Oncol* 2014; 25: 549-551

同行评价

本文阐述近些年来精准医疗理念在胰腺癌临床运用中的现状以及所面临的机遇和挑战, 评述详实、客观, 对本专业研究领域前沿掌握较好.

[PMID: 24567514 DOI: 10.1093/annonc/mdu005]

4 Gazdar AF, Minna JD. Precision medicine for cancer patients: lessons learned and the path forward. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1262-1263 [PMID: 23964132 DOI: 10.1093/jnci/djt219]

5 Seufferlein T, Mayerle J. Pancreatic cancer in 2015: Precision medicine in pancreatic cancer--fact or fiction? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 74-75 [PMID: 26758788 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.215]

6 Van Allen EM, Wagle N, Stojanov P, Perrin DL, Cibulskis K, Marlow S, Jane-Valbuena J, Friedrich DC, Kryukov G, Carter SL, McKenna A, Sivachenko A, Rosenberg M, Kiezun A, Voet D, Lawrence M, Lichtenstein LT, Gentry JG, Huang FW, Fostel J, Farlow D, Barbie D, Gandhi L, Lander ES, Gray SW, Joffe S, Janne P, Garber J, MacConaill L, Lindeman N, Rollins B, Kantoff P, Fisher SA, Gabriel S, Getz G, Garraway LA. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples to guide precision cancer medicine. *Nat Med* 2014; 20: 682-688 [PMID: 24836576 DOI: 10.1038/nm.3559]

7 Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Translating genomics for precision cancer medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 395-415 [PMID: 25184532 DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025552]

8 Roukos DH, Ku CS. Clinical cancer genome and precision medicine. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3646-3650 [PMID: 22851046 DOI: 10.1245/s10434-012-2542-9]

9 Markman M. Precision medicine and the rapidly approaching future of cancer management. *Am J Manag Care* 2012; 18: SP207-SP28, cover [PMID: 23301708]

10 Vicini P, Fields O, Lai E, Litwack ED, Martin AM, Morgan TM, Pacanowski MA, Papaluca M, Perez OD, Ringel MS, Robson M, Sakul H, Vockley J, Zaks T, Dolsten M, Søgaard M. Precision medicine in the age of big data: The present and future role of large-scale unbiased sequencing in drug discovery and development. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 198-207 [PMID: 26536838 DOI: 10.1002/cpt.293]

11 Twilt M. Precision Medicine: The new era in medicine. *EBioMedicine* 2016; 4: 24-25 [PMID: 26981568 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.009]

12 Dong L, Wang W, Li A, Kansal R, Chen Y, Chen H, Li X. Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Curr Genomics* 2015; 16: 253-263 [PMID: 27006629 DOI: 10.2174/1389202916566150511205313]

13 Peterson TA, Doughty E, Kann MG. Towards precision medicine: advances in computational approaches for the analysis of human variants. *J Mol Biol* 2013; 425: 4047-4063 [PMID: 23962656 DOI: 10.1016/j.jmb.2013.08.008]

14 Kattan MW, Hess KR, Amin MB, Lu Y, Moons KG, Gershenwald JE, Gimotty PA, Guinney JH, Halabi S, Lazar AJ, Mahar AL, Patel T, Sargent DJ, Weiser MR, Compton C, members of the AJCC Precision Medicine Core. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 370-374 [PMID: 26784705 DOI: 10.3322/caac.21339]

15 Wong AH, Deng CX. Precision Medicine for Personalized Cancer Therapy. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 1410-1412 [PMID: 26681920 DOI: 10.7150/ijbs.14154]

16 Roden DM, Tyndale RF. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name? *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 169-172 [PMID: 23872826 DOI: 10.1038/clpt.2013.101]

17 Damodaran S, Berger MF, Roychowdhury S. Clinical tumor sequencing: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: e175-e182 [PMID: 25993170 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e175]

18 Sahin IH, Lowery MA, Stadler ZK, Salo-Mullen E, Iacobuzio-Donahue CA, Kelsen DP, O'Reilly EM. Genomic instability in pancreatic adenocarcinoma: a new step towards precision medicine and novel therapeutic approaches. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 893-905 [PMID: 26881472 DOI: 10.1586/17474124.2016.1153424]

19 Wu C, Miao X, Huang L, Che X, Jiang G, Yu D, Yang X, Cao G, Hu Z, Zhou Y, Zuo C, Wang C, Zhang X, Zhou Y, Yu X, Dai W, Li Z, Shen H, Liu L, Chen Y, Zhang S, Wang X, Zhai K, Chang J, Liu Y, Sun M, Cao W, Gao J, Ma Y, Zheng X, Cheung ST, Jia Y, Xu J, Tan W, Zhao P, Wu T, Wang C, Lin D. Genome-wide association study identifies five loci associated with susceptibility to pancreatic cancer in Chinese populations. *Nat Genet* 2011; 44: 62-66 [PMID: 22158540 DOI: 10.1038/ng.1020]

20 Gui JC, Yan WL, Liu XD. CA19-9 and CA242 as tumor markers for the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med* 2014; 14: 225-233 [PMID: 23456571 DOI: 10.1007/s10238-013-0234-9]

21 纪道林, 李春龙, 崔云甫. 胰腺癌早期诊断的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22: 2406-2413

22 Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnica-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature* 2015; 523: 177-182 [PMID: 26106858 DOI: 10.1038/nature14581]

23 Agarwal A, Saif MW. KRAS in pancreatic cancer. *JOP* 2014; 15: 303-305 [PMID: 25076326 DOI: 10.6092/1590-8577/2660]

24 Bournet B, Buscail C, Muscari F, Cordelier P, Buscail L. Targeting KRAS for diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer: Hopes and realities. *Eur J Cancer* 2016; 54: 75-83 [PMID: 26735353 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.012]

25 Bournet B, Muscari F, Guimbaud R, Cordelier P, Buscail L. KRAS mutations and their correlation with survival of patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2013; 42: 543-544 [PMID: 23486365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826b388b]

26 Deramaudt T, Rustgi AK. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 97-101 [PMID: 16169155 DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.08.003]

27 Eser S, Schnieke A, Schneider G, Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 817-822 [PMID: 24755884 DOI: 10.1038/bjc.2014.215]

28 Yu X, Koenig MR, Zhu Y. Plasma miRNA, an emerging biomarker for pancreatic cancer. *Ann Transl Med* 2015; 3: 297 [PMID: 26697457 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.03]

29 Brunetti O, Russo A, Scarpa A, Santini D, Reni M, Bittoni A, Azzariti A, Aprile G, Delcuratolo S, Signorile M, Gnoni A, Palermo L, Lorusso V, Cascinu S, Silvestris N. MicroRNA in pancreatic adenocarcinoma: predictive/prognostic biomarkers or therapeutic targets? *Oncotarget* 2015; 6: 23323-23341 [PMID: 26259238 DOI: 10.18632/oncotarget.4492]

30 Nagaraju GP, Madanraj AS, Aliya S, Rajitha B, Alese OB, Kariali E, Alam A, El-Rayes BF. MicroRNAs as biomarkers and prospective therapeutic targets in colon and pancreatic cancers. *Tumour Biol* 2016; 37: 97-104 [PMID: 26537581 DOI: 10.1007/s13277-015-4346-6]

31 Sun L, Chua CY, Tian W, Zhang Z, Chiao PJ, Zhang W. MicroRNA Signaling Pathway Network in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Genet Genomics* 2015; 42: 563-577 [PMID: 26554910 DOI: 10.1016/j.jgg.2015.07.003]

32 Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, Bjerregaard JK, Nielsen KR, Bojesen SE, Calatayud D, Nielsen SE, Yilmaz M, Holländer NH, Andersen KK, Johansen JS. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014; 311: 392-404 [PMID: 24449318 DOI: 10.1001/jama.2013.284664]

33 Hernandez YG, Lucas AL. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 18-29 [PMID: 26798434 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i1.18]

34 Frampton AE, Krell J, Jamieson NB, Gall TM, Giovannetti E, Funel N, Mato Prado M, Krell D, Habib NA, Castellano L, Jiao LR, Stebbing J. microRNAs with prognostic significance in pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1389-1404 [PMID: 26002251 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.006]

35 Vietsch EE, van Eijck CH, Wellstein A. Circulating DNA and Micro-RNA in Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreat Disord Ther* 2015; 5: [PMID: 26161297 DOI: 10.4172/2165-7092.1000156]

36 Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M, Lisa E, Mendía E, Lobo E, Malats N, Carrato A, Guillen-Ponce C. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfdna) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797 [PMID: 26498594 DOI: 10.1186/s12885-015-1779-7]

37 Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 747-756 [PMID: 26536825 DOI: 10.1038/nrc4015]

38 Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, Johns AL, Miller D, Nones K, Quek K, Quinn MC, Robertson AJ, Fadlullah MZ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourse C, Nourbakhsh E, Wani S, Wilson PJ, Markham E, Cloonan N, Anderson MJ, Fink JL, Holmes O, Kazakoff SH, Leonard C, Newell F, Poudel B, Song S, Taylor D, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Lee HC, Jones MD, Nagrial AM, Humphris J, Chantrill LA, Chin V, Steinmann AM, Mawson A, Humphrey ES, Colvin EK, Chou A, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Pettitt JA, Merrett ND, Toon C, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Jamieson NB, Graham JS, Niclou SP, Bjerkvig R, Grützmann R, Aust D, Hruban RH, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Falconi M, Zamboni G, Tortora G, Tempero MA, Gill AJ, Eshleman JR, Pilarsky C, Scarpa A, Musgrove EA, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501 [PMID: 25719666 DOI: 10.1038/nature14169]

39 Bailey P, Chang DK, Nones K, Johns AL, Patch AM, Gingras MC, Miller DK, Christ AN, Bruxner TJ, Quinn MC, Nourse C, Murtaugh LC, Harliwong I, Idrisoglu S, Manning S, Nourbakhsh E, Wani S, Fink L, Holmes O, Chin V, Anderson MJ, Kazakoff S, Leonard C, Newell F, Waddell N, Wood S, Xu Q, Wilson PJ, Cloonan N, Kassahn KS, Taylor D, Quek K, Robertson A, Pantano L, Mincarelli L, Sanchez LN, Evers L, Wu J, Pinese M, Cowley MJ, Jones MD, Colvin EK, Nagrial AM, Humphrey ES, Chantrill LA, Mawson A, Humphris J, Chou A, Pajic M, Scarlett CJ, Pinho AV, Giry-Laterriere M, Rooman I, Samra JS, Kench JG, Lovell JA, Merrett ND, Toon CW, Epari K, Nguyen NQ, Barbour A, Zeps N, Moran-Jones K, Jamieson NB, Graham JS, Duthie F, Oien K, Hair J, Grützmann R, Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Wolfgang CL, Morgan RA, Lawlor RT, Corbo V, Bassi C, Rusev B, Capelli P, Salvia R, Tortora G, Mukhopadhyay D, Petersen GM, Munzy DM, Fisher WE, Karim SA, Eshleman JR, Hruban RH, Pilarsky C, Morton JP, Sansom OJ, Scarpa A, Musgrove EA, Bailey UM, Hofmann O, Sutherland RL, Wheeler DA, Gill AJ, Gibbs RA, Pearson JV, Waddell N, Biankin AV, Grimmond SM. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531: 47-52 [PMID: 26909576 DOI: 10.1038/nature16965]

40 Wang X. Gene mutation-based and specific therapies in precision medicine. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 577-580 [PMID: 26994883 DOI: 10.1111/jcmm.12722]

41 Peck RW. The right dose for every patient: a key step for precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 145-146 [PMID: 26669674 DOI: 10.1038/nrd.2015.22]

42 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

J Clin Oncol 2007; 25: 1960-1966 [PMID: 17452677 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9525]
43 Strumberg D SB, Ebert MP. Phase II, randomized, double-blind placebo-controlled trial of nimotuzumab plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2013; 30: 4009
44 Seicean A, Petrusel L, Seicean R. New targeted therapies in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6127-6145 [PMID: 26034349 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6127]
45 Chen R, Peng PC, Wen B, Li FY, Xie S, Chen G, Lu J, Peng Z, Tang SB, Liang YM, Deng X. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Oncol* 2016; 9: 32-40 [PMID: 26947879 DOI: 10.1016/j.tranon.2015.11.010]
46 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140 DOI: 10.1056/NEJMoa1304369]
47 Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, Wu CC, LeBleu VS, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527: 525-530 [PMID: 26560028 DOI: 10.1038/nature16064]
48 McLeod HL. Precision medicine to improve the risk and benefit of cancer care: genetic factors in vincristine-related neuropathy. *JAMA* 2015; 313: 803-804 [PMID: 25710656 DOI: 10.1001/jama.2015.1086]
49 Van den Abbeele AD, Krajewski KM, Tirumani SH, Fennessy FM, DiPiro PJ, Nguyen QD, Harris GJ, Jacene HA, Lefever G, Ramaiya NH. Cancer Imaging at the Crossroads of Precision Medicine: Perspective From an Academic Imaging Department in a Comprehensive Cancer Center. *J Am Coll Radiol* 2016; 13: 365-371 [PMID: 26774886 DOI: 10.1016/j.jacr.2015.11.002]
50 Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL. Precision cancer medicine: the future is now, only better. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 34: 61-69 [PMID: 24857061 DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.61]
51 Ravegnini G, Angelini S. Toward Precision Medicine: How Far Is the Goal? *Int J Mol Sci* 2016; 17: 245 [PMID: 27072416 DOI: 10.3390/ijms17020245]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4759

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4759-4765
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展

秧茂盛, 周 密

秧茂盛, 吉首大学医学院转化医学研究中心 湖南省吉首市 416000

周密, 重庆医科大学附属第一医院药学部 重庆市 400016

秧茂盛, 教授, 主要从事复杂性疾病的病理机制与临床治疗研究.

作者贡献分布: 本文由秧茂盛与周密共同完成.

通讯作者: 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾, 吉首大学医学院转化医学研究中心. 1724041576@qq.com
电话: 0743-8759168

收稿日期: 2016-04-17
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-12-28

Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer

Mao-Sheng Yang, Mi Zhou

Mao-Sheng Yang, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

Mi Zhou, Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Datianwan Campus, Jishou 416000, Hu'nan Province, China. 1724041576@qq.com

Received: 2016-04-17
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-12-28

Abstract

Intestinal flora is a hot research topic. Studies suggest that intestinal flora is associated with the development of metabolic diseases, autoimmune diseases, neurological disorders, cognitive and behavioral disorders, cancer and so on. In this paper, we retrieved and analyzed the literature published in the past ten years which studied the relationship between microbiota microenvironment and colorectal cancer. We discuss the definitions of intestinal flora, microbiota microenvironment and colorectal cancer, the composition of intestinal flora, imbalance of intestinal flora, correlation between microbiota microenvironment and colorectal cancer, and the pathophysiology of colorectal cancer associated with microbiota microenvironment, with an aim to reveal the role of intestinal flora microenvironment in the pathogenesis of colorectal cancer, and to provide ideas and clues for the development of new intestinal flora-targeted approaches for prevention and treatment of colorectal cancer.

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

Key Words: Colorectal cancer; Intestinal flora; Microbiota microenvironment; Pathological mechanism; Bacterial toxin

Yang MS, Zhou M. Relationship between intestinal flora microenvironment and colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4759-4765 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4759.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4759

摘要

肠道菌群是目前研究的热点领域, 现有的研究结果提示: 肠道菌群可能与代谢性疾病、免疫性疾病、神经系统疾病、认知与行为

背景资料
虽然对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的诊疗研究已取得了很大进展, 但有效的CRC预防和治愈方法仍然处在探索阶段. 近10余年来的研究结果表明: 肠道菌群微环境在CRC的自然发生过程中可能起着不可忽视的作用, 有可能成为CRC预防和治疗的新靶点.

同行评议者
王秀伶, 教授, 河北农业大学生命科学学院制药工程系; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学•中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

研发前沿
最新的研究成果提示, 免疫功能调节基因可参与调控肿瘤的侵袭性, 并介导了宿主与菌群或病原体之间的相互作用. 进一步印证了免疫、菌群与肿瘤之间存在着密切关系, 值得深入研究.

失常、癌症等多种疾病相关. 本文检索和分析了近10余年来有关肠道菌群及其微环境与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)关系的研究成果, 从肠道菌群及其微环境与CRC的定义、健康与CRC状态下的肠道菌群构成、肠道菌群的失调方式、肠道菌群微环境与CRC的相关性、肠道菌群微环境与CRC的病理生理机制等5个方面进行了综述, 期望能够为揭示肠道菌群微环境在CRC的发生与发展病理机制中的作用, 以及以肠道菌群微环境为靶向的、新的CRC预防和治疗手段的研发提供思路和线索.

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

关键词: 结直肠癌; 肠道菌群; 肠道菌群微环境; 病理机制; 细菌毒素

核心提要: 通过改变不健康的饮食习惯或应用益生菌来恢复肠道菌群的生理平衡状态、调控肠道炎症的发生, 可能有益于对结直肠癌的预防和治疗.

秧茂盛, 周密. 肠道菌群微环境与结直肠癌的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4759-4765 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4759.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4759

0 引言

肠道菌群是对寄居在人体肠道内微生物群落的总称, 是近年来微生物学和医学的研究热点之一. 肠道菌群与人体之间不仅是共存关系, 而且是对彼此具有重要影响的共生关系, 科学家们将其称之为人体的另一个器官[1-3]. 肠道菌群微环境是指在一定的结构空间内, 菌群及其代谢产物与宿主相互作用后, 形成的能独立进行物质、能量、信息交流的相对稳定的生物系统[4,5]. 肠道菌群微环境在促进食物的消化吸收、维持肠道正常生理功能、调节免疫及拮抗病原微生物等方面具有不可替代的重要作用[6-8]. 肠道在行使消化代谢功能的同时, 有一系列免疫调控机制来维持免疫耐受, 以阻止病原微生物通过肠道静脉系统进入全身血液循环. 正常情况下, 肠道黏膜能够屏障多种危险因素, 维持稳态. 一旦既有平衡被打破, 肠道微环境改变, 肠道微生物将会诱发炎症反应, 持续性的炎症刺激可损伤肠黏膜、黏膜下肌层, 甚至肠浆膜, 从而引起各种肠道疾病.

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界第三高发癌症, 严重影响着人类健康; 而且, 80%以上的CRC患者没有家族史、属于散发病例[9-11]. 也就是说, 环境因素很可能在大多数CRC的发生与发展上发挥着重要的作用. 肠道菌群微环境是否参与介导CRC的病理过程[12,13], 是一个很有趣的、重要的科学问题, 值得深入研究. 为此, 本文就近10余年来国内外有关肠道菌群微环境与CRC的关系研究进展作一综述, 期望可以为揭示肠道菌群微环境在CRC的发生与发展过程中的作用提供新的见解.

1 肠道菌群及其微环境

肠道菌群是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称. 肠道菌群按一定的比例组合, 各菌种之间互相制约、互相依存, 在质和量上维持一种生态平衡. 人体肠道拥有数量庞大的微生物[14-16], 包括细菌、病毒、古生菌等; 其中, 又以细菌为主, 数量达到10^{14}. 肠道菌群主要被分为3大类: (1)益生菌, 是指对身体健康有益处的细菌, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等; (2)条件致病菌, 是指正常情况下不致病, 当肠道微环境改变或菌群平衡关系被打破时, 可以诱发疾病的细菌, 如大肠杆菌等; (3)致病菌, 是指正常情况下也能引起疾病的细菌, 如葡萄球菌、肺炎链球菌、奈瑟球菌等.

肠道菌群对维系机体的生存和健康具有不可或缺的重要作用. 已有的研究结果提示, 肠道菌群至少具有如下生理功能: (1)抑制致病菌的侵入, 调整人体与微生物之间的平衡状态, 维持机体肠道的健康或生理状态; (2)免疫功能, 肠道菌群可通过刺激宿主产生免疫反应, 抑制病原菌在肠内繁殖; (3)排毒功能, 肠道菌群可调节肠道的蠕动和水分的吸收, 促进大便和有害物质的排泄; (4)营养作用, 肠道菌群能够合成或促进营养物质的吸收; (5)肠道菌群可通过降解、清除体内的致癌因子以及激活体内的抗肿瘤细胞因子等方式来发挥其抗肿瘤作用; (6)肠道菌群可通过减少氧自由基的生成、控制炎症反应等途径来发挥其延缓衰老的功能.

肠道菌群微环境是指肠道菌群与宿主共同塑造的肠道免疫平衡微环境. 这个肠道免疫平衡微环境, 对互利共生的双方都具有重要的

表 1 健康与CRC状态下的肠道菌群构成(%)

分组	厚壁菌门	拟杆菌门	放线菌门	变形菌门	梭杆菌门
健康对照组	57.20	32.00	2.22	2.82	2.20
结肠癌组	63.10	22.70	4.55	4.68	1.59

创新盘点

本文系统阐述了肠道菌群微环境中肠道菌群失调、肠道炎症、肠道细菌毒素作用以及共生微生物失调等与CRC疾病进展的关系.

意义. 肠道菌群微环境处于生态平衡时, 益生菌群通过产生细菌素、抗生素和其他代谢产物, 以及通过争夺营养和生存空间来维持菌群微环境的稳态[6]. 当肠道菌群微环境平衡被打破, 进而引发免疫反应, 则可诱发肠易激综合征、克罗恩病、溃疡性结肠炎等疾病; 此外, 内分泌系统疾病、中枢神经系统疾病、类风湿性关节炎等疾病可能也与肠道菌群微环境的改变有关[17-19].

2 CRC

CRC是指发生在机体下消化系统结肠部位的恶性肿瘤, 绝大多数为腺癌, 好发于乙状结肠, 其次是盲肠与升结肠[20,21]. 由于社会环境与饮食文化的改变, CRC在我国的发病率显著增高, 目前位居恶性肿瘤的第4位; 长期的多油、高糖、高碳水化合物饮食与CRC的高风险密切相关[20,22]. 当肠道菌群微环境发生改变时, 可导致CRC的发生[14,23].

3 健康与CRC状态下的肠道菌群构成

在机体肠道细菌样本中[24,25], 厚壁菌门和拟杆菌门是丰度最高的两大门类, 其次是放线菌门、变形菌门、梭杆菌门(表1). 在门的水平上, 健康与CRC状态下的肠道菌群样本之间存在明显差异[26,27]. 上述发现暗示, 肠道菌群的差异具有成为CRC预测或诊断指标的潜力.

当肠道发生早期癌前病变时, 肠道菌群就已经发生了显著性的改变[26,27]. CRC患者肠道菌群失调的一个显著特征是条件性致病菌的显著增加[17,24,28]. 例如: 在CRC患者的肠道中, 柔嫩梭菌、球形梭菌、致病性大肠杆菌的丰度要明显高于健康对照组. 此外, 肠道菌群失调的另一个显著特征是生产丁酸盐的菌种明显减少[17,24,29]. 现有的研究结果表明, 丁酸盐参与调控结肠上皮细胞的增殖和凋亡, 具有一定的降低肠道炎症和CRC发病风险的能力, 在维持肠道稳态中发挥着重要的作用; 随着条件性致病菌数量的增加, 益生菌(比如: 生产丁酸盐的菌种)数量的减少, 可显著提高CRC的发病风险[24,30]. 宿主肠道菌群的变化不仅出现在CRC的早期阶段, 而且贯穿CRC发生与发展的全过程[31-33]. 可见, 肠道菌群的改变可作为一种生物学指标: (1)可用于评估机体的健康状态; (2)可用于预测CRC的发病风险及其预后.

4 肠道菌群的失调方式

研究[34,35]表明, CRC患者肠道菌群的失调主要包括下列3种方式: (1)菌群结构的改变. 肠道菌群种类和数量在长期高糖、高脂饮食, 长期使用药物, 以及随着宿主年龄的增长等因素的影响下, 会导致肠道菌群构成发生明显变化, 原有的稳态受到破坏; (2)肠道菌群发生移位. 在肠道黏膜组织出现损伤或者宿主发生创伤、大出血、心源性休克或感染性休克等病理情况下, 肠道黏膜上皮细胞的通透性增加, 引起肠道菌群进入肠道组织内、甚至进入机体的血液循环中, 从而对机体产生局部或全身损害; (3)肠道菌群之间发生基因转移. 当肠道微环境发生变化时, 益生菌可通过基因转移途径转变成致病菌, 使得致病菌数量大增, 引发肠道菌群失调症.

CRC的发生与发展过程涉及众多环节, 目前对其病理机制的认识仍十分有限, 遗传背景、免疫状况、饮食习惯、环境因素等都可能与此有关[36-38]. 最近的动物实验结果提示, 肠道菌群失调可能是诱发CRC的关键因素之一[26], 进一步验证了“肠道菌群的改变可以促进CRC发生”的假说.

5 肠道菌群微环境与CRC的相关性

肠道中的微生物种类和数量众多, 参与宿主的糖、蛋白质、脂质、维生素等营养物质的代谢, 调控机体的免疫功能, 对维系宿主的健康发挥着不可代替的作用. 肠道菌群在肠道微环境中始终处于一种动态平衡状态, 一旦肠道菌群动态平衡状态被打破, 将引发各种疾病. 研究结果提示, CRC人群与健康人群肠道微生物

应用要点
调节肠道菌群微环境、纠正肠道菌群失调、控制肠道炎症以及拮抗肠道细菌毒素作用, 在CRC的防治上具有潜在的应用前景.

构成存在差异[24], CRC的发生和发展与遗传、免疫、环境、饮食和生活习惯等风险因素有关, 但是CRC的确切病理机制目前尚不清楚.

来自动物的试验结果[17,26]表明, 无菌动物肠道炎症和CRC的发生率极低, 但一旦将失调的肠道菌群移植到无菌动物肠道内, 肠道炎症和CRC的发病率都会显著升高. 这些结果暗示: 肠道菌群的稳态是维系肠道健康的基础与保障, 证实了肠道菌群微环境与CRC之间的密切相关性. 然而, 上述结论尚缺乏来自人类的直接证据, 有待今后进一步的探索和深入研究.

6 肠道菌群微环境与CRC的病理生理机制

6.1 炎性机制 炎症、免疫、肿瘤之间存在着相互关联的“三角纽带”关系, 癌症的发生发展往往与炎症密切相关. 例如: 慢性肝炎与肝癌. 此外, 炎症的发生又往往伴随有免疫能力的改变; 而肠道菌群则在这一关系中发挥着“立交桥”式的功能(图1). 正常情况下, 免疫系统能及时发现并清理发生基因突变的细胞, 但在菌群微环境紊乱的情况下, 肠道免疫耐受被打破, 导致炎症的发生[39,40]. 肠道炎症可刺激炎性细胞及白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子-α等炎性介质释放, 制造了一个免疫抑制、炎症持续激活的微环境, 通过其介导的细胞通路让肿瘤免疫失灵; 同时, 激活转录因子核因子-κB和STAT3, 激活微环境中与生长因子激活相关的Wnt等信号通路, 促进基因突变细胞的增殖[41-43]; 促炎症反应信号通路的异常激活, 加剧肠道黏膜上皮细胞的损伤, 进一步恶化肠道菌群微环境的破坏, 使肠道处于长期慢性炎症状态, 继而增加CRC的发生率. Wilson等[44]和Sester等[45]的最新研究结果表明, 免疫功能调节基因*AIM2*参与调控CRC的侵袭性、并介导菌群或病原体与宿主之间的相互作用. 进一步证实了免疫、菌群与肿瘤相互之间存在着密切的相关性.

6.2 细菌毒素机制 研究发现失调菌群的代谢能力发生了改变, 并且能够释放多种细菌毒素. 例如: 硫化氢、次级胆汁酸. 硫化氢是肠道内硫酸盐还原菌降解有机物的代谢产物, 而CRC患者体内硫化氢含量明显高于健康个体[1,46,47]. 硫化氢可直接损伤肠道黏膜上皮细胞, 通过诱导DNA损伤、黏膜炎症、上皮细胞过度增长, 同时抑制丁酸盐的利用, 促进CRC的发生与发展. 次级胆汁酸[24]是7α脱羟基菌的代谢产物, 可促进炎症反应, 通过诱导肠道上皮细胞DNA损伤、诱导活性氧族的产生等方式来增加CRC的发病风险.

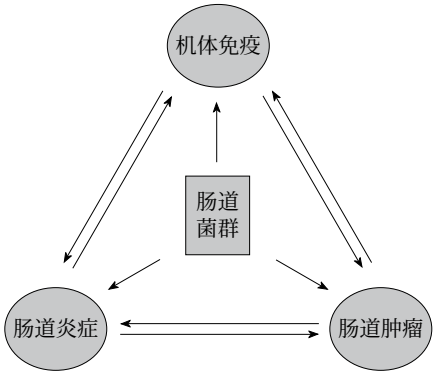


图 1 肠道菌群与炎症、免疫、肿瘤之间的关系示意图.

细菌毒素对肠道上皮细胞产生的毒性作用, 可诱发结肠炎等肠道疾病, 肠道屏障功能的损伤又会破坏免疫系统的稳态, 反复受损的、不能完全修复的黏膜上皮细胞就可发生癌变[36,48].

7 结论

CRC是一种诱因和发病过程都十分复杂的疾病, 我们推测CRC的发生可能与多种肠道细菌及其微环境密切相关. 宿主的基因组相对稳定, 而肠道菌群的基因组则灵活多变; 通过改变不健康的饮食习惯、应用益生菌来平衡肠道菌群, 减少炎症发生, 可在一定程度上发挥预防或辅助治疗CRC的作用. 因此, 全面系统地研究肠道菌群微环境与CRC的相互关系, 可对CRC的预防、诊断、治疗和预后等产生重要的影响, 深入探讨肠道菌群微环境在CRC病理机制中的地位与作用, 将具有巨大理论和社会经济价值.

正常情况下, 依赖于肠道菌群微环境的稳定, 肠道可保持其免疫平衡状态; 但是当上述肠道菌群的稳定状态被打破后, 微生物就会在肠道引发长期慢性的炎症反应, 形成“损伤-修复-损伤”的恶性循环, 使肠道组织细胞出现病理损伤或癌变[39,49-51].

本文所涉及的研究均着眼于“在CRC的发生与发展过程中, 肠道菌群微环境发生了怎样的改变”以及“肠道菌群微环境的这种改变是如何影响CRC的发生与发展的”等两个

主题. 我们相信, 如能彻底阐明上述的两个主题, 就可为CRC的预防、诊断、治疗和预后等提供新的思路和研发方向.

8 参考文献

1 Goodman AL, Gordon JI. Our unindicted coconspirators: human metabolism from a microbial perspective. *Cell Metab* 2010; 12: 111-116 [PMID: 20674856 DOI: 10.1016/j.cmet.2010.07.001]

2 Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52: 7577-7587 [PMID: 26604335 DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1]

3 Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, Thalheimer U. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16795-16810 [PMID: 25492994 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16795]

4 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5: 65 [PMID: 20140211 DOI: 10.1371/journal.pone.0009085]

5 Li Y, Liu XY, Ma MM, Qi ZJ, Zhang XQ, Li Z, Cao GH, Li J, Zhu WW, Wang XZ. Changes in intestinal microflora in rats with acute respiratory distress syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5849-5858 [PMID: 24914345 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5849]

6 Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 151-167 [PMID: 25563215 DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2]

7 Bellido F, Guinó E, Jagmohan-Changur S, Seguí N, Pineda M, Navarro M, Lázaro C, Blanco I, Vasen HF, Moreno V, Capellá G, Wijnen JT, Valle L. Genetic variant in the telomerase gene modifies cancer risk in Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 511-516 [PMID: 22948024 DOI: 10.1038/ejhg.2012.204]

8 Donehower LA, Creighton CJ, Schultz N, Shinbrot E, Chang K, Gunaratne PH, Muzny D, Sander C, Hamilton SR, Gibbs RA, Wheeler D. MLH1-silenced and non-silenced subgroups of hypermutated colorectal carcinomas have distinct mutational landscapes. *J Pathol* 2013; 229: 99-110 [PMID: 22899370 DOI: 10.1002/path.4087]

9 Jobin C. Colorectal cancer: looking for answers in the microbiota. *Cancer Discov* 2013; 3: 384-387 [PMID: 23580283 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0042]

10 McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2773-2782 [PMID: 23816965 DOI: 10.1200/JCO.2013.49.1126]

11 Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouser ML, Chlebowski RT, Thomson CA, Irwin ML, Lane DS, Wactawski-Wende J, Hou L, Jackson RD, Kampman E, Newcomb PA. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1939-1948 [PMID: 23053793 DOI: 10.1007/s10552-012-0071-2]

12 O'Callaghan NJ, Toden S, Bird AR, Topping DL, Fenech M, Conlon MA. Colonocyte telomere shortening is greater with dietary red meat than white meat and is attenuated by resistant starch. *Clin Nutr* 2012; 31: 60-64 [PMID: 21963168 DOI: 10.1016/j.clnu.2011.09.003]

13 Chin CC, Kuo YH, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Changchien CR, Wang JY, Huang WS. Role of body mass index in colon cancer patients in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4191-4198 [PMID: 22919253 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4191]

14 Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Recent Results Cancer Res* 2011; 185: 99-115 [PMID: 21822822 DOI: 10.1007/978-3-642-03503-6-6]

15 Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2101-2114.e5 [PMID: 20420949 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.058]

16 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, Ye C, Saltz LB, Mayer RJ, Mowat RB, Whittom R, Hantel A, Benson A, Wigler DS, Venook A, Fuchs CS. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1702-1711 [PMID: 23136358 DOI: 10.1093/jnci/djs399]

17 Szabo G, Bala S, Petrasek J, Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. *Dig Dis* 2010; 28: 737-744 [PMID: 21525758 DOI: 10.1159/000324281]

18 Colussi D, Brandi G, Bazzoli F, Ricciardiello L. Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16365-16385 [PMID: 23965959 DOI: 10.3390/ijms140816365]

19 Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6: e16393 [PMID: 21297998 DOI: 10.1371/journal.pone.0016393]

20 Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra G, Stephen AM, Kuh D, White IR, Luben R, Lentjes MA, Khaw KT, Rodwell Bingham SA. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 614-626 [PMID: 20407088 DOI: 10.1093/jnci/djq092]

21 Fadhil W, Ibrahem S, Seth R, AbuAli G, Ragunath K, Kaye P, Ilyas M. The utility of diagnostic biopsy specimens for predictive molecular testing in colorectal cancer. *Histopathology* 2012; 61: 1117-1124 [PMID: 22882224 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2012.04321.x]

22 Dovitinib synergizes with oxaliplatin in suppressing cell proliferation and inducing apoptosis in colorectal cancer cells regardless of RAS-RAF mutation status. *Mol Cancer* 2014; 13: 21 [PMID: 24495750 DOI: 10.1186/1476-4598-13-21]

23 Zoratto F, Rossi L, Verrico M, Papa A, Basso E, Zullo A, Tomao L, Romiti A, Lo Russo G, Tomao S. Focus on genetic and epigenetic events

名词解释

肠道菌群: 是指寄居机体胃肠道中的各种微生物的总称;

肠道菌群微环境: 是指肠道菌群与宿主共同塑造的肠道免疫平衡微环境;

结直肠癌(CRC): 是指发生在机体下消化系统结肠部位的恶性肿瘤, 绝大多数为腺癌, 好发于乙状结肠, 其次是盲肠与升结肠.

同行评价

肠道菌群是目前研究的热点, 本文对肠道菌群微环境与CRC的关系进行了较为全面的阐述, 作者紧扣肠道菌群和CRC的主题展开论述, 思路清晰, 书写流畅, 具有一定的理论意义和临床指导价值.

of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. *Tumour Biol* 2014; 35: 6195-6206 [PMID: 25051912 DOI: 10.1007/s13277-014-1845-9]

24 王生, 晓星, 余鹏飞, 徐小涛, 王一飞, 刘莉, 梅其炳. 肠道菌群失调与结直肠癌发生发展之间关系的研究进展. 中国药理学通报 2014; 30: 1045-1048

25 Abraham RM, Zhang Q, Odum N, Wasik MA. The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biol Ther* 2011; 12: 1019-1022 [PMID: 22236880 DOI: 10.4161/cbt.12.12.18144]

26 Zhu Q, Jin Z, Wu W, Gao R, Guo B, Gao Z, Yang Y, Qin H. Analysis of the intestinal lumen microbiota in an animal model of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90849 [PMID: 24603888 DOI: 10.1371/journal.pone.0090849]

27 Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, Pasini E, Govi S, Facchetti F, Fanoni D, Tucci A, Vino A, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of Borrelia burgdorferi infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist* 2011; 16: 1582-1588 [PMID: 22071292 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0108]

28 Castillo-Carranza DL, Lasagna-Reeves CA, Kayed R. Tau aggregates as immunotherapeutic targets. *Front Biosci* (Schol Ed) 2013; 5: 426-438 [PMID: 23277060 DOI: 10.2741/S381]

29 Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 2012; 148: 1204-1222 [PMID: 22424230 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.040]

30 Potter H, Wisniewski T. Apolipoprotein e: essential catalyst of the Alzheimer amyloid cascade. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 489428 [PMID: 22844635 DOI: 10.1155/2012/489428]

31 Chong ES. A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World J Microbiol Biotechnol* 2014; 30: 351-374 [PMID: 24068536 DOI: 10.1007/s11274-013-1499-6]

32 Bazett M, Haston CK. Airway hyperresponsiveness in FVB/N delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mice. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 378-383 [PMID: 24373976 DOI: 10.1016/j.jcf.2013.11.010]

33 Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NW, Bijvelds MJ, Scholte BJ, Nieuwenhuis EE, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S, Beekman JM. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* 2013; 19: 939-945 [PMID: 23727931 DOI: 10.1038/nm.3201]

34 Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18121-18130 [PMID: 25561781 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18121]

35 Coyte KZ, Schluter J, Foster KR. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science* 2015; 350: 663-666 [PMID: 26542567 DOI: 10.1126/science.aad2602]

36 Heinig RL, Paaijmans KP, Hancock PA, Thomas MB. The potential for fungal biopesticides to reduce malaria transmission under diverse environmental conditions. *J Appl Ecol* 2015; 52: 1558-1566 [PMID: 26792946 DOI: 10.1007/s13668-012-0032-0]

37 Edgar RC, Haas BJ, Clemente JC, Quince C, Knight R. UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics* 2011; 27: 2194-2200 [PMID: 21700674 DOI: 10.1093/bioinformatics/btr381]

38 Hoffman LR, Pope CE, Hayden HS, Heltshe S, Levy R, McNamara S, Jacobs MA, Rohmer L, Radey M, Ramsey BW, Brittnacher MJ, Borenstein E, Miller SI. Escherichia coli dysbiosis correlates with gastrointestinal dysfunction in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 396-399 [PMID: 24178246 DOI: 10.1093/cid/cit715]

39 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

40 Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Häsler R, Ott S, Baines JF, Schreiber S, Rosenstiel P. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* 2011; 60: 1354-1362 [PMID: 21421666 DOI: 10.1136/gut.2010.216259]

41 Fukata M, Abreu MT. Pathogen recognition receptors, cancer and inflammation in the gut. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 680-687 [PMID: 19828376 DOI: 10.1016/j.coph.2009.09.006]

42 Kahouli I, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1107-1123 [PMID: 23558140 DOI: 10.1099/jmm.0.048975-0]

43 Alkadhi S, Kunde D, Cheluvappa R, Randall-Demllo S, Eri R. The murine appendiceal microbiome is altered in spontaneous colitis and its pathological progression. *Gut Pathog* 2014; 6: 25 [PMID: 25002910 DOI: 10.1186/1757-4749-6-25]

44 Wilson JE, Petrucelli AS, Chen L, Koblansky AA, Truax AD, Oyama Y, Rogers AB, Brickey WJ, Wang Y, Schneider M, Mühlbauer M, Chou WC, Barker BR, Jobin C, Allbritton NL, Ramsden DA, Davis BK, Ting JP. Inflammasome-independent role of AIM2 in suppressing colon tumorigenesis via DNA-PK and Akt. *Nat Med* 2015; 21: 906-913 [PMID: 26107252 DOI: 10.1038/nm.3908]

45 Sester DP, Sagulenko V, Thygesen SJ, Cridland JA, Loi YS, Cridland SO, Masters SL, Genske U, Hornung V, Andoniou CE, Sweet MJ, Degli-Esposti MA, Schroder K, Stacey KJ. Deficient NLRP3 and AIM2 Inflammasome Function in Autoimmune NZB Mice. *J Immunol* 2015; 195: 1233-1241 [PMID: 26116505 DOI: 10.4049/jimmunol.1402859]

46 Brunden KR, Yao Y, Potuzak JS, Ferrer NI, Ballatore C, James MJ, Hogan AM, Trojanowski JQ, Smith AB, Lee VM. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Pharmacol Res* 2011; 63: 341-351 [PMID: 21163349 DOI: 10.1016/j.phrs.2010.12.002]

47 Figueira ML, Ouakinin S. Gender-related endocrinological dysfunction and mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 369-372 [PMID: 20495459 DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283399b86]

48 Tellefsen CH, Vogt C. How important is placental

examination in cases of perinatal deaths? *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 99-104 [PMID: 20718631 DOI: 10.2350/10-07-0870-OA.1]
49 Chang KT, Keating S, Costa S, Machin G, Kingdom J, Shannon P. Third-trimester stillbirths: correlative neuropathology and placental pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2011; 14: 345-352 [PMID: 21345083 DOI: 10.2350/10-07-0882-OA.1]
50 Nelson KB, Blair E. The placenta and neurologic and psychiatric outcomes in the child: study design matters. *Placenta* 2011; 32: 623-625 [PMID: 21762984 DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.021]
51 Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424 [PMID: 10989405 DOI: 10.1001/jama.284.11.1417]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4766

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4766-4771
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

急性中毒的消化系统损害及对策

菅向东, 于光彩

背景资料
急性中毒是目前临床常见的急危重症, 某些毒物中毒仍然具有很高的病死率. 对于急性口服毒物中毒, 其消化系统的损害不容忽视, 由于毒物种类繁多, 不同的毒物理化性质不同, 毒作用机制差别很大, 治疗方法也不一样. 本文对急性中毒的消化系统损害及对策进行较为详细的阐述.

菅向东, 于光彩, 山东大学齐鲁医院急诊科中毒科 山东省济南市 250012

菅向东, 教授, 博士生导师, 主要从事急危重症医学及中毒研究.

基金项目: 2012年国家临床重点专科建设基金资助项目, No. 2012650; 泰山学者建设工程专项经费基金资助项目, No. ts20130911; 山东省医药卫生重点实验室基金资助项目, No. 鲁卫科教国合字[2013]49号; 山东省重点研发计划基金资助项目, No. 2015GSF118038; 山东大学横向合作计划基金资助项目, Nos. 11671405, 11671423; 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目, Nos. 2014WS0150, 2013BJYB12.

作者贡献分布: 菅向东为课题主要负责人, 负责全面实施; 于光彩负责资料收集与总结.

通讯作者: 菅向东, 教授, 250012, 山东省济南市文化西路107号, 山东大学齐鲁医院急诊科中毒科.
jianxiangdongvip@163.com

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-06-15
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-12-28

Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy

Xiang-Dong Jian, Guang-Cai Yu

Xiang-Dong Jian, Guang-Cai Yu, Department of Emergency and Poisoning Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: 2012 National Key Clinical Specialty Construction Fund, No. 2012650; Taishan Scholar Program of Shandong Province, No. ts20130911; Fund of Shandong Provincial Medicine and Health Key Laboratory of Emergency and Critical Care Medicine, No. [2013]49; Shandong Provincial Key Research and Development Project, No. 2015GSF118038; Shandong University Scientific Research Project, Nos. 11671405 and 11671423; Shandong Provincial Science and Technology Development Plan Project on Medicine and Health Care, Nos. 2014WS0150 and 2013BJYB12.

Correspondence to: Xiang-Dong Jian, Professor, Department of Emergency and Poisoning Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. jianxiangdongvip@163.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-06-15
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-12-28

Abstract
Acute intoxication is a common critical clinical condition. Poisoning patients tend to have an urgent onset, critical illness and rapid progression. If timely and reasonable treatment is not given, there will be a serious threat to patients' life. Drugs, alcohol, pesticides, and poisonous chemicals are clinically common toxic substances, and oral suicide is a major cause of poisoning. Therefore, suicidal patients absorb poison mainly through the digestive tract, and digestive system damage is common and serious. Awareness of digestive system damage in patients with acute poisoning and treatment measures has important clinical significance for improving the overall prognosis of these patients. This paper discusses the latest research progress in understanding digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy.

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

Key Words: Acute poisoning; Digestive system damage; Treatment; Strategy

Jian XD, Yu GC. Digestive system damage in acute poisoning and treatment strategy. Shijie Huaren

同行评议者
邱云峰, 主任医师, 上海市宝山区大场医院普外科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4766-4771 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4766.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4766

摘要

急性中毒是我国急诊科常见的临床急危重症, 中毒患者往往具有发病急、病情重、进展迅速等特点, 如不能得到及时合理救治, 可能会对患者生命造成严重威胁. 药物、酒精、农药、有毒化学品等是临床常见的中毒毒物, 口服自杀是主要的中毒原因. 自杀患者毒物主要经消化系统吸收, 因此消化系统损伤较为常见与严重. 了解急性中毒患者消化系统损害及救治对策, 对改善中毒患者的整体预后具有重要临床意义. 本文结合国内外相关最新研究进展, 就急性中毒的消化系统损害及治疗对策进行评述.

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

关键词: 急性中毒; 消化系统; 治疗; 对策

核心提要: 本文从中毒引起的消化系统腐蚀伤、中毒引起的肠衰竭、中毒引起的肝损害、中毒引起的胰腺损害、洗胃与全胃肠洗消技术等5个方面对急性中毒的消化系统损害及对策进行系统阐述, 内容紧扣当前急性中毒的临床实践, 为规范中毒性消化系统损害的诊断与治疗提供理论依据.

菅向东, 于光彩. 急性中毒的消化系统损害及对策. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4766-4771 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4766.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4766

0 引言

急性中毒是急诊科常见的急危重症之一[1], 每年都有大量的患者因中毒而丧失生命. 我国急诊科常见的引起中毒的物质主要有药物、农药、有毒化学品、强酸、强碱、刺激性气体、有毒动植物、酒精、重金属、毒品等, 其中口服自杀为患者中毒的主要原因[2-5]. 由于毒物种类繁多, 毒物的毒理学特性存在差异, 中毒患者临床症状、脏器损伤及预后多不相同, 给临床救治带来一定困难, 药物中毒是我国常见急性中毒之一[6], 而农药中毒则是我国主要的中毒性疾病. 国内有毒植物种类繁多, 相关中毒事件时有发生[7], 多为误食或使用偏方治病所致; 有毒化学品虽成分明确, 但多数有毒化学品对机体的毒性尚不完全明确, 更无特效解毒剂. 近年来随着一些具有解毒作用的药物逐渐被发现, 对中毒性疾病的救治起到积极的作用[8], 但是, 目前大多数毒物仍无特效解毒剂, 中毒救治仍以促进排毒、保护脏器及、支持治疗和对症治疗为主. 急性中毒患者早期给予积极合理的排毒治疗, 能改善整体预后. 在催吐、洗胃、导泻、口服活性炭等基础治疗之上, 给予血液透析、血液灌流、活性炭和分子吸附再循环系统等措施可进一步消除血液中的毒物, 其中血液灌流是急性中毒患者常用的排毒治疗方式[9-11]. 口服中毒患者大部分毒物经肠道吸收, 及时合理排出肠道毒物, 可减少毒物吸收, 对改善患者整体预后尤为重要. 本文就急性中毒患者消化系统损害及救治对策进行系统评述.

研发前沿

中毒和创伤位居我国病死率排名第5位, 急性中毒领域研究的热点和重点目前仍然集中在中毒急危重症引起的MODS以及某些特殊毒物中毒方面. 对于某些毒物引起的中毒, 比如百草重度中毒, 即使使用当前最先进的临床技术, 也挽救不了患者的生命. 因此, 深入开展上述疾病的临床和基础研究、探讨有效的治疗措施是本专业亟待研究的问题.

1 中毒引起的消化系统腐蚀伤

很多毒物对消化系统具有一定腐蚀性, 意外或自杀摄入强酸、强碱、强氧化剂、酚类、醛类等腐蚀性化合物可导致消化系统严重损伤, 并可导致周围其他组织器官损伤, 加重治疗的难度[12]. 一般认为碱性化合物对消化系统损伤较酸性化合物重, 因碱性腐蚀剂可使蛋白溶解、脂肪皂化, 强酸则以导致蛋白凝固坏死为主. 腐蚀性毒物中毒多具有病情重, 病情进展迅速, 易于造成消化道糜烂、出血、穿孔、瘢痕狭窄等特点. 轻度患者可给予内科保守治疗和/或内镜治疗[13], 严重患者常需中毒科、胃肠科、普外科、心理科等科室协助治疗, 甚至需要紧急手术治疗[14]. 对于一些毒物口服后2-3 d才逐渐出现消化系统腐蚀损伤, 近年来逐渐引起重视, 同时, 对可引起消化系统亚急性损伤的毒物中毒也应引起重视[15].

口服中毒患者可伴有口腔黏膜的损伤[16], 如口服强酸、强碱, 腐蚀性农药(如百草枯、乐果)等, 中毒患者可出现口腔、舌体、咽喉部位黏膜充血、水肿、糜烂或溃疡. 对于腐蚀性毒物中毒均应及时漱口, 彻底清除口腔黏膜残留毒物, 并可给予适当中和剂, 以预防溃疡面的形成. 对于腐蚀性口腔黏膜损伤, 康复新液、生长因子类药物、利多卡因等较为常用. 研究[17]显示康复新液可通过提高体内抗氧化酶超氧化物歧化酶活力、清除自由基、抑制

创新盘点
本文对中毒引起的消化系统损害进行了深入细致的阐述, 同时对其治疗策略进行了较为详细的总结, 很多观点具有实用性、科学性和创新性, 目前同类文章报导尚不多见.

脂质过氧化反应等机制对口腔黏膜糜烂、溃疡发挥治疗作用. 对于中毒所致的口腔疼痛, 可给予利多卡因漱口来缓解症状, 同时应注意口腔有无真菌、霉菌感染, 并及时给予制霉菌素等局部治疗.

强酸、强碱等腐蚀性毒物同时可对消化系统产生严重的腐蚀损伤, 以胃食管损伤较为常见, 可引起上消化道的糜烂、溃疡、出血、梗阻、食管黏膜表层剥脱, 甚至破裂穿孔等[18,19]. 严重患者后期食管损伤常需借助外科手术治疗, 如食管破裂穿孔、食管瘢痕形成、食管狭窄等[20,21]. 中毒引起的食管黏膜表层剥脱症是一种特殊的食管损伤, 发病机制一般认为食管黏膜层及黏膜下层较为疏松, 毒物造成局部组织腐蚀坏死, 使食管黏膜表层(复层鳞状上皮层)与固有层分离, 剧烈呕吐等诱因使整个食管表层与固有层完全分离[22]. 腐蚀性毒物中毒患者洗胃应当慎重, 可口服鸡蛋清、牛奶等中和, 如消化系统无明显损伤, 一般不建议绝对禁饮食, 以免毒物在胃肠道内较长时间蓄积, 造成持续性损伤以及瘢痕形成, 乃至消化道狭窄及梗阻的发生. 如服毒时间较长消化系统腐蚀严重, 原则上应避免洗胃, 以免引起消化道穿孔等严重的并发症, 可适当给予口服吸附性及保护性药物如活性炭及思密达等治疗.

2 中毒引起的肠衰竭

肠衰竭最早于1956年由Irving等[23]提出, 是指肠道功能严重降低, 以致不能满足对食物的消化吸收. 目前肠衰竭多指肠实质与/或功能的损伤, 导致消化、吸收营养与/或肠黏膜屏障功能产生障碍. 肠衰竭可继发一系列并发症, 如相关的肝脏疾病、肾衰竭、胆汁淤积、肾结石、水电解质紊乱、中毒等[24]. 毒物引起的肠衰竭, 可能与毒物对消化系统的直接损伤及中毒导致的全身多器官功能损伤有关. 严重中毒患者可发生肠功能衰竭, 表现为严重腹胀、肠梗阻、肠源性感染等, 一旦发生多预后不良. 部分仅引起功能性胃肠功能紊乱的中毒, 预后相对较好, 如急性曼陀罗中毒等. 及时清除肠道残留毒物, 合理的肠内营养[25]及补充丙氨酰-谷氨酰胺为主的肠道营养氨基酸, 在一定情况下能预防肠道衰竭的发生. 对于已经发生急性中毒性肠衰竭患者, 应当及时给予肠外营养[26], 以保证患者能量供应. 肠衰竭的患者多伴有肠道黏膜损伤, 黏膜屏障功能遭到破坏, 大量细菌和内毒素可易位入血, 引起肠源性感染, 甚至危及生命. 对于重度中毒患者应当综合评估胃肠功能, 及时发现胃肠功能障碍[27].

3 中毒引起的肝损害

肝脏是大多数毒物的代谢、转化的主要器官, 中毒患者多伴有肝脏损伤, 其损伤的严重程度与患者远期预后有一定关系[28]. 严重中毒患者可伴有肝细胞的损伤及肝内胆管阻塞, 出现转氨酶及胆红素的升高[29]. 对于具有肝毒性的毒物中毒更应注意肝功能的动态变化, 如稀料中毒、有机溶剂中毒、鱼胆中毒、毒蕈中毒、农药中毒、药物中毒等[16,30-33]. 毒物引起的肝损伤与毒物剂量与种类有一定关系[34], 除毒物直接损伤肝脏细胞外, 肝内炎症介质及肝脏特异性免疫调控失调也是肝损伤的原因之一[35]. 黄疸患者应当结合胆红素升高的类型, 判断黄疸原因, 给予相应治疗. 转氨酶升高患者, 应当鉴别是否合并肌肉组织的损伤, 常规复查肌酸激酶, 以排除肌肉组织损伤等因素. 对肝损伤患者可检测患者甲胎蛋白, 以了解肝细胞的再生能力. 肝损伤患者应检测凝血功能, 如病情严重应及时补充新鲜血浆及凝血因子. 有研究[36]显示, 慢性肝损伤与特异性的凝血系统的异常有关, 一方面肝病患者经常表现出凝血功能异常, 具有出血倾向及血栓风险, 另一方面凝血功能的异常可进一步导致肝脏疾病的进展. 严重肝损伤可引起其他重要脏器的损伤, 如可导致急性肾损伤等[37]. 有效的清除氧化自由基, 能够减轻肝脏的缺血再灌注损伤[38]. 血液灌流可有效清除体内毒物、内源性炎性因子及血液中增高的胆红素, 降低他们对机体的损伤, 合理应用能够改善患者整体预后. 严重肝损伤者可给予白蛋白治疗, 另外补充某些物质可能对肝损伤具有一定作用, 如N-乙酰半胱氨酸[39]. 干细胞能促进肝脏细胞再生[40], 干细胞移植对中毒性肝损伤具有潜在的治疗价值.

4 中毒引起的胰腺损害

中毒诱发急性胰腺损伤在临床上时有发生, 中毒性胰腺损伤的早期症状可不明显, 易被其他急性中毒症状所掩盖, 对于中毒患者出现急性腹痛, 应考虑胰腺损伤可能, 常规检查胰腺功能, 注意有无淀粉酶及脂肪酶的升高, 并应辅

助检查C反应蛋白, 必要时给予腹部影响学的检查, 以评估有无胰腺损伤[41]. 中毒所致胰腺损伤, 除毒物对胰腺直接损伤外, 还可能与中毒导致的胰液排出障碍有关. 毒物直接损伤胰腺细胞、中毒引起机体缺氧、内环境改变等可使胰岛β细胞受损凋亡和坏死, 患者血糖升高, 甚至继发糖尿病发生[42]. 对合并有胰腺损伤的患者不恰当的治疗可破坏机体氧化-还原系统的平衡, 增加氧化自由基对胰腺功能的损伤[43]. 我们曾报道过1例口服百草枯急性中毒患者[44], 伴有血淀粉酶、血脂肪酶及血糖的升高, 但无胰腺影像改变及腹痛的症状. 对于患者服毒后仅伴有血淀粉酶的升高, 可能为胰腺外其他部位胃肠道损伤所致, 原则上不必绝对禁食.

5 洗胃与全胃肠洗消技术

对服毒患者的胃肠道毒物进行合理的处理与治疗, 既能减轻毒物对胃肠道的损伤, 改善患者胃肠道症状, 降低肠衰竭的发生, 又能够减少毒物吸收, 减轻毒物对机体组织器官的损伤, 改善患者的整体预后. 口服中毒早期洗胃是必要的, 研究[45]显示, 服毒后30-60 min内洗胃效果最佳, 如无洗胃禁忌服毒6 h内均应彻底洗胃, 在摄入具有减缓胃排空作用的毒物等特殊情况下, 服毒超过6 h后洗胃仍能起到一定的毒物清除作用. 有专家认为患者洗胃后应当绝对禁食一定时间, 以促进胃肠功能的恢复, 这在某种程度上延误了肠道毒物的清理, 使胃以下消化系统隐藏的毒物持续吸收入血. 血液灌流虽可清除吸收如血液中的毒物, 如果消化系统毒物不能及时彻底清除, 毒物可持续吸收入血, 使血液中毒物维持在一定的有害水平, 使机体持续受到毒物的损害. 血液灌流在清除血液中毒物的同时, 治疗性药物也被同时被清除, 最终可能将影响患者的整体治疗效果与预后[46]. 因此, 在临床实践中, 依据患者的血毒浓度以及尿中的毒物检测水平来指导血液灌流的方法和次数具有重要的意义. 全胃肠洗消技术是将30 g活性炭和30 g思密达分别溶入20%甘露醇各250 mL中分次口服[47-49], 能够及时彻底的清除患者胃肠道残留的毒素, 其中的活性炭对各种毒素均有良好的吸附作用, 蒙脱石散既具有吸附作用、同时又具有保护胃肠黏膜作用, 并且能使剧毒农药百草枯失活, 甘露醇具有导泻作用, 可使吸附毒物的活性炭和思密达迅速从肠道排除体外, 这种方法简单易行, 没有绝对的禁忌证, 对包括口服强酸、强碱中毒等具有洗胃禁忌证的患者仍然可以进行. 连续4 d的全胃肠洗消治疗, 能够及时清除毒物并阻断毒物的肠肝循环, 促进毒物排泄, 对于改善患者的预后具有重要的意义[50].

应用要点

急性中毒特别是口服毒物中毒是常见的临床急危重症, 某些剧毒毒物引起的中毒仍然具有较高的病死率, 毒物的消化系统损害不容忽视. 本文对口服毒物中毒引起的消化系统损害及对策进行了深入细致地述评, 对临床医生正确识别和处理该类疾病、防止误诊误治具有较高的参考价值.

6 参考文献

1 菅向东, 杨晓光, 周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1-10
2 何宁宁, 李凯, 宋维. 3772例急性药物中毒注册病例流行病学危险因素与预后分析. 检验医学与临床 2015; 12: 1418-1419
3 刘淑英, 赵敏, 王玉芝. 616例急性中毒患者流行病学调查. 中华急诊医学杂志 2004; 13: 400-402
4 董雪松, 王蕊, 孙大壮, 宋春青, 王玉芝, 刘淑英, 刘志. 2746例急性中毒患者流行病学调查. 临床急诊杂志 2016; 17: 211-213
5 杨立山, 李文峰, 奥海航, 丁勇, 陈伟, 马宗军. 2556例急性中毒病例临床资料分析. 宁夏医科大学学报 2011; 33: 826-828
6 Dart RC, Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Seifert SA, Heard SE, Krenzelok EP. Poisoning in the United States: 2012 emergency medicine report of the National Poison Data System. *Ann Emerg Med* 2015; 65: 416-422 [PMID: 25523411 DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.11.001]
7 Green BT, Welch KD, Panter KE, Lee ST. Plant toxins that affect nicotinic acetylcholine receptors: a review. *Chem Res Toxicol* 2013; 26: 1129-1138 [PMID: 23848825 DOI: 10.1021/tx400166f]
8 Kiyota K. Antidote update. *Nihon Rinsho* 2016; 74: 236-240 [PMID: 26915245]
9 Zilker T. Acute intoxication in adults - what you should know. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 31-46; quiz 43-46 [PMID: 24390849 DOI: 10.1055/s-0033-1359902]
10 Schaper A, Ceschi A, Deters M, Kaiser G. Of pills, plants, and paraquat: the relevance of poison centers in emergency medicine. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 104-109 [PMID: 23245927 DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.013]
11 刘晓冰, 菅向东, 刘玲, 陈学良. 血液净化治疗急性中毒的应用进展. 医学综述 2013; 19: 856-859
12 Chibishev AA, Simonovska N, Bozinovska C, Pereska Z, Smokovski I, Glasnovic M. Respiratory complications from acute corrosive poisonings in adults. *Mater Sociomed* 2014; 26: 80-83 [PMID: 24944527 DOI: 10.5455/msm.2014.26.80-83]
13 Chibishev A, Pereska Z, Simonovska N, Chibisheva V, Glasnovic M, Chitkushev LT. Conservative therapeutic approach to corrosive poisonings in adults. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1044-1049 [PMID: 23543337 DOI: 10.1007/s11605-013-2190-9]
14 Dray X, Cattan P. Foreign bodies and caustic lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 679-689 [PMID: 24160927 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.08.009]
15 Chibishev A, Pareska Z, Chibisheva V, Simonovska N. Clinical and epidemiological

同行评价
本文具有实用性, 科学性, 对急性中毒抢救与治疗有指导意义.

features of acute corrosive poisonings. *Med Arch* 2012; 66: 11-15 [PMID: 22937683 DOI: 10.5455/medarh.2012.66.s11-s15]

16 于光彩, 菅向东, 孙婧. 百草枯中毒致消化系统的损伤与治疗. 中华劳动卫生职业病杂志 2015; 33: 716-718

17 王玉彩, 菅向东, 张忠臣, 宁琼, 赵波. 康复新液治疗百草枯引起的上消化道损伤的实验研究. 中华劳动卫生职业病杂志 2012; 30: 220-222

18 Wang J, Kan B, Jian X, Wu X, Yu G, Sun J. Esophageal mucosa exfoliation induced by oxalic acid poisoning: A case report. *Exp Ther Med* 2016; 11: 208-212 [PMID: 26889241]

19 于光彩, 菅向东, 王洁茹, 孙婧, 宋成珍. 急性百草枯中毒致食管梗阻一例. 中华劳动卫生职业病杂志 2015; 33: 59-60

20 Snarska J, Jacyna K, Janiszewski J, Shafie D, Iwanowicz K, Żurada A. Exceptionally rare cause of a total stomach resection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2582-2585 [PMID: 22654458 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2582]

21 Cabral C, Chirica M, de Chaisemartin C, Gornet JM, Munoz-Bongrand N, Halimi B, Cattan P, Sarfati E. Caustic injuries of the upper digestive tract: a population observational study. *Surg Endosc* 2012; 26: 214-221 [PMID: 21858575 DOI: 10.1007/s00464-011-1857-0]

22 刘会敏, 菅向东, 张伟, 周倩, 王洁茹, 毕研群, 叶秀香, 郭广冉. 口服百草枯中毒致食管黏膜表层剥脱症两例. 中华劳动卫生职业病杂志 2012; 30: 798

23 Irving M. Ethical problems associated with the treatment of intestinal failure. *Aust N Z J Surg* 1986; 56: 425-427 [PMID: 3087336 DOI: 10.1111/j.1445-2197.1986.tb02345.x]

24 Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 173-185 [PMID: 27086884 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.011]

25 Carlson GL, Dark P. Acute intestinal failure. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 347-352 [PMID: 20489609 DOI: 10.1097/MCC.0b013e328339fabe]

26 Atema JJ, Mirck B, Van Arum I, Ten Dam SM, Serlie MJ, Boermeester MA. Outcome of acute intestinal failure. *Br J Surg* 2016 Mar 21. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26999497 DOI: 10.1002/bjs.10094]

27 Reintam Blaser A, Jakob SM, Starkopf J. Gastrointestinal failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 128-141 [PMID: 26835609 DOI: 10.1097/MCC.0000000000000286]

28 Marengo A, Jouness RI, Bugianesi E. Progression and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 313-324 [PMID: 27063271 DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.010]

29 Yu G, Kan B, Jian X, Wang J, Sun J, Song C. A case report of acute severe paraquat poisoning and long-term follow-up. *Exp Ther Med* 2014; 8: 233-236 [PMID: 24944627 DOI: 10.3892/etm.2014.1727]

30 孙宝泉, 邹宪宝, 菅向东. 三氯丙烷中毒研究现状. 中华劳动卫生职业病杂志 2015; 33: 555-557.

31 宋玲莉, 菅向东, 李海, 于光彩. 皮肤吸收三氯丙烷致肝损害1例. 中国工业医学杂志 2015; 28: 428-429

32 宋玲莉, 菅向东, 李海, 于光彩. 毒蕈中毒致肝损害6例临床分析. 中国工业医学杂志 2016; 29: 47-48

33 菅向东. 急性毒蕈中毒病例的临床分析. 中国工业医学杂志 2000; 23: 341-342

34 Ballet F. Back to basics for idiosyncratic drug-induced liver injury: dose and metabolism make the poison. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 348-350 [PMID: 20576380 DOI: 10.1016/j.gcb.2010.04.015]

35 Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol* 2016; 13: 267-276 [PMID: 27063467 DOI: 10.1038/cmi.2016.3]

36 Kopec AK, Joshi N, Luyendyk JP. Role of hemostatic factors in hepatic injury and disease: animal models de-liver. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1337-1349 [PMID: 27060337 DOI: 10.1111/jth.13327]

37 Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62: 253-266 [PMID: 27096702]

38 Uchiyama M, Tojo K, Yazawa T, Ota S, Goto T, Kurahashi K. Edaravone prevents lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2015; 194: 551-557 [PMID: 25481526 DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.011]

39 El Rahi C, Thompson-Moore N, Mejia P, De Hoyos P. Successful use of N-acetylcysteine to treat severe hepatic injury caused by a dietary fitness supplement. *Pharmacotherapy* 2015; 35: e96-e101 [PMID: 25823877 DOI: 10.1002/phar.1572]

40 Katselis C, Apostolou K, Feretis T, Papanikolaou I, Zografos GC, Toutouzas K, Papalois A. Role of Stem Cells Transplantation in Tissue Regeneration After Acute or Chronic Acetaminophen Induced Liver Injury. *J Invest Surg* 2016; 29: 112-120 [PMID: 26650889 DOI: 10.3109/08941939.2015.1086040]

41 Sun JK, Li WQ, Ni HB, Ke L, Tong ZH, Li N, Li JS. Modified gastrointestinal failure score for patients with severe acute pancreatitis. *Surg Today* 2013; 43: 506-513 [PMID: 23361596 DOI: 10.1007/s00595-013-0496-6]

42 Anděl M, Němcová V, Pavlíková N, Urbanová J, Cecháková M, Havlová A, Straková R, Večeřová L, Mandys V, Kovář J, Heneberg P, Trnka J, Polák J. Factors causing damage and destruction of beta-cells of the islets of Langerhans in the pancreas. *Vnitr Lek* 2014; 60: 684-690 [PMID: 25294754]

43 Gu C, Xu H. Effect of oxidative damage due to excessive protein ingestion on pancreas function in mice. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 4591-4600 [PMID: 21151458 DOI: 10.3390/ijms11114591]

44 于光彩, 菅向东, 王洁茹, 孙婧, 宋成珍. 急性百草枯中毒伴淀粉酶和脂肪酶升高一例. 中华劳动卫生职业病杂志 2015; 33: 543-544

45 Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views. *Cas Lek Cesk* 2015; 154: 174-175 [PMID: 26357859]

46 Ghannoum M, Bouchard J, Nolin TD, Ouellet G, Roberts DM. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice. *Semin Dial* 2014; 27: 350-361 [PMID: 24823936 DOI: 10.1111/sdi.12246]

47 菅向东, 张华, 隋宏, 郭广冉, 阮艳君, 赵波, 王玉彩, 宁琼, 张忠臣, 刘会敏, 张伟, 刘峰, 刘晓冰, 王忠伟, 周倩, 王洁茹, 于光彩, 孙婧. 百草枯中毒救治"齐鲁方案". 中国工业医学杂志 2014; 27: 119-121

48 Jian XD. Comment on paraquat poisoning

treatment strategies. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University* 2015; 8: 375
49 菅向东. 急性百草枯中毒诊治中应注意的问题. 临床急诊杂志 2015; 16: 742-745
50 赵波, 代景斌, 李君, 肖磊, 孙宝泉, 刘乃政, 张艳敏, 菅向东. 序贯式全胃肠道灌洗法治疗急性百草枯中毒的临床研究. 中华劳动卫生职业病杂志 2015; 33: 213-215

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^{a}P<0.05, ^{b}P<0.01(P>0.05不注). 如同一表中另有一套P值, 则^{c}P<0.05, ^{d}P<0.01; 第3套为^{e}P<0.05, ^{f}P<0.01. P值后注明何种检验及其具体数字, 如P<0.01, t = 4.56 *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4772

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4772-4780
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王 苗

■背景资料
消化系肿瘤发生涉及到细胞生长因子、信号转导、细胞周期、细胞凋亡、细胞分化、肿瘤血管形成等众多的与肿瘤的发生发展密切相关基因表达的改变或DNA序列的改变. 肿瘤发生的分子生物学机制尚未完全阐明, 基因组编辑新技术将成为更好认识和攻克人类消化系肿瘤的一个重要突破口和新视角.

吕玉红, 遵义医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室 贵州省遵义市 563003

李晓倩, 王苗, 遵义医学院贵州省微生物资源及药物开发特色重点实验室 贵州省遵义市 563003

岳昌武, 遵义市第一人民医院中心实验室 遵义市基因遗传病精准诊断及药物靶向治疗重点实验室 贵州省遵义市 563003

岳昌武, 教授, 博士, 主要从事精准医学方面的研究.

基金项目: 贵州省卫计委科技基金资助项目, No. gzwjky2015-1-045.

作者贡献分布: 本文由吕玉红、李晓倩及王苗收集文献资料; 吕玉红与李晓倩完成初稿写作; 岳昌武修改并论文审校.

通讯作者: 岳昌武, 教授, 563003, 贵州省遵义市汇川区凤凰北路98号, 遵义市第一人民医院中心实验室; 遵义市基因遗传病精准诊断及药物靶向治疗重点实验室.
changwuyue@zmc.edu.cn
电话: 0851-28609561

收稿日期: 2016-04-29
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-12-28

Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers

Yu-Hong Lv, Xiao-Qian Li, Chang-Wu Yue, Miao Wang

■同行评议者
韩双印, 主任医师, 郑州大学人民医院消化内科; 许洪卫, 主任医师, 大连大学附属新华医院胃肠微创外科中心, 大连大学消化病研究所

Yu-Hong Lv, Department of Histology and Embryology, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Xiao-Qian Li, Miao Wang, Guizhou Key Laboratory of Microbial Resources and Drug Development, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Chang-Wu Yue, Central Laboratory of First People's Hospital of Zunyi; Zunyi Key Laboratory of Precise Diagnosis and Drug Targeted Therapy of Genetic Diseases, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: Science and Technology Fund of Health and Family Planning Commision of Guizhou Province, No. gzwjky2015-1-045.

Correspondence to: Chang-Wu Yue, Professor, Central Laboratory of First People's Hospital of Zunyi; Zunyi Key Laboratory of Precise Diagnosis and Drug Targeted Therapy of Genetic Diseases, 98 Fenghuang North Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. changwuyue@zmc.edu.cn

Received: 2016-04-29
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-12-28

Abstract

Genome editing is a site-directed modification technology for gene targeting and a powerful tool to edit the target DNA by site-specific DNA knockout or knockin. Genome editing has achieved a considerable success from lower microbes to human in the past years and may play a very important role in tumor staging, precision medicine as well as prognosis evaluation in gastrointestinal cancers. This review discusses the mechanisms of different genome-editing strategies and describes each of the common nuclease-based platforms, including transcription activator-like effector nucleases, zinc finger nucleases and the CRISPR/Cas9 system. We also summarize the progress made in applying genome editing to the research of gastrointestinal cancers.

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

Key Words: Genome editing; TALENs; ZFNs; CRISPR/Cas; Gastrointestinal cancer

Lv YH, Li XQ, Yue CW, Wang M. Application of genome editing technologies in gastrointestinal cancers. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4772-4780 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4772.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4772

摘要

基因组编辑技术是位点特异性基因靶向操作的重要工具, 研究者可通过该技术实现对感兴趣的目标基因或DNA片段进行“编辑”, 实现对靶DNA的定点敲除、敲入等基因组改造. 人们已经利用该技术实现包括从低等微生物到人的基因组改造的目标. 该技术的应用将在消化系肿瘤早期分期分型、精准治疗和预后判断等方面发挥重要的作用. 本文综述了目前较为成熟的以核酸酶为工具的包括类转录激活因子效应物核酸酶、锌指核酸酶以及成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因在内的多种基因组编辑技术的原理及其在消化系肿瘤研究中的应用最新进展.

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

关键词: 基因组编辑; 类转录激活因子效应物核酸酶; 锌指核酸酶; 成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因; 消化系肿瘤

核心提要: 作为近年来发展和成熟起来的一系列的基因组定点改造技术, 基因组编辑技术已经在包括人类在内的多种生物体内获得成功. 本文综述了目前几种主要的基因组技术的基本原理及其在消化系肿瘤诊疗等方面的应用, 将为消化系肿瘤早期分期分型、精准治疗和预后判断等方面临床应用提供强有力的工具.

吕玉红, 李晓倩, 岳昌武, 王苗. 基因组编辑技术最新进展及其在消化系肿瘤研究中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4772-4780 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4772.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4772

0 引言

消化系肿瘤是一大类严重威胁人类生命健康的重大疾病, 其发病率逐年升高且表现出低龄化趋势[1]. 目前, 全球范围而言, 恶性肿瘤已占所有死亡病因的1/4, 高居全部疾病死亡率的第2位[2], 中国消化系肿瘤发病率及病死率均高于全球平均水平, 其中胃癌、食管癌、结直肠癌和肝癌4种肿瘤在我国恶性肿瘤中居前列, 其死亡总数占恶性肿瘤前10位死亡总数的构成比达40.75%[3,4]. 世界卫生组织预计2020年全世界癌症发病率将比现在增加50%, 其中消化系肿瘤占重要部分[5,6]. 鉴于消化系肿瘤对人类健康的重要影响, 利用医学生命科学的最近研究进展, 发展新型的肿瘤诊疗手段十分必要[7-10].

随着各类组学技术、高通量生物大分子相互作用技术以及生物信息学分析等前沿技术巨大进步和成熟, 使得肿瘤全基因组研究成为可能[11-16]. 近年来飞速发展的基因组编辑技术为肿瘤发生、发展重要基因的靶向生物治疗、靶基因敲除或激活、影响细胞生长和增殖基因及参与细胞生长增殖调控等相关研究提供了强有力的工具, 已成为肿瘤防治研究新热点[16-20].

新一代基因组编辑技术主要包括锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)技术[21]、类转录激活因子效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)技术[22]和成簇的规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)及相关基因(CRISPR-associated gene, Cas)编辑技术[23,24]. 本文对新一代基因组编辑技术的机制及在消化系肿瘤研究和治疗中的应用进展等方面作一述评.

1 基因组编辑技术的分子机制

1.1 外源DNA分子高效取代靶DNA是肿瘤基因治疗的前提 自从40多年前人们提出可以利用基因靶向治疗的手段治疗癌症等多基因遗传疾病以来, 如何提高外源基因进入靶细胞以及外源DNA分子取代靶DNA的效率是困惑众多研究者的难题[25,26]. 直到今天, 维持治疗基因在靶细胞内稳定的复制和表达、降低或消除治疗基因对靶基因区周围的基因的表达影响、超长插入DNA片段的有效递送载体的选择、病毒基因组等非功能片段的去除等是基因治疗不得不面对的难题[27]. 新一代基因组编辑技术的出现和成熟为人们对基因组进行操作进而对肿瘤等基因遗传病进行精准治疗提供技术保证.

1.2 DNA断裂修复是基因组编辑技术的分子生

研发前沿

锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)技术繁琐的操作, 高成本的劣势限制了该技术的临床应用, 在ZFNs理论基础上发展、类转录激活因子效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)技术尽管可实现ZFNs大部分功能, 且具有便宜、快速的优势, 但由于TALENs分子比ZFNs大得多, 严重制约了其进入细胞的效率.

相关报道 2016-05 *Nature Biotechnology*发表了题为“DNA-guided genome editing using the Natronobacterium gregoryi Argonaute”的论文, 该文作者革新了一种不同于CRISPR的适合在人类细胞中进行基因组编辑的新技术: NgAgo-gDNA; 该技术通过NgAgo核酸酶通过DNA而不是RNA作为介导寻找替换目标极大地克服了CRISPR“脱靶效应”.

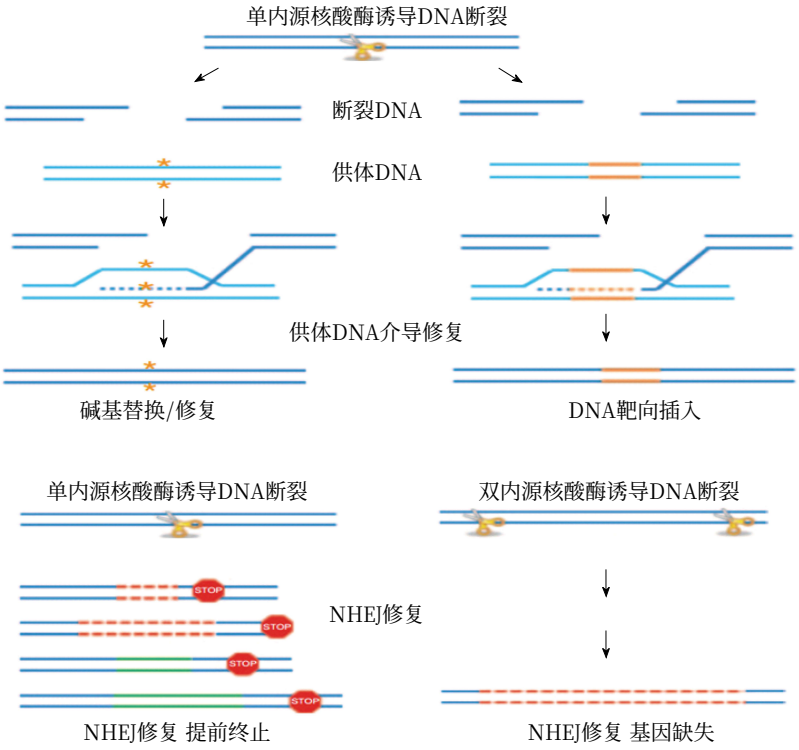


图 1 DNA断裂HDR或NHEJ修复机制. HDR: 同源介导修复; NHEJ: 非同源末端接合修复.

物学基础 靶双链DNA断裂(DNA double strand breaks, DSBs)后细胞内源性修复机制的激活是基因组编辑技术的生物学基础, 肿瘤等疾病发生时, 细胞内DSBs通常是通过同源介导修复(homology-directed repair, HDR)[28]或非同源末端接合修复(nonhomologous end-joining, NHEJ)[29]. 只有当细胞核内存在与损伤DNA同源的DNA片段时, 细胞内可能发生HDR修复. 当同源DNA片段与受损DNA序列完全一致是, DNA损伤完全修复. 当同源序列与原受损DNA不一致时, 则在原DNA处引入相应突变(图1)[30]. 当细胞核内没有相应的同源DNA片段时, 细胞将利用NHEJ方式修复损伤, 其导致的结果是基因提前终止或发生大面积的DNA序列替换或缺失(图1)[31]. 利用上述原理, 人们可以有目的的将靶DNA序列替换成治疗基因DNA序列, 或者将相应的致病序列缺失突变, 以达到基因治疗的目的[32]. 基因组编辑的核心内容是依赖于DSBs修复机制, 将治疗基因精准的导入到相应的靶位点区进行靶DNA的替换、删除等. 人们已经发展了4种可诱导体内内源性DSBs修复机制进而进行基因组精准编辑的技术流程, 分别是ZFNs、TALENs以及CRISPR/Cas.

1.3 ZFNs技术原理 ZFNs又名锌指蛋白核酸酶, 他是一类人工构建的限制性内切酶, 由锌指DNA结合域F1\F2\F3与限制性内切酶的DNA切割域Fok Ⅰ融合而成(图2), 其中由Fok Ⅰ核酸内切酶来源的结构域被认为是真核细胞中含量最为丰富的核酸内切酶, 理论上可以切割所有的DNA序列[33,34]. ZFNs技术是一种新兴的基因高效靶向修饰和调控技术, 研究者可以通过加工改造ZFNs的锌指DNA结合域, 靶向定位结合目的DNA靶位点区, 从而使得ZFNs可以结合复杂基因组中的目的序列, 并由DNA切割域进行特异性切割. 此外, 通过将ZFNs技术和胞内DNA修复机制结合起来, 研究者还可以自如地在生物体内对基因组进行精确编辑[34].

目前已有很多关于ZFNs组装方法的研究, 并且ZFNs识别三联体DNA的方式, 已建立了相关文库, 随着对ZFNs的进一步研究, 科学家对Fok Ⅰ进行了改造, 使其只能形成异源二聚体, 通过排除非预期的靶点进一步的提高特异性, 除此之外, 一些关于改造过具有更高可切割活性的Fok Ⅰ核酸内切酶结构域也陆续被应用, 使得ZFNs获得更高的特异性[35-39].

1.4 *TALENs*靶向基因敲除技术原理 *TALENs*靶向基因敲除技术是一种崭新的分子生物

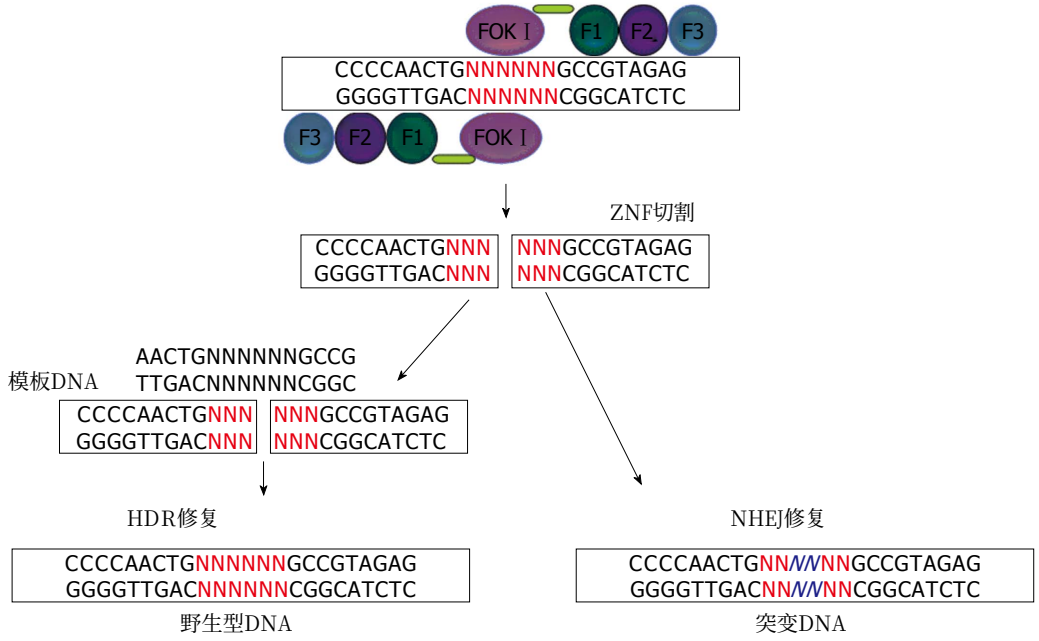


图 2　ZFNs技术原理. ZFN: 锌指核酸酶; HDR: 同源介导修复; NHEJ: 非同源末端接合修复.

创新盘点

本文综述了TALENs、ZFNs以及成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因在内的多种基因组编辑技术的原理及其在消化系肿瘤研究中的应用最新进展.

学工具, 被认为是基因敲除技术发展的里程碑. TALENs的设计和构建是基于植物病原体黄单胞菌分泌的一种转录激活样效应因子(transcription activator-like effector, TALE)可以特异性识别并结合DNA序列的原理[40]. 一个典型TALEN由一个包含核定位信号的N端结构域、一个包含可识别特定DNA序列的典型串联TALE重复序列的中央结构域以及一个具有Fok Ⅰ核酸内切酶功能的C端结构域组成(图3). 一般来说, 人工TALENs元件识别的特异性DNA序列长度则一般为14-20 bp, 用于靶位点的识别、结合并指导DNA切割[41-43].

TALENs技术的原理是通过DNA识别模块将TALENs元件靶向特异性的DNA位点并结合, 然后在Fok Ⅰ核酸酶的作用下完成特定位点的剪切, 并借助于细胞内固有的HDR或NHEJ完成特定序列的插入/倒置、删失及基因融合[44-49](图3). TALE蛋白的核酸结合域的氨基酸序列与其靶位点的核苷酸序列存在恒定的对应关系, 利用类转录激活蛋白的序列模块, 可组装成特异结合任意DNA序列的模块蛋白. TALE蛋白中的DNA结合域与Fok Ⅰ核酸内切酶的切割域融合, 在特异的位点打断目标基因, 进而在该位点进行基因敲入、基因敲出或点突等DNA操作[50-53].

1.5 *CRISPR/Cas9*基因组编辑技术 2007年来, 大量的研究报道了一种全新的人工核酸内切酶CRISPR/Cas9系统的出现, 来源于细菌与古细菌的一种获得性免疫系统, 这个系统中, 由RNA起引导作用, 对外来DNA进行靶向切割[54-59]. CRISPR/Cas9核酸酶可以在哺乳动物细胞中进行基因组编辑, 实现对靶基因的敲除、突变、插入以及基因抑制和激活等[60]. 外来DNA会被整合到此类细菌基因组的CRISPR序列中, 并由protospacer序列一一隔开, 在Ⅱ型系统中, CRISPR序列首先被转录成pre-CRISPR序列, 后被加工为短的crRNA, 与CRISPR序列一同被转录的还有反式激活crRNA(trans-activating crRNA, tracrRNA)[61-64]. 在实际工作中, crRNA与靶序列结合, 与tracrRNA形成二聚体后结合CRISPR相关蛋白(CRISPR-associated protein, Cas)9, 并引导Cas9蛋白对DNA进行靶向切割(图4).

1.6 *ZFNs*、*TALENs*和*CRISPR/Cas*基因组编辑技术比较 从分子生物学技术的角度分析, *ZFNs*、*TALENs*及*CRISPR/Cas*等3种基因组编辑技术都是利用DSBs后, 细胞内发生的NHEJ或HDR修复过程, 将特异性DNA的靶向识别及核酸内切酶细胞内表达以实现基因组DNA序列的改变, 并均可用于与基因组定点修饰相关的基因敲入、基因敲除、DNA删失及基因融合等基因定点修饰的各类操作[65].

作为最早被广泛应用的基因组编辑技术, ZFNs的优点是技术平台较完善, 可利用资源丰

应用要点
基因编辑新技术为认识和攻克消化系肿瘤提供了突破口和新视角, 有望在消化系肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用.

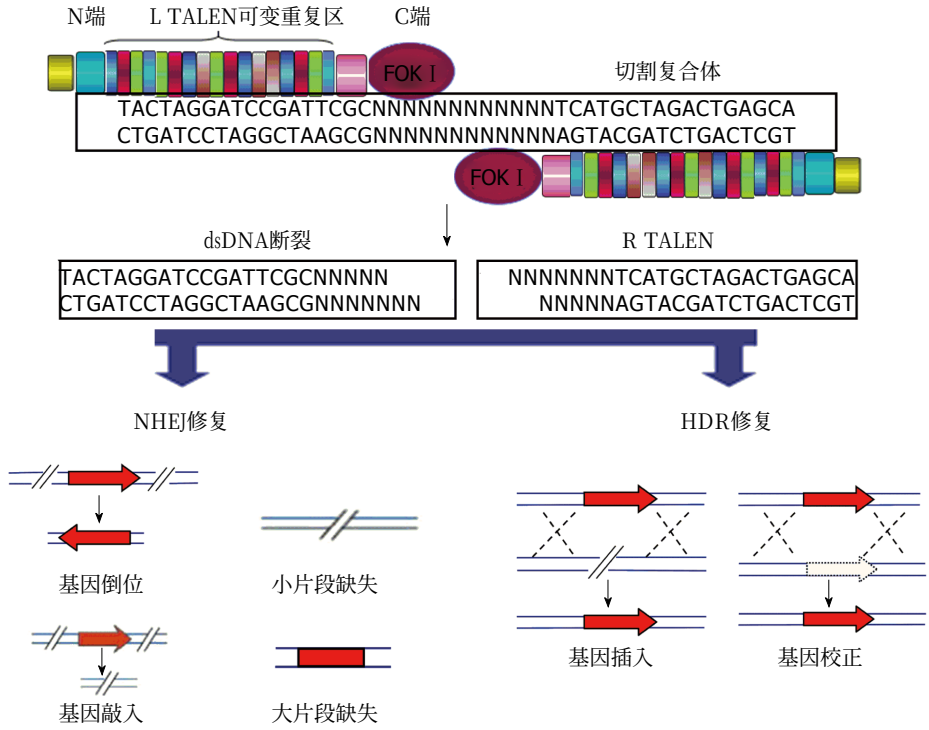


图 3 TALENs技术的原理. TALEN: 类转录激活因子效应物核酸酶; NHEJ: 非同源末端接合修复; HDR: 同源介导修复.

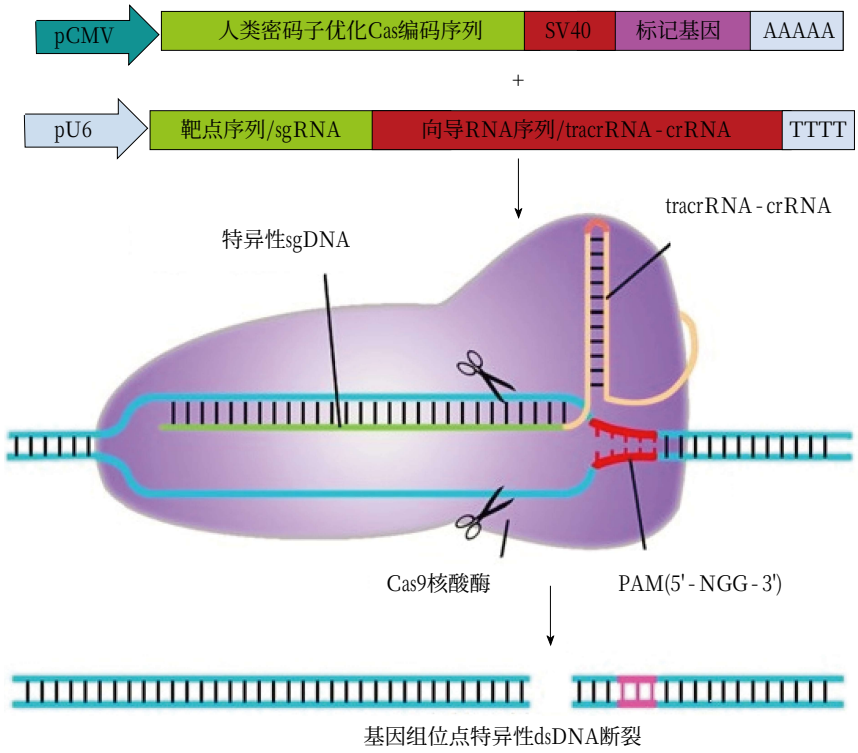


图 4 *CRISPR/Cas9*基因组编辑技术原理. *CRISPR/Cas*: 成簇的规律间隔的短回文重复序列及相关基因; tracrRNA: 反式激活crRNA.

富. 但也存在设计繁琐、对目标DNA序列及其上下游序列依赖性高、脱靶率高、细胞毒性大等诸多限制性因素. TALENs技术在TALENs模块进行组装时需要进行大量基因克隆和测序操作, 绝大多数科研实验室都难以独立完成, 对商业化实验室依赖性高, 也限制了其广泛应

用. 与ZFNs、TALENs相比, CRISPR/Cas系统组装上更方便, 该系统在改变识别靶位点时, 只需改变一段长为20 bp的可转录为crRNA的引导DNA序列, 其gRNA的设计和合成工作量远远小于TALENs和ZFNs技术的DNA识别模块的构建过程, 且毒性远远低于ZFNs技术, 但也存在着对靶基因区上下游序列依赖性等缺点, 目前只能应用于上游有PAM序列的靶位.

2 基因组编辑技术消化系肿瘤研究中的应用

由于新一代基因组编辑技术在肿瘤相关基因的敲除、敲入、缺失及修复等方面的操作中具有的精准的优点, 研究人员将之利用消化系肿瘤的机制阐明和诊疗手段的建立上并取得了一定的进展. 例如, 朱显军等[66]利用TALENs技术构建靶向*MYH9*基因敲除载体, 转染胃癌MGC803单克隆细胞株, 实现了该细胞株的细胞周期G_2/M期阻滞并促进了细胞早期的凋亡. Huang等[67]和Li等[68]利用ZFNs技术靶向敲除了人肝癌细胞株SMMC-7721的在肿瘤侵袭和转移过程中诱导基质金属蛋白酶功能的免疫球蛋白超家族成员*HAb18G/CD147*基因, 成功的在肿瘤细胞株中降低了黏附、侵袭、迁移和克隆形成能力. Olsen等[69]利用ZFNs技术靶向敲除了人胰腺癌细胞株*BxPC-3*的*β-catenin*基因, 发现该基因的敲除并不影响细胞株的正常形态和生长, 进而证明WNT/β-catenin通路在BxPC-3细胞株中并不是不可或缺的. Madsen等[70]利用ZFNs技术靶向敲除了胆囊癌细胞株Capan-1的Core 1酶的分子伴侣*COSMC*基因, 发现*COSMC*基因的缺失增加了细胞株对NK介导的抗体依赖的细胞毒性和细胞毒性T淋巴细胞介导的细胞杀伤能力. Xue等[71]运用*CRISPR/Cas9*基因组编辑技术成功地将抑癌基因*p53*和*pten*进行双突变, 构建了肝癌动物模型. Liu等[72]利用CRISPR/Cas9介导的基因敲除技术对*p53*基因进行突变, 解析了一类抗食管癌新药APR-246的抗食管癌效应和分子机制. Kanda等[73]利用建立了基于CRISPR/Cas9系统的高效EB病毒(epstein-barr virus, EBV)附加体DNA的克隆克隆策略, 成功构建了包含EBV附加体DNA的细菌人工染色体, 并在胃癌细胞株中成功实现了EBV重建.

3 结论

消化系肿瘤的死亡率居人类恶性肿瘤的第1位, 且总体呈上升趋势. 随着基因组编辑技术研究的不断深入. 基因编辑新技术将成为更好认识和攻克人类消化系肿瘤的一个重要突破口和新视角. 将有望在消化系肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用. 尽管该技术应用于基因治疗的尝试才刚开始, 但已显示出巨大的应用潜力, 越来越多的研究将通过深入探讨基因组编辑的功能来寻找新的肿瘤治疗方案. 总之, 在组织细胞学、分子生物学等基础学科不断发展的基础上, 随着基因组编辑技术的不断进步, 基因组编辑技术及消化系肿瘤基因治疗的研究将有更广阔的前景.

名词解释

基因组编辑: 指在核酸酶等介导下实现对基因组DNA特定区域“编辑”, 以实现对特定靶DNA片段的定点、定向敲除、敲入等分子生物学技术; 同源介导修复(HDR): 是细胞内一种修复DNA双链损伤的机制, 是利用细胞内的同源染色体对应的DNA序列作为修复的模板进行DNA修复的生物学过程.

4 参考文献

1 Alecu L, Tulin A, Enciu O, Bărbulescu M, Ursuț B, Obrocea F. Gastrointestinal Stromal Tumors - Diagnosis and Surgical Treatment. *Chirurgia* (Bucur) 2015; 110: 525-529 [PMID: 26713826]

2 GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171 [PMID: 25530442 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2]

3 Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15969-15976 [PMID: 26884871]

4 Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 249-258 [PMID: 20496531]

5 Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* 2016; 10: 332-339 [PMID: 27114433 DOI: 10.5009/gnl15257]

6 Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46 [PMID: 26618334 DOI: 10.1016/j.canep.2015.10.031]

7 Park JY, Jang SH. Epidemiology of Lung Cancer in Korea: Recent Trends. *Tuberc Respir Dis* (Seoul) 2016; 79: 58-69 [PMID: 27064578 DOI: 10.4046/trd.2016.79.2.58]

8 Veisani Y, Delpisheh A. Survival rate of gastric cancer in Iran; a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016; 9: 78-86 [PMID: 27099666]

9 Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, Manassaram-Baptiste D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 96-114 [PMID: 26797525 DOI: 10.3322/caac.21336]

同行评价
基因组编辑技术是位点特异性基因靶向操作的重要工具, 该技术的应用将在消化系肿瘤早期诊断、鉴别诊断、临床分期、个性化治疗指导、靶向治疗和预后评估等方面发挥重要的作用.

10 Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med Hyg* 2015; 56: E21-E27 [PMID: 26789828]
11 Meerzaman D, Dunn BK, Lee M, Chen Q, Yan C, Ross S. The promise of omics-based approaches to cancer prevention. *Semin Oncol* 2016; 43: 36-48 [PMID: 26970123 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.004]
12 Farid SG, Morris-Stiff G. "OMICS" technologies and their role in foregut primary malignancies. *Curr Probl Surg* 2015; 52: 409-441 [PMID: 26527526 DOI: 10.1067/j.cpsurg.2015.08.001]
13 Nakagawa H, Wardell CP, Furuta M, Taniguchi H, Fujimoto A. Cancer whole-genome sequencing: present and future. *Oncogene* 2015; 34: 5943-5950 [PMID: 25823020 DOI: 10.1038/onc.2015.90]
14 Zhang X, Li L, Wei D, Yap Y, Chen F. Moving cancer diagnostics from bench to bedside. *Trends Biotechnol* 2007; 25: 166-173 [PMID: 17316853 DOI: 10.1016/j.tibtech.2007.02.006]
15 Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 403-413 [PMID: 16503231 DOI: 10.1016/j.jada.2005.12.002]
16 Katoh M, Katoh M. Bioinformatics for cancer management in the post-genome era. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 169-175 [PMID: 16551136 DOI: 10.1177/153303460600500208]
17 Chakravarti D, Cho JH, Weinberg BH, Wong NM, Wong WW. Synthetic biology approaches in cancer immunotherapy, genetic network engineering, and genome editing. *Integr Biol* (Camb) 2016; 8: 504-517 [PMID: 27068224 DOI: 10.1039/C5IB00325C]
18 Wang D, Ma N, Hui Y, Gao X. The application of CRISPR/Cas9 genome editing technology in cancer research. *Yi Chuan* 2016; 38: 1-8 [PMID: 26787518 DOI: 10.16288/j.yczz.15-252]
19 Shuvalov O, Petukhov A, Daks A, Fedorova O, Ermakov A, Melino G, Barlev NA. Current genome editing tools in gene therapy: new approaches to treat cancer. *Curr Gene Ther* 2015; 15: 511-529 [PMID: 26282844 DOI: 10.2174/1566523215666150818110241]
20 Avesson L, Barry G. The emerging role of RNA and DNA editing in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 308-316 [PMID: 24607277 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.03.001]
21 Kmiec EB. Is the age of genetic surgery finally upon us? *Surg Oncol* 2015; 24: 95-99 [PMID: 25936245 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.04.002]
22 Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 49-55 [PMID: 23169466 DOI: 10.1038/nrm3486]
23 White MK, Khalili K. CRISPR/Cas9 and cancer targets: future possibilities and present challenges. *Oncotarget* 2016; 7: 12305-12317 [PMID: 26840090 DOI: 10.18632/oncotarget.7104]
24 Torres-Ruiz R, Rodriguez-Perales S. CRISPR-Cas9: A Revolutionary Tool for Cancer Modelling. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22151-22168 [PMID: 26389881 DOI: 10.3390/ijms160922151]
25 Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972; 175: 949-955 [PMID: 5061866 DOI: 10.1126/science.175.4025.949]
26 Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature* 2015; 526: 351-360 [PMID: 26469046 DOI: 10.1038/nature15818]
27 Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy. *Mol Ther* 2016; 24: 430-446 [PMID: 26755333 DOI: 10.1038/mt.2016.10]
28 Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, Stahl FW. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 1983; 33: 25-35 [PMID: 6380756 DOI: 10.1016/0092-8674(83)90331-8]
29 Rouet P, Smih F, Jasin M. Expression of a site-specific endonuclease stimulates homologous recombination in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6064-6068 [PMID: 8016116 DOI: 10.1073/pnas.91.13.6064]
30 Smih F, Rouet P, Romanienko PJ, Jasin M. Double-strand breaks at the target locus stimulate gene targeting in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 5012-5019 [PMID: 8559659 DOI: 10.1093/nar/23.24.5012]
31 Choulika A, Perrin A, Dujon B, Nicolas JF. Induction of homologous recombination in mammalian chromosomes by using the I-SceI system of Saccharomyces cerevisiae. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 1968-1973 [PMID: 7891691 DOI: 10.1128/MCB.15.4.1968]
32 Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 712-720 [PMID: 14506474 DOI: 10.1038/nrm1202]
33 Kim S, Lee MJ, Kim H, Kang M, Kim JS. Preassembled zinc-finger arrays for rapid construction of ZFNs. *Nat Methods* 2011; 8: 7 [PMID: 21191366 DOI: 10.1038/nmeth0111-7a]
34 Bhakta MS, Henry IM, Ousterout DG, Das KT, Lockwood SH, Meckler JF, Wallen MC, Zykovich A, Yu Y, Leo H, Xu L, Gersbach CA, Segal DJ. Highly active zinc-finger nucleases by extended modular assembly. *Genome Res* 2013; 23: 530-538 [PMID: 23222846 DOI: 10.1101/gr.143693.112]
35 Gonzalez B, Schwimmer LJ, Fuller RP, Ye Y, Asawapornmongkol L, Barbas CF. Modular system for the construction of zinc-finger libraries and proteins. *Nat Protoc* 2010; 5: 791-810 [PMID: 20360772 DOI: 10.1038/nprot.2010.34]
36 Maeder ML, Thibodeau-Beganny S, Osiak A, Wright DA, Anthony RM, Eichtinger M, Jiang T, Foley JE, Winfrey RJ, Townsend JA, Unger-Wallace E, Sander JD, Müller-Lerch F, Fu F, Pearlberg J, Göbel C, Dassie JP, Pruett-Miller SM, Porteus MH, Sgroi DC, Iafrate AJ, Dobbs D, McCray PB, Cathomen T, Voytas DF, Joung JK. Rapid "open-source" engineering of customized zinc-finger nucleases for highly efficient gene modification. *Mol Cell* 2008; 31: 294-301 [PMID: 18657511 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.06.016]
37 Sander JD, Dahlborg EJ, Goodwin MJ, Cade L, Zhang F, Cifuentes D, Curtin SJ, Blackburn JS, Thibodeau-Beganny S, Qi Y, Pierick CJ, Hoffman E, Maeder ML, Khayter C, Reyon D, Dobbs D, Langenau DM, Stupar RM, Giraldez AJ, Voytas DF, Peterson RT, Yeh JR, Joung JK. Selection-free zinc-finger-nuclease engineering by context-dependent assembly (CoDA). *Nat Methods* 2011; 8:

67-69 [PMID: 21151135 DOI: 10.1038/nmeth.1542]
38 Gupta A, Christensen RG, Rayla AL, Lakshmanan A, Stormo GD, Wolfe SA. An optimized two-finger archive for ZFN-mediated gene targeting. *Nat Methods* 2012; 9: 588-590 [PMID: 22543349 DOI: 10.1038/nmeth.1994]
39 Gersbach CA, Gaj T, Barbas CF. Synthetic zinc finger proteins: the advent of targeted gene regulation and genome modification technologies. *Acc Chem Res* 2014; 47: 2309-2318 [PMID: 24877793 DOI: 10.1021/ar500039w]
40 Mak AN, Bradley P, Cernadas RA, Bogdanove AJ, Stoddard BL. The crystal structure of TAL effector PthXo1 bound to its DNA target. *Science* 2012; 335: 716-719 [PMID: 22223736 DOI: 10.1126/science.1216211]
41 Moscou MJ, Bogdanove AJ. A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. *Science* 2009; 326: 1501 [PMID: 19933106 DOI: 10.1126/science.1178817]
42 Morbitzer R, Römer P, Boch J, Lahaye T. Regulation of selected genome loci using de novo-engineered transcription activator-like effector (TALE)-type transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 21617-21622 [PMID: 21106758 DOI: 10.1073/pnas.1013133107]
43 Huang P, Xiao A, Zhou M, Zhu Z, Lin S, Zhang B. Heritable gene targeting in zebrafish using customized TALENs. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 699-700 [PMID: 21822242 DOI: 10.1038/nbt.1939]
44 Zhang F, Cong L, Lodato S, Kosuri S, Church GM, Arlotta P. Efficient construction of sequence-specific TAL effectors for modulating mammalian transcription. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 149-153 [PMID: 21248753 DOI: 10.1038/nbt.1775]
45 Morbitzer R, Elsaesser J, Hausner J, Lahaye T. Assembly of custom TALE-type DNA binding domains by modular cloning. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5790-5799 [PMID: 21421566 DOI: 10.1093/nar/gkr151]
46 Weber E, Gruetzner R, Werner S, Engler C, Marillonnet S. Assembly of designer TAL effectors by Golden Gate cloning. *PLoS One* 2011; 6: e19722 [PMID: 21625552 DOI: 10.1371/journal.pone.0019722]
47 Sanjana NE, Cong L, Zhou Y, Cunniff MM, Feng G, Zhang F. A transcription activator-like effector toolbox for genome engineering. *Nat Protoc* 2012; 7: 171-192 [PMID: 22222791 DOI: 10.1038/nprot.2011.431]
48 Reyon D, Tsai SQ, Khayter C, Foden JA, Sander JD, Joung JK. FLASH assembly of TALENs for high-throughput genome editing. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 460-465 [PMID: 22484455 DOI: 10.1038/nbt.2170]
49 Schmid-Burgk JL, Schmidt T, Kaiser V, Höning K, Hornung V. A ligation-independent cloning technique for high-throughput assembly of transcription activator-like effector genes. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 76-81 [PMID: 23242165 DOI: 10.1038/nbt.2460]
50 Mussolino C, Morbitzer R, Lütge F, Dannemann N, Lahaye T, Cathomen T. A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 9283-9293 [PMID: 21813459 DOI: 10.1093/nar/gkr597]
51 Holkers M, Maggio I, Henriques SF, Janssen JM, Cathomen T, Gonçalves MA. Adenoviral vector DNA for accurate genome editing with engineered nucleases. *Nat Methods* 2014; 11: 1051-1057 [PMID: 25152084 DOI: 10.1038/nmeth.3075]
52 Kleinstiver BP, Wolfs JM, Kolaczyk T, Roberts AK, Hu SX, Edgell DR. Monomeric site-specific nucleases for genome editing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 8061-8066 [PMID: 22566637 DOI: 10.1073/pnas.1117984109]
53 Wolfs JM, DaSilva M, Meister SE, Wang X, Schild-Poulter C, Edgell DR. MegaTevs: single-chain dual nucleases for efficient gene disruption. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 8816-8829 [PMID: 25013171 DOI: 10.1093/nar/gku573]
54 Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 2007; 315: 1709-1712 [PMID: 17379808 DOI: 10.1126/science.1138140]
55 Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature* 2012; 482: 331-338 [PMID: 22337052 DOI: 10.1038/nature10886]
56 Horvath P, Barrangou R. CRISPR/Cas, the immune system of bacteria and archaea. *Science* 2010; 327: 167-170 [PMID: 20056882 DOI: 10.1126/science.1179555]
57 Fineran PC, Charpentier E. Memory of viral infections by CRISPR-Cas adaptive immune systems: acquisition of new information. *Virology* 2012; 434: 202-209 [PMID: 23123013 DOI: 10.1016/j.virol.2012.10.003]
58 Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell* 2014; 157: 1262-1278 [PMID: 24906146 DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010]
59 Garneau JE, Dupuis MÈ, Villion M, Romero DA, Barrangou R, Boyaval P, Fremaux C, Horvath P, Magadán AH, Moineau S. The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature* 2010; 468: 67-71 [PMID: 21048762 DOI: 10.1038/nature09523]
60 Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, Eckert MR, Vogel J, Charpentier E. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature* 2011; 471: 602-607 [PMID: 21455174 DOI: 10.1038/nature09886]
61 Chylinski K, Makarova KS, Charpentier E, Koonin EV. Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 6091-6105 [PMID: 24728998 DOI: 10.1093/nar/gku241]
62 Sternberg SH, Redding S, Jinek M, Greene EC, Doudna JA. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature* 2014; 507: 62-67 [PMID: 24476820 DOI: 10.1038/nature13011]
63 Kleinstiver BP, Prew MS, Tsai SQ, Topkar VV, Nguyen NT, Zheng Z, Gonzales AP, Li Z, Peterson RT, Yeh JR, Aryee MJ, Joung JK. Engineered CRISPR-Cas9 nucleases with altered

PAM specificities. *Nature* 2015; 523: 481-485 [PMID: 26098369 DOI: 10.1038/nature14592]
64 Kleinstiver BP, Prew MS, Tsai SQ, Nguyen NT, Topkar VV, Zheng Z, Joung JK. Broadening the targeting range of Staphylococcus aureus CRISPR-Cas9 by modifying PAM recognition. *Nat Biotechnol* 2015; 33: 1293-1298 [PMID: 26524662 DOI: 10.1038/nbt.3404]
65 Song M, Kim YH, Kim JS, Kim H. Genome engineering in human cells. *Methods Enzymol* 2014; 546: 93-118 [PMID: 25398337 DOI: 10.1016/B978-0-12-801185-0.00005-2]
66 朱显军, 邓海军, 叶耿泰, 沈智勇, 李风萍, 郭伟洪, 杨庆斌, 刘浩, 李国新. TALEN介导的MYH9基因沉默及对细胞周期与凋亡的影响. 南方医科大学学报 2016; 36: 375-380
67 Huang Q, Li J, Xing J, Li W, Li H, Ke X, Zhang J, Ren T, Shang Y, Yang H, Jiang J, Chen Z. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway. *J Hepatol* 2014; 61: 859-866 [PMID: 24801417 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.035]
68 Li HW, Yang XM, Tang J, Wang SJ, Chen ZN, Jiang JL. Effects of HAb18G/CD147 knockout on hepatocellular carcinoma cells in vitro using a novel zinc-finger nuclease-targeted gene knockout approach. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 881-890 [PMID: 25308857 DOI: 10.1007/s12013-014-0278-9]
69 Olsen PA, Solberg NT, Lund K, Vehus T, Gelazauskaite M, Wilson SR, Krauss S. Implications of targeted genomic disruption of β-catenin in BxPC-3 pancreatic adenocarcinoma cells. *PLoS One* 2014; 9: e115496 [PMID: 25536063 DOI: 10.1371/journal.pone.0115496]
70 Madsen CB, Lavrsen K, Steentoft C, Vester-Christensen MB, Clausen H, Wandall HH, Pedersen AE. Glycan elongation beyond the mucin associated Tn antigen protects tumor cells from immune-mediated killing. *PLoS One* 2013; 8: e72413 [PMID: 24039759 DOI: 10.1371/journal.pone.0072413]
71 Xue Z, Wu M, Wen K, Ren M, Long L, Zhang X, Gao G. CRISPR/Cas9 mediates efficient conditional mutagenesis in Drosophila. *Genes Genomes Genetics* (Bethesda) 2014; 4: 2167-2173 [PMID: 25193494 DOI: 10.1534/g3.114.014159]
72 Liu DS, Read M, Cullinane C, Azar WJ, Fennell CM, Montgomery KG, Haupt S, Haupt Y, Wiman KG, Duong CP, Clemons NJ, Phillips WA. APR-246 potently inhibits tumour growth and overcomes chemoresistance in preclinical models of oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2015; 64: 1506-1516 [PMID: 26187504 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309770]
73 Kanda T, Furuse Y, Oshitani H, Kiyono T. Highly Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Cloning and Functional Characterization of Gastric Cancer-Derived Epstein-Barr Virus Strains. *J Virol* 2016; 90: 4383-4393 [PMID: 26889033 DOI: 10.1128/JVI.00060-16]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4781

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4781-4787
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生

赵梦雅, 陈虹羽, 刘 月, 汪 凯, 张晓丹, 张亚飞

赵梦雅, 华中科技大学同济医学院 湖北省武汉市 430030

陈虹羽, 刘月, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

汪凯, 张晓丹, 张亚飞, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

赵梦雅, 在读医学生, 主要从事消化系肿瘤发病机制及诊疗方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470818; 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2015CFC862.

作者贡献分布: 课题设计由张亚飞完成; 研究过程、数据分析、论文写作由赵梦雅、陈虹羽、刘月、汪凯及张晓丹完成.

通讯作者: 张亚飞, 副主任医师, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科.
zhangyafei1127@163.com
电话: 027-67812888

收稿日期: 2016-10-03
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1

Meng-Ya Zhao, Hong-Yu Chen, Yue Liu, Kai Wang, Xiao-Dan Zhang, Ya-Fei Zhang

Meng-Ya Zhao, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Hong-Yu Chen, Yue Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Air Force, PLA, Beijing 100142, China

Kai Wang, Xiao-Dan Zhang, Ya-Fei Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470818; Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2015CFC862.

Correspondence to: Ya-Fei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. zhangyafei1127@163.com

Received: 2016-10-03
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To investigate the differential expression of miR-29 in SGC7901/vincristine (VCR), SGC7901/adriamycin (ADR) and SGC7901 gastric cancer cell lines, and to explore its role in multidrug resistance of gastric cancer cells and the possible mechanism involved.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of miR-29 in different gastric cancer cell lines. After up- or down-regulation of miR-29 expression, MTT assay was applied to detect the changes in drug sensitivity (IC_{50}) of different gastric cancer cell lines. Apoptosis and cell cycle arrest were analyzed by flow cytometry. Western blot analysis and luciferase assay were performed to investigate the possible mechanism involved.

RESULTS

The expression levels of the miR-29 family members (miR-29a/b/c) in SGC7901/VCR and SGC7901/ADR cell lines were significantly

背景资料
miR-29家族(miR-29a、miR-29b及miR-29c)是一簇重要的具有抑癌功能的miRNA分子, 其可通过多个信号通路参与肿瘤细胞恶性生物学行为的调控.

同行评议者
高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室

研发前沿
多药耐药是目前影响肿瘤化疗疗效最为重要的原因. miRNA分子已被证实广泛参与肿瘤细胞多药耐药的发生.

lower than those in parental SGC7901 cells ($P < 0.05$). MTT assay showed that down-regulation of miR-29 led to a significant increase in the drug sensitivity (IC_{50}) of SGC7901 cells, while up-regulation of miR-29 induced a significant decrease in the drug sensitivity (IC_{50}) of SGC7901/VCR and SGC7901/ADR cells ($P < 0.05$). Flow cytometry analysis indicated that altered miR-29 expression caused significant changes in 5-fluorouridine induced apoptosis ($P < 0.05$). Western blot analysis and luciferase assay demonstrated that in gastric cancer cells myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) is the direct functional target of miR-29.

CONCLUSION
MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by directly targeting the expression of anti-apoptotic Mcl-1.

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

Key Words: MiR-29; Gastric cancer; Multidrug resistance; Apoptosis; Myeloid cell leukemia-1

Zhao MY, Chen HY, Liu Y, Wang K, Zhang XD, Zhang YF. MiR-29 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting Mcl-1. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4781-4787 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4781.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4781

摘要
目的
研究miR-29在胃癌多药耐药细胞株[SGC7901/长春新碱(vincristine, VCR)及SGC7901/阿霉素(adriamycin, ADR)]及其亲本细胞(SGC7901)中的表达差异, 探讨其在胃癌多药耐药发生中的作用及可能机制.

方法
qRT-PCR检测miR-29在不同胃癌细胞系中的表达差异, 通过细胞转染调控miR-29的表达水平, MTT法检测不同化疗药物对转染后胃癌细胞的IC_{50}值变化; 流式细胞术检测细胞凋亡及周期变化; 并应用Western blot、双荧光素酶报告基因实验等方法探讨其可能机制.

结果
SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞中miR-29家族(miR-29a/b/c)相对表达量均显著低于其亲本细胞SGC7901($P<0.05$); MTT实验表明, 下调miR-29表达后SGC7901细胞对不同化疗药物的IC_{50}值显著增高($P<0.05$); 而上调miR-29表达后SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞对不同化疗药物的IC_{50}值则显著降低($P<0.05$); 流式细胞术检测结果显示, miR-29表达变化可显著改变5-氟尿嘧啶诱导胃癌细胞的凋亡水平($P<0.05$); Western blot、双荧光素酶报告基因实验等证实髓细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)是miR-29直接调控靶基因.

结论
miR-29表达下调是人胃癌细胞多药耐药发生的机制之一, 其可能与负性调控抗凋亡蛋白Mcl-1表达有关.

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

关键词: MiR-29; 胃癌; 多药耐药; 凋亡; 髓细胞白血病因子-1

核心提要: miRNA分子广泛参与肿瘤发生发展过程中基因表达的调控. 在本研究中, 我们以胃癌多药耐药细胞株(SGC7901/长春新碱及SGC7901/阿霉素)为细胞模型, 证实miR-29通过调节抗凋亡蛋白髓细胞白血病因子-1表达参与胃癌多药耐药的发生, 进一步显示miR-29在肿瘤发生发展过程中发挥抑癌基因作用.

赵梦雅, 陈虹羽, 刘月, 汪凯, 张晓丹, 张亚飞. miR-29通过调节抗凋亡蛋白Mcl-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4781-4787 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4781.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4781

0 引言
虽分子靶向药物等在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用, 化疗仍是目前胃癌主要治疗手段之一[1-3]. 然而, 肿瘤细胞对化疗药物产生的多药耐药现象导致目前多数胃癌患者难以获得满意疗效, 数据表明, 胃癌化疗有效率仅30%-50%, 2年内复发和转移的几率高达50%-70%[1-3].

越来越多的研究显示, miRNA分子广泛参与肿瘤发生发展过程中基因表达的调控[4,5]. miR-29已被证实在多种肿瘤中发挥抑癌基因作用, 其家族成员包括miR-29a、miR-29b及miR-29c[6]. 在胃癌组织中, miR-29表达水平显著低于癌旁正常胃黏膜组织, 且与胃癌的侵袭

转移等有关[7-9]. 在本研究中, 我们利用胃癌多药耐药细胞株[SGC7901/长春新碱(vincristine, VCR)及SGC7901/阿霉素(adriamycin, ADR)]探讨了miR-29在人胃癌多药耐药发生中的作用, 并初步探讨其可能作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞培养: 人胃癌VCR耐药细胞株SGC7901/VCR, ADR耐药细胞株SGC7901/ADR及其亲本SGC7901细胞由第四军医大学西京医院消化病研究所惠赠. SGC7901/VCR、SGC7901/ADR及SGC7901细胞均以含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液于37 ℃、50 mL/L CO_2的培养箱中常规培养, 其中SGC7901/VCR、SGC7901/ADR的细胞培养液中分别含1 μg/mL的VCR及0.6 μg/mL的ADR以维持其耐药性[10].

1.1.2 细胞转染: miR-29(miR-29a/b/c)模拟物、抑制剂及相关阴性对照由Ribobio公司合成. 体外培养的SGC7901/VCR、SGC7901/ADR及SGC7901细胞进入对数生长期后, 接种于6孔细胞培养板中继续培养24 h. 分别利用miR-29模拟物及抑制剂(或相关阴性对照)-Lipofectamine 2000混合液分别转染细胞, 48 h后行相关检测.

1.2 方法

1.2.1 MTT体外药敏实验: 取对数生长期经miR-29模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1∶1∶1混合物)、抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1∶1∶1混合物)及相关阴性对照转染后人胃癌细胞[11], 按每孔5×10^3接种于96孔板, 常规培养24 h后换液, 加入不同浓度梯度的VCR、ADR、顺铂(cis-diaminedichloroplatinum, CDDP)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu), 每个药物浓度设4复孔, 继续培养72 h后按常规方法加入MTT及DMSO, 于490 nm处测每孔吸光度(A)值. 细胞存活率 = [实验组(A)值-空白对照组(A)值]/[阴性对照组(A)值-空白对照组(A)值]×100%, 同时计算细胞对各种化疗药物的IC_{50}值.

1.2.2 细胞凋亡检测: miR-29转染人胃癌细胞48 h后更新培养液, 并加入相应量的5-Fu工作液(浓度为10 μg/mL), 继续培养48 h后, 收集细胞, 应用Annexin V-FITC/PI双染法检测细胞凋亡水平的变化.

1.2.3 细胞周期检测: miR-29转染人胃癌细胞48 h后更新培养液, 并加入相应量的5-Fu工作液(浓度为10 μg/mL), 继续培养48 h后, 收集细胞, 应用PI染色法检测细胞周期变化.

1.2.4 Western blot检测: 应用Western blot检测miR-29转染后人胃癌细胞髓细胞白血病因子-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)表达水平变化, 以β-actin表达为内参.

1.2.5 双荧光素酶报告基因实验: 根据生物信息学预测结果, 设计引物扩增包含miR-29结合位点的Mcl-1 3'UTR, 构建并制备野生型pMIR-Mcl-1 3'UTR和突变型pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR重组质粒. 将对数生长期的SGC7901细胞接种于96孔板中, 将其分为2组: pMIR-Mcl-1 3'UTR组与pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR组, 分别与miR-29a、miR-29b、miR-29c模拟物及相关对照miRNA共孵育24 h. 然后根据Promega公司双荧光素酶基因检测试剂盒说明书向各孔内加入萤火虫和海肾荧光素酶试剂, 检测各孔荧光活性.

统计学处理 所有统计均由SPSS19.0软件完成, 实验数据以mean±SD表示, 行student-t检验或ANOVA方差分析, P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-29在胃癌耐药细胞株中的表达 qRT-PCR检测结果显示, 胃癌多药耐药细胞株SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中miR-29家族(miR-29a/b/c)的相对表达量均显著低于其亲本细胞SGC7901, 差异具有统计学意义(图1, P<0.05), 提示miR-29家族参与胃癌细胞多药耐药的发生.

2.2 miR-29表达对胃癌细胞体外药物敏感性的影响 我们首先利用qRT-PCR的方法检测了转染特异性模拟物或抑制剂对细胞miR-29表达水平的调控效果, 结果如图2所示: 与对照相比, 转染特异性抑制剂后SGC7901细胞miR-29(miR-29a/b/c)水平显著降低(P<0.05); 而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中, 转染特异性模拟物可显著提高细胞miR-29(miR-29a/b/c)的表达水平(P<0.05). 进一步的体外药敏试验结果(表1)显示: 转染miR-29特异性抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1∶1∶1混

相关报道
多个课题组的研究证实, miR-29参与胃癌细胞恶性生物学行为如侵袭转移等的调控.

创新盘点
本研究首次证实miR-29可通过负性调控抗凋亡蛋白髓细胞白血病因子-1表达参与胃癌细胞多药耐药的发生.

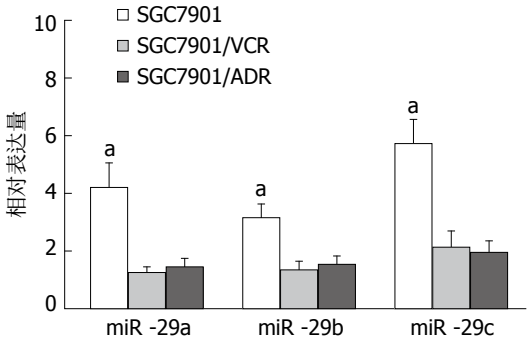


图 1 miR-29在胃癌细胞中的表达. $^{a}P<0.05$ *vs* SGC7901/VCR及SGC7901/ADR. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素.

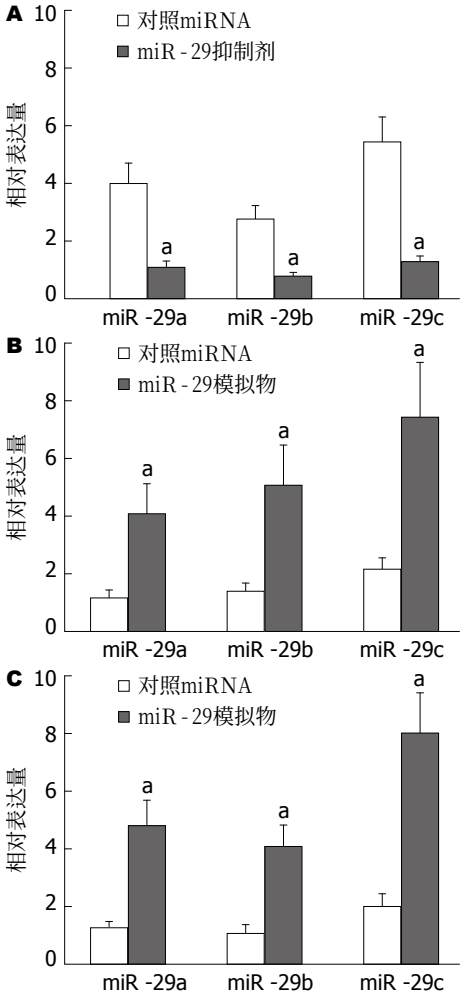


图 2 miR-29相对表达水平的变化. A: SGC7901; B: SGC7901/VCR; C: SGC7901/ADR. $^{a}P<0.05$ *vs* 对照miRNA. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素.

合物)后SGC7901细胞对VCR、ADR、CDDP及5-Fu的IC_{50}值显著高于阴性对照组; 而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR耐药细胞株中, 转染miR-29特异性模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1∶1∶1混合物)则可显著降低细胞对VCR、ADR、CDDP及5-Fu的IC_{50}值($P<0.05$). 上述结果提示: miR-29表达水平下降是导致胃癌细胞多药耐药发生的可能机制之一.

2.3 miR-29表达对化疗药物诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响 我们进一步探讨了miR-29表达变化对化疗药物(5-Fu)诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响. 结果如图3所示: 与对照组相比, 转染miR-29特异性抑制剂(miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1∶1∶1混合物)可显著降低SCG7901细胞在5-Fu(10 μg/mL)共孵育48 h后细胞凋亡的比率(40.5±10.52 *vs* 23.7±5.74, $P<0.05$), 但对细胞周期的影响并不显著($P>0.05$); 而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR多药耐药细胞株中, 转染miR-29特异性模拟物(miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1∶1∶1混合物)则可显著增加其在5-Fu诱导下的细胞凋亡比率(SGC7901/VCR: 14.2±4.36 *vs* 32.0±8.42; SGC7901/ADR: 18.6±5.21 *vs* 35.1±9.43, $P<0.05$), 但其细胞周期变化也不显著($P>0.05$). 这一结果提示: miR-29参与胃癌细胞多药耐药发生的机制可能主要与其调控凋亡有关.

2.4 Mcl-1是miR-29直接调控的靶基因 在多个肿瘤细胞系中, Mcl-1已被证实是miR-29的主要功能靶基因之一[6]. 在本研究中, 我们检测了miR-29转染SGC7901、SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞后Mcl-1蛋白表达水平的变化, 结果如图4A所示: 与对照相比, 下调miR-29表达(转染miR-29a、miR-29b及miR-29c抑制剂的1∶1∶1混合物)后SGC7901细胞Mcl-1蛋白表达水平显著上调; 而在SGC7901/VCR及SGC7901/ADR细胞中, 上调miR-29表达(转染miR-29a、miR-29b及miR-29c模拟物的1∶1∶1混合物)则可导致Mcl-1蛋白表达水平显著下调, 提示: 在胃癌细胞中, Mcl-1也是miR-29直接调控的靶基因.

我们构建了含miR-29结合靶位点的Mcl-1 3'UTR片段荧光素酶报告基因载体(pMIR-Mcl-1 3'UTR)及其突变型报告基因载体(pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR)(图4B). 双荧光素酶报告基因实验结果(图4C)显示: 与阴性对照相比, 转染miR-29a、miR-29b及miR-29c并共转染pMIR-Mcl-1 3'UTR质粒后, SGC7901细胞荧光素酶活性均显著下降($P<0.05$); 而在转染pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR质粒的SGC7901细胞中, 共转染miR-29a、miR-29b及miR-29c后, 其细胞荧

表 1　化疗药物对胃癌细胞的IC_{50}值(μg/mL)

IC_{50}	SGC7901		SGC7901/VCR		SGC7901/ADR	
	对照组	+抑制剂组	对照组	+模拟物组	对照组	+模拟物组
VCR	1.01±0.17	2.64±0.58	18.21±4.58	4.42±1.26	6.74±1.89	2.13±0.44
ADR	0.83±0.16	1.75±0.40	4.36±1.01	1.26±0.25	16.31±4.85	3.65±0.78
CDDP	2.10±0.53	4.83±1.25	5.41±1.28	2.31±0.41	4.28±1.20	2.75±0.39
5-Fu	1.84±0.46	3.16±1.06	6.72±1.74	2.40±0.56	5.55±1.46	2.22±0.41

VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素; CDDP: 顺铂; 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

应用要点
本文结果进一步显示miR-29在肿瘤发生发展中发挥抑癌基因作用, 对未来以miR-29为靶点行肿瘤预防及治疗提供了理论依据.

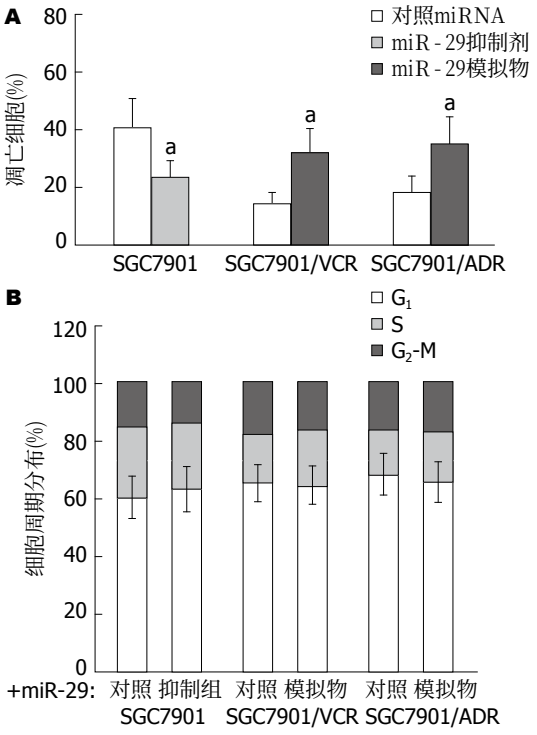


图 3　miR-29表达对5-Fu诱导胃癌细胞凋亡及周期阻滞的影响. A: 细胞凋亡检测结果; B: 细胞周期检测结果. $^aP<0.05$ *vs* 对照miRNA. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶; VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素.

光素酶活性未见显著变化($P>0.05$). 这一结果证实在SGC7901细胞中miR-29a、miR-29b及miR-29c均可通过与Mcl-1 3'UTR靶位点结合对其蛋白表达进行负性调控.

3 讨论

过去10年, 虽胃癌全球的整体发病率在逐渐下降, 但在亚洲特别是中国, 胃癌发病率仍然很高. 据统计, 在我国, 每年有近50万的胃癌新发病例, 占全球的近半数, 且由于社会和经济发展水平等客观因素, 我国早期胃癌的发现比例很低, 多数患者在诊断时已经处于进展期, 其中仅有25%-40%可接受根治性外科手术, 而据既往报道, 接受根治性手术的进展期胃癌患者, 又有高达60%的复发率[12-15]. 虽分子靶向及免疫治疗等近年在部分胃癌患者中已取得令人振奋的结果, 化疗仍是多数进展期胃癌综合治疗的基石. 新辅助化疗、术后辅助化疗、晚期或转移性胃癌化疗等均已被证实能够使部分患者临床症状缓解并获得生存益处. 然而, 在临床实践中, 部分甚至是大部分胃癌患者因肿瘤细胞多药耐药性的产生而导致化疗无效或逐渐转为无效. 此时, 肿瘤细胞不仅对开始诱导的化疗药物产生抗性, 还对其他尚未使用的结构和作用机制均不相同的多种化疗药物产生交叉、广谱耐药性, 影响进一步化疗药物的选择[16-19].

肿瘤细胞多药耐药的发生机制是多方面的, 包括细胞内药物外排及胞内药物重分布、药物靶分子的改变、启动细胞内解毒系统、细胞修复DNA损伤能力增强、细胞凋亡调控、微环境参与影响等[14,15]. miRNA分子已被证实在多种疾病发生发展过程中发挥巨大作用. 在肿瘤中, miRNA分子参与肿瘤发生发展的各个阶段, 并与肿瘤细胞的侵袭转移及多药耐药发生等密切相关. 近年的研究[6]表明, miR-29家族(miR-29a、miR-29b及miR-29c)是一簇重要的具有抑癌功能的miRNA分子, 其高表达于正常组织, 而在多种肿瘤包括神经纤维瘤、乳腺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌等实体瘤中低表达. 在胃癌中, 已有多个研究显示miR-29较癌旁组织明显低表达, 且与预后密切相关. 陈陵等[20]的研究显示miR-29表达与微血管密度水平呈负相关, 微血管密度生成是引起肿瘤侵袭及转移的最重要条件之一, 因而miR-29被推测可通过抑制微血管生成而抑制胃癌的发展. 进一步的研究也显示miR-29可通过抑制VEGF-A、ITCB1等的表达参与胃癌细胞侵袭转移的调控[21,22]. Wang等[23]的研究显示,

同行评价
本文系统研究了miR-29在人胃癌多药耐药发生中的作用, 并初步探讨其可能机制, 实验设计合理, 文章组织严谨, 数据充分, 其结果为以miR-29为靶点抑制胃癌多药耐药发生提供了实验基础.

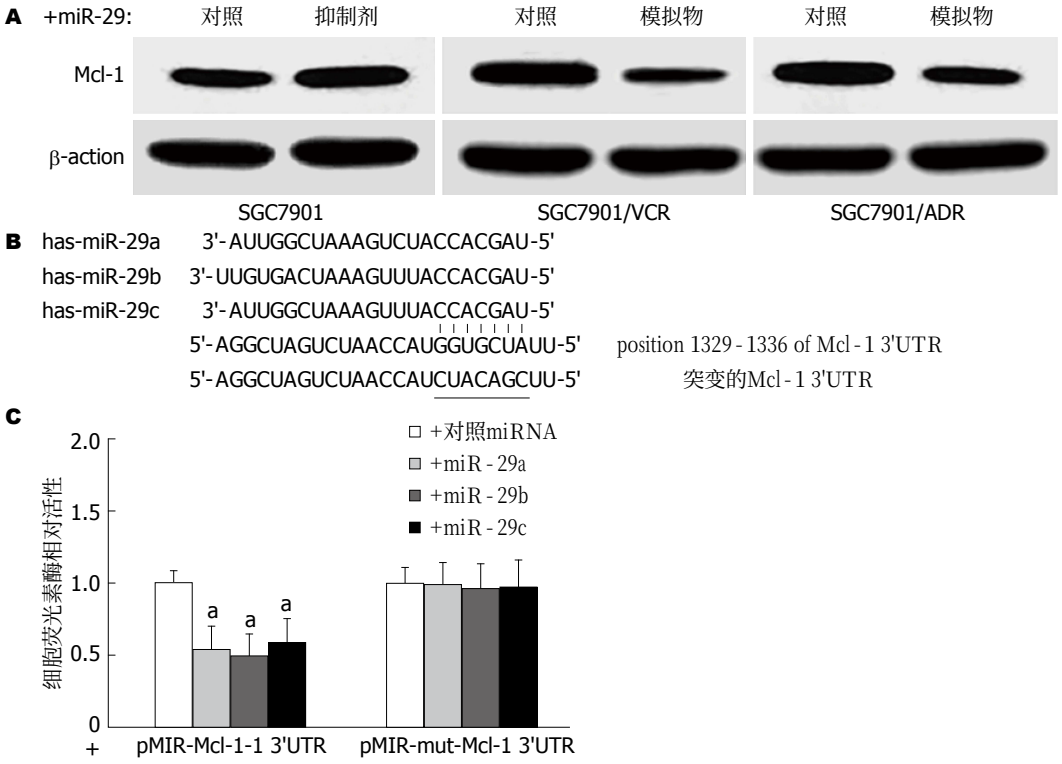


图 4 miR-29转染对胃癌细胞Mcl-1蛋白表达水平的调控. A: Western blot结果; B: 荧光素酶报告基因载体构建示意图; C: 双荧光素酶报告基因实验结果. $^aP<0.05$ *vs* 对照miRNA/pMIR-mut-Mcl-1 3'UTR质粒. VCR: 长春新碱; ADR: 阿霉素; Mcl-1: 髓细胞白血病因子-1.

在多种胃癌细胞系(MGC803, HGC27, BGC823及MKN45)中, 化疗药物(CDDP及多西他赛等)可诱导miR-29家族上调表达, 且可通过调控Catenin-δ蛋白表达参与胃癌细胞侵袭转移的过程. 在本研究中, 我们发现miR-29在胃癌耐药细胞株SGC7901/VCR及SGC7901/ADR中的表达显著低于其亲本细胞SGC7901, 这一结果提示在耐药细胞株中, miR-29表达受抑, 化疗药物不能诱导miR-29上调表达而发挥其抑癌功能. 通过体外药敏等实验, 我们进一步证实miR-29表达下调可直接诱导胃癌细胞多药耐药发生, 且可能与其凋亡调控功能相关.

Bcl-2蛋白家族在内源性凋亡的调控过程中发挥着关键性的作用. Mcl-1作为Bcl-2家族抗凋亡蛋白成员之一, 在多种肿瘤中高表达[24,25]. 研究已证实, Mcl-1高表达不仅促进肿瘤发生发展, 还参与肿瘤细胞多药耐药的发生. Mcl-1是miR-29最重要的调控靶基因之一[6]. Mott等[26]首先证实在良性的胆管细胞系H69及恶性的胆管癌细胞系KMCH中, miR-29(miR-29b)可直接负性调控Mcl-1蛋白的表达, 并参与细胞凋亡调控. Garzon等[27]及Xu等[28]的研究显示在急性髓性白血病中miR-29(miR-29a/b)与Mcl-1表达水平呈负相关. Xiong等[11]的研究则表明, miR-29表达与肝癌的预后相关, 其低表达不利于预后; 进一步的分子生物学研究显示, 在肝癌细胞中, Mcl-1及Bcl-2是miR-29(miR-29a/b/c)的直接调控靶基因. 甚至有研究显示, miR-29家族可通过对Mcl-1的调控参与成人生殖细胞的凋亡过程及糖尿病的发生等[29,30]. 在本研究中, 我们利用荧光素酶报告基因实验等证实在胃癌SGC7901细胞中, miR-29家族(miR-29a/b/c)均可通过与Mcl-1 3'UTR靶位点的结合对其蛋白表达水平进行负性调控.

总之, 我们的研究初步表明, miR-29表达下调是人胃癌细胞多药耐药发生的机制之一, 其可能与负性调控抗凋亡蛋白Mcl-1表达有关. 本研究结果进一步显示miR-29在肿瘤发生发展中发挥抑癌基因作用, 对未来以miR-29为靶点行肿瘤预防及治疗提供了理论依据.

4 参考文献

1 Tarazona N, Gambardella V, Huerta M, Roselló S, Cervantes A. Personalised Treatment in Gastric Cancer: Myth or Reality? *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 41 [PMID: 27215435 DOI: 10.1007/s11912-016-0525-x]
2 Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Cima S, Valli

MC, Nita GE, Heyer A, Catena F, Ansaloni L. Advanced gastric cancer: What we know and what we still have to learn. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1139-1159 [PMID: 26811653 DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1139]
3 Tomasello G, Ghidini M, Liguigli W, Ratti M, Toppo L, Passalacqua R. Targeted therapies in gastric cancer treatment: where we are and where we are going. *Invest New Drugs* 2016; 34: 378-393 [PMID: 26873643 DOI: 10.1007/s10637-016-0330-2]
4 Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M. microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol* 2012; 13: e249-e258 [PMID: 22652233 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70073-6]
5 Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 527-534 [PMID: 25740073 DOI: 10.1007/s12253-015-9913-z]
6 Ślusarz A, Pulakat L. The two faces of miR-29. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2015; 16: 480-490 [PMID: 25689084 DOI: 10.2459/JCM.0000000000000246]
7 Wang D, Fan Z, Liu F, Zuo J. Hsa-miR-21 and Hsa-miR-29 in Tissue as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 1454-1462 [PMID: 26509997 DOI: 10.1159/000438514]
8 Gong J, Li J, Wang Y, Liu C, Jia H, Jiang C, Wang Y, Luo M, Zhao H, Dong L, Song W, Wang F, Wang W, Zhang J, Yu J. Characterization of microRNA-29 family expression and investigation of their mechanistic roles in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2014; 35: 497-506 [PMID: 24130168 DOI: 10.1093/carcin/bgt337]
9 陈陵, 李学成, 李向红, 王军, 邹利全, 张方征, 熊晓峰. miR-29在胃癌中的表达及其临床意义. 临床肿瘤学杂志 2011; 16: 315-317
10 王思萌, 高柳村, 帖君, 卢瑗瑗, 潘妍, 雷少妮, 刘娜, 吴开春, 王新. Cetuximab抑制胃癌SGC7901/ADR细胞的增殖并增加其化疗敏感性. 现代生物医学进展 2013; 13: 2253-2257
11 Xiong Y, Fang JH, Yun JP, Yang J, Zhang Y, Jia WH, Zhuang SM. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 836-845 [PMID: 20041405 DOI: 10.1002/hep.23380]
12 刘天舒. 胃癌发展过程中各阶段化疗药物及方案的选择. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 118-120
13 房殿春. 早期胃癌内镜黏膜下切除治疗: 现状与展望. 第三军医大学学报 2014; 36: 1443-1447
14 Shi WJ, Gao JB. Molecular mechanisms of chemoresistance in gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 673-681 [PMID: 27672425 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i9.673]
15 马连港, 郗洪庆, 陈凛. 不可切除胃癌“转化治疗”的临床进展. 世界华人消化杂志 2016; 24: 528-534
16 Kachalaki S, Ebrahimi M, Mohamed Khosroshahi L, Mohammadinejad S, Baradaran B. Cancer chemoresistance; biochemical and molecular aspects: a brief overview. *Eur J Pharm Sci* 2016; 89: 20-30 [PMID: 27094906 DOI: 10.1016/j.ejps.2016.03.025]
17 王俊普, 李景和, 王宽松. 胃癌耐药机制研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2692-2699
18 Lazăr DC, Tăban S, Cornianu M, Faur A, Goldiş A. New advances in targeted gastric cancer treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6776-6799 [PMID: 27570417 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6776]
19 Yoo C, Park YS. Companion diagnostics for the targeted therapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10948-10955 [PMID: 26494953 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10948]
20 陈陵, 李学成, 王军, 陈先华, 熊晓峰, 邹利全, 刘志鹏. miR-29在胃癌中的表达及其与微血管密度的相关性. 肿瘤学杂志 2011; 17: 241-244
21 王国威, 王宗华, 王仙园, 范亚川, 邹利全, 李学成, 陈陵. miR-29a抑制胃癌细胞内靶基因VEGF-A的表达及意义. 西南国防医药 2014; 24: 6-9
22 何兵, 余松涛, 吕沐瀚, 吴玉云, 胡长江, 杨仕明. miR-29通过ITGB1抑制胃癌侵袭、转移的分子机制. 第三军医大学学报 2013; 35: 1037-1042
23 Wang Y, Liu C, Luo M, Zhang Z, Gong J, Li J, You L, Dong L, Su R, Lin H, Ma Y, Wang F, Wang Y, Chen J, Zhang J, Jia H, Kong Y, Yu J. Chemotherapy-Induced miRNA-29c/Catenin-δ Signaling Suppresses Metastasis in Gastric Cancer. *Cancer Res* 2015; 75: 1332-1344 [PMID: 25634213 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0787]
24 Perciavalle RM, Opferman JT. Delving deeper: MCL-1's contributions to normal and cancer biology. *Trends Cell Biol* 2013; 23: 22-29 [PMID: 23026029 DOI: 10.1016/j.tcb.2012.08.011]
25 Belmar J, Fesik SW. Small molecule Mcl-1 inhibitors for the treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 76-84 [PMID: 25172548 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.08.003]
26 Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, Gores GJ. mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene* 2007; 26: 6133-6140 [PMID: 17404574 DOI: 10.1038/sj.onc.1210436]
27 Garzon R, Heaphy CE, Havelange V, Fabbri M, Volinia S, Tsao T, Zanesi N, Kornblau SM, Marcucci G, Calin GA, Andreeff M, Croce CM. MicroRNA 29b functions in acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 5331-5341 [PMID: 19850741 DOI: 10.1182/blood-2009-03-211938]
28 Xu L, Xu Y, Jing Z, Wang X, Zha X, Zeng C, Chen S, Yang L, Luo G, Li B, Li Y. Altered expression pattern of miR-29a, miR-29b and the target genes in myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3: 17 [PMID: 25006537 DOI: 10.1186/2162-3619-3-17]
29 Arnold N, Koppula PR, Gul R, Luck C, Pulakat L. Regulation of cardiac expression of the diabetic marker microRNA miR-29. *PLoS One* 2014; 9: e103284 [PMID: 25062042 DOI: 10.1371/journal.pone.0103284]
30 Meunier L, Siddeek B, Vega A, Lakhdari N, Inoubli L, Bellon RP, Lemaire G, Mauduit C, Benahmed M. Perinatal programming of adult rat germ cell death after exposure to xenoestrogens: role of microRNA miR-29 family in the down-regulation of DNA methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology* 2012; 153: 1936-1947 [PMID: 22334722 DOI: 10.1210/en.2011-1109]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4788

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4788-4793
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响

贾国战, 翟玉龙, 周 帅, 张 波, 吴 涛, 何显力, 乔 庆

■背景资料
CD98参与细胞黏附及细胞外基质合成过程, 并参与多种细胞信号转导通路, 与肿瘤的发生和转移密切相关.

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆, 解放军第四军医大学唐都医院普通外科 陕西省西安市 710038

贾国战, 主治医师, 主要从事消化系肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470099.

作者贡献分布: 本文由乔庆与何显力设计; 研究过程由贾国战、翟玉龙、周帅及张波完成; 数据分析由贾国战、周帅、张波及吴涛完成; 论文写作由乔庆及贾国战完成.

通讯作者: 乔庆, 副教授, 副主任医师, 710038, 陕西省西安市灞桥区新寺路1号, 解放军第四军医大学唐都医院普通外科.
qqing44@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2016-09-06
修回日期: 2016-10-18
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-28

Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells

Guo-Zhan Jia, Yu-Long Zhai, Shuai Zhou, Bo Zhang, Tao Wu, Xian-Li He, Qing Qiao

Guo-Zhan Jia, Yu-Long Zhai, Shuai Zhou, Bo Zhang, Tao Wu, Xian-Li He, Qing Qiao, Department of General Surgery, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470099.

Correspondence to: Qing Qiao, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, 1 Xinsi Road, Baqiao District, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. qqing44@fmmu.edu.cn

Received: 2016-09-06
Revised: 2016-10-18
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To knock down CD98 expression in human hepatocellular carcinoma (HCC) cells by RNA interference (RNAi) to explore the role of CD98 in HCC progression.

METHODS

Down-regulation of CD98 expression in human HCC cell line (FHCC-98) was performed by RNAi and verified by Western blot analysis. The role of CD98 in the invasion and metastasis of FHCC-98 cells was investigated using cell adhesion assay, transwell invasion assay, and monolayer wound healing assay.

RESULTS

After transient transfection with siRNA targeting CD98 for 48 h, the protein expression of CD98 in human HCC cells was significantly knocked down. Moreover, the numbers of attached cells and invaded cells, and wound closure rate were significantly decreased compared to cells transfected with the negative control siRNA.

CONCLUSION

CD98 may promote tumor invasion and metastasis in HCC *via* enhancement of the abilities of tumor cells to adhere, invade and migrate. CD98 may be a novel therapeutic target for the treatment of HCC.

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

Key Words: Hepatocelluar carcinoma; CD98; Invasion; Metastasis

Jia GZ, Zhai YL, Zhou S, Zhang B, Wu T, He XL,

■同行评议者
方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 沈东炎, 副教授, 厦门大学附属第一医院中心实验室; 史颖弘, 副教授, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科

Qiao Q. Role of CD98 in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4788-4793 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4788.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4788

摘要

目的

本研究拟通过RNA干扰技术下调人类肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)*CD98*基因的表达, 探讨CD98对肿瘤侵袭与转移的影响.

方法

利用CD98 siRNAs瞬时转染人类HCC系(FHCC-98), 免疫印迹法证实癌细胞中CD98蛋白表达下调后, 通过细胞黏附实验、Transwell侵袭实验及划痕愈合实验, 检测CD98对HCC的黏附、侵袭和迁移能力的影响.

结果

CD98 siRNAs瞬时转染FHCC-98细胞48 h后, 癌细胞CD98的蛋白水平显著下调, 干扰CD98蛋白表达水平后, 癌细胞黏附能力显著下降, Transwell实验证实与对照组相比, 癌细胞的侵袭能力显著下降, 划痕实验也证实干涉CD98后癌细胞的迁移能力显著下降.

结论

CD98通过增强HCC的黏附及迁徙能力, 促进HCC的侵袭和转移, 为未来肝细胞癌治疗提供了可能的靶点.

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

关键词: 肝细胞癌; CD98; 侵袭; 转移

核心提要: 本实验利用RNAi技术抑制FHCC-98肝癌细胞的CD98表达后, 癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力明显下降, 证实CD98能够促进肝细胞癌的浸润和转移, 是肝癌发生及演进过程中的肿瘤促进因子.

贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆. CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4788-4793 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4788.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4788

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一, 在全世界范畴, HCC发病率位居常见癌症的第5位、癌症相关死亡率的第3位, 其临床主要表现为肿瘤的快速进展率及高复发率, 转移作为肝癌的最主要的恶性表型, 是导致HCC高致死率的主要因素[1,2]. CD98是一种II型跨膜糖蛋白, 由一条重链(CD98hc, SLC3A2)和一条轻链(包括LAT-1等)通过二硫键共价连接而成的异源二聚体[3,4], 除血小板外, 可以表达于所有细胞的表面, 其基因序列和蛋白结构在不同物种进化过程中高度保守. CD98参与细胞黏附及细胞外基质合成过程, 并参与多种细胞信号转导通路, 与肿瘤的发生和转移密切相关[5-8], 但是有关CD98对HCC的作用机制研究鲜有报道. 因此, 本研究拟通过RNA干扰技术, 下调人类HCC系(FHCC-98)中CD98的蛋白水平, 结合细胞黏附、侵袭和迁移实验检测CD98对HCC转移能力的影响, 以期为未来肝癌靶向治疗提供新的靶点.

研发前沿
近年来恶性肿瘤转移与侵袭等恶性行为受到广泛关注, 探究转移与侵袭相关重点分子已成为相关领域研究热点.

1 材料和方法

1.1 材料 人类HCC系FHCC-98由第四军医大学唐都医院肿瘤科构建[9,10], 细胞培养于含100 mL/L胎牛血清的完全RPMI 1640培液中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中培养. 细胞培养液RPMI 1640购自美国GIBCO BRL公司; 小牛血清为杭州四季青公司产品; Matrigel购自美国BD生物科学公司; BSA及结晶紫购自美国Sigma公司; 鼠抗人单克隆抗体CD98及Tublin购自美国Santa cruz公司; CD98 siRNAs设计参照文献[11,12], 由上海生工生物工程公司合成; Lipofectamine™ 2000试剂盒购自美国Invitrogen公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染及筛选: 接种FHCC-98细胞于6孔板, 待细胞密度达到60%, 加入适当浓度CD98 siRNAs和Lipofectamine™ 2000, 继续培养48 h后, 备用. 实验设立CD98 RNAi组及无关干涉片段(control siRNA)对照组; 实验前对CD98 siRNAs和Lipofectamine™ 2000浓度进行预先优化, 利用美国Invitrogen公司的BLOCK-iT™荧光寡聚物作为转染效率的评估指标.

1.2.2 免疫印迹实验: 留取各组细胞, 经含1% PMSF的RIPA裂解液裂解后, 利用BCA蛋白定量试剂盒对待测样品中总蛋白含量进行定量分析. 每组取10 μg蛋白, 加入上样缓冲液后煮

相关报道 目前已有文献证实CD98在乳腺癌及其他恶性肿瘤生物学行为中起到关键作用, 但尚未见到CD98与肝癌恶性表型相关的研究报道.

沸、变性, 进行10%SDS-PAGE电泳; 将蛋白电转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液中室温封闭2 h后, 分别加入CD98抗体(1∶800)、Tublin抗体(1∶2000)4 ℃孵育过夜; TBST洗膜4次后, 加入二抗(1∶5000)室温孵育2 h; TBST洗膜4次, 加入ECL试剂显影、拍照, 利用蛋白灰度分析软件进行定量.

1.2.3 细胞黏附实验: 用Matrigel(5 μg/mL)按50 μL/孔包被96孔细胞培养板, 4 ℃过夜后, 20 mL/L BSA的PBS室温封闭30 min, PBS洗涤后备用. 取对数生长期的各组细胞按2×10^{4}细胞/孔, 接种于培养板上, 培养30-60 min后弃去培养液和未黏附细胞, 每孔加入50 μL结晶紫, 室温放置10 min; 流水冲洗去除多余染料、空气干燥后, 加入100 μL细胞裂解液, 室温放置20 min, 酶标仪检测540 nm波长处的吸光值(A_{540}).

1.2.4 Transwell细胞侵袭实验: 将Transwell小室放入24孔板中, 将稀释的Matrigel(5 μg/mL)加入小室内微孔滤膜上4 ℃过夜, 向小室内加入1×10^{5}个细胞、小室外加入RPMI 1640完全培养液作为趋化剂, 培养48 h. 取出Transwell小室, 弃培养液, 用棉签擦去微孔滤膜上层的细胞, 甲醛固定后, 进行苏木素-伊红(HE)染色, 中性树胶封片. 在400×光学显微镜下计数穿过凝胶和微孔的细胞数, 随机计数中间和四周共5个视野, 每个视野计数细胞3次, 求平均值, 实验重复3次.

1.2.5 细胞迁移实验: 将2×10^{6}细胞/孔均匀接种于6孔板中, 置于培养箱孵育至细胞贴壁并形成均匀单层后, 进行划痕; 无血清RPMI 1640培养液轻洗细胞3次、去除游离细胞, 倒置显微镜下拍照; 继续培养24 h后, 再次拍照; 每次拍照均利用Image J软件测量划痕宽度. 每组实验重复3次, 计算划痕修复率. 划痕修复率 = (0 h的划痕宽度-24 h的划痕宽度)/0 h的划痕宽度×100%.

统计学处理 利用SPSS18软件进行Student-*t*检验, 每组实验均至少重复3次, 结果以mean±SD表示, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 RNAi能够显著抑制CD98的蛋白表达 利用人工合成的CD98 siRNAs转染FHCC-98细胞48 h后, Western blot法检测CD98蛋白表达的情况, 结果表明, 与转染无关干涉片段的FHCC-98细胞相比, CD98 siRNAs能够明显抑制CD98蛋白表达(P<0.01, 图1).

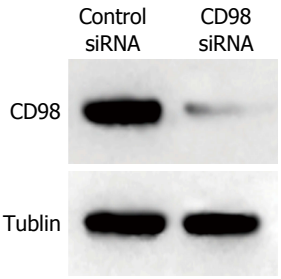


图 1 CD98 siRNA显著抑制人类HCC中CD98蛋白表达水平. HCC: 肝细胞癌.

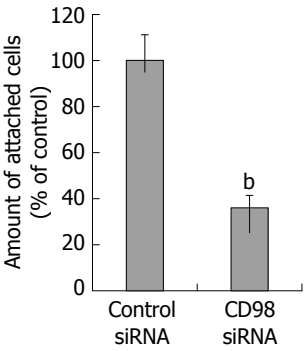


图 2 CD98 RNAi对人类HCC黏附率的影响. $^b P$<0.01 *vs* Control组. HCC: 肝细胞癌.

2.2 CD98对HCC黏附力的影响 细胞黏附实验结果显示, FHCC-98细胞瞬时转染CD98 siRNAs 48 h后, 细胞黏附率较对照组明显降低(P<0.01, 图2).

2.3 CD98对HCC侵袭能力的影响 本实验利用铺有Matrigel的Transwell小室检测CD98对HCC侵袭能力的影响, 结果显示: 在培养24 h之后, 转染CD98 siRNAs的FHCC-98细胞黏附率较对照组降低了56.7%±5.2%(P<0.01, 图3).

2.4 CD98对HCC迁移能力的影响 为检测CD98对HCC迁移能力的影响, 本课题组利用RNAi瞬时转染FHCC-98细胞48 h后、CD98蛋白表达下调, 细胞划痕实验结果显示: 与无关对照组的划痕修复率56.0%±8.9%相比, 转染CD98 siRNAs的FHCC-98细胞的划痕修复率仅为19.3%±5.1%(P<0.01, 图4). 上述结果提示CD98蛋白对HCC迁移能力的调节可能具有重要的调节作用.

3 讨论

侵袭与转移是HCC最主要的恶性表型, 促进了肝癌的演进过程, 与患者的不良预后显著相

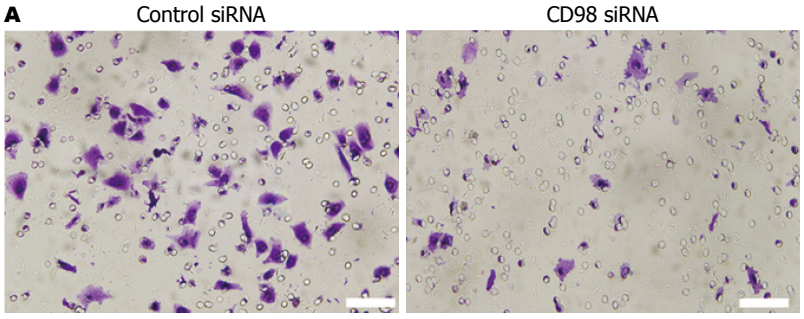


图 3　CD98 RNAi对人类HCC侵袭率的影响. A: Transwell侵袭实验图(Bar = 5 μm); B: 相对侵袭数目细胞百分比的比较. $^{b}P<0.01$ *vs* Control组. HCC: 肝细胞癌.

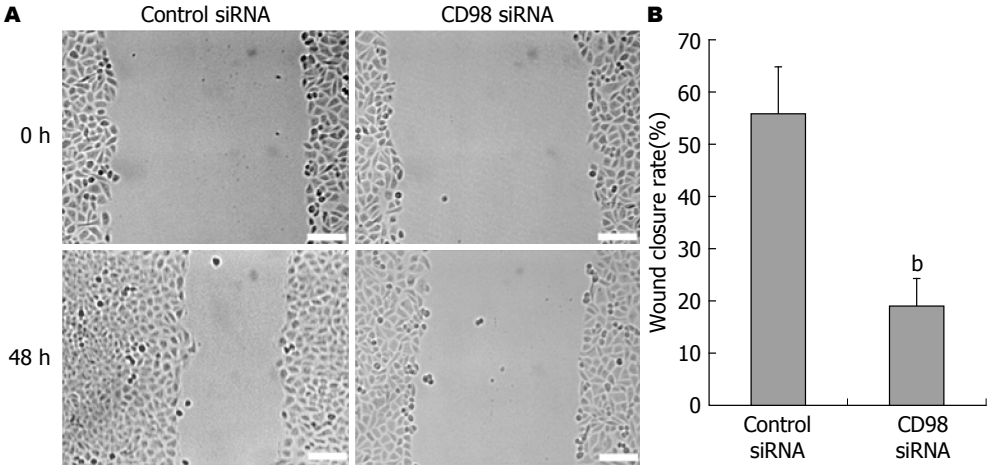


图 4　CD98 RNAi对人类HCC迁徙能力的影响. A: 细胞划痕实验图(Bar = 5 μm); B: 相对迁移速率百分比的比较. $^{b}P<0.01$ *vs* Control组. HCC: 肝细胞癌.

关[13,14], 在本实验研究中, 我们利用RNAi技术抑制FHCC-98 HCC的CD98表达后, 癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力明显下降, 该结果提示CD98分子能够促进HCC的侵袭与转移.

肿瘤的发生及演进过程是肿瘤细胞与其微环境相互作用的过程[15,16], 细胞外基质蛋白和黏附分子均参与此过程并发挥重要作用[17,18], CD98通过其重链CD98hc与整合素相互作用, 活化Akt和Rac GTP酶[19], CD98通过其轻链参与氨基酸转运[20,21]. 目前认为CD98能够与β1整合素结合, 通过β1整合素调节整合素信号途径, 进而调控细胞增殖、存活、迁徙、上皮细胞黏附性及极向[22].

已有文献报道[23-29], CD98高表达于人类恶性黑色素瘤、喉部鳞状细胞癌、肺腺癌、乳腺癌及肾细胞癌, 但是有关CD98在HCC中的研究鲜有报道. Namikawa等[30]发现CD98轻链LAT-1与重链CD98hc/4F2h在88例人类HCC组织中的阳性率分别为61%和77%. 已有文献证实, LAT1的表达量是HCC患者的独立预后因素[31], LAT1高表达的患者与预后不良显著相关[32], 而尚无明确研究证实CD98hc表达与患者预后之间的关系, 在我们所选用的HCC系FHCC-98也有较高的CD98表达, 利用RNAi技术抑制FHCC-98 HCC的CD98表达可显著降低癌细胞的黏附、侵袭和迁移能力, 也支持上述文献结果.

总之, 本研究结果证实CD98能够促进HCC的浸润和转移, 是肝癌发生及演进过程中的肿瘤促进因子, CD98可以作为抑制HCC侵袭和转移的潜在靶点, 开发靶向CD98的药物可能成为治疗肝癌的新策略.

创新盘点

本文运用多种细胞生物学手段, 对CD98在肝癌细胞(hepatocellular carcinoma, HCC)侵袭和转移等生物学行为中的作用进行了探究, 对HCC侵袭和转移等生物学行为进行了进一步的研究.

4　参考文献

1　Jiang G, Zhang L, Zhu Q, Bai D, Zhang C, Wang X. CD146 promotes metastasis and predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 38 [PMID: 26928402 DOI: 10.1186/s13046-016-0313-3]

2　Breuer K, Matterne U, Diepgen TL, Fartasch

应用要点

本文通过对CD98在HCC侵袭和转移等生物学行为中的探索, 系统研究了CD98对HCC的侵袭和转移的调节作用, 为治疗肝癌提供了潜在的靶点.

M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Wittenmeier M, Wahn U, Werfel T. Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 489-495 [PMID: 25171742 DOI: 10.1002/hep.27760]

3 Cantor JM, Ginsberg MH. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer. *J Cell Sci* 2012; 125: 1373-1382 [PMID: 22499670 DOI: 10.1242/jcs.096040]

4 Nguyen HT, Merlin D. Homeostatic and innate immune responses: role of the transmembrane glycoprotein CD98. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3015-3026 [PMID: 22460579 DOI: 10.1007/s00018-012-0963-z]

5 Kaira K, Sunose Y, Oriuchi N, Kanai Y, Takeyoshi I. CD98 is a promising prognostic biomarker in biliary tract cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 654-657 [PMID: 25475870 DOI: 10.1016/S1499-3872(14)60278-2]

6 Nguyen HT, Dalmasso G, Torkvist L, Halfvarson J, Yan Y, Laroui H, Shmerling D, Tallone T, D'Amato M, Sitaraman SV, Merlin D. CD98 expression modulates intestinal homeostasis, inflammation, and colitis-associated cancer in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1733-1747 [PMID: 21490400 DOI: 10.1172/JCI44631]

7 Rietbergen MM, Martens-de Kemp SR, Bloemena E, Witte BI, Brink A, Baatenburg de Jong RJ, Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. Cancer stem cell enrichment marker CD98: a prognostic factor for survival in patients with human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 765-773 [PMID: 24315751 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.11.010]

8 Kaira K, Oriuchi N, Imai H, Shimizu K, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Kawashima O, Kamide Y, Ishizuka T, Kanai Y, Nakajima T, Mori M. CD98 expression is associated with poor prognosis in resected non-small-cell lung cancer with lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3473-3481 [PMID: 19777189 DOI: 10.1245/s10434-009-0685-0]

9 Lou CY, Feng YM, Qian AR, Li Y, Tang H, Shang P, Chen ZN. Establishment and characterization of human hepatocellular carcinoma cell line FHCC-98. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1462-1465 [PMID: 15133854 DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1462]

10 Ma T, Wang Z, Yang Z, Chen J. Cluster of differentiation 147 is a key molecule during hepatocellular carcinoma cell-hepatic stellate cell cross-talk in the rat liver. *Mol Med Rep* 2015; 12: 111-118 [PMID: 25738354 DOI: 10.3892/mmr.2015.3429]

11 Laroui H, Geem D, Xiao B, Viennois E, Rakhya P, Denning T, Merlin D. Targeting intestinal inflammation with CD98 siRNA/PEI-loaded nanoparticles. *Mol Ther* 2014; 22: 69-80 [PMID: 24025751 DOI: 10.1038/mt.2013.214]

12 Xiao B, Laroui H, Viennois E, Ayyadurai S, Charania MA, Zhang Y, Zhang Z, Baker MT, Zhang B, Gewirtz AT, Merlin D. Nanoparticles with surface antibody against CD98 and carrying CD98 small interfering RNA reduce colitis in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 1289-300.e1-19 [PMID: 24503126 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.056]

13 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]

14 Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev* 2012; 92: 1515-1542 [PMID: 23073625 DOI: 10.1152/physrev.00047.2011]

15 Leonardi GC, Candido S, Cervello M, Nicolosi D, Raiti F, Travali S, Spandidos DA, Libra M. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2012; 40: 1733-1747 [PMID: 22447316 DOI: 10.3892/ijo.2012.1408]

16 Capece D, Fischietti M, Verzella D, Gaggiano A, Cicciarelli G, Tessitore A, Zazzeroni F, Alesse E. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 187204 [PMID: 23533994 DOI: 10.1155/2013/187204]

17 Brower V. Adhesion Molecules, Stem Cells, and the Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii: djw113 [PMID: 27038119 DOI: 10.1093/jnci/djw113]

18 Sero JE, Sailem HZ, Ardy RC, Almuttaqi H, Zhang T, Bakal C. Cell shape and the microenvironment regulate nuclear translocation of NF-κB in breast epithelial and tumor cells. *Mol Syst Biol* 2015; 11: 790 [PMID: 25735303 DOI: 10.15252/msb.20145644]

19 Rintoul RC, Buttery RC, Mackinnon AC, Wong WS, Mosher D, Haslett C, Sethi T. Cross-linking CD98 promotes integrin-like signaling and anchorage-independent growth. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 2841-2852 [PMID: 12181350 DOI: 10.1091/mbc.01-11-0530]

20 Cibrian D, Saiz ML, de la Fuente H, Sánchez-Díaz R, Moreno-Gonzalo O, Jorge I, Ferrarini A, Vázquez J, Punzón C, Fresno M, Vicente-Manzanares M, Daudén E, Fernández-Salguero PM, Martín P, Sánchez-Madrid F. CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. *Nat Immunol* 2016; 17: 985-996 [PMID: 27376471 DOI: 10.1038/ni.3504]

21 Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, Almairac F, Coutts M, Patouraux S, Virolle T, Darcourt J, Burel-Vandenbos F. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PLoS One* 2016; 11: e0157139 [PMID: 27276226 DOI: 10.1371/journal.pone.0157139]

22 Lee KJ, Yoo YH, Kim MS, Yadav BK, Kim Y, Lim D, Hwangbo C, Moon KW, Kim D, Jeoung D, Lee H, Lee JH, Hahn JH. CD99 inhibits CD98-mediated β1 integrin signaling through SHP2-mediated FAK dephosphorylation. *Exp Cell Res* 2015; 336: 211-222 [PMID: 26172215 DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.07.010]

23 Theodosakis N, Micevic G, Sharma R, Baras AS, Lazova R, Bosenberg MW, Rodić N. Integrative discovery of CD98 as a melanoma biomarker. *Pigment Cell Melanoma Res* 2016; 29: 385-387 [PMID: 26850337 DOI: 10.1111/pcmr.12464]

24 Quang ND, Ikeda S, Harada K. Nucleotide variation in Quercus crispula Blume. *Heredity*

(Edinb) 2008; 101: 166-174 [PMID: 18506204 DOI: 10.1038/hdy.2008.42]
25 Le Vee M, Jouan E, Lecureur V, Fardel O. Aryl hydrocarbon receptor-dependent up-regulation of the heterodimeric amino acid transporter LAT1 (SLC7A5)/CD98hc (SLC3A2) by diesel exhaust particle extract in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 290: 74-85 [PMID: 26621329 DOI: 10.1016/j.taap.2015.11.014]
26 Behrens CR, Ha EH, Chinn LL, Bowers S, Probst G, Fitch-Bruhns M, Monteon J, Valdiosera A, Bermudez A, Liao-Chan S, Wong T, Melnick J, Theunissen JW, Flory MR, Houser D, Venstrom K, Levashova Z, Sauer P, Migone TS, van der Horst EH, Halcomb RL, Jackson DY. Antibody-Drug Conjugates (ADCs) Derived from Interchain Cysteine Cross-Linking Demonstrate Improved Homogeneity and Other Pharmacological Properties over Conventional Heterogeneous ADCs. *Mol Pharm* 2015; 12: 3986-3998 [PMID: 26393951 DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00432]
27 Furuya M, Horiguchi J, Nakajima H, Kanai Y, Oyama T. Correlation of L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression with triple negative breast cancer prognosis. *Cancer Sci* 2012; 103: 382-389 [PMID: 22077314 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02151.x]
28 Poettler M, Unseld M, Braemswig K, Haitel A, Zielinski CC, Prager GW. CD98hc (SLC3A2) drives integrin-dependent renal cancer cell behavior. *Mol Cancer* 2013; 12: 169 [PMID: 24359579 DOI: 10.1186/1476-4598-12-169]
29 Oda K, Hosoda N, Endo H, Saito K, Tsujihara K, Yamamura M, Sakata T, Anzai N, Wempe MF, Kanai Y, Endou H. L-type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth. *Cancer Sci* 2010; 101: 173-179 [PMID: 19900191 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01386.x]
30 Namikawa M, Kakizaki S, Kaira K, Tojima H, Yamazaki Y, Horiguchi N, Sato K, Oriuchi N, Tominaga H, Sunose Y, Nagamori S, Kanai Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Expression of amino acid transporters (LAT1, ASCT2 and xCT) as clinical significance in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014 Oct 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 25297701 DOI: 10.1111/hepr.12431]
31 Li J, Qiang J, Chen SF, Wang X, Fu J, Chen Y. The impact of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in human hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 2977-2981 [PMID: 23696029 DOI: 10.1007/s13277-013-0861-5]
32 Kondoh N, Imazeki N, Arai M, Hada A, Hatsuse K, Matsuo H, Matsubara O, Ohkura S, Yamamoto M. Activation of a system A amino acid transporter, ATA1/SLC38A1, in human hepatocellular carcinoma and preneoplastic liver tissues. *Int J Oncol* 2007; 31: 81-87 [PMID: 17549407 DOI: 10.3892/ijo.31.1.81]

同行评价
本文报道了CD98对HCC侵袭和转移的调节作用, 国内外相关研究甚少, 具有较好的创新性, 同时为未来HCC治疗提供了潜在的靶点.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4794

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4794-4804
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化

阿地拉•阿不都艾尼, 麦日排提•阿卜杜拉, 卡思木江•阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆•依迪斯, 哈力旦•阿布都, 库热西•玉努斯

阿地拉•阿不都艾尼, 麦日排提•阿卜杜拉, 卡思木江•阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆•依迪斯, 哈力旦•阿布都, 库热西•玉努斯, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

阿地拉•阿不都艾尼, 在读硕士, 主要从事维吾尔医药与分子生物学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260564.

作者贡献分布: 此课题由库热西•玉努斯设计; 研究过程由阿地拉•阿不都艾尼、麦日排提•阿卜杜拉、卡思木江•阿西木江、布威阿依谢姆•依迪斯及哈力旦•阿布都等操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由库热西•玉努斯、张景萍及黄静静提供; 数据分析与论文写作由阿地拉•阿不都艾尼完成.

通讯作者: 库热西•玉努斯, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室. kurax8824@sina.com

收稿日期: 2016-10-21
修回日期: 2016-11-04
接受日期: 2016-11-14
在线出版日期: 2016-12-28

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病. 根据维吾尔医学传统理论, 对于不同疾病的诊断和治疗主要是依据不同体液的不同状态来进行的. 免疫系统是具有多层次、网络化、反馈性调节模式的大网络, 任何一个部分遭到破坏都会引起免疫平衡失调. 近十年来, 有关细胞因子参与结肠黏膜炎症反应的研究有了很多成果, 并为更进一步研究UC的发病机制提供了新的思路.

同行评议者
姚登福, 教授, 南通大学附属医院; 危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model

Adila•Abuduaini, Mairipaiti•Abudula, Kasimujiang•Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jing-Jing Huang, Buweiayixiemu•Yidisi, Halidan•Abudu, Kurexi•Yunusi

Adila•Abuduaini, Mairipaiti•Abudula, Kasimujiang•Aximujiang, Jing-Ping Zhang, Jing-Jing Huang, Buweiayixiemu•Yidisi, Halidan•Abudu, Kurexi•Yunusi, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260564.

Correspondence to: Kurexi•Yunusi, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. kurax8824@sina.com

Received: 2016-10-21
Revised: 2016-11-04
Accepted: 2016-11-14
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To develop a rat model of ulcerative colitis (UC) with abnormal sapra syndrome and detect the changes in inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) hnRNA and mRNA expression in colon tissues of this model.

METHODS

Based on a rat model of abnormal sapra syndrome, trinitrobenzene sulfonic acid/ethanol was used to induce UC in rats with abnormal sapra syndrome. Rats were randomly divided into two groups: normal group and UC with abnormal sapra syndrome model group. Quantitative RT-PCR was used to detect the differences in iNOS and eNOS hnRNA and mRNA expression in colon tissues of rats in the two groups.

RESULTS

UC with abnormal sapra syndrome was successfully induced as evidenced by the presence of anticipated signs, symptoms and colonic mucosa damage. Compared with the normal group, the expression of iNOS hnRNA in colon tissue was significantly upregulated in the model group ($P < 0.05$), but the expression of eNOS hnRNA in colon tissue showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The expression of iNOS and eNOS mRNA was significantly upregulated in the model group compared with the normal group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The inflammatory factors iNOS and eNOS are involved in the development of UC in rats with abnormal sapra syndrome, and changes in inflammation related factors are mediated by a post-transcriptional regulatory mechanism.

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

Key Words: Abnormal sapra syndrome; Ulcerative colitis; iNOS; eNOS; qRT-PCR

Adila•Abuduaini, Mairipaiti•Abudula, Kasimujiang•Aximujiang, Zhang JP, Huang JJ, Buweiayixiemu•Yidisi, Halidan•Abudu, Kurexi•Yunusi. Establishment of a rat model of ulcerative colitis with abnormal sapra syndrome of traditional Uyghur medicine and detection of changes in inflammation related factors in colon tissue of this model. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4794-4804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4794.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4794

摘要

目的

建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病证大鼠模型, 检测大鼠结肠组织中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)两种炎症相关因子, 探讨他们在UC发生过程中的作用.

方法

将动物分为正常组和异常胆液质载体UC病证模型组, 根据维医体液论, 采用2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇法构建异常胆液质载体UC病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)方法检测两组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的hnRNA与mRNA表达水平.

结果

(1)异常胆液质载体UC病证模型组大鼠体征、症状、结肠黏膜损伤等均符合异常胆液质载体UC病证模型的判定标准; (2)qRT-PCR结果显示, 与正常组比较, 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS的hnRNA表达水平上调, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而eNOS的hnRNA表达水平无统计学意义($P>0.05$); 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均上调, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

(1)炎症相关因子iNOS、eNOS都参与了UC的发病过程; (2)异常胆液质载体UC病证大鼠结肠组织中炎症相关因子表达水平的调控存在mRNA的稳定性相关的转录后调控机制.

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

关键词: 异常胆液质; 溃疡性结肠炎; 诱导型一氧化氮合酶; 内皮型一氧化氮合酶; 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应

核心提要: 本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应, 检测大鼠结肠组织中炎症相关因子诱导型一氧化氮合酶、内皮型一氧化氮合酶的hnRNA、mRNA表达水平; 分析候选基因表达水平变化在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用. 从而探讨异常胆液质载体UC病证发生、发展的分子机制.

阿地拉•阿不都艾尼, 麦日排提•阿卜杜拉, 卡思木江•阿西木江, 张景萍, 黄静静, 布威阿依谢姆•依迪斯, 哈力旦•阿布都, 库热西•玉努斯. 维医异常胆液质载体UC病证大鼠模型的建立以及结肠组织中炎症相关因子iNOS、eNOS的变化. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4794-4804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4794.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4794

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以

研发前沿

UC被世界卫生组织列为疑难疾病之一. 根据最近报道, UC的发病率在全球逐年地增长. UC发展的分子病因涉及到免疫、遗传、微生物、环境和其他未知因素, 其免疫学机制越来越受到研究者的关注. 大量研究证实, 结肠黏膜促炎和抗炎细胞因子的平衡对正常的肠道动态平衡是至关重要的, 各种细胞因子的功能、数量的异常或两类因子之间的平衡失调, 均可导致UC的发生. 因此, 探讨细胞因子在UC发病过程中的表达调控机制对于从根本上防治UC具有十分重要的意义, 并为更进一步研究UC的发病机制提供了新的思路.

相关报道
在UC早期, NO通过增加靶细胞内5-环磷酸鸟苷浓度及抑制P-选择素基因表达, 维持微循环的完整性, 抑制血小板、白细胞在皮内细胞表面的黏附、积聚、防止血栓形成和内皮细胞和中性粒细胞、单核细胞的相互作用; 另一方面, 在UC的中晚期, 随着NO产生增多和积聚, NO通过细胞内铁的释放、阻断线粒体的功能和阻碍DNA的合成等, 导致黏膜细胞的损伤.

慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病. 本病病因未明, 治愈难度大, 复发率和癌变率较高, 被世界卫生组织列为现代难治病之一[1-3]. 目前已确定, UC的发病机制涉及环境、肠道菌群、免疫系统及遗传4个基本要素[4-6]. 其中免疫系统方面的研究广泛地受到关注. UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 氧化应激和炎症因子过表达是UC的主要发病机制[7,8], 尤其促炎因子和抗炎因子平衡失调在其发生、发展中发挥了重要作用. 维吾尔医学作为中国传统医学, 在UC等疾病的认识和治疗方面拥有独特的理论. 维医认为人体由胆液质、血液质、黏液质和黑胆质等4种不同的体液构成. 任何体液结构上的失衡、或数量、质量的异常变化均可导致疾病的发生[9]. 维医认为不同类型异常体液可导致各种疾病, 异常胆液质型体液会引起胃肠炎、胃肠溃疡、结石、胆囊炎、胰腺炎、肝硬化、肝炎、阑尾炎、心肌炎、肿瘤等. 本研究在维吾尔医学理论的指导下建立异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证大鼠模型, 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR), 检测大鼠结肠组织中炎症相关因子诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的hnRNA、mRNA表达水平; 分析候选基因表达水平变化在异常胆液质载体溃疡性结肠炎病证发生、发展过程中的作用. 从而探讨异常胆液质载体UC病证发生、发展的分子机制.

1 材料和方法

1.1 材料与仪器 健康的SPF级(无特定病原体)♂、体质量200 g±30 g之间的Wistar大鼠. 2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitroenzenesulfonic acid, TNBS)(sigma, 美国, 批号: #SLB 6263V), 水合氯醛、无水乙醇、液体石蜡、乙醚、生理盐水均为国产分析纯. 黑胡椒、干姜、西红花(由新疆维吾尔自治区维吾尔医院提供). 干热属性饮水的配置: 1 g西红花浸泡于400 mL的双蒸水约6 h后再给予饮用. 干热属性灌胃药的配置: 30 g黑胡椒、30 g干姜和0.3 g西红花使其浸泡于400 mL的双蒸水12 h, 其中黑胡椒和干姜打成粉末. FLI-2999HT型人工气候箱, 电击笼, qRT-PCR仪(美国Thermo公司); 电泳仪电源(北京市六一仪器厂); 超微量分光光度计(美国Thermo公司); 制冰机(意大利Scotsman公司), 冷藏冷冻箱(4 ℃-20 ℃)(Haier BCD-539WT), 定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)数据分析软件: 7500 Software v2.0版本.

1.2 方法

1.2.1 实验动物的分组: 20只大鼠适应性喂养1 wk以后, 应用统计学上完全随机的方法随机分为正常组(10只), 异常胆液质载体UC病症组(10只), 每笼5只.

1.2.2 处理: (1)正常组室内温度(温度22 ℃-25 ℃, 相对湿度60%-80%)下用普通鼠饲料(每日每笼给予200 g, 300 mL双蒸水)饲养, 每日每笼随机饮食水, 不受任何刺激也不作任何处理; (2)异常胆液质载体UC病证模型组: a.异常胆液质证的建立: 按照文献[10-12]及以往研究方法适当调节, 采用人工气候箱, 将实验动物置于干热的饲养环境[13-16](相对温度26 ℃-28 ℃, 相对湿度36%-40%, 10 h/d), 每日每笼给予200 g普通饲料, 300 mL干热属性饮水[17,18], 每日每只大鼠2 mL/100 g剂量灌胃1次干热属性灌胃药[16-18]和慢性刺激如间断的足底电刺激[19,20](输出电压20-40 V, 不定时改变电压, 间隔2-5 min, 每天30 min)、夹尾[21](用书夹夹住大鼠的尾巴尖端内2-3 cm处, 让其相互撕咬、打斗, 每日处理1次, 每次5 min)、噪音[22,23]用100 dB的快节奏音乐播放, 每天持续2 h)等多因素复合作用下, 10-13 d之内建立维吾尔医学异常胆液质证模型; b.异常胆液质载体UC病证模型组的构建: 异常胆液质证建立成功后, 在此基础上建造溃疡性结肠炎模型. 造模前1 d禁食; 大鼠以10%水合氯醛0.3 mL/100 g的剂量腹腔注射麻醉后, 在液体石蜡的润滑下, 用输液导管(直径3 mm, 长度约8 cm)经肛门轻缓插入大鼠结肠内约8 cm处, 注入70 mg/kg TNBS加入等体积50%乙醇的灌肠液, 然后注入空气约0.5 mL, 将大鼠头倾斜45°放置1 min, 然后保持平躺自然清醒.

1.2.3 观察指标: 由专人进行指标观察和记录, 包括定性指标(皮肤毛色、舌象舌苔、兴奋程度、粪便、尿液)和定量指标(体质量、尿量).

1.2.4 标本的收集: 大鼠成模后24 h处死动物, 先乙醚麻醉, 从腹主动脉取血; 取距肛门5-8 cm的结肠组织, 用生理盐水轻轻洗去肠管内容物,

表 1　结肠黏膜肉眼与镜下判定评分标准

分值	肉眼观察结肠黏膜损伤程度	镜下组织病理学观察[1]		
		上皮细胞	炎细胞	黏膜
0	肠壁无损伤	形态正常	没有炎细胞浸润	
1	肠壁轻度充血、水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	有杯状细胞丢失	炎细胞浸润至黏膜基底层	黏膜正常或基本正常, 形成肉芽组织伴纤维化上皮覆盖不全
2	肠壁充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒感, 有糜烂或肠黏连	杯状细胞大面积丢失	炎细胞浸润至黏膜肌层, 有大量慢性炎性细胞浸润	
3	肠壁黏膜充血水肿, 表面有坏死及溃疡形成, 大纵径<1 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	杯、柱状细胞丢失	浸润深入到黏膜下层, 有大量中性粒细胞浸润	有溃疡形成, 伴随黏膜增厚和明显水肿
4	肠壁高度充血水肿, 黏膜坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径≥1 cm, 或全壁结肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡; 病变范围每增加1 cm, 计分加1分	杯、柱状细胞大面积丢失	浸润到达黏膜下层	

[1]每只大鼠镜下观察总评分 = 上皮细胞评分+炎细胞浸润+黏膜评分.

表 2　qRT-PCR引物列表(针对mRNA)

基因	引物序列	扩增产物长度(bp)	退火温度(℃)
iNOS	上游: CCACATCTGGCAGGATGAGAA	416	63.5
	下游: AGGCACAGAACTGAGGGTACA		
eNOS	上游: ATGTTTGTCTGCGGTGAT	142	60
	下游: CCTCGTGGTAGCGTTG		
β-actin	上游: AGCCATGTACGTAGCCATCC	115	57
	下游: ACCCTCATAGATGGGCACAG		

qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

创新盘点

UC发展的分子病因涉及到免疫、遗传、微生物、环境和其他未知因素, 其免疫学机制越来越受到研究者的关注. UC作为一种全身性疾病, 有许多细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 而且与UC的发病及严重程度密切相关. 目前已从形态学, 基因水平等方面对UC的发病机制进行了一定的阐述, 但有关异常胆液质载体UC病证的免疫炎症相关因子尚未见报道. 因此分析基因表达水平变化在异常胆液质载体UC病证发生、发展过程中的作用具有重大意义.

黏膜表面朝上, 进行肉眼观察结肠黏膜损伤, 按评分标准评分(表1); 剪取病灶部位取材, 一部分约0.5×0.5立即置于40 g/L甲醛溶液固定24 h, 第2天换甲醛溶液, 石蜡包埋切片, HE染色, 进行病理组织学观察, 按文献[24]所述评分标准进行评分(表2)组织切片由专业人员盲法阅片; 结肠组织装在冻存管后均置于-80 ℃冰箱保存, 备用.

1.2.5 结肠组织总RNA的提取及鉴定: (1)将组织在液氮中磨成粉末后, 再以每50-100 mg组织加入1 mL TRIzol液研磨, 样品总体积不能超过所用TRIzol总体积的10%; (2)研磨液室温放置5 min, 4 ℃ 12000 r/min离心5 min, 弃沉淀, 然后以每1 mL TRIzol液加入0.2 mL的比例加入氯仿, 盖紧离心管, 用手剧烈震荡离心管15 s, 室温放置2 min, 4 ℃ 12000 r/min离心15 min; (3)去上层水相于一新的离心管, 按每毫升TRIzol液加0.5 mL异丙醇的比例加入异丙醇, 室温放置10 min, 4 ℃ 12000 r/min离心10 min; (4)弃去上清液, 按每毫升TRIzol液加1 mL的比例加入75%乙醇, 涡旋混匀, 4 ℃ 7500 r/min离心5 min; (5)小心弃去上清液, 然后室温或真空干燥5-10 min, 不要干燥过分, 否则会降低RNA的溶解度. 然后将RNA溶于水中, 必要时可55 ℃-60 ℃水浴10 min. RNA保存于-80 ℃. RNA的鉴定: (1)在含核酸染料的1%琼脂糖凝胶上进行RNA电泳鉴定. 如果来源于真核细胞的总RNA在跑完胶后可清晰看到18s和28srRNA的条带, 可认为RNA是完整的. 28srRNA的条带亮度约为18srRNA的2倍; (2)检测浓度及纯度: 应用NanoDrop超微量分光光度计测定RNA样品浓度以及$A_{260\ nm}/A_{280\ nm}$比值(比值>1.8), 即纯度.

1.2.6 qRT-PCR: (1)将以下成分加入到一个无

应用要点

UC的发病机制涉及环境、肠道菌群、免疫系统及遗传4个基本要素. 维医理论强调机体是一个统一的整体, 他认为体液的异常变化是疾病发生的土壤, 由于环境、饮食、遗传因素等多种内外因素相互共同作用引起人体气质、体液失去平衡和支配器官功能失调, 从而诱发疾病的发生. 可看出UC的发病机制与维吾尔医学的观点相符. 因此以维吾尔医学为指导, 探讨UC的发病机制具有一定的科学性和合理性.

表 3 qRT-PCR引物列表(针对hnRNA)

基因	引物序列	扩增产物长(bp)	退火温度(℃)
iNOS	上游: AGCTGAGTTCCTAACGGAACCCCTC	211	57
	下游: TGGAGCACGCTGAACACC		
eNOS	上游: TCTTTCGGAAGGCGTTTG	142	57
	下游: TGAGACAGGGTCCTATGC		

qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

表 4 异常胆液质载体UC病证模型组与正常组一般状态的比较

	异常胆液质载体UC病证模型组	正常组
舌象舌苔	舌苔黄, 干	淡红舌, 薄白苔
皮肤毛发	毛色白, 光泽较暗淡	毛色白, 有光泽
兴奋程度	对刺激敏感强	对刺激敏感
尿色性质	黄色或深黄色	浅黄色
大便状态	成形, 颗粒状, 略硬, 干	成形, 颗粒状, 略软

UC: 溃疡性结肠炎.

RNA酶的管子中: RNA 1 μg, 10×反应缓冲液(含有$MgCl_2$)1 μL, DNA酶Ⅰ(无RNA酶)1 μL, 无核酸酶的高纯度水加到10 μL; (2)37 ℃孵育30 min; (3)加入1 μL 50 mM EDTA, 65 ℃孵育10 min; (4)使用准备好的RNA为模板进行逆转录反应.

1.2.7 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR): PCR反应程序的设置: 预变性94 ℃ 3 min, 94 ℃ 30 s+退火温度30 s+72 ℃ 30 s, 循环38次, 总延伸72 ℃ 7 min, 4 ℃终止反应. 引物的设计: 由于分别对于基因的mRNA和hnRNA表达水平进行检测, 所以针对于mRNA和hnRNA分别设计引物. 对于mRNA, 首先从基因组数据库(NCBI, GenBank)找出基因mRNA序列(只含外显子), 用引物设计软件Primer5设计引物. 而hnRNA是mRNA的未成熟前体. 因此, 对于hnRNA, 从基因组数据库(NCBI, GenBank)找出既含外显子又含内含子的相应基因的序列, 对此序列用引物设计软件Primer5设计引物, 如表3.

1.2.8 qPCR反应体系及反应程序: qPCR反应体系: 2×SYBR-Green Reaction Mix 10 μL, primer F 1 μL, primer R 1 μL, ddH_2O 7 μL, 模板cDNA 1 μL. qPCR反应程序的设置: 预变性95 ℃ 10 min, 95 ℃ 15 s+退火温度1 min, 循环40次. 随着温度的升高, DNA双链断裂; 接着温度降低, 到达退火温度的时候, DNA双链复性, 荧光分子绑定在DNA双链上, 所以荧光信号值到达最高点. 接着DNA双链分子由退火温度约60 ℃, 继续升温, 双链断开, DNA分子溶解. 应注意溶解曲线的纵坐标, 表示单位时间内荧光信号的变化量. 当扩增产物特异, 是单一产物的时候, 这个纵坐标峰值所对应的横坐标应该是一致的, 即呈现单一的溶解峰, 这个时候, 在同样的温度下, 可以认为是产物相同; 如果溶解峰不单一, 就意味有非特异性扩增.

统计学处理 采用SPSS17.0统计分析软件, 计量资料各指标数据以mean±SD表示, 采用*t*检验比较两组指标间的差异, 等级资料用秩和检验, 检验水准$\alpha = 0.05$, $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 异常胆液质型UC病证组与正常组的比较 异常胆液质载体UC病证组成功构建后, 与正常组相比, 异常胆液质载体UC病证组大鼠活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便以及血便(表4). 此外, 建模后的体质量、体质量差异和体质量增长率与正常组相比, 均趋于下降, 并有统计学意义($P<0.05$, 表5).

表 5　正常组与异常胆液质载体UC病证组大鼠异常胆液质证建立前后体质量比较 (mean±SD)

分组	第1天	第11天	体质量差异	体质量增长率
正常组	245.80±19.31	284.96±39.45	39.16±17.81	1.25±1.18
异常胆液质载体UC病证组	242.48±25.02	234.45±15.18[a]	-8.03±18.76[a]	-3.39±7.89[a]

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 6　正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠肉眼评分等级

分组	评分等级							统计学意义	
	0级	1级	2级	3级	4级	5级	6级	*Z*值	*P*值
正常组	6	0	0	0	0	0	0	-3.207	0.001[a]
异常胆液质载体UC病证组	0	0	0	0	0	5	1		

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.

表 7　正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织病理学评分分级

分组	评分等级									统计学意义	
	0级	1级	2级	3级	4级	5级	6级	7级	8级	*Z*值	*P*值
正常组	6	0	0	0	0	0	0	0	0	-3.083	0.002[a]
异常胆液质载体UC病证模型组	0	0	0	0	1	1	2	1	1		

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎.



图 1　正常组大鼠和异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织观察. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

2.2 结肠黏膜的损伤情况　结肠黏膜肉眼观察(图1)以及评分等级来看, 正常组大鼠结肠黏膜光滑、无黏连、无充血、无水肿、无溃疡形成; 异常胆液质型UC模型组大鼠结肠黏膜明显有充血水肿情况, 肠黏连、溃疡形成, 严重者溃疡最长径介于1-2 cm之间, 黏膜坏死以及肠壁增厚, 甚至死亡. 各组大鼠结肠肉眼评分等级如表6所示, 正常组均为0级, 异常胆液质载体UC病证模型组都为5、6级, 评分等级越高, 表明结肠黏膜损伤程度越严重; 两组之间存在统计学差异(*P*<0.05). 病理切片结果显示: 正常组大鼠结肠黏膜上皮完整、连续, 腺体排列规则、结构清楚, 无溃疡、无糜烂点及淋巴细胞浸润, 黏膜下固有层内血管纤维内质正常, 肌层无异常; 异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠黏膜上皮细胞坏死脱落, 腺体脱落, 隐窝细胞丢失, 炎细胞浸润深入达到黏膜肌层, 伴有黏膜增厚和明显水肿, 中性粒细胞浸润, 脱落处部分区域淋巴滤泡增生, 溃疡形成(图2); 如表7所示, 正常组与异常胆液质载体UC病证模型组病理学评分分级有统计学差异(*P*<0.05).

2.3 qRT-PCR结果

2.3.1 组织RNA的提取: (1)RNA电泳图谱: 电泳图谱(图3)所示, 18S、28S条带清楚, 说明总RNA没有降解; (2)总RNA浓度及纯度的鉴定:

名词解释

溃疡性结肠炎(UC): 又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种以慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点的消化系统疾病, 主要侵犯大肠黏膜与黏膜下层, 临床上主要表现为黏液脓血便、腹泻、腹痛及里急后重等. 本病病因未明, 治愈难度大, 复发率高, 具有较高的癌变率, 与结肠癌的发病关系密切, 为结肠癌癌前病变.

同行评价
本文题目新颖, 整体设计严谨, 作者以模型分析了相关基因与蛋白的变化, 试验每一步都交代清楚, 统计方法正确, 结果分析条理清楚, 讨论紧扣结果, 结论可信, 能够在临床工作中对UC的诊疗提供较大的帮助.

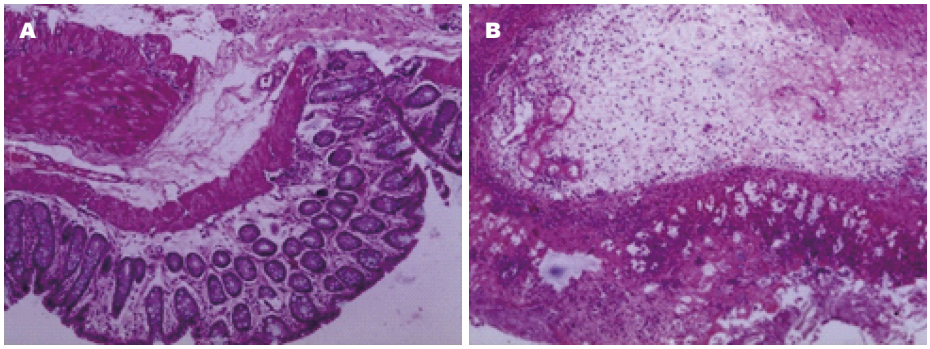


图 2　正常组大鼠和异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织HE染色. A: 正常组; B: 异常胆液质载体UC病证模型组. UC: 溃疡性结肠炎.

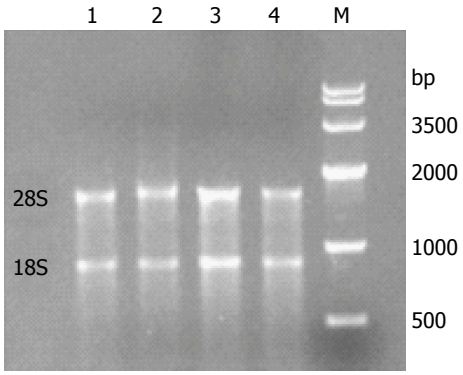


图 3　组织RNA电泳结果图谱. M: marker; 1, 2, 3, 4: 组织RNA.

从正常组和异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中提取的总RNA浓度、纯度及相关参数如表8所示, $A_{260/280}$(及纯度)>1.90.

2.3.2 候选基因hnRNA表达水平检测: 如表9所示, 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS的hnRNA表达水平上调, 与正常组相比差异有统计学意义(1674.53±1125.81 *vs* 0.67±0.23, P<0.05), 而eNOS的hnRNA表达与正常组之间差异无统计学意义(5.60±2.43 *vs* 1.60±0.75, P>0.05). 如图4, 5显示, 扩增曲线平滑、起峰时间正常, 溶解曲线呈现单峰、溶解温度均一、峰的宽度较小, 溶解温度在80 ℃-85 ℃.

2.3.3 候选基因mRNA表达水平检测: 异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均上调, 并与正常组之间差异均有统计学意义(P<0.05), 但eNOS的mRNA表达量比其他因子少. 图5显示, 扩增曲线平滑、起峰时间正常, 溶解曲线呈现单峰、溶解温度均一、峰的宽度较小, 溶解温度在80 ℃-85 ℃. 在异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS、eNOS的mRNA表达水平均高于hnRNA表达水平(1674.53±1125.81 *vs* 4.82±1.98、5.60±2.43 *vs* 0.52±0.08), 并有统计学意义(P<0.05).

表 8　正常组和异常胆液质载体UC病证模型组总RNA浓度、纯度及相关参数表

分组	浓度(μg/μl)	A_{260}/A_{280}
正常组		
1	1.082	1.96
2	0.545	1.94
3	0.741	1.96
4	0.535	1.94
5	1.341	1.99
6	1.608	1.99
异常胆液质载体UC病证模型组		
1	1.203	1.99
2	0.564	1.95
3	0.723	1.96
4	1.816	1.91
5	1.311	1.94
6	0.995	1.95

3 讨论

维医体液论是维医理论的核心, 是维医认识人体正常生理功能和异常病理变化的主要理论依据. 胆液质体液是一种色绿、略黄、味极苦的液体, 属性干热. 维医认为UC的病变产生是由于浅黄色胆液质所致[25], 其机制为正常胆液质中混入大量异常黏液质体液或水时, 胆液质体液被稀释, 产生异常胆液质体质即浅黄色胆液质, 而正常胆液质体液的助消化、免疫系统功能减弱, 另一方面黏液质体液里面过度的湿性会使组织器官松弛, 血管壁的通透性增加, 导致胆液质被大量水分混合, 从而进一步稀释胆液质. 若流入结肠组织细胞之中, 日久不愈

表 9　正常组与异常胆液质载体UC病证模型组结肠组织2个基因的hnRNA表达差异 (mean±SD)

分组	iNOS	eNOS
正常组	1.34±0.34	0.69±0.19
异常胆液质载体UC病证模型组	4.81±1.98[a]	0.52±0.08

[a]*P*<0.05 *vs* 正常组. UC: 溃疡性结肠炎; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

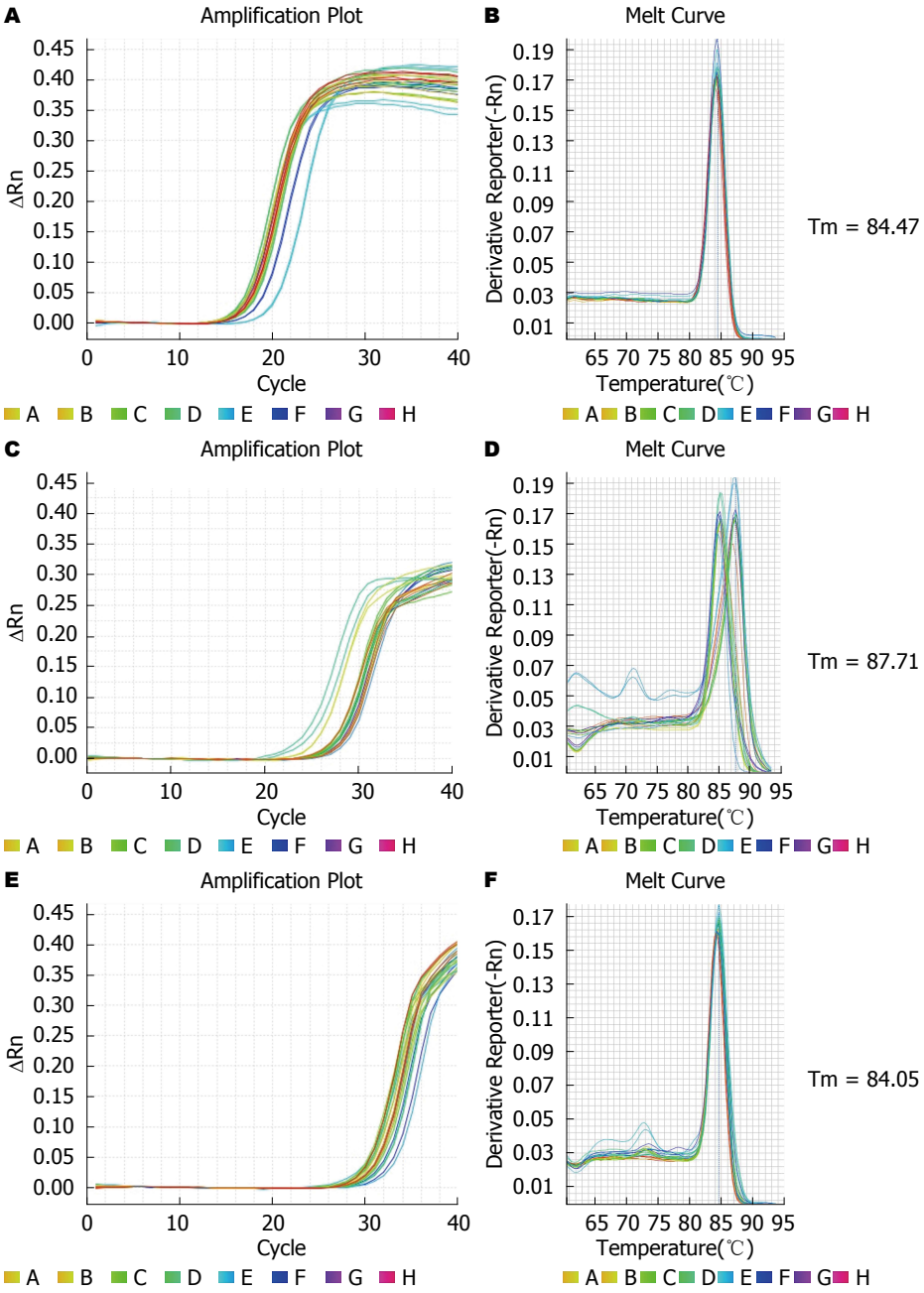


图 4　正常组与异常胆液质载体UC病证模型组iNOS、eNOS hnRNA检测qRT-PCR扩增曲线和熔解曲线. A, B: β-actin扩增曲线和熔解曲线; C, D: iNOS扩增曲线和熔解曲线; E, F: eNOS扩增曲线和熔解曲线. UC: 溃疡性结肠炎; qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

就会引起炎症性病变. 因此, 异常胆液质载体UC病证大鼠模型的构建, 对深入研究UC发病机制、诊断、预防和治疗方面具有非常重要的意义.

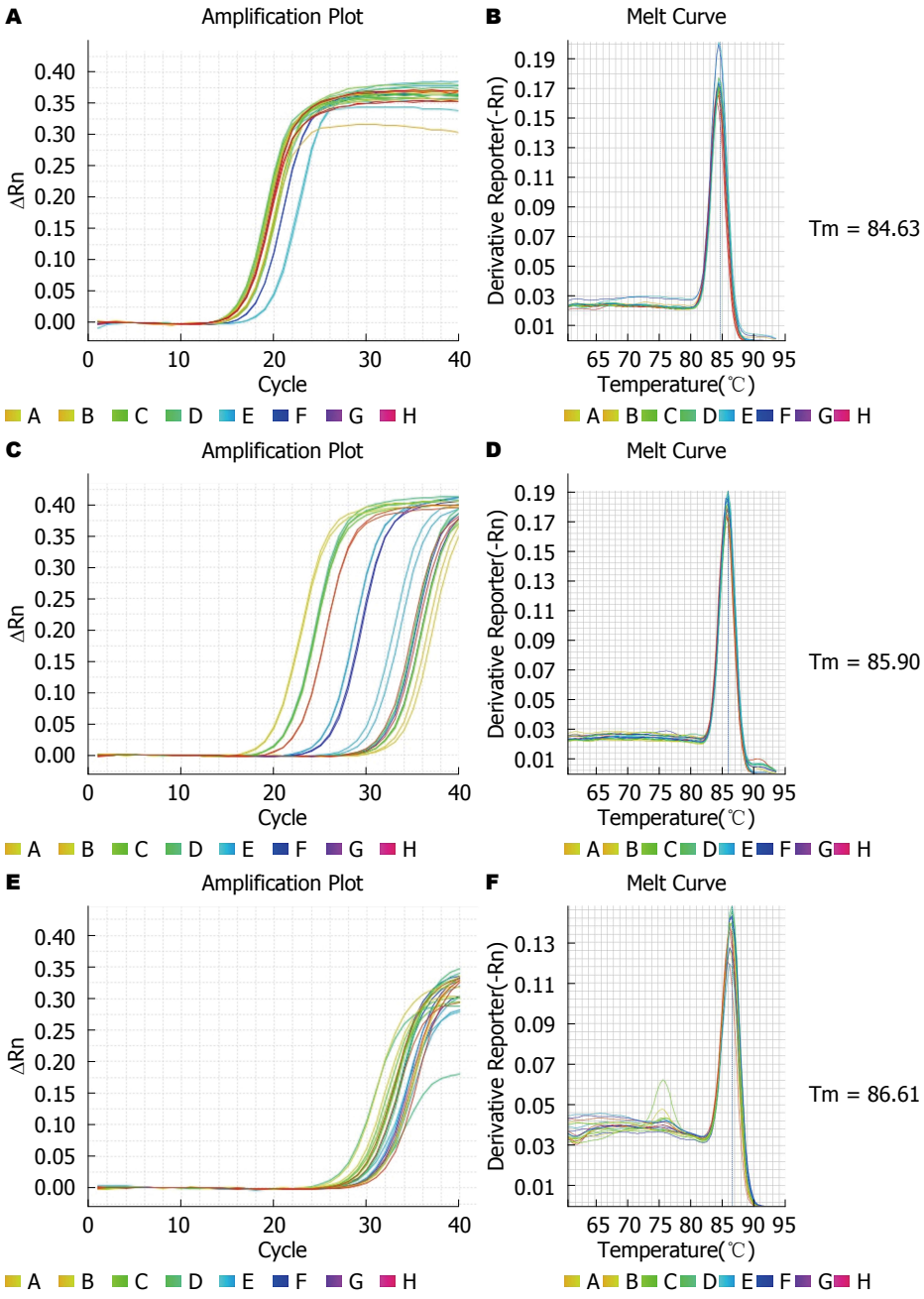


图 5　正常组与异常胆液质载体UC病证模型组iNOS、eNOS mRNA检测qRT-PCR扩增曲线和熔解曲线. A, B: β-actin扩增曲线和熔解曲线; C, D: iNOS扩增曲线和熔解曲线; E, F: eNOS扩增曲线和熔解曲线. UC: 溃疡性结肠炎; qRT-PCR: 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶.

本课题将异常胆液质载体UC病证大鼠作为研究对象, 在干热环境下, 给予干热的饲料(黑胡椒、干姜和红花)灌胃、饮用干热性水(红花水), 同时给予电刺激、夹尾巴、噪音等慢性刺激, 在大鼠体内形成异常胆液质. 在异常胆液质证的基础上采用TNBS联合乙醇的方法建立UC模型. 异常胆液质载体UC病证模型建立后, 与正常组相比, 大鼠活动明显减少, 体质量减轻, 精神萎靡, 喜欢蜷缩, 毛色暗淡无光泽, 可出现稀便、黏液便、脓液便、甚至血便, 这些特征与UC患者的一般症状与体征相符合.

大量研究证明, 细胞因子及各种炎症介质的失衡激起人体的细胞和体液的免疫反应, 使炎症反应链不断的增强, 最终造成肠道上皮细胞受损、细胞间的紧密连接结构破坏、杯状细胞减少、黏液蛋白分泌减少, 使肠黏膜的受到各种致病因子的破坏, 加重肠黏膜的损害[26]. 本研究选取了iNOS和eNOS作为候选因子, 检测异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中iNOS和eNOS的转录和转录后表达水平变化.

NO在机体内起着重要的生物信使分子和效应分子的作用, 研究表明NO除具有扩张血管, 降低血压, 松弛平滑肌等活性外, 尚具有信号传递, 酶活性调节, 免疫调节, 抑制血管平滑肌增殖, 抑制血小板黏附, 聚集及抗氧化损伤[27]等生物活性. 正常情况下, NO的产生和降解处于动态平衡, 以保证机体持续释放一定浓度的NO而维持生理功能. 无论合成还是降解环节出现问题, 都会影响体内NO的水平. NO合成的限速酶NOS是一种同工酶, 其有3种亚型: 神经元型一氧化氮合酶、eNOS、iNOS. eNOS于正常情况下存在, 生成少量NO, 为皮摩尔(pmoL)水平, 维持机体正常生理功能; 而iNOS是激活细胞产生, 生成纳摩尔(nmoL)水平NO, 是eNOS生成NO量的100倍. NO可引诱炎性细胞的侵袭性, 维持结肠组织中血管扩张, 增加血管通透性, 从而促进炎症的生成, 并且使更多的营养物质渗出血管到达炎性细胞, 为其分裂增殖、浸润提供充足的物质基础. 有研究[28]表明, iNOS与eNOS的作用不同可能与其生成的NO量的多少及各自在发挥功能过程中的作用不同有关. 在免疫反应过程中, 内毒素和某些细胞因子如白介素-1、肿瘤坏死因子-α、干扰素等可诱导iNOS催化L-精氨酸产生大量NO, 对肠黏膜具有杀伤毒性和促炎作用. 研究发现在UC患者活动期肠黏膜组织、血清中NO含量均有增加, 且活动期UC患者病变黏膜的炎症程度与iNOS和NOR度有关, 在重度UC病变黏膜iNOS和NO的浓度比轻度UC者明显增高. 一方面, 在UC早期, NO通过增加靶细胞内5-环磷酸鸟苷浓度及抑制P-选择素基因表达, 维持微循环的完整性, 抑制血小板、白细胞在皮内细胞表面的黏附、积聚、防止血栓形成和内皮细胞和中性粒细胞、单核细胞的相互作用; 另一方面, 在UC中晚期, 随着NO产生增多和积聚, NO通过细胞内铁的释放、阻断线粒体的功能和阻碍DNA的合成, 导致黏膜细胞的损伤[29,30]. 在异常胆液质载体UC病证中, 高浓度的NO可增加血管通透性和蛋白溢出造成结肠组织局部炎症反应, 导致结肠组织出现炎性细胞浸润、结肠黏膜水肿、充血、出血等一系列病理变化, 加重结肠组织损伤. 本研究结果显示, 在异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中eNOS的mRNA的表达水平低于iNOS的mRNA表达水平. 总之, iNOS的表达与异常胆液质载体UC病证的发生、发展紧密联系. 说明异常胆液质载体UC病证组大鼠结肠组织中候选基因iNOS调控序列上, 增强其转录活性, 促进候选基因hnRNA表达, 从而促使候选基因的mRNA表达; 但异常胆液质载体UC病证模型组大鼠结肠组织中iNOS的mRNA表达水平高于hnRNA表达水平, 提示异常胆液质载体UC病证大鼠结肠组织中炎症相关因子表达水平的调控存在mRNA的稳定性相关的转录后调控机制.

4 参考文献

1 Sidoroff M, Karikoski R, Raivio T, Savilahti E, Kolho KL. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2901-2906 [PMID: 20556836 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2901]

2 Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1245-1251 [PMID: 20222169 DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1245]

3 Yamaguchi N, Isomoto H, Shikuwa S, Ohnita K, Mizuta Y, Ito M, Kohno S, Nakao K. Proximal extension of backwash ileitis in ulcerative-colitis - associated colon cancer. *Med Sci Monit* 2010; 16: CS87-CS91 [PMID: 20581781]

4 Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 390-407 [PMID: 16819502 DOI: 10.1038/ncpgasthep0528]

5 Fiocchi C. Future of IBD pathogenesis: how much work is left to do? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 Suppl 2: S145-S147 [PMID: 18816721 DOI: 10.1002/ibd.20659]

6 Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 573-621 [PMID: 20192811 DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225]

7 姚君, 王立生, 王建尧, 李迎雪, 荀安营, 冯聚玲, 魏晓霞. 双歧杆菌抑制溃疡性结肠炎小鼠结肠氧化应激和NADPH氧化酶表达. 实用医学杂志 2010; 26: 2491-2493

8 Rodríguez-Perálvarez ML, García-Sánchez V, Villar-Pastor CM, González R, Iglesias-Flores E, Muntane J, Gómez-Camacho F. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1864-1871 [PMID: 22238172 DOI: 10.1002/ibd.22865]

9 穆巴拉克, 派祖拉, 亚尔买买提. 维吾尔医学中关于体液的探索. 中国民族民间医药杂志 2002; 11: 69-70

10 阿地力江•伊明, 潘建春, 哈木拉提•吾甫尔, 麦尔耶姆古丽•麦麦提, 伊力亚斯•米吉提. 几种不同方法建立维医异常黏液质阳痿病证模型的研究. 新疆医科大学学报 2010; 33: 1279-1280

11 哈木拉提•吾甫尔, 阿依努尔•买提斯迪克, 努尔买买提•艾买提, 阿迪力•阿布力米提. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证. 新疆医科大学学报 2006; 29: 910-914

12 王禄增, 李华, 王捷, 尚昌连. 通风、温度、湿度对实验动物福利的影响及控制. 中国比较医学杂志

2004; 8: 234-236
13 刘宏雁, 赵虹, 吕国蔚, 王维忠. 性别和环境温度对小鼠急性缺氧耐受性的影响. 白求恩大学学报 2000; 26: 123-125
14 李超英, 赵文阁, 亓新华. 温度、湿度、饲养密度、噪音对实验动物福利的影响. 河南科技学院学报(自然科学版) 2006; 34: 24-25
15 Aamodt G, Bengtson MB, Vatn MH. Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC Public Health* 2013; 13: 530 [PMID: 23724802 DOI: 10.1186/1471-2458-13-530]
16 再努勒•艾塔尔. 拜地依药书(维吾尔文). 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2010
17 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 维吾尔药卷. 上海: 上海科学技术出版社, 2005
18 自治区维吾尔医研究所. 中华医药学会维吾尔医药. 长春: 维吾尔医药杂志社, 2013
19 Shi Y, Li S, Wu HG, Yao Y, Zhao C, Shi Z, Gong YJ. Interventional effect of electro acupuncture combined with medicine on monoamine neurotransmitters in hypothalamus of rats with ulcerative colitis. *Neural Regen Res* 2007; 2: 536-539 [DOI: 10.1016/S1673-5374(07)60107-8]
20 Kellett J, Kokkinidis L. Extinction deficit and fear reinstatement after electrical stimulation of the amygdala: implications for kindling-associated fear and anxiety. *Neuroscience* 2004; 127: 277-287 [PMID: 15262319 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.011]
21 韩秋燕. 肝郁脾虚证动物模型的建立. 贵阳中医学院学报 2001; 23: 59-61
22 邹建芳, 江虹, 郭会越, 李鹏, 徐孝华, 李鲁生. 噪声对心理及血浆垂体血管加压素、促肾上腺皮质激素、催产素水平的影响. 中国行为医学科学 2007; 16: 135-139
23 李楠, 王雪明, 稽杨, 张林, 张虹, 宋晶莹, 石玉玲. 免疫应激溃疡性结肠炎模型的建立与评价. 临床医学杂志 2008; 36: 496-498
24 Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224 [PMID: 14616780 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02288.x]
25 哈木拉提•吾甫尔. 维吾尔医气质, 体液论及其现代研究. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 1-8
26 Shen L, Su L, Turner JR. Mechanisms and functional implications of intestinal barrier defects. *Dig Dis* 2009; 27: 443-449 [PMID: 19897958 DOI: 10.1159/000233282]
27 Wink DA, Cook JA, Krishna MC, Hanbauer I, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB. Nitric oxide protects against alkyl peroxide-mediated cytotoxicity: further insights into the role nitric oxide plays in oxidative stress. *Arch Biochem Biophys* 1995; 319: 402-407 [PMID: 7786021 DOI: 10.1006/abbi.1995.1310]
28 王广义, 王旭. 人胃癌VEGF和NOS的表达与肿瘤血管生成的关系. 中国普外基础与临床杂志 2004; 11: 55-57
29 Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620-1624 [PMID: 2154753 DOI: 10.1073/pnas.87.4.1620]
30 葛贺, 孙红. 氧自由基和一氧化氮在溃疡性结肠炎发病机制中的作用. 北华大学学报(自然科学版) 2003; 4: 411-412

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4805

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4805-4812
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

特利加压素联合白蛋白治疗Ⅰ型肝肾综合征疗效的荟萃分析

李 慧, 金 哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军

李慧, 河南科技大学临床医学院; 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

金哲, 吴利娟, 河南科技大学第一附属医院胃镜室 河南省洛阳市 471003

白艳丽, 顾俊霞, 金建军, 河南科技大学第一附属医院消化内科 河南省洛阳市 471003

李慧, 在读硕士, 主要从事重症肝病的相关研究.

作者贡献分布: 主要文献检索、数据分析及文章起草由李慧完成; 数据整理由顾俊霞完成; 消化系统疾病相关专业指导由白艳丽完成; 相关实验室数据分析整理由金哲与吴利娟完成; 课题设计、文章修改及审阅由金建军完成.

通讯作者: 李慧, 471003, 河南省洛阳市涧西区景华路24号, 河南科技大学临床医学院; 河南科技大学第一附属医院消化内科. 873445371@qq.com
电话: 0379-64815113

收稿日期: 2016-09-09
修回日期: 2016-10-05
接受日期: 2016-10-24
在线出版日期: 2016-12-28

Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis

Hui Li, Zhe Jin, Li-Juan Wu, Yan-Li Bai, Jun-Xia Gu, Jian-Jun Jin

Hui Li, School of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology; Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Zhe Jin, Li-Juan Wu, Gastroscope Room, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Yan-Li Bai, Jun-Xia Gu, Jian-Jun Jin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, He'nan Province, China

Correspondence to: Hui Li, School of Clinical Medicine, He'nan University of Science and Technology; Department of gastroenterology, the First Affiliated Hospital of He'nan University of Science and Technology, 24 King Road, Jianxi District, Luoyang 471003, He'nan Province, China. 873445371@qq.com

Received: 2016-09-09
Revised: 2016-10-05
Accepted: 2016-10-24
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To assess the efficacy of terlipressin plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome (HRS).

METHODS

Cochrane strategy was used to identify randomized controlled trials published before July 2016 by searching PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, Chinese Biomedical Literature Database, Chongqing VIP Information Co., Ltd, China National Knowledge Internet Database, and Wanfang Data.

RESULTS

Six randomized controlled trials involving 542 cases were selected for this meta-analysis. The HRS remission rate and the survival rate were increased by terlipressin plus albumin, with OR = 5.25 (95%CI: 2.77-6.52) and 2.33 (95%CI: 1.11-4.88) compared with albumin alone, respectively. Blood creatinine was decreased by the combination treatment, and mean

■背景资料
Ⅰ型肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)继发于严重肝病, 预后差, 短期死亡率高, 早期治疗对改善其预后意义重大. 目前最有效的方法是肝移植, 但具体实施很困难, 所找到合适的内科治疗方案迫在眉睫.

■同行评议者
兰英华, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科; 涂相林, 主任医师, 南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

研发前沿
本文系统评价特利加压素联合白蛋白治疗Ⅰ型HRS的疗效.

arterial pressure was increased significantly, while there was no difference in urine output. Side effects due to systemic circulation congestion and peripheral vasoconstriction were reported, such as stomach ache and extremity cyanosis. No fatal side effect was reported.

CONCLUSION
Compared with albumin alone, terlipressin plus albumin is effective in the treatment of HRS, as demonstrated by increased remission rate and survival rate and no occurrence of fatal side effect.

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

Key Words: Terlipressin; Albumin; Hepatorenal syndrome; Meta-analysis

Li H, Jin Z, Wu LJ, Bai YL, Gu JX, Jin JJ. Terlipressin plus albumin for treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4805-4812 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4805

摘要

目的
收集中英文相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究结果进行Meta分析, 对特利加压素联合白蛋白对肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的疗效进行评价.

方法
采用Cochrane系统评价方法, 检索PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, 中国生物医学文献数据库, 维普中文科技期刊数据库, 中国CNKI学术总库, 万方数据资源系统等数据库, 检索截止2016-07以前的所有公开发表文献.

结果
6篇RCT共542例患者纳入本荟萃分析, 特利加压素联合白蛋白在HRS治疗中较单独应用白蛋白可明显提高HRS缓解率(OR = 5.25, 95%CI: 2.77-6.52); 提高生存率(OR = 2.33, 95%CI: 1.11-4.88); 同时可降低血肌酐水平, 升高平均动脉压, 但对尿量的影响无明显差异. 其不良反应包括由于体循环充血及外周循环收缩导致的症状, 如腹痛、肢体末端紫绀等, 但无致死性不良反应报道.

结论
特利加压素联合白蛋白对改善HRS较单独应用白蛋白有较好的作用, 可提高临床缓解率和生存率, 且无明显严重不良反应, 安全性好.

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

关键词: 特利加压素; 白蛋白; 肝肾综合征; 荟萃分析

核心提要: 特利加压素联合白蛋白对改善Ⅰ型肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)较单独应用白蛋白有较好的作用, 且无明显严重不良反应, 安全性好, 可以作为治疗Ⅰ型HRS的药物.

李慧, 金哲, 吴利娟, 白艳丽, 顾俊霞, 金建军. 特利加压素联合白蛋白治疗Ⅰ型肝肾综合征疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4805-4812 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4805

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是继发于严重肝功能损伤及门静脉高压后的肾功能损伤, 表现为进行性少尿或无尿、血尿素氮及肌酐升高等, 但肾脏病理检查多无明显器质性病变, 临床预后差, 短期死亡率高. 其发病机制与外周血管扩张有重要关系, 肝硬化门脉高压形成, 机体出现代偿性回路, 肝脏的首过消除作用下降, 致使各物质的摄取减少, 尤其是舒血管物质在外周循环累积, 继而介导内脏血管和外周循环血管扩张, 导致机体有效循环不足[1]. 代偿期肾脏可通过自身调节作用维持肾血流量稳定, 维持正常肾小球滤过率. 随着病情进展, 或在感染、上消化道出血等诱因下, 肾脏产生缩血管物质增加, 肾灌注下降, 导致肾功能损伤, 出现HRS.

目前对于HRS最有效的治疗方法是进行肝移植, 但在具体实施中有相当大的困难, 包括肝源缺乏、患者自身条件难以耐受手术等. 传统治疗以白蛋白为主, 以维持有效血容量, 改善肾脏功能[2]. 近年来, 基于HRS外周血管扩张的发病机制, 已有多种血管活性药物应用于治疗HRS, 如奥曲肽、去甲肾上腺素、米多君等. 2012年《美国肝病研究学会成人肝硬化腹水指南》提出对于HRS可考虑用白蛋白联

合血管活性药物[3], 但未给出详细推荐. 缩血管药物通过收缩过度扩张的血管, 增加有效循环, 提高平均动脉压, 改善肾脏灌注而达到治疗效果. 其中研究最多的是特利加压素, 一种垂体后叶素受体激动剂, 由于其选择性收缩内脏血管、扩张肾动脉的作用, 在欧洲已得到广泛应用[4]. 然而, 在大型的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中, 特利加压素未达到严格的主要终点治疗效果, 未通过美国食品药品监督局的批准, 因而目前尚未应用于美国的临床治疗[5]. 本研究严格纳入相关临床RCT进行荟萃分析, 系统性评价特利加压素联合白蛋白对HRS的治疗效果, 为临床应用提供循证医学证据.

1 材料和方法

1.1 材料 英文检索关键词包括: Terlipressin, Hepatorenal syndrome, Albumin, Randomized controlled trial, Human, Renal function. 中文检索关键词包括: 肝肾综合征, 特利加压素, 白蛋白. 检索数据库包括: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science and LILACS, Medline, EMBASE, 中国生物医学文献数据库, 维普中文科技期刊数据库, 中国CNKI学术总库, 万方数据资源系统. 检索时间为数据库收录时间起至2016-07, 检索所有公开发表的文献.

1.2 方法

1.2.1 观察对象纳入标准: 年满18周岁以上, 诊断为Ⅰ型HRS的患者, HRS诊断标准为1996年国际肝硬化腹水俱乐部提出的诊断标准[6], 即: (1)慢性或急性肝病伴进行肝功能衰竭和门静脉高压; (2)血清肌酐>133 mol/L; (3)无休克; (4)现时或近期未应用肾毒性药物; (5)撤回利尿剂扩容后肾功能无明确的改善; (6)尿蛋白<500 mg/dL, 超声检查未提示明显尿路阻塞或肾实质疾病.

1.2.2 研究类型: 前瞻性RCT.

1.2.3 干预措施: 在基础治疗基础上, 干预措施为观察组(治疗组)应用特利加压素联合白蛋白治疗, 对照单独应用白蛋白治疗.

1.2.4 结局指标: (1)缓解率; (2)观察期内生存率; (3)血肌酐水平; (4)平均动脉压; (5)尿量.

1.2.5 纳入试验的筛选: 两位研究者独立阅读所有检索出的文献题目和摘要, 排除明显不符合纳入标准的试验后, 对阅读可能符合纳入标准的文献全文, 以确定是否真正符合纳入标准, 对有分歧而难以确定的试验报道, 通过讨论决定其是否纳入.

1.2.6 质量评价: 根据Cochrane协作网推荐的方法由研究中进行文献质量评价, 评价内容包括(1)随机方法是否正确; (2)是否做到分配隐藏; (3)是否采用盲法; (4)随访有无失访、退出或丢失, 是否进行合理描述.

1.2.7 数据提取: 由于无法获取各研究的原始数据, 提取数据基于已公开发表的统计数据进行分析, 缺乏的关键性资料通过信件与作者联系予以补充. 提取的资料包括: 试验的基本情况、试验设计、干预措施、干预时间、随访时间、结局测量指标.

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3进行荟萃分析. 计数资料应用相对危险度作为疗效分析统计量; 计量资料采用标准化均数差进行分析. 各效应量以95%可信区间表示. 各研究结果间的异质性采用χ^2检验. 当各研究间有统计学同质性(P>0.10, I^2<50%)时, 应用固定效应模型进行分析; 如各研究间存在统计学异质性(P<0.10, I^2>50%), 分析其异质性来源, 若两个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性时, 则采用随机效应模型进行分析.

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出693篇文献, 剔除英、中文以外的其他语言文献28篇, 阅读题名后剔除药理学研究43篇、综述35篇、病例报告76篇, 阅读摘要后剔除回顾性分析332篇、同时应用其他药物的研究102篇, 前后对照分析30篇, 阅读全文后剔除特定人群研究14篇, 非RCT 6篇, 剔除质量评价为高度偏倚的试验21篇, 最终6篇前瞻性RCT纳入荟萃分析(图1).

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价 纳入各研究患者治疗组与对照组基线相似性均较好. 各研究均采取了随机对照方法, 但未明确具体随机方法, 有3篇应用了双盲的方法, 各项研究的基本特征如表1[7-12].

2.3 特利加压素联合白蛋白对HRS作用分析

2.3.1 HRS缓解率: 6项研究均比较了白蛋白联合特利加压素联合应用与单独应用白蛋白后的HRS缓解率, 研究之间无显著异质性(P = 0.20), 采用固定效应模型分析, 结果显示, 联合

相关报道 Facciorusso等在晚期肝硬化患者合并肝肾综合征, 低钠血症方面疗效的评价.

创新盘点
仅纳入特利加压素联合白蛋白与单独应用白蛋白的研究, 终点指标加入了评价其有效性的尿量、尿素氮、肌酐、平均动脉压、随访期内存活率等连续变量指标, 并对其不良反应作出相应分析.

表 1 各项研究的基本特征

研究者	样本量	是否随机	盲法	特利加压素剂量(mg/d)	白蛋白剂量(g/d)	治疗时间(d)	随访时间(d)
Solanki等[7]2003	24	随机	不清	2	20	15	15
Sanyal等[8]2008	112	随机	双盲	4	25	14	180
Neri等[9]2008	52	随机	不清	3	20	15	60
Martín-Llahí等[10]2008	46	随机	双盲	6	20-40	15	90
Boyer等[11]2011	112	随机	不清	4	20-40	14	180
Bodyer等[12]2016	196	随机	双盲	4	20-40	14	90

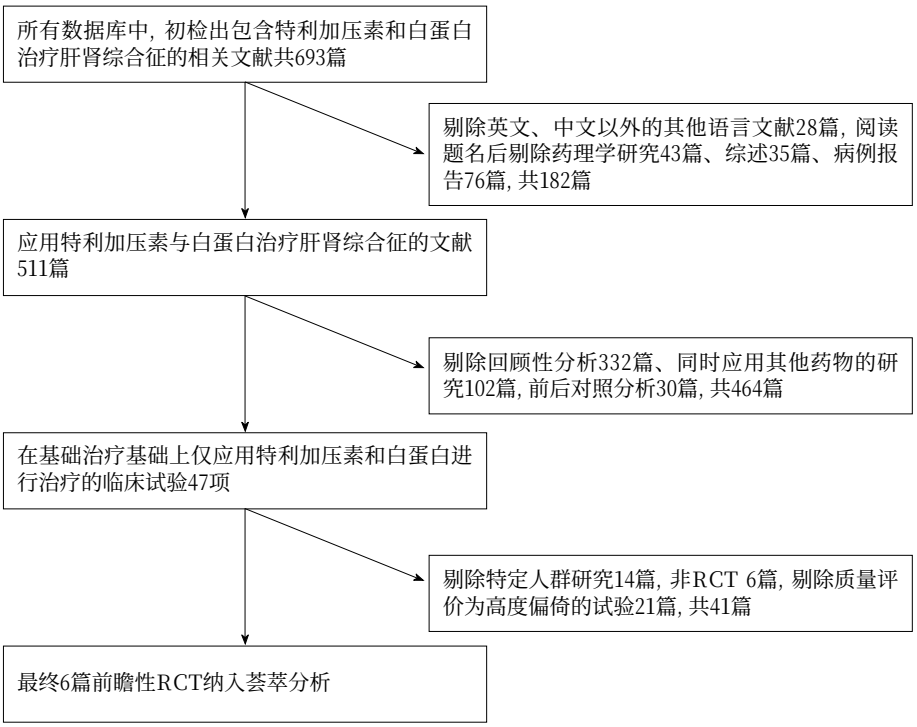


图 1 研究筛选流程. RCT: 随机对照试验.

用药组缓解率明显高于单独应用白蛋白组(OR = 5.25, 95%CI: 2.77-6.52, $P < 0.00001$, 图2A).

2.3.2 随访期内存活率: 5项研究比较了试验中患者随访期内存活率, 由于试验进行年份跨度较大, 几项研究中存在异质性($P = 0.08$), 采用随机效应模型分析, 联合用药组观察期内存活率明显高于对照组(OR = 2.33, 95%CI: 1.11-4.88, $P = 0.03$, 图2B).

2.3.3 血肌酐水平: 纳入研究中有4项研究比较了患者治疗后血肌酐(mg/dL)水平, 异质性检验$I^2 = 94\%$, 采用随机效应模型分析, SWD = -1.26, 95%CI: -2.36-(-0.15), 差异有统计学意义($Z = 2.22$, $P = 0.03$), 提示联合用药组较单独应用白蛋白可明显降低HRS患者血肌酐水平(图2C).

2.4 每日尿量 纳入研究中仅有2项研究比较了患者治疗后尿量情况, 异质性检验$I^2 = 96\%$, 采用随机效应模型分析, SWD = 8.30, 95%CI: -3.93-20.54, 差异无统计学意义($Z = 1.33$, $P = 0.18$), 提示两组尿量改善情况无明显差异(图2D).

2.5 平均动脉压比较 5项研究比较了试验中495例患者治疗后平均动脉压的变化情况, 异质性检验$I^2 = 85\%$, 采用随机效应模型分析, SWD = 0.92, 95%CI: 0.01-0.76, 差异有统计学意义($Z = 3.48$, $P = 0.0005$), 提示联合用药组较单独应用白蛋白可明显提高HRS患者平均动脉压(图2E).

2.6 不良反应 纳入研究中有3篇描述了治疗期间的不良反应[8-10], 包括: 非致命性心肌梗死、非持续性室上性心动过速、呼吸困难、呼吸性酸中毒、心律失常、房颤、胸痛、腹痛、外周血管痉挛等, 仅有1篇[10]比较了特利加压

A

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
Bodyer等[12]2016	32	97	15	99	46.0	2.76[1.38, 5.52]
Martín-Llahí等[10]2008	10	23	2	23	5.2	8.08[1.52, 42.83]
Neri等[9]2008	21	26	5	26	4.4	17.64[4.44, 70.07]
Sanyal等[8]2008	19	56	7	56	21.4	3.59[1.37, 9.44]
Solanki等[7]2003	5	12	0	12	1.3	18.33[0.88, 380.70]
Boyer等[11]2011	19	56	7	55	21.6	3.52[1.34, 9.26]
Total(95%CI)		270		271	100.0	4.25[2.77, 6.52]
Total events	106		36			

Heterogeneity: χ^2 = 7.31, df = 5(P = 0.20); I^2 = 32%
Test for overall effect: Z = 6.62(P<0.0001)

Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
Favours[experimental] Favours[control]

B

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight (%)	Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
Bodyer等[12]2016	56	97	54	99	34.1	1.14[0.65, 2.00]
Martín-Llahí等[10]2008	7	23	5	23	17.9	1.57[0.42, 5.96]
Neri等[9]2008	11	26	4	26	18.1	4.03[1.08, 15.09]
Sanyal等[8]2008	19	56	7	56	24.7	3.59[1.37, 9.44]
Solanki等[7]2003	5	12	0	12	5.2	18.33[0.88, 380.70]
Total(95%CI)		214		216	100.0	2.33[1.11, 4.88]
Total events	98		70			

Heterogeneity: Tau^2 = 0.34, χ^2 = 8.28, df = 4(P = 0.08); I^2 = 52%
Test for overall effect: Z = 2.24(P = 0.03)

Odds Ratio M-H, Fixed, 95%CI
0.01 0.1 1 10 100
Favours[experimental] Favours[control]

C

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight (%)	Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
Bodyer等[12]2016	2.1	0.9	97	3.1	0.8	99	32.6	-1.17[-1.47, -0.87]
Neri等[9]2008	1.2	0.4	26	1.3	0.4	26	30.9	-0.25[-0.79, 0.30]
Sanyal等[8]2008	3.2	2.2	56	3.8	1.2	56	32.2	-0.34[-0.71, 0.04]
Solanki等[7]2003	1.6	0.01	12	3.9	0.2	12	4.4	-15.68[-20.60, -10.76]
Total(95%CI)			191			193	100.0	-1.26[-2.36, -0.15]

Heterogeneity: Tau^2 = 0.96, χ^2 = 50.74, df = 3(P<0.00001); I^2 = 94%
Test for overall effect: Z = 2.22(P = 0.03)

Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
-10 -5 0 5 10
Favours[experimental] Favours[control]

D

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight (%)	Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
Neri等[9]2008	1300	250	26	820	154	26	51.8	2.28[1.57, 2.99]
Solanki等[7]2003	1068	56	12	291	45	12	48.2	14.77[10.13, 19.41]
Total(95%CI)			38			38	100.0	8.30[-3.93, 20.54]

Heterogeneity: Tau^2 = 75.15, χ^2 = 27.21, df = 1(P<0.00001); I^2 = 96%
Test for overall effect: Z = 1.33(P = 0.18)

Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
-100 -50 0 50 100
Favours[experimental] Favours[control]

E

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight (%)	Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
Bodyer等[12]2016	89.4	10.82	97	81.5	11.54	99	23.7	0.70[0.41, 0.99]
Neri等[9]2008	81.0	3.00	26	76.0	2.00	26	18.0	1.93[1.26, 2.60]
Sanyal等[8]2008	81.8	11.60	56	78.6	10.36	56	22.6	0.29[-0.08, 0.66]
Solanki等[7]2003	95.0	11.00	12	70.0	14.00	12	13.1	1.92[0.92, 2.91]
Boyer等[11]2011	77.9	11.20	56	73.5	11.40	55	22.6	0.39[0.01, 0.76]
Total(95%CI)			247			248	100.0	0.92[0.40, 1.44]

Heterogeneity: Tau^2 = 0.27, χ^2 = 26.02, df = 4(P<0.0001); I^2 = 85%
Test for overall effect: Z = 3.48(P = 0.0005)

Std. Mean Difference IV, Random, 95%CI
-2 -1 0 1 2
Favours[experimental] Favours[control]

图 2 特利加压素联合白蛋白对HRS作用分析. A: 特利加压素联合白蛋白对HRS总体缓解率比较; B: 特利加压素联合白蛋白对HRS随访期内存活率比较; C: 特利加压素联合白蛋白对HRS患者治疗后血肌酐水平比较; D: 特利加压素联合白蛋白对HRS患者治疗后每日尿量比较; E: 特利加压素联合白蛋白对HRS患者治疗后平均动脉压比较. HRS: 肝肾综合征.

应用要点

特利加压素联合白蛋白对改善Ⅰ型HRS较单独应用白蛋白有较好的作用, 不良反应少, 安全性好, 可以作为治疗Ⅰ型HRS的药物, 但国内目前缺乏大规模前瞻性临床对照研究, 是否能够成为指南推荐用药, 仍需要进一步的证据支持.

名词解释
连续性肾脏替代治疗(CRRT): 是一种新型的血液净化方法,采用24 h连续性的血液净化替代受损的肾脏发挥代谢功能,以维持内环境的稳定. 急性肾功能衰竭是其适应证.

素联合白蛋白治疗与单独应用白蛋白治疗的不良反应发生率, 提示联合用药组与白蛋白组对肝硬化的常见并发症如肝性脑病、消化道出血及感染等方面无明显差异, 循环超负荷和心律失常的发生率与对照组亦无明显统计学差异.

3 讨论

HRS是在严重肝病后期出现、以进行性少尿或无尿、氮质血症等为主要表现, 但肾脏无明显器质性改变的一种功能性肾功能不全. 其发病机制包括循环功能异常、门静脉高压、电解质紊乱及肾脏自身条件系统异常等[11-13], 其中循环功能异常在病变过程中扮演重要角色. 肝硬化患者普遍存在循环阻力下降, 早期的轻度下降可由心输出量和肾脏的自身调节代偿. 随着病情进展, 门静脉压力增加, 循环中血管舒张因子增加, 体循环阻力进一步下降, 大量体液积聚于外周循环, 致使动脉体循环有效循环血量下降, 机体出现交感神经系统活化、肾素-血管紧张素系统活化以维持平均动脉压, 但同时导致使肾血流量减少, 肾球滤过率下降, 诱发肾内缩血管物质增加, 加重肾脏损伤[14].

HRS是重症肝病患者最严重的并发症之一, 也是重症肝病最常见的死亡原因之一[15], 根据肾损伤病变的进展速度, 临床HRS常分为两种类型[16]: 即Ⅰ型和Ⅱ型: Ⅰ型发病急骤, 肾功能在短期内(多<2 wk)迅速恶化, 短期病死率高; Ⅱ型发病相对较缓, 血肌酐水平逐渐升高, 有研究认为Ⅱ型HRS较Ⅰ型患者预后佳[17], 但目前尚无明确定论. 特利加压素是一种较天然的半衰期更长的血管加压素类似物, 研究发现, 联合白蛋白静脉用药可使半数以上的Ⅰ型HRS患者肾功能明显改善[18], 可有效提高3-6 mo存活率[19]但对患者长期生存率无明显改善, 推测与特利加压素不能改善肝脏疾病的预后有关[8], 另外, 联合白蛋白治疗Ⅱ型HRS虽可降低患者血肌酐水平, 但停药后大部分患者复发, 故对Ⅱ型HRS的治疗效果不如Ⅰ型[20]HRS.

本研究纳入了6项前瞻性临床RCT, 比较了联合应用特利加压素和白蛋白与单独应用白蛋白对Ⅰ型HRS患者的缓解率、生存率、血肌酐、尿量及平均动脉压的作用. 结果提示联合应用特利加压素可明显提高Ⅰ型HRS缓解率, 提高生存率, 降低血肌酐水平, 提高平均动脉压, 但对尿量无明显影响. 其不良反应包括: 非致命性心肌梗死、非持续性室上性心动过速、呼吸困难、呼吸性酸中毒、心律失常、房颤、胸痛、腹痛、外周血管痉挛等, 但未报道明显的致死性不良反应. 同时, 在其他的临床研究中[21,22], 也未见有致死性不良反应报道, 表明特利加压素应用于Ⅰ型HRS患者有较好临床疗效且安全.

HRS主要由于严重的血流动力学障碍导致, 尤其是Ⅰ型HRS患者, 应用白蛋白扩容可在一定程度上改善HRS患者的肾灌注[23], 但仅进行常规的扩容无法逆转HRS[24], 扩血管药物对治疗无效. 目前缩血管药物是内科常用的药物, 其中特利加压素和去甲肾上腺素是最常用的药物, 有研究表明二者对HRS患者治疗效果相当[25,26], 但应用去甲肾上腺素需同时进行心脏功能监测, 在一定程度上限制了其应用范围, 近年来的研究更倾向于推荐应用特利加压素[27]. 特利加压素可通过激动V1血管受体, 明显收缩内脏循环系统, 增加有效动脉内血容量, 改善循环功能, 同时可通过V2受体舒张肾脏血管, 减少血浆肾素-血管紧张素Ⅱ的产生, 总效应可增加肾脏血流灌注, 改善肾小球率过滤. Hadengue等[28]首次报道特利加压素安慰剂双盲对照交叉试验, 提示应用特利加压素可明显增加平均动脉压、尿量, 改善血肾素-血管紧张素系统.

本文的荟萃分析表明, 联合应用特利加压素可明显提高HRS缓解率, 提高生存率, 降低血肌酐水平, 提高平均动脉压, 与文献报道基本一致. 但结果显示, 联合用药对HRS患者尿量与单独应用白蛋白无明显影响, 可能与纳入的研究有关. 随着连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)在临床的广泛应用, 近年来的临床研究中均未将尿量作为1项观测指标, 因而缺失了近期的研究结果, 致使结果存在一定偏倚. 另一方面, 特利加压素同其他缩血管药物一样, 可作用于肾小管, 增加其重吸收[29], 导致尿量生成减少, 增加水钠重吸收[30], 一定程度上改善肝硬化患者低钠血症. 另外, 应用高渗钠联合白蛋白可有效提升血容量, 从而缓解HRS的病理改变, 有望提高HRS患者的生存期[31].

本荟萃分析表明特利加压素应用于Ⅰ型HRS患者有较好临床疗效且安全, 但同时存在

一定的局限性: (1)纳入的试验时间跨度较大, 患者所应用的基础治疗不尽相同, 随着基础医疗水平的升高, 患者的生存率逐渐升高, 因此, 几项研究对生存率的研究存在明显异质性; (2)尽管纳入的文献质量较高, 但2次分析研究不可避免的受到原始研究偏倚的影响; (3)随着治疗水平的提升, CRRT已广泛应用于临床出现少尿或无尿的患者, CRRT同时可调控患者的液体平衡, 因此, 较新的研究在评估药物对患者尿量、肌酐水平上存在一定限制; (4)所纳入的文献均为国外研究, 可能存在一定的发表偏倚. 国内报道虽多, 但多数为回顾性研究或病例报道, 均未纳入本研究, 未来仍需要有大规模前瞻性临床对照研究, 为治疗提供依据; (5)尽管报道中每次特利加压素的应用剂量均为1 mg, 但每日的用药次数均不相同, 各研究中特利加压素的使用剂量和给药时间的差异, 可能为影响结局的原因之一, 其临床推荐剂量仍有待进一步的临床研究.

总之, 本次荟萃分析表明特利加压素联合白蛋白对改善Ⅰ型HRS较单独应用白蛋白有较好的作用, 且无明显严重不良反应, 安全性好, 可以作为治疗Ⅰ型HRS的药物, 但国内目前缺乏大规模前瞻性临床对照研究, 是否能够成为指南推荐用药, 仍需要进一步的证据支持.

4 参考文献

1 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157 [PMID: 2971015 DOI: 10.1002/hep.1840080532]

2 Valerio C, Theocharidou E, Davenport A, Agarwal B. Human albumin solution for patients with cirrhosis and acute on chronic liver failure: Beyond simple volume expansion. *World J Hepatol* 2016; 8: 345-354 [PMID: 26981172 DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.345]

3 Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 [PMID: 23463403 DOI: 10.1002/hep.26359]

4 Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 928-938 [PMID: 21962618 DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.07.017]

5 Londoño MC, Abraldes JG, Altamirano J, Decaens T, Forns X. Clinical trial watch: reports from the AASLD Liver Meeting®, Boston, November 2014. *J Hepatol* 2015; 62: 1196-1203 [PMID: 25646885 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.028]

6 Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1002/hep.510230122]

7 Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 152-156 [PMID: 12542598 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02934.x]

8 Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134: 1360-1368 [PMID: 18471513 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.014]

9 Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, Siringo S, Castellino P. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 830-835 [PMID: 17939047 DOI: 10.1007/s10620-007-9919-9]

10 Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fábrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-1359 [PMID: 18471512 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.024]

11 Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, Teuber P. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011; 55: 315-321 [PMID: 21167235 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.020]

12 Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; 150: 1579-1589.e2 [PMID: 26896734 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026]

13 Facciorusso A, Amoruso A, Neve V, Antonino M, Prete VD, Barone M. Role of vaptans in the management of hydroelectrolytic imbalance in liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2014; 6: 793-799 [PMID: 25429317 DOI: 10.4254/wjh.v6.i11.793]

14 Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-135 [PMID: 24678726 DOI: 10.2174/1570161112011403270163930]

15 梁旭日. 肝肾综合征的内科治疗进展状态综述. 中国医药指南 2010; 8: 51-53

16 章友康. 肝肾综合征的诊断、分型和治疗进展. 中国实用内科杂志 2006; 26: 337-340

17 Nazal L, Cárdenas A. Prognostic markers in

同行评价
循证医学证据较高, 有一定的临床实用性.

patients with ascites and hepatorenal syndrome. *Dis Markers* 2011; 31: 139-146 [PMID: 22045399 DOI: 10.1155/2011/734269]
18 贾继东. 肝肾综合征的发病机制. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 626-626
19 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318 [PMID: 17389705]
20 Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1363-1368 [PMID: 12468959 DOI: 10.1097/00042737-200212000-00013]
21 Srivastava S, Shalimar S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 276-285 [PMID: 26900268 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.003]
22 Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941-948 [PMID: 12297842 DOI: 10.1053/jhep.2002.35819]
23 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 167 [PMID: 26606982 DOI: 10.1186/s12876-015-0389-9]
24 O'Brien A, China L. Is human albumin solution really the best resuscitation fluid for patients with advanced cirrhosis? *Gut* 2016; 65: 1392-1393 [PMID: 27196578 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311999]
25 Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1689-1697 [PMID: 18557715 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01828.x]
26 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]
27 Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: e10-e18 [PMID: 26671516 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000548]
28 Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, Erlinger S, Lebrec D. Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 565-570 [PMID: 9824265 DOI: 10.1016/S0168-8278(98)80151-7]
29 Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2170-2177 [PMID: 17148649 DOI: 10.1345/aph.1H373]
30 Hesse IF, Johns EJ. The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1985; 84: 715-724 [PMID: 2859065 DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb16154.x]
31 刘建军, 智红. HRS发病机制与高渗氯化钠溶液的应用. 临床肝胆病杂志 2001; 17: 60-61

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4813

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4813-4819
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

microRNA在肝纤维化中的研究进展

冉龙娇, 梁 健, 邓 鑫

冉龙娇, 梁健, 邓鑫, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011

冉龙娇, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360595, 81360532; 国家教育部新世纪优秀青年项目基金资助项目, No. NCET-13-0745; 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019188; 广西八桂学者基金资助项目; 广西特聘专家基金资助项目.

作者贡献分布: 本文综述由冉龙娇撰写; 梁健与邓鑫审校.

通讯作者: 梁健, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科.
lj99669@163.com
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-10-01
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360595 and 81360532; New Century Outstanding Young Scientist Fund of Ministry of Education of China, No. NCET-13-0745; Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2013GXNSFBA019188; Fund for Guangxi Bagui Scholars; Fund for Guangxi Distinguished Experts.

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong East Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lj99669@163.com

Received: 2016-10-01
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

Studies have shown the expression of microRNAs (miRNAs) in hepatic fibrosis. MiRNAs are important in regulating hepatic fibrosis, and have a close relationship with the occurrence, development, diagnosis and treatment of hepatic fibrosis. This article reviews the latest advances in the understanding of the relationship between miRNAs and hepatic fibrosis.

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

Key Words: MicroRNA; Hepatic fibrosis; Diagnosis; Treatment

Ran LJ, Liang J, Deng X. Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4813-4819 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813

摘要

已有研究表明微小RNA(microRNA, miRNA)在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并对肝纤维化的发生发展、诊断及治疗等均有调控作用. 本文就miRNA在肝纤维化中的研究进展作一综述.

背景资料
微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类细胞内分子, 被证实在肝脏纤维化发生发展过程中起着重要的调控作用, 是近年肝纤维化研究热点之一.

同行评议者
刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

研发前沿
miRNA在肝纤维化的诊断及治疗方面有一定的作用, 但还需多中心双盲临床试验来进一步证实.

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

关键词: microRNA; 肝纤维化; 诊断; 治疗

核心提要: 本文基于文献资料分析了微小RNA在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述.

冉龙娇, 梁健, 邓鑫. microRNA在肝纤维化中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4813-4819 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813

0 引言

肝纤维化是由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 表现为以胶原为主的细胞外基质过量产生和沉积, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径. 在肝脏发生慢性损伤时, 静息的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)发生活化, 是肝纤维化发生的中心环节[1].

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt). miRNA的异常表达会影响其正常功能, 对生物体的分化、增殖、凋亡等进行调节. 研究发现miRNA参与了诸多人类疾病的发生发展过程, 而其在肝纤维化过程中的作用以及他们间的关系正逐渐引起人们重视. 现就miRNA与肝纤维化的关系作一综述.

1 miRNA与肝纤维化的发生和发展

1.1 miRNA在肝纤维化发生过程中的异常表达 大量生物学数据表明miRNA可以调节人体约30%的基因[2], 参与多种生物调节途径, 是疾病重要的候选诊断标志和潜在的治疗靶点. miRNA[3-6]在肿瘤方面的研究较多, 而在器官纤维化方面的研究还相对较少.

Guo等[7]研究发现在HSC的活化过程中miRNA有13个表达上调及22个表达下调. 陈超[8]也发现在HSC的活化过程中, 17个miRNA的表达上调, 14个miRNA表达下调; 而在肝纤维化过程中10个miRNA表达上调; 5个miRNA表达下调. Bose等[9]在CCl_4诱导的肝纤维化模型大鼠的肝脏中发现miR-200a、b的表达增加, 而且其表达的增加与肝纤维化的严重程度呈正相关. 通过比较慢性丙型肝炎患者不同阶段(F1-F4)血清及肝组织中miRNA, Van Keuren-Jensen等[10]发现miR-199a-5p、miR-182、miR-183、miR-200a-5p在F3和F4阶段比早期阶段F1和F2显著上调; miR-148-5p、miR-1260b、miR-122-3p和miR-378i从早期到晚期肝纤维化各阶段均下调最明显. 这表明通过研究miRNA在肝纤维化过程中的差异性表达, 有助于对肝纤维化发生发展机制的进一步认识, 在寻找新型肝纤维化分子调控靶点方面亦有所帮助.

1.2 miRNA在肝纤维化过程中的作用 肝纤维化的发生和发展是个多因素、多环节的过程, 由多种相关基因失衡导致. 大量实验已经证实miRNA[11-14]肝纤维化的发生发展密切相关. 现有临床研究显示: 通过比较慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者和健康人, miR-125a-5p[15]在肝纤维化患者血清中表达水平升高, 且与肝纤维化的严重程度呈正相关(P<0.05), 可作为监测疾病进展的非侵入性的生物标志物. 也有学者[16]通过对91例慢性HBV感染患者和12名健康人中miR-29水平进行比较, 发现患者血清中的miR-29A和miR-29C在S_{0-3}均较S_4患者显著升高(P<0.001); 然而, $S_{0/1}$和$S_{2/3}$的患者之间的差异不显著. miR-29b的水平在$S_{0/1}$的患者中高于其他患者群体, 但在$S_{2/3}$和S_4患者之间没有差异. miR-29的表达水平在$S_{0/1}$和$S_{2/3}$没有或轻度肝纤维化炎症阶段($G_{0/1}$)患者比明显炎症(G_{2-4})阶段患者高. 在免疫耐受的患者中miR-29的表达是最高的. 故在慢性HBV感染患者中, 血清的miR-29水平与肝纤维化阶段及坏死性炎症分级相关, 是一种新颖的预测慢性HBV感染进展的生物标志物.

miR-181b[17]至少部分由PTEN/Akt通路促进HSC的活化, 达到影响肝纤维化的发生和发展. miR-200S[18]可通过FOG2直接结合p85α并抑制PI3K/Akt通路的激活, 可导致HSC的生长和迁移, 为HSC活化和肝纤维化进展的潜在标志物. miR-1273g-3p[19]可能通过影响HSC的活化和凋亡来调节肝纤维化. 据报道miR-16[20]、miR-144[21]、miR-214-5p[22]在HSC活化中及肝纤维化进展起着至关重要的作用. miR-126[23]通过抑制HSC的活化和迁移影响肝纤维化. miR-200a[24]、miR-146a-5p[25]可调控HSC的活化、增殖, 参与肝纤维化的进展. miR-203[26]在肝纤维化的组织及转化生长因子-β

表 1 miRNA在肝纤维化过程中的作用

miRNAs	miRNAs的作用	相关文献
miR-181b、miR-1273g-3p、miR-16、miR-144、miR-214-5p、miR-126、miR-146a-5p、miR-200a、miR-9a-5p	HSC的活化	[17,19,20-25,27]
miR-1273g-3p	HSC的凋亡	[19]
miR-126、miR-9a-5p、miR-200S	HSC的迁移	[18,23,27]
miR-146a-5p、miR-200a、miR-203、miR-9a-5p	HSC的增殖	[24-27]

HSC: 肝星状细胞.

相关报道 结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

(transforming growth factor-β, TGF-β)1诱导的HSC-T6细胞中表达均下调, 并可作为调节器来调节HSC的增殖. 上调miR-9a-5p[27]可引起HSC的增殖、迁移和活化. 上述研究均可说明miRNA与肝纤维化的发生发展紧密相关, 并提示miRNA调控HSC的活化、增殖、凋亡和迁移是肝纤维化发生发展的机制之一(表1).

2 miRNA与肝纤维化的诊断

肝纤维化的诊断主要依靠肝脏穿刺活检, 但因其为有创伤性的操作, 且可重复性不强, 临床运用受到一定限制, 而肝纤维化的早期诊断, 早期干预, 对患者预后至关重要, 尤其是早期肝纤维化的患者临床症状不典型或无临床症状, 不能给诊断提供重要价值. 随着对miRNA研究的逐渐深入, 越来越多的专家学者认为miRNA可能成为诊断肝纤维化的一个新型标志物(表2).

2.1 非酒精性脂肪肝相关肝纤维化 随着生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为危害健康的常见病, 与其相关肝纤维化的发病率也呈上升趋势, 因此有必要寻找一种简单、便捷、经济的检测手段. Miyaaki等[28]通过对67例NAFLD患者血清及肝组织标本中的miR-122研究, 发现血清中miR-122与其在肝组织标本中的表达存在相关性, 血清中及肝组织中miR-122的表达水平与脂肪变性的严重程度相关, 且严重肝纤维化者血清及肝组织中的miR-122显著高于轻度肝纤维化者, 故血清miR-122的水平可能是NAFLD相关肝纤维化的有用预测指标. 在NAFLD的体外模型中[29], 血清中miR-34a和miR-122的水平可作为新的非侵入性生物标志物来评估组织学疾病的严重程度和诊断疾病. 上述研究说明miRNA在NAFLD所致的肝纤维化的诊断方面具有优势, 有望成为诊断指标之一.

2.2 乙型肝炎相关肝纤维化 Chen等[30]研究发现miR-106b和miR-181b的联合检测有相当的临床应用价值在诊断HBV相关肝硬化方面, 尤其是在早期阶段. 结合24例晚期HBV肝纤维化患者, 李彬彬[31]研究发现外周血中miR-185的表达量随患者肝纤维化进展而增加, 且与患者病毒载量无关; 诊断早期肝纤维化方面, 敏感度75%, 特异度95.24%, 可作为诊断指标; 诊断晚期肝纤维化方面, 敏感度87.5%, 特异95.24%, 可作为晚期肝纤维化的诊断指标; 且晚期较早期表达量有所增加, 可作为鉴别早期和晚期肝纤维化的诊断指标. 研究[32]发现, miR-29表达的减少与肝纤维化的发生有关. miR-122和miR-29的检测可能对评估慢性HBV感染有关的炎性肝损伤和肝纤维化是有用的. 由此可见, miRNA在诊断HBV相关肝纤维化方面有一定的临床意义, 对其进行联合检测诊断意义可能更大.

2.3 丙型肝炎相关肝纤维化 Shrivastava等[33]研究发现, 丙型肝炎相关性肝纤维化患者血液中循环的miR-20a的表达较健康人明显上调, 猜想miR-20a可作为生物标志物预测丙型肝炎相关性肝纤维化. El-Ahwany等[34]通过对131例慢性丙型肝炎伴有肝纤维化患者进行研究, 发现在肝纤维化的早期阶段miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和71.43%, 在后期, miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和93.02%, 而miR-143则分别是75.0%和88.4%, 故循环miR-138可以作为检测早期肝纤维化的非侵入性的生物标志物; 而miR-138、miR-143可以反映肝纤维化后期的特异性生物标志物. miR-122[35]的表达水平代表着持续的肝损伤和肝细胞的死亡, 是一个独立的、有效的指标. 而Trebicka等[36]通过对慢性丙型肝炎患者84例活检肝组织和164个血清样本中的miR-122进

创新盘点

结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

表 2 miRNAs在肝纤维化相关肝病中的诊断意义

肝脏疾病	miRNAs	相关文献
非酒精性脂肪肝	miR-34a、miR-122	[28,29]
乙型肝炎	miR-106b联合miR-181b、miR-185、miR-122、miR-29	[30-32]
丙型肝炎	miR-20a、miR-138、miR-143、miR-122、	[33-37]

行分析, 发现血清miR-122的水平在重症纤维化(F3, F4)下降, 而在F2及炎症活动早期阶段则升高. 在肝纤维化进展过程中, 由于肝细胞的损失和肝组织的miR-122的水平的降低, 较少的miR-122的被释放到血液中, 循环的miR-122可能反映急性肝损伤、慢性肝病和肝纤维化. Nelson等[37]报道证实慢性丙型肝炎患者在纤维化的更高级的阶段miR-122是减少的.

miRNA在肝纤维化的诊断方面, 缺乏量化的指标, 部分仍处于动物试验阶段, 临床研究的患者样本量较小, 且不同原因所致的肝纤维化, 其所表达的miRNA也不同, 是否可以成为诊断肝纤维化的指标并应用于临床, 还需多中心双盲临床试验更深入的研究. 不过可以肯定的是miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景.

3 miRNA与肝纤维化的治疗

肝纤维化的治疗仍然是目前的难点, 而肝纤维化是可逆性的病变, 但是, 若肝纤维化阶段不积极治疗, 发展为肝硬化甚至肝癌, 严重影响患者的生活质量及预后. miRNA已有部分被开发为抗肿瘤药物[38], 为潜在的治疗手段之一. 而在肝纤维化方面的报道较少.

在CCl_4诱导的肝纤维化模型中, 下调miR-125a-5p[39]、miR-29a[40]可抑制HSC的活化、增殖, 其可能为肝纤维化治疗的新靶点. Hyun等[41]研究结果表明miR-378a-3p通过Gli3抑制HSC的活化, 从而有治疗肝纤维化的潜力. 过表达miR-370[42]诱导细胞凋亡和抑制HSC的活化, 从而抑制HSC-T6细胞增殖, 上调的miR-370明显减轻了CCl_4诱导的大鼠肝纤维化, 故miR-370可能有益于肝纤维化的治疗. 研究显示miR-122[43]可抑制LX2细胞的增殖, 抑制HSC中胶原蛋白的产生, 有针对性的作用于HSC中的miR-122可能成为治疗肝纤维化的新策略. 过表达的miR-483抑制了CCl_4诱导小鼠的肝纤维化, 来源于miR-483的miR-483-5p/3p[44]通过抑制HSC LXb-2的激活来控制肝纤维化. miR-101[45]抑制纤维化TGF-β信号及由此产生的促纤维化细胞因子的上调, 抑制TGF-β诱导的肝细胞凋亡和细胞增殖, 可能是肝纤维化的潜在的治疗靶标. 可见miRNA可通过抑制细胞尤其是HSC的活化、增殖、凋亡等来治疗肝纤维化.

miR-214[46]对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化模型具有治疗作用. 猪血清诱导的肝纤维化导致了肝组织miR-27A和miR-146b的上调[47], miR-27A和miR-146b与猪血清诱导的肝纤维化的发展有关, 是肝纤维化的潜在治疗靶点. miR-21[48]可通过PTEN/Akt信号通路调节肝纤维化发生, 为肝纤维化治疗提供了新策略. 文献报道miR-34a[49,50]、miR-133a[28]可能是肝纤维化的治疗靶点. 可见miRNA有望成为抗肝纤维化的治疗方法之一.

4 结论

诸多研究表明miRNA可通过调控一系列相关信号通路在慢性肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用. miRNA因此也成为肝纤维化研究领域的重要部分. 尽管近年来已初步明确了一些miRNA的作用机制, 但由于miRNA数目多, 且一个靶基因可受不同的miRNA调控; 同一miRNA又可对不同的靶基因进行调控, 这种错综复杂的关系导致对他的研究仍处于初级阶段. 虽然miRNA在肝纤维化的调控机制未被完全揭示, 不过目前可以肯定的是: miRNA在肝纤维化的预防、诊治和预后方面一定发挥着不容忽视的作用, 有待进一步研究证实.

5 参考文献

1 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830 DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]

2 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates

that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
3 Samsonov R, Shtam T, Burdakov V, Glotov A, Tsyrlina E, Berstein L, Nosov A, Evtushenko V, Filatov M, Malek A. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. *Prostate* 2016; 76: 68-79 [PMID: 26417675 DOI: 10.1002/pros.23101]
4 Murray MJ, Bell E, Raby KL, Rijlaarsdam MA, Gillis AJ, Looijenga LH, Brown H, Destenaves B, Nicholson JC, Coleman N. A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid microRNAs for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2016; 114: 151-162 [PMID: 26671749 DOI: 10.1038/bjc.2015.429]
5 Mirzaei H, Gholamin S, Shahidsales S, Sahebkar A, Jaafari MR, Mirzaei HR, Hassanian SM, Avan A. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *Eur J Cancer* 2016; 53: 25-32 [PMID: 26693896 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.009]
6 Wang C, Guan S, Liu F, Chen X, Han L, Wang D, Nesa EU, Wang X, Bao C, Wang N, Cheng Y. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 290-297 [PMID: 26794279 DOI: 10.1038/bjc.2015.463]
7 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]
8 陈超. 肝纤维化相关microRNA的筛选及其功能研究. 上海: 第二军医大学, 2012: 1-108
9 Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 66: 1173-1179 [PMID: 2 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]
10 Van Keuren-Jensen KR, Malenica I, Courtright AL, Ghaffari LT, Starr AP, Metpally RP, Beecroft TA, Carlson EW, Kiefer JA, Pockros PJ, Rakela J. microRNA changes in liver tissue associated with fibrosis progression in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2016; 36: 334-343 [PMID: 26189820 DOI: 10.1111/liv.12919]
11 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
12 Feng X, Tan W, Cheng S, Wang H, Ye S, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Hu J, Zheng R, Zhou Y. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF-κB pathway. *DNA Cell Biol* 2015; 34: 470-480 [PMID: 25974152 DOI: 10.1089/dna.2014.2760]
13 Yu F, Zhou G, Li G, Chen B, Dong P, Zheng J. Serum miR-181b Is Correlated with Hepatitis B Virus Replication and Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2346-2352 [PMID: 25976622 DOI: 10.1007/s10620-015-3649-1]
14 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]
15 Zheng J, Zhou Z, Xu Z, Li G, Dong P, Chen Z, Lin D, Chen B, Yu F. Serum microRNA-125a-5p, a useful biomarker in liver diseases, correlates with disease progression. *Mol Med Rep* 2015; 12: 1584-1590 [PMID: 25815788 DOI: 10.3892/mmr.2015.3546]
16 Huang C, Zheng JM, Cheng Q, Yu KK, Ling QX, Chen MQ, Li N. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Dig Dis* 2014; 15: 614-621 [PMID: 25138057 DOI: 101111/1751-2980.12185]
17 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]
18 Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stallate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]
19 Niu X, Fu N, Du J, Wang R, Wang Y, Zhao S, Du H, Wang B, Zhang Y, Sun D, Nan Y. miR-1273g-3p modulates activation and apoptosis of hepatic stellate cells by directly targeting PTEN in HCV-related liver fibrosis. *FEBS Lett* 2016; 590: 2709-2724 [PMID: 27423040 DOI: 10.1002/1873-3468.12309]
20 Volozhin SI. [Cryptorchism]. *Feldsher Akush* 1975; 40: 23-26 [PMID: 252 DOI: 10.3233/BME-141217]
21 Liu Z, Yi J, Ye R, Liu J, Duan Q, Xiao J, Liu F. miR-144 regulates transforming growth factor-β1 iduced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3994-4000 [PMID: 26097586]
22 Iizuka M, Ogawa T, Enomoto M, Motoyama H, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Induction of microRNA-214-5p in human and rodent liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 12 [PMID: 22849305 DOI: 10.1186/1755-1536-5-12]
23 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]
24 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF-β1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
25 Du J, Niu X, Wang Y, Kong L, Wang R, Zhang Y, Zhao S, Nan Y. MiR-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a. *Sci Rep* 2015; 5: 16163 [PMID: 26537990 DOI: 10.1038/

应用要点

miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景. miRNA有望成为肝纤维化治疗的新靶点.

名词解释

肝纤维化: 由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径;

微小RNA(miRNA): 一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt).

srep16163]
26 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF-β1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]
27 Qi F, Hu JF, Liu BH, Wu CQ, Yu HY, Yao DK, Zhu L. MiR-9a-5p regulates proliferation and migration of hepatic stellate cells under pressure through inhibition of Sirt1. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9900-9915 [PMID: 26379395 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9900]
28 Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e302-e307 [PMID: 24313922 DOI: 10.1111/liv.12429]
29 Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, Ioannou GN, Beretta L. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2011; 6: e23937 [PMID: 21886843 DOI: 10.1371/journal.pone.0023937]
30 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240 DOI: 10.1371/journal.pone.0066577]
31 李彬彬. 循环miR-185对临床肝纤维化诊断价值的研究. 上海: 第二军医大学, 2014: 1-68
32 Xing TJ, Jiang DF, Huang JX, Xu ZL. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7912-7918 [PMID: 25299106 DOI: 10.4238/2014.September.29.4]
33 Shrivastava S, Petrone J, Steele R, Lauer GM, Di Bisceglie AM, Ray RB. Up-regulation of circulating miR-20a is correlated with hepatitis C virus-mediated liver disease progression. *Hepatology* 2013; 58: 863-871 [PMID: 23390075 DOI: 10.1002/hep.26296]
34 El-Ahwany E, Nagy F, Zoheiry M, Shemis M, Nosseir M, Taleb HA, El Ghannam M, Atta R, Zada S. Circulating miRNAs as Predictor Markers for Activation of Hepatic Stellate Cells and Progression of HCV-Induced Liver Fibrosis. *Electron Physician* 2016; 8: 1804-1810 [PMID: 26955452 DOI: 10.19082/1804]
35 Roderburg C, Benz F, Vargas Cardenas D, Koch A, Janssen J, Vucur M, Gautheron J, Schneider AT, Koppe C, Kreggenwinkel K, Zimmermann HW, Luedde M, Trautwein C, Tacke F, Luedde T. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases. *Liver Int* 2015; 35: 1172-1184 [PMID: 25039534 DOI: 10.1111/liv.12627]
36 Trebicka J, Anadol E, Elfimova N, Strack I, Roggendorf M, Viazov S, Wedemeyer I, Drebber U, Rockstroh J, Sauerbruch T, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 234-239 [PMID: 23085648 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.015]
37 Nelson PE, Surzycki SJ. Characterization of the oxygenase activity in a mutant of Chlamydomonas reinhardi exhibiting altered ribulosebisphosphate carboxylase. *Eur J Biochem* 1976; 61: 475-480 [PMID: 2467 DOI: 10.1128/JVI.00016-14]
38 Guo C, Sah JF, Beard L, Willson JK, Markowitz SD, Guda K. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 939-946 [PMID: 18663744 DOI: 10.1002/gcc.20596]
39 Li G, Li J, Li C, Qi H, Dong P, Zheng J, Yu F. MicroRNA-125a-5p Contributes to Hepatic Stellate Cell Activation through Targeting FIH1. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1544-1552 [PMID: 27074047 DOI: 10.1159/000443095]
40 Matsumoto Y, Itami S, Kuroda M, Yoshizato K, Kawada N, Murakami Y. MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery From Liver Fibrosis in Mice. *Mol Ther* 2016; 24: 1848-1859 [PMID: 27480597]
41 Hyun J, Wang S, Kim J, Rao KM, Park SY, Chung I, Ha CS, Kim SW, Yun YH, Jung Y. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression. *Nat Commun* 2016; 7: 10993 [PMID: 27001906 DOI: 10.1038/ncomms10993]
42 Lu CH, Hou QR, Deng LF, Fei C, Xu WP, Zhang Q, Wu KM, Ning BF, Xie WF, Zhang X. MicroRNA-370 Attenuates Hepatic Fibrogenesis by Targeting Smoothened. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2038-2048 [PMID: 25686745 DOI: 10.1007/s10620-015-3585-0]
43 Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, Gandhi CR, Li S. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. *J Hepatol* 2013; 58: 522-528 [PMID: 23178710 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11]
44 Li F, Ma N, Zhao R, Wu G, Zhang Y, Qiao Y, Han D, Xu Y, Xiang Y, Yan B, Jin J, Lv G, Wang L, Xu C, Gao X, Luo S. Overexpression of miR-483-5p/3p cooperate to inhibit mouse liver fibrosis by suppressing the TGF-β stimulated HSCs in transgenic mice. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 966-974 [PMID: 24801603 DOI: 10.1111/jcmm.12293]
45 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGFβ signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]
46 Izawa T, Horiuchi T, Atarashi M, Kuwamura M, Yamate J. Anti-fibrotic Role of miR-214 in Thioacetamide-induced Liver Cirrhosis in Rats. *Toxicol Pathol* 2015; 43: 844-851 [PMID: 25755099 DOI: 10.1177/0192623315573587]
47 Ge S, Wang X, Xie J, Yi X, Liu F. Deep sequencing analysis of microRNA expression in porcine serum-induced hepatic fibrosis rats. *Ann Hepatol* 2014; 13: 439-449 [PMID: 24927615]
48 Liu Z, Wang J, Guo C, Fan X. microRNA-21 mediates epithelial-mesenchymal transition of human hepatocytes via PTEN/Akt pathway. *Biomed Pharmacother* 2015; 69: 24-28 [PMID:

25661333 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.10.028]
49 Tian XF, Ji FJ, Zang HL, Cao H. Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 Signaling Pathway Contributes to the Progress of Liver Fibrosis via Inducing Apoptosis in Hepatocytes but Not in HSCs. *PLoS One* 2016; 11: e0158657 [PMID: 27387128 DOI: 10.1371/journal.pone.0158657]
50 Yan G, Li B, Xin X, Xu M, Ji G, Yu H. MicroRNA-34a Promotes Hepatic Stellate Cell Activation via Targeting ACSL1. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3008-3015 [PMID: 26437572 DOI: 10.12659/MSM.894000]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

同行评价
本文对近期的国内外相关研究进行综述, 也阐述了部分miRNA在肝纤维化发生发展中所起的作用, 并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述, 有一定的价值.

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4820

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4820-4823
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量

杨振会, 刘 莉

背景资料
功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多于患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和生活质量. 因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

杨振会, 刘莉, 天津医科大学第二医院 天津市 300211

杨振会, 护师, 主要从事临床护理方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由杨振会完成; 研究过程由杨振会与刘莉完成; 试剂提供与数据分析由杨振会与刘莉完成; 本论文写作由杨振会完成.

通讯作者: 杨振会, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院. yangzhenhuihh@sina.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-09-25
修回日期: 2016-10-20
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Effect of comprehensive psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia

Zhen-Hui Yang, Li Liu

Zhen-Hui Yang, Li Liu, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zhen-Hui Yang, Nurse, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. yangzhenhuihh@sina.com

Received: 2016-09-25
Revised: 2016-10-20
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

同行评议者
林征, 教授, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部

Abstract

AIM

To observe the effect of comprehensive psychological nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia (FD).

METHODS

Sixty FD patients were randomly divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The control group received conventional care, and the observation group received comprehensive psychological nursing intervention. Mood disorders and quality of life were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, depression and anxiety scores were significantly lower in the observation group than in the control group (33.87 ± 5.62 *vs* 57.70 ± 4.53, 42.87 ± 6.45 *vs* 51.86 ± 8.78, P < 0.05), and the quality of life score was also significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05). The adverse reaction rate was significantly lower in the observation group than in the control group (10.0% *vs* 26.7%, P < 0.05).

CONCLUSION

Implementation of comprehensive psychological nursing intervention in FD patients can eliminate negative emotions and improve the quality of life.

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

Key Words: Comprehensive psychological nursing intervention; Functional dyspepsia; Mood disorders; Quality of Life

Yang ZH, Liu L. Effect of comprehensive psychological

nursing intervention on mood disorders and quality of life in patients with functional dyspepsia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4820-4823 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4820.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4820

摘要

目的

观察综合性心理护理干预在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者中的应用及对情绪障碍和生活质量的影响.

方法

取FD患者60例, 采用随机数字分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用常规方法护理, 观察组采用综合性心理护理干预, 比较2组护理效果对情绪障碍和生活质量的影响.

结果

观察组护理后抑郁低于对照组(57.70分±4.53分 *vs* 33.87分±5.62分, P<0.05), 焦虑评分低于对照组(42.87分±6.45分 *vs* 51.86分±8.78分, P<0.05); 观察组护理后生活质量评分低于对照组(P<0.05); 观察组护理后不良反应发生率低于对照组(10.0% *vs* 26.7%, P<0.05).

结论

FD患者治疗过程中实施综合性心理护理干预效果理想, 能消除内心的负性情绪, 提高患者生活质量, 值得推广应用.

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

关键词: 综合性心理护理干预; 功能性消化不良; 情绪障碍; 生活质量

核心提要: 临床中对于功能性消化不良患者采用综合性心理护理干预能提高其临床治疗有效率. 同时, 综合性心理护理干预能改善患者生活质量, 临床应用价值高.

杨振会, 刘莉. 心理评估+针对性的护理可提高消化不良患者生活质量. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4820-4823 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4820.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4820

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种消化系统疾病, 发病后临床上表现为反复性上腹疼痛、恶心、呕吐等, 影响患者健康[1]. 目前, 临床上对于FD发病机制尚不完全知晓, 且多于患者自身心理素质有关, 治疗时实施常规护理虽然能提高患者治疗依从性, 但是护理缺乏针对性, 导致患者预后较差[2,3]. 近年来, 综合性心理护理干预在部分FD患者中得到应用, 该护理模式能从患者心理角度出发, 对患者实施心理评估并制定针对性的护理方法, 能提高患者生活质量, 提高治疗效果[4,5]. 为了探讨综合性心理护理干预在FD患者中的应用及对情绪障碍和生活质量的影响, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-01/2016-07医院诊治的FD患者60例, 采用随机数字分为对照组和观察组. 对照组40例, 男14例, 女16例, 年龄23-61岁, 平均38.12岁±6.35岁, 病程1-49 mo, 平均16.47 mo±2.15 mo. 观察组20例, 男16例, 女14例, 年龄24-60岁, 平均39.08岁±6.41岁, 病程1-50 mo, 平均17.09 mo±2.31 mo. 纳入标准: (1)符合国际RomeIII标准中FD相关标准; (2)均经过生化指标检查及影像学检查得到确诊[6,7]. 排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准者; (2)排除胃肠道器质性病变者. 2组年龄、性别及病程比较差异无统计学意义.

1.2 方法

1.2.1 分组及护理: 对照组采用常规护理: 向患者宣传、教育疾病知识, 了解患者心理变化情况, 加强患者常规护理, 提高治疗依从性[8]. 观察组采用综合性心理护理干预方法: (1)良性沟通. 入院后护士应采用亲近、通俗的言语加强患者沟通、交流, 让患者对疾病有所了解, 能以平常心态面对疾病, 端正态度. 同时, 护士对患者进行科学的生活指导, 主动与患者交流, 了解患者心理存在的负性情绪, 沟通时应注意语气和表情[9,10]; (2)建立信任关系. 治疗过程中护士应与患者及家属建立良好的护患关系, 尽可能满足患者合理需要, 综合分析患者的情绪波动及思维波动, 善于利用患者的家庭地位、社会关系等消除不了情绪[11]; (3)选择放松娱乐方式. 治疗过程中护士应根据患者的生活喜好选择合适的娱乐、放松方式, 帮助患者分散注意力, 缓解负面情绪, 促进患者以乐观、积极向上的态度面对疾病和生活, 提高治疗配合度.

研发前沿

FD的治疗、护理一直以来是临床中关注的重点, 临床上治疗药物及常规护理相对较多, 发生存在的问题也相对较多, 临床用药及护理质量及整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道

FD患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用实施综合性心理护理干预能提高临床治疗效果.

创新盘点
本研究对FD患者的治疗方法进行分析, 并且认为综合性心理护理干预在整体治疗中具有显著的效果.

同时, 护士可以在病房中播放轻松的音乐, 让患者保持神经放松, 改善患者心态; (4)出院指导. 对于治疗效果理想, 符合出院标准的患者给予出院, 出院前记录患者的连续方式、定期进行电话随访, 了解患者出院后治疗及恢复情况, 正确指导患者功能锻炼, 降低复发率[12].

1.2.2 观察指标: (1)负性情绪. 观察2组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及SAS量表进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重[13]; (2)生活质量评分. 观察2组护理前、后生活质量评分情况, 包括: 躯体质量、心理质量、社会质量及物质质量评分, 总分100分, 得分越高, 护理质量越高[14]; (3)并发症. 观察2组护理后并发症发生率, 包括: 口干、腹泻、便秘、躁动.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, 以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组护理前、后负性情绪比较 2组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组护理前、后生活质量评分比较 2组护理前躯体质量、心理质量、社会质量及物质质量评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后生活质量评分, 低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组护理后并发症发生率比较 观察组护理后不良反应发生率低于对照组(10.0% *vs* 26.7%, P<0.05, 表3).

表 1 2组护理前、后抑郁、焦虑情绪比较 (n = 35, mean±SD, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分	焦虑评分
观察组		
护理前	59.8±4.45	59.8±4.45
护理后	33.87±5.62[ac]	42.87±6.45[ac]
对照组		
护理前	61.7±4.53	62.75±7.56
护理后	57.7±4.53[c]	51.86±8.78[c]

[a]P<0.05 *vs* 观察组; [c]P<0.01 *vs* 护理前.

表 2 2组护理前、后生活质量评分比较 (n = 35, mean±SD, 分)

分组	躯体质量	心理质量	社会质量	物质质量
观察组				
护理前	54.36±5.31	55.71±5.47	56.41±5.47	55.30±5.21
护理后	85.36±6.19[ac]	82.16±5.38[ac]	84.37±4.85[ac]	83.26±4.91[ac]
对照组				
护理前	55.08±5.29	55.89±5.51	58.58±5.39	56.31±5.32
护理后	67.53±5.98[c]	74.13±4.99	72.48±4.64[c]	74.27±4.12[c]

[a]P<0.05 *vs* 观察组; [c]P<0.01 *vs* 护理前.

表 3 2组护理后不良反应发生率比较 (n = 30, n(%))

分组	口干	腹泻	便秘	躁动	发生率
观察组	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	0(0.0)	3(10.0)
对照组	2(6.7)	3(10.0)	2(6.7)	1(3.3)	8(26.7)
χ^2值					6.37
P值					<0.05

3 讨论

FD是消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多于患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和生活质量. 同时, 患者发病后如果不采取积极有效的方法治疗, 内心不免产生恐惧、害怕等心理, 从而影响治疗效果[15]. 近年来, 综合性心理干预在FD患者中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组(P<0.05). 综合性心理干预是近年来使用较多的一种护理模式, 能从良性沟通、建立护患关系、选择放松娱乐方式及出院指导等多方面进行护理, 让患者对本身疾病和治疗过程中的不良反应有所了解, 在一定程度上能消除患者内心的负性情绪, 让患者养成良好的生活习惯. 通过对患者进行饮食指导, 能让患者养成良好的饮食习惯, 避免接受治疗时对消化系统产生的刺激, 能提高患者生活质量. 本研究中, 观察组护理后生活质量评分, 低于对照组(P<0.05). 同时, 综合性心理干预的实施能提高患者治疗依从性, 让患者了解治疗过程中的注意事项, 降低治疗并发症发生率[16]. 本研究中, 观察组护理后不良反

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对FD患者选择合适治疗方法、护理具有显著的指导作用, 且临床中综合性心理护理干预能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛.

应发生率低于对照组(10.0% *vs* 26.7%, $P<0.05$).

总之, FD患者治疗过程中实施综合性心理护理干预效果理想, 能消除内心的负性情绪, 提高患者生活质量, 值得推广应用.

4 参考文献

1 杨云英, 全小明, 朱爱利, 饶秀珍, 古彩红. 整体护理干预对功能性消化不良患者生存质量的影响分析. 广州中医药大学学报 2013; 30: 23-25
2 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. 中华护理教育 2013; 10: 552-554
3 赵毅, 王俏, 刘伟, 张秀英. 功能性消化不良患者健康行为自我效能问卷的编制及信效度检测. 护理管理杂志 2013; 13: 463-465
4 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
5 郭艳. 护理干预对功能性消化不良综合征临床疗效的影响观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3406-3407
6 李伟冬, 贾林, 黄耀星. 联合运用抗抑郁药治疗功能性消化不良疗效及安全性的Meta分析. 中华临床医师杂志 2013; 25: 1151-1156
7 王秀涛, 杨嫚, 郑琳静. 护理干预对功能性消化不良患者生活质量的影响调查. 中国社区医师: 医学专业 2013; 15: 253
8 杨斌, 王碧霞. 帕罗西汀联合心理干预对伴发抑郁症的功能性消化不良患者的临床效果观察. 河北医学 2014; 5: 720-723
9 Sá MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 849-857 [PMID: 23446674 DOI: 10.1093/icvts/ivt012]
10 郭先文, 黄丹, 左国文, 梁列新. 精神心理因素与老年功能性消化不良研究进展. 临床荟萃 2014; 40: 717-719
11 方蕾, 蔡建庭. 综合性疗法在功能性消化不良中的应用分析. 中国农村卫生事业管理 2014; 34: 1029-1031
12 苏江华, 刘冰, 冯红, 王彦民, 杨晓锋. 心理干预改善功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的效果观察. 临床误诊误治 2013; 26: 81-84
13 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]
14 李秀敏. 小剂量地西泮联合护理干预辅助治疗功能性消化不良38例. 中国药业 2014; 23: 2057-2058
15 陈涛, 张雅丽. 老年功能性消化不良患者的心理评估及护理干预分析. 国际护理学杂志 2013; 32: 2545-2547
16 金凤仙, 赵建利. 心理护理干预对改善精神分裂症患者抑郁症状的效果观察. 广东医学 2013; 34: 3217-3219

名词解释

功能性消化不良(FD): 消化系统中常见的疾病, 其发病机制相对复杂, 多与患者胃肠功能异常、内脏敏感度增加有关, 临床上表现为上腹疼痛、腹痛、恶心等, 影响患者健康和生活质量.

同行评价

本文内容实用, 有一定的参考价值.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4824

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4824-4829
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效

胡天穹, 邵中一, 王 曜

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因发病机制尚未完全明确的非特异性炎症性肠病, 但目前研究认为UC的发病与促炎因子和抑炎因子的平衡失调有关, 研究显示肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6对UC的发病具有促进作用, IL-13对UC具有抑制作用, 因此降低促炎因子水平、提高抑炎因子水平, 对治疗UC具有重大意义.

胡天穹, 浙江省奉化市中医医院中药房 浙江省奉化市 315500

邵中一, 浙江省宁波鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315040

王曜, 浙江省奉化市中医医院中医内科 浙江省奉化市 315500

胡天穹, 主管中药师, 主要从事中药对消化系统疾病治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题由胡天穹、邵中一及王曜设计; 临床资料由王曜收集整理; 数据分析与论文写作由胡天穹、邵中一完成; 文章修改与审阅由胡天穹完成.

通讯作者: 胡天穹, 主管中药师, 315500, 浙江省奉化市锦屏街道中山路22号, 浙江省奉化市中医医院中药房.
17472452@qq.com
电话: 0574-8858600

收稿日期: 2016-09-04
修回日期: 2016-10-12
接受日期: 2016-10-25
在线出版日期: 2016-12-28

Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis

Tian-Qiong Hu, Zhong-Yi Shao, Yao Wang

Tian-Qiong Hu, TCM Pharmacy, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

Zhong-Yi Shao, TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Yao Wang, Department of Chinese Internal Medicine, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China

同行评议者
王兵, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院中医科; 孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室

Correspondence to: Tian-Qiong Hu, Chief TCM Pharmacist, TCM Pharmacy, Fenghua Hospital of Traditional Chinese Medicine, 22 Zhongshan Road, Jinping Street, Fenghua 315500, Zhejiang Province, China. 17472452@qq.com

Received: 2016-09-04
Revised: 2016-10-12
Accepted: 2016-10-25
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of Qingchang Huashi recipe (QHR) combined with mesalazine in treating active ulcerative colitis (UC) patients.

METHODS

From January 2013 to January 2015, 108 patients with active UC treated at our hospital were randomly divided into either a control group or an observation group (n = 52 each). The control group was treated with mesalazine alone, and the observation group was treated with QHR plus mesalazine. The therapeutic course was 8 wk for both groups. Symptom score, colonoscopic results, pathological efficacy, and the remission rate were compared between the two groups. The levels of serum inflammatory factors were also compared.

RESULTS

At the end of the treatment, the improvement of symptoms, colonoscopic results and pathological efficacy were significantly better in the observation group than in the control group (P < 0.05). The overall effective rate for the observation group was significantly higher than that of the control group (94.4% *vs* 83.3%,

P < 0.05). Serum levels of tumor necrosis factor-α, interleukin (IL)-6 and IL-17 were significantly lower in the observation group than in the control group, while serum level of IL-13 was significantly higher than that in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

QHR combined with mesalazine can improve serum and clinical parameters in active UC patients, and alleviate inflammatory reaction with few adverse reactions.

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

Key Words: Qingchang Huashi recipe; Mesalazine; Ulcerative colitis; Active stage; Inflammatory factors; Curative effect

Hu TQ, Shao ZY, Wang Y. Clinical efficacy of Qingchang Huashi recipe combined with mesalazine in treatment of patients with active ulcerative colitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4824-4829 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4824.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4824

摘要

目的

探讨清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)联合口服美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的临床疗效.

方法

2013-01/2015-01浙江省奉化市中医医院消化科108例UC患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各54例. 对照组患者予以美沙拉嗪缓释片口服, 观察组患者在对照组治疗的基础上试验组给予QHR口服, 2组的疗程均为8 wk. 比较治疗后2组患者症状积分、肠镜表现积分、病理积分及临床有效率. 同时比较2组患者的血清中的炎症因子水平.

结果

(1)观察组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分较对照组低(均P<0.05); (2)观察组患者的总有效率明显高于对照组(94.4% *vs* 83.3%, 均P<0.05); (3)观察组患者治疗后血清中肿瘤坏死因子-α、白介素(interleukin, IL)-6及IL-17均低于对照组, 而血清中的IL-13的水平则明显高于对照组(均P<0.05).

结论

QHR联合美沙拉嗪治疗治疗UC能较好的减轻临床症状, 改善肠镜及病理表现, 同时降低炎症反应, 提高临床疗效.

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

关键词: 清肠化湿方; 美沙拉嗪; 溃疡性结肠炎; 活动期; 炎症因子; 临床疗效

核心提要: 本研究采用清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎, 结果显示联合治疗方案通过降低促炎因子水平, 升高抑炎因子水平, 减轻患者肠道炎症反应, 从而改善临床症状, 降低复发率, 提高临床疗效.

胡天穹, 邵中一, 王曜. 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4824-4829 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4824.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4824

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明确的非特异性炎症性肠病, 病变多位于乙状结肠及直肠, 有时可侵及全结肠. 多数患者以持续或反复发作的腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重和不同程度的全身症状为主要临床表现[1], 属于中医“肠澼、泄泻、便血、休息痢”的范畴, 近年来中西医结合治疗UC显示出独特的优势和和特色[2,3], 因此本研究观察清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)联合美沙拉嗪治疗轻中度UC的临床疗效及对炎症因子的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 2013-01/2015-01浙江省奉化市中医医院消化科收治的108例UC患者, 入选标准: (1)患者年龄≥18周岁; (2)所有患者经诊断符合UC诊断标准[1]. 排除标准: (1)美沙拉嗪、中药制剂应用禁忌; (2)肠道感染性疾病、肠道器质性疾病及肠道出血、穿孔等严重并发症; (3)存在严重心、肺、肝、肾功能不全. 采用数字表法随机将108例患者分成对照组和观察组, 每组各54例, 其中对照组男32例, 女22例, 年龄

研发前沿

清肠化湿方(Qingchang Huashi recipe, QHR)黄连、黄芩、白头翁清热燥湿, 木香、当归、白芍、肉桂调气和血; 同时灌肠方以黄柏、苦参清肠祛湿, 地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌, 现代医学研究显示QHR可降低促炎因子TNF-α、IL-6、IL-17水平, 升高抑炎因子IL-13水平, 继而减轻肠道炎症反应, 减轻临床症状.

相关报道 研究显示QHR可能通过抑制IL-6/sIL-6R/gp130复合物的形成; 抑制TLR4的表达, 减少核转录因子-κB活化; 下调Th17细胞特异性转录因子RORγt的表达等多种途径抑制炎症因子的释放, 减轻肠道炎症反应.

表 1 2组患者一般资料的比较 (n = 54)

分组	性别		年龄	病变部位				临床类型		病变程度	
	男	女	(mean±SD)	直肠	乙状结肠	左半结肠	广泛结肠	初发型	复发型	轻度	中度
观察组	33	21	37.4±13.6	26	17	7	4	10	44	29	25
对照组	32	22	38.1±12.9	28	16	7	3	12	42	27	27

表 2 中医症状积分评分标准

症状	评分标准
腹泻	0分: 无; 3分: <4次/d; 6分: 4-6次/d; 9分: >6次/d
脓血便	0分: 无; 3分: 少量脓血; 6分: 脓血便为主; 9分: 全部脓血或便血
腹痛	0分: 无; 3分: 轻微、隐痛、偶发; 6分: 腹痛、胀痛、发作多次; 9分: 腹部剧痛、绞痛、反复发作
腹胀	0分: 无; 2分: 轻微、偶发; 6分: 较重、反复出现、能忍受; 9分: 剧烈, 持续性、不能忍受
肛门灼热	0分: 无; 1分: 有
里急后重	0分: 无; 1分: 有

22-65岁, 平均年龄为38.1岁±12.9岁. 病变部位: 直肠28例, 乙状结肠16例, 左半结肠7例, 广泛结肠3例. 临床类型: 其中初发型12例, 慢性复发性42例, 病变程度: 其中轻度、中度各27例; 观察组患者男40例, 女12例, 年龄24-68岁, 平均年龄为37.4岁±13.6岁. 病变部位: 直肠26例, 乙状结肠17例, 左半结肠7例, 广泛结肠4例. 临床类型: 其中初发型10例, 慢性复发性44例. 病变程度: 其中轻度29例, 中度25例. 2组患者在性别构成、年龄、病变部位构成比、临床类型构成比、病变程度构成比等一般资料方面差异无统计学意义(P>0.05, 表1)

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗: 对照组患者予以美沙拉嗪缓释片(法国爱的发制药集团生产)4次/d, 每次1.0 g口服, 观察组患者在对照组治疗的基础上给予QHR(由黄连6 g、黄芩10 g、白头翁10 g、煨木香10 g、炒当归10 g、炒白芍20 g、肉桂3 g、生甘草6 g组成)口服, 1剂/d, 煎2次, 共得200 mL, 分2次服用, 并根据病情变化情况随证加减, 配合灌肠方(由黄柏30 g、苦参10 g、地榆30 g、白及9 g、三七粉3 g、锡类散1.5 g组成)灌肠, 煎2次, 混合浓缩至100 mL, 每晚睡前灌肠, 每连续12 d后停灌2 d, 2组的疗程均为8 wk.

1.2.2 观察指标和临床疗效: 比较2组患者治疗前后中医症状积分, 标准参照《中药新药临床研究指导原则》[4]: 临床疗效评定[1]: (1)缓解: 临床症状消失, 结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎性反应; (2)有效: 临床症状基本消失, 结肠镜复查见黏膜轻度炎性反应; (3)无效: 临床症状、结肠镜复查均无改善. 有效率 = (完全缓解+有效)/n×100%. 同时比较治疗2组患者治疗前后血肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-17及IL-13的水平.

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件. 计量资料采用mean±SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本t检验, 计数资料率的比较采用χ^2检验. P<0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者治疗前后症状积分、肠镜表现积分及病理积分的比较 2组患者治疗前中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分差异无统计学意义(均P>0.05), 观察组和对照组在治疗后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分差异无统计学意义均较治疗前明显降低(均P<0.05), 同时观察组患者治疗后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分均低于对照组(均P<0.05, 表2-5)[5,6].

2.2 2组患者临床疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率高于对照组患者(94.4% *vs* 83.3%, P<0.05), 差异具有统计学意义(表6).

2.3 2组患者治疗前后血中炎症因子的比较 2组患者治疗前外周血中TNF-α、IL-6、IL-17及IL-13差异无统计学意义(P均>0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中促炎因子TNF-α、

表 3　肠镜表现积分, 标准参照参考文献[5]

积分	肠镜表现
0分	正常黏膜图像
3分	轻度病变: 血管纹理模糊, 黏膜充血但无出血
6分	中度病变: 黏膜呈颗粒样变化
9分	重度病变: 黏膜溃疡并自发性出血

表 4　病理积分标准参照参考文献[6]

积分	病理表现
0分	固有层有少量中性白细胞(<10个/HP)浸润, 累及少量隐窝
3分	固有层有明显中性白细胞(10-50个/HP)浸润, 累及50%以上隐窝
6分	固有层有大量中性白细胞(>50个/HP)浸润, 伴隐窝脓肿
12分	固有层有明显急性炎症伴溃疡形成

表 5　2组患者治疗前后中医症状积分、肠镜表现积分及病理积分的比较 (n = 54, mean±SD, 分)

分组	中医症状积分	肠镜表现积分	病理积分
观察组			
治疗前	15.83±4.67	6.43±2.56	7.16±2.24
治疗后	7.65±2.85[ac]	3.43±1.98[ac]	3.25±1.17[ac]
对照组			
治疗前	16.54±5.13	6.86±2.87	7.28±1.98
治疗后	9.72±3.46[a]	4.56±2.12[a]	4.36±1.36[a]

[a]P<0.05 *vs* 本组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后.

表 6　2组患者治疗效果的比较 [n = 54, n(%)]

分组	完全缓解	有效	无效	总有效
观察组	37(68.5)	14(25.9)	3(5.6)	51(94.4)[a]
对照组	20(37.0)	25(46.3)	9(16.7)	45(83.3)

[a]P<0.05 *vs* 对照组治疗后.

IL-6、IL-17均较治疗前明显降低(均P<0.05), 抑炎因子IL-13均较治疗前升高, 同时观察组患者治疗后血清中TNF-α、IL-6、IL-17水平均低于对照组(均P<0.05), 而观察组患者血清中IL-13水平高于对照组(均P<0.05, 表7).

3 讨论

UC是一种原因发病机制尚未完全明确的非特异性炎症性肠病, 但目前研究认为UC的发病与促炎因子和抑炎因子的平衡失调有关, 研究显示TNF-α、IL-6与病情的严重程度有关, 提示TNF-α、IL-6对UC的发病具有促进作用[7], 谭彬等[8]研究指出UC患者血清IL-13水平明显低于健康人, 且随UC患者病变活动度升高而降低. 目前美沙拉嗪缓释片是治疗轻中度UC一线治疗药物, 其疗效确切, 不良反应小, 临床应用广泛[9]. 中医学认为本病多因外感时邪、饮食不节(洁)、情志内伤、素体脾肾不足所致, 基本病理因素有气滞、湿热、血瘀、痰浊等. 本病病位在大肠, 涉及脾、肝、肾、肺诸脏. 湿热蕴肠, 气滞络瘀为基本病机, 脾虚失健为主要发病基础, 饮食不调常是主要发病诱因. 本病多为本虚标实之证, 活动期以标实为主, 主要为湿热蕴肠, 气血不调; 缓解期属本虚标实, 主要为正虚邪恋, 运化失健, 且本虚多呈脾虚, 亦有兼肾亏者[2]. QHR黄连、黄芩、白头翁清热燥湿, 木香、当归、白芍、肉桂调气和血; 同时灌肠方以黄柏、苦参清肠祛湿, 地榆、白及、三七粉、锡类散敛疮生肌[10,11]. 因此本研

创新盘点

本文采用QHR联合美沙拉嗪治疗活动期轻中度UC, 结果发现中西医结合治疗方案通过降低TNF-α、IL-6、IL-17促炎因子水平, 升高抑炎IL-13因子水平, 继而减轻患者肠道炎症反应, 促进肠道黏膜的修复, 从而改善病理积分、肠镜积分及临床症状, 降低复发率, 无明显不良反应.

同行评价
本文对于中西医结合治疗活动期轻中度UC具有理论指导意义和临床应用价值.

表 7　2组患者治疗前后炎症因子的比较 (n = 54, mean±SD)

分组	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	IL-13(pg/mL)
观察组				
治疗前	218.5±26.4	147.4±44.6	6.5±2.4	38.5±9.3
治疗后	118.4±16.2[ac]	68.2±21.4[ac]	2.5±0.7[ac]	71.4±15.8[ac]
对照组				
治疗前	223.9±31.6	151.8±46.7	7.1±1.8	36.7±8.5
治疗后	159.3±22.5[a]	83.2±26.5[a]	4.3±1.2[a]	58.2±11.7[a]

[a]P<0.05 *vs* 本组治疗前; [c]P<0.05 *vs* 对照组治疗后. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素.

究采用采用QHR联合美沙拉嗪的中西医结合疗法治疗UC的临床疗效.

贺海辉等[12]研究显示QHR能明显改善患者的前后症状积分、肠镜表现积分及病理积分, 同时提高患者的缓解率, 降低了复发率. 本研究结果显示2组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分局较治疗前明显改善(P<0.05), 并且观察组患者的症状积分、肠镜表现积分、病理积分改善较对照组明显(P<0.05), 同时观察者有效率94.4%明显高于对照组的83.3%(P<0.05), 观察组患者未见明显不良反应, 随访半年后发现美沙拉嗪治疗组复发率35.7%高于QHR联合治疗组的14.3%, 这与陈世旺的研究结果[13]一致, 上述结果表明QHR联合美沙拉嗪治疗UC的疗效优于单纯美沙拉嗪治疗组, 无明显不良反应, 复发率低, 值得推广.

赵青春等[14]研究发现QHR通过降低IL-6表达, 抑制JAK2、STAT3活化, 阻断UC的炎症的发展和持续. 沈洪等[15]研究中药QHR可能通过抑制TLR4的表达, 减少核转录因子-κB (nuclear factor-Kappa B, NF-κB)活化, 减轻IL-8分泌, 进而减轻炎症反应. 郑子春等[16]研究显示黄柏、地榆、白及可以抑制UC模型大鼠结肠组织NF-κB以及TNF-α、IL-1β等细胞因子的表达, 从而起到治疗作用. 本研究发现观察组和对照组患者经治疗后, 血清中的促炎因子TNF-α、IL-6、IL-17明显降低, 抑炎因子IL-13较前明显升高, 同时观察组患者TNF-α、IL-6、IL-17下降较对照组明显, 而IL-13水平升高也较对照组明显, 这与赵青春等[17]研究发现QHR可能通过抑制IL-6/sIL-6R/gp130复合物的形成, 阻断IL-6 trans-signaling, 抑制免疫细胞募集、活化、分化、增殖等, 调控失控的免疫应答, 减轻小鼠实验性结肠炎炎症; 陆胡琳等[18]研究发现QHR能够下调Th17细胞特异性转录因子RORγt的表达, 抑制炎性因子IL-17分泌, 从而减轻结肠炎症; 伍群业等[19]研究发现QHR可提高UC患者抑炎因子IL-13水平的研究结果一致, 上述结果提示QHR可通过多种途径降低促炎因子水平, 提高抑炎因子水平, 继而减轻患者结肠炎症, 促进肠道黏膜的修复, 从而改善临床症状, 提高治疗效果.

总之, QHR联合美沙拉嗪通过降低促炎因子水平, 升高抑炎因子水平, 减轻患者肠道炎症反应, 促进肠道黏膜的修复, 从而改善临床症状, 提高治疗效果, 降低复发率, 同时无明显不良反应, 值得临床推广使用.

4　参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 中华内科杂志 2012; 51: 818-831
2 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009). 中国中西医结合杂志 2010; 30: 527-532
3 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊治方案(草案). 中国中西医结合杂志 2004; 24: 1052-1055
4 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134
5 Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation Between Observers In Describing Mucosal Appearances In Proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1: 89-92 [PMID: 14075156 DOI: 10.1136/bmj.1.5375.89]
6 Kappmeyer LS, Perryman LE, Knowles DP. A Babesia equi gene encodes a surface protein with homology to Theileria species. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 62: 121-124 [PMID: 8114813 DOI: 10.1056/NEJM199403243301202]
7 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF-α、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 104-106
8 谭彬, 赵已未. 溃疡性结肠炎患者血清IL-13、IL-8的水平变化及意义. 临床医学工程 2012; 19: 581-582
9 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of

Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385 [PMID: 15233681 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40036.x]
10 沈洪, 张声生, 王垂杰, 赵文霞, 叶柏, 周滔, 李玉锋, 韩捷, 郑凯, 顾培青, 崔超. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察. 中华中医药杂志 2012; 27: 1788-1791
11 叶柏, 沈洪, 陆乐, 王亚奇. 清化活血敛疡法治疗溃疡性结肠炎100例临床观察. 中医杂志 2008; 49: 986-988
12 贺海辉, 沈洪, 郑凯, 顾培青, 朱磊, 刘亚军, 刘增巍. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证的疗效观察. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1598-1601
13 陈世旺. 清肠化湿方联合美沙拉嗪治疗活动期溃疡性结肠炎79例. 临床医药文献电子杂志 2014; 1: 1349-1349
14 赵青春, 沈洪, 程海波, 朱磊, 李沐涵. 清肠化湿方对HT-29细胞IL-6/JAK2/STAT3的影响. 中国药理学通报 2015; 31: 883-885
15 沈洪, 刘智群, 朱茎, 朱磊, 翟金海. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎NF-κB/Tolls通路的影响及其机制. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1216-1220
16 郑子春, 沈洪, 朱萱萱, 刘云. 黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠炎大鼠组织中NF-κB和细胞因子表达的影响. 中国中医急症 2010; 19: 469-472
17 赵青春, 沈洪, 程海波, 朱磊, 李沐涵. 清肠化湿方对实验性结肠炎小鼠IL-6反式信号转导的影响. 世界科学技术-中医药现代化 2015; 17: 1249-1253
18 陆胡琳, 沈洪, 姚宏凤, 杨旭. 清肠化湿方对小鼠溃疡性结肠炎Th17/Treg平衡的调节作用. 南京中医药大学学报 2014; 30: 130-133
19 伍群业. 清肠汤结合中药灌肠对溃疡性结肠炎(湿热内蕴证)患者血清细胞因子IL-6、IL-13的影响. 中国中医急症 2014; 23: 2370-2371, 2395

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_2^1, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4830

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4830-4834
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较

杨凯杰, 罗戎明

背景资料
腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)较传统开腹手术方式有更小的手术切口, 患者术后疼痛不适明显减轻, 但大多数情况下, 患者不适不仅来源于手术切口, 也来自内脏、上腹部及右肩部等位置, 因此仍有镇静镇痛需求.

杨凯杰, 罗戎明, 慈林医院麻醉科 浙江省慈溪市 315315

杨凯杰, 主治医师, 主要从事临床麻醉的研究.

作者贡献分布: 此课题由罗戎明与杨凯杰设计; 研究过程由杨凯杰与罗戎明完成; 数据分析由杨凯杰完成; 写作由杨凯杰完成.

通讯作者: 罗戎明, 主治医师, 315315, 浙江省慈溪市观海卫镇世纪大道599号, 慈林医院麻醉科. jayvee520@163.com
电话: 0574-63995815

收稿日期: 2016-10-05
修回日期: 2016-10-25
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy

Kai-Jie Yang, Rong-Ming Luo

Kai-Jie Yang, Rong-Ming Luo, Department of Anesthesiology, CHC International Hospital, Cixi 315315, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Rong-Ming Luo, Attending Physician, Department of Anesthesiology, CHC International Hospital, 599 Century Avenue, Guanhaiwei Town, Cixi 315315, Zhejiang Province, China. jayvee520@163.com

Received: 2016-10-05
Revised: 2016-10-25
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM
To observe the clinical effects of dexmedetomidine for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy (LC).

METHODS
From June 2015 to May 2016, 50 patients undergoing LC were included in the study. They were divided into two groups: D (n = 25) and S (n = 25). In group D, the patients were given dexmedetomidine diluted to 100 mL in 0.9% saline at 0.2 μg/(kg•h) *via* a controlled intravenous analgesia pump. In group S, the patients were given sufentanil diluted to 100 mL in 0.9% saline at 1.5 μg/kg. The pain score on a visual analogue scale (VAS) and the Ramsay sedation score were recorded at 4, 6, 8, 24, and 48 h after the operation. The incidence rates of postoperative nausea and vomiting, respiratory depression, and dizziness, and the time to recovery of gastrointestinal function (time to first passage of flatus) were also recorded.

RESULTS
No patients received rescue analgesic agents. The VAS scores and Ramsay sedation scores at 4, 6, 8, 24, and 48 h after the operation showed no significant differences between the two groups (P > 0.05). Compared with group S, the incidence of postoperative nausea and vomiting was significantly reduced, and the time to the first passage of flatus was shorter in group D (P < 0.05). The incidence rates of respiratory depression and dizziness were not significantly different between the two groups (P > 0.05).

CONCLUSION
During the postoperative analgesia after LC, dexmedetomidine can achieve similar clinical

同行评议者
房学东, 教授, 吉林大学中日联谊医院普通外科; 郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

analgesia effects to sufentanil with a lower rate of postoperative nausea and vomiting and shorter time to recovery of gastrointestinal function.

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

Key Words: Dexmedetomidine; Cholecystectomy; Laparoscopic; Patient controlled intravenous analgesia

Yang KJ, Luo RM. Clinical effects of dexmedetomidine versus sufentanil for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4830-4834 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4830.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4830

摘要

目的

观察右美托咪定在腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)术后镇痛的临床效果.

方法

选取2015-06/2016-05慈林医院择期行LC的患者50例为研究对象, 随机数字表法分为: 右美托咪定组(D组)和舒芬太尼组(S组), 各25例, D组术后静脉镇痛泵由右美托咪定0.2 μg/(kg•h)用0.9%氯化钠溶液100 mL配制, S组由舒芬太尼1.5 μg/kg用0.9%氯化钠溶液100 mL配制. 记录2组患者手术后4、6、8、24和48 h的疼痛视觉模拟(visual analogue scale, VAS)评分和Ramsay镇静评分, 并记录患者术后发生恶心呕吐、呼吸抑制和头晕的发生率和肠道功能恢复时间.

结果

2组患者均未采用补救镇痛方案, 术后4、6、8、24、48 h的VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分均无显著差异(P>0.05). 与S组相比, D组患者术后恶心呕吐的发生率明显减少, 术后肠道功能恢复时间显著缩短, 差异有统计学意义(P<0.05); 2组患者呼吸抑制和头晕的发生率没有显著差异(P>0.05).

结论

右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短.

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

关键词: 右美托咪定; 胆囊切除术; 腹腔镜; 静脉自控镇痛

核心提要: 右美托咪定术中持续泵注能显著减少阿片类镇痛药物的用量, 术后辅助阿片类药物行患者自控镇痛显示出更好的镇痛效果及更少的不良反应. 本研究观察右美托咪定在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛的临床效果.

杨凯杰, 罗戎明. 右美托咪定与舒芬太尼在腹腔镜胆囊切除手术术后镇痛效果的比较. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4830-4834 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4830.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4830

0 引言

腹腔镜胆囊切除手术(laparoscopic cholecystectomy, LC)与传统开腹手术方式相比, 具有出血少、创伤小、手术时间短、患者恢复快等特点, 现在已成为胆囊疾病患者的首选手术方式[1,2], 但术后腹胀不适及切口疼痛等并发症仍给患者带来一定困扰. 右美托咪定是一种高选择性的α_2肾上腺素受体激动剂, 具有镇静、镇痛作用, 术中持续泵注给药能显著减少阿片类镇痛药物的用量[3], 术后辅助阿片类药物行患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)显示出更好的镇痛效果及更少的不良反应[4,5]. 因此, 本研究拟观察右美托咪定在LC术后镇痛的临床效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-06/2016-05慈林医院择期行LC的患者50例, 其中男21例, 女29例; 年龄57.5岁±7.6岁, 体质量63.1 kg±12.5 kg, 美国麻醉医师协会分级为Ⅰ或Ⅱ级; 排除标准: 窦性心动过缓或房室传导阻滞, 有阿片类药物过敏史, 严重心、肺、脑血管疾病史, 术前48 h使用镇痛、镇静药物, 精神疾病病史, 术中中转开腹手术患者. 采用随机数字表法分为2组(n = 25): 右美托咪定组(D组)和舒芬太尼组(S组). 本项目由慈林医院伦理委员会审议通过, 并与患者或其家属签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法: 2组患者术前禁饮食8 h以上, 入手术室后常规开放静脉并监测血压、心电图和血氧饱和度, 并行脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)监测. 行快诱导气管插管全凭静脉

研发前沿

患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)是临床中常用的一种镇痛方式, 常规药物舒芬太尼具有镇痛作用强, 起效快, 无蓄积等特性, 术后镇痛效果确切, 但也同样表现出阿片类药物的不良反应, 增加患者恶心呕吐的发生率, 减慢肠道蠕动等.

相关报道

相关研究表明, 右美托咪定在术中和术后持续应用都能减轻手术患者的疼痛. 术中应用右美托咪定可减轻脊柱手术术后患者短期疼痛, 且有可能替代瑞芬太尼在全凭静脉麻醉中的地位.

创新盘点
本文将右美托咪定应用于LC术后镇痛, 对比舒芬太尼术后镇痛效果及优缺点.

表 1　2组患者基本资料、手术时间和术中麻醉药物用量的比较 (n = 25, mean±SD)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)	异丙酚(mg)	舒芬太尼(μg)	瑞芬太尼(mg)
D组	11/14	58.6±7.9	64.5±12.1	58.9±12.4	335.8±48.9	34.3±7.7	0.8±0.2
S组	10/15	54.2±8.2	61.9±11.5	53.3±10.7	314.3±50.7	36.1±6.8	0.7±0.2

D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组.

全身麻醉, 静脉诱导用: 咪达唑仑0.05 mg/kg, 异丙酚1-2 mg/kg, 舒芬太尼0.3-0.5 μg/kg, 罗库溴铵0.8 mg/kg, 气管插管后行机械通气; 麻醉维持用: 静脉泵注异丙酚4-6 mg/(kg•h)和瑞芬太尼0.1-0.3 μg/(kg•min), 维持BIS 40-55, 按需追加罗库溴铵, 手术结束前30 min不再追加; 缝皮时停用异丙酚和瑞芬太尼; 术中发生低血压(收缩压下降幅度超过基础值20%)时, 静脉注射去氧肾上腺素50 μg; 发生心动过缓(心率<45次/min)时, 静脉注射阿托品0.5 mg. 所有患者均在术后麻醉恢复室进行苏醒, 待自主呼吸恢复后静脉注射新斯的明1 mg和阿托品0.5 mg行肌松拮抗拔除气管导管.

1.2.2 术后镇痛方法: 停用瑞芬太尼时给予舒芬太尼0.2 μg/kg的负荷剂量; D组术后静脉镇痛泵由右美托咪定0.2 μg/(kg•h)用0.9%氯化钠溶液100 mL配制, S组由舒芬太尼1.5 μg/kg用0.9%氯化钠溶液100 mL配制. 术后镇痛时间为48 h, 镇痛泵设置为: 背景输注剂量2 mL/h, 1次按压剂量1 mL, 锁定时间15 min; 若患者按压镇痛泵后仍诉疼痛且视觉模拟(visual analogue scale, VAS)>4分, 采用肌注哌替啶30 mg的补救镇痛方案, 必要时可重复1次.

1.2.3 观察指标及评分标准: (1)收集患者基本资料、手术时间及术中麻醉药物用量; (2)在手术结束后4、6、8、24和48 h, 分别记录患者疼痛VAS评分和Ramsay镇静评分[6]; (3)记录患者麻醉相关不良反应: 术后发生恶心呕吐、呼吸抑制(呼吸频率<8次/min)和头晕的例数, 以及肠道功能恢复时间(第1次肛门排气).

VAS疼痛评分标准: 0分为无痛; 1-3分为轻度疼痛, 患者能忍受; 4-6分为中度疼痛, 疼痛影响睡眠, 尚能忍受; 7-10分为重度疼痛, 难忍, 影响食欲睡眠. Ramsay镇静评分标准, 1分为烦躁不安; 2分为清醒, 安静合作; 3分为嗜睡, 对指令反应敏捷; 4分为浅睡眠状态, 可迅速唤醒; 5分为入睡, 对呼叫反应迟钝; 6分为深睡, 对呼叫无反应.

应用要点
右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短.

统计学处理 采用SPSS20.0统计学软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用配对t检验, 计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者基本资料、手术时间和术中麻醉药物用量的比较 2组患者性别构成比、年龄、体质量、手术时间及术中异丙酚、舒芬太尼和瑞芬太尼的用量比较无明显差异(P>0.05, 表1).

2.2 2组患者术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分的比较 组患者均未采用术后补救镇痛方案. 术后4、6、8、24、48 h的VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分均无显著差异(P>0.05, 表2).

2.3 2组患者麻醉相关不良反应和术后肠道功能恢复时间的比较 与S组相比, D组患者术后恶心呕吐的发生率明显减少, 术后肠道功能恢复(第1次肛门排气)时间显著缩短, 差异有统计学意义(P<0.05); 2组患者呼吸抑制和头晕的发生率没有显著差异(P>0.05, 表3).

3 讨论

LC较传统开腹手术方式有更小的手术切口, 患者术后疼痛不适明显减轻, 但大多数情况下, 患者不适不仅来源于手术切口, 也来自内脏、上腹部及右肩部等位置, 因此仍有镇静镇痛需求[7]. 术后PCA是临床中常用的一种镇痛方式, 其禁忌证少, 药物选择灵活, 并可维持一定的药物浓度, 持续镇痛效果好, 便于管理.

舒芬太尼是PCA时常选用的麻醉性镇痛药物, 其选择性激动阿片μ受体, 具有镇痛作用强, 起效快, 无蓄积等特性, 术后镇痛效果确切, 但也同样表现出阿片类药物的不良反应, 增加患者恶心呕吐的发生率, 减慢肠道蠕动等, 如剂量过大更可能引发呼吸抑制、镇静过度[8-10]. 本研究中, 舒芬太尼的用量参考相关文献[11], 术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评

表 2　2组患者术后各时间点VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分的比较 (mean±SD, 分)

评分项目	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h
VAS疼痛评分					
D组	1.56±0.45	2.51±0.64	2.68±0.73	1.97±0.61	1.32±0.31
S组	1.74±0.57	2.44±0.73	2.57±0.62	1.82±0.48	1.45±0.33
Ramsay镇静评分					
D组	2.67±0.61	2.52±0.65	2.38±0.43	2.20±0.33	2.13±0.28
S组	2.55±0.53	2.34±0.55	2.29±0.41	2.08±0.21	2.05±0.22

VAS: 视觉模拟; D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组.

表 3　2组患者麻醉相关不良反应和术后肠道功能恢复时间的比较 (n = 25)

分组	恶心呕吐(n)	呼吸抑制(n)	头晕(n)	第1次肛门排气(h)
D组	2[a]	2	4	43.7±11.5[a]
S组	9	1	5	58.3±15.4

D组: 右美托咪定组; S组: 舒芬太尼组. [a]P<0.05 *vs* S组.

分均未超过3分, 但术后恶心呕吐的发生率显著高于D组, 且患者术后第1次肛门排气时间较D组延长.

右美托咪定可能的镇痛机制[12,13]: (1)通过激动突触前膜和后膜的α_2肾上腺素受体, 抑制去甲肾上腺素的释放, 使细胞出现超极化, 抑制疼痛信号向大脑的传递; (2)作用于脑干蓝斑核, 激动突触前膜α_2受体, 活化K^+通道、促进K^+外流, 抑制Ca^{2+}电压门控通道, 降低神经兴奋性, 减轻疼痛. 有研究[14]证实, 右美托咪定在术中和术后持续应用都能减轻手术患者的疼痛. 也有研究[15]表明, 术中应用右美托咪定可减轻脊柱手术术后患者短期疼痛, 且有可能替代瑞芬太尼在全凭静脉麻醉中的地位. 已有研究[16]将右美托咪定单独用于术后镇痛, 且与芬太尼有相似的镇痛效果. 本研究结果显示, 术后各时间点2组患者VAS疼痛评分和Ramsay镇静评分没有明显差异, 说明术后静脉输注右美托咪定可以起到与舒芬太尼相似的镇痛作用, 且不良反应更少.

总之, 右美托咪定用于LC术后镇痛可达到与舒芬太尼同等的镇痛效果, 术后恶心呕吐的发生率更低, 肠道功能恢复时间更短.

4　参考文献

1　覃潇茗, 向前, 周杰, 许军, 张翔. 腹腔镜胆囊切除术与传统开腹胆囊切除术的成本-效用分析. 中国全科医学 2014; 17: 3938-3943

2　常乐, 周旭坤, 师阳. 开腹与腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石的临床疗效对比. 世界临床医学 2016; 10: 26

3　Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia and Recovery in Patients after Abdominal Hysterectomy: a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Sci Rep* 2016; 6: 21514 [PMID: 26903197 DOI: 10.1038/srep21514]

4　Ren C, Chi M, Zhang Y, Zhang Z, Qi F, Liu Z. Dexmedetomidine in Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Hysterectomy: A CONSORT-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1348 [PMID: 26266386 DOI: 10.1097/MD.0000000000001348]

5　Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 197-203 [PMID: 24463478 DOI: 10.1097/EJA.0000000000000011]

6　朱菡, 覃华, 李德民, 王波, 张志成, 赵秋. 地佐辛对ERCP术患者镇痛、镇静效果及安全性. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1333-1337

7　Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, Hseu SS, Chao KC, Tsai SK, Wang PH. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg* 2011; 146: 1360-1366 [PMID: 22184293 DOI: 10.1001/archsurg.2011.597]

8　Choi YY, Park JS, Park SY, Kim HJ, Yeo J, Kim JC, Park S, Choi GS. Can intravenous patient-controlled analgesia be omitted in patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer? *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 86-91 [PMID: 25692119 DOI: 10.4174/astr.2015.88.2.86]

9　严英, 劳慧丽. 右美托咪啶复合舒芬太尼用于肺癌根治术后静脉自控镇痛的效果. 浙江医学 2016; 38: 291-293

10　Berger NG, Ridolfi TJ, Ludwig KA. Delayed gastrointestinal recovery after abdominal operation - role of alvimopan. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 231-235 [PMID: 26346889 DOI: 10.2147/CEG.S64029]

11　周建敏, 邹筱萌, 刘启敏, 陈赛丹, 潘碧赟, 厉志章. 羟考酮注射液用于腹腔镜胆囊切除术患者的临床观察. 浙江临床医学 2016; 18: 571-572

12　Grosu I, Lavand'homme P. Use of dexmedetomidine for pain control. *F1000 Med Rep* 2010; 2: 90 [PMID: 21283652 DOI: 10.3410/M2-90]

名词解释

患者自控镇痛(PCA): 是一种经医护人员根据患者疼痛程度和身体情况, 预先设置镇痛药物的剂量, 再交由患者“自我管理”的一种疼痛处理技术.

同行评价
本文很好地进行了相关的入组、对照研究, 文章层次清楚, 结构完整, 对临床工作有一定的指导作用.

13 Owesson CA, Seif I, McLaughlin DP, Stamford JA. Different alpha(2) adrenoceptor subtypes control noradrenaline release and cell firing in the locus coeruleus of wildtype and monoamine oxidase-A knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 34-42 [PMID: 12859335 DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02724.x]
14 Baba Y, Kohase H, Oono Y, Fujii-Abe K, Arendt-Nielsen L. Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 2012; 16: 1137-1147 [PMID: 22392567 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00129.x]
15 Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine versus remifentanil in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 21 [PMID: 25750586 DOI: 10.1186/s12871-015-0004-1]
16 Wang X, Liu W, Xu Z, Wang F, Zhang C, Wang B, Wang K, Yu J. Effect of Dexmedetomidine Alone for Intravenous Patient-Controlled Analgesia After Gynecological Laparoscopic Surgery: A Consort-Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3639 [PMID: 27175680 DOI: 10.1097/MD.0000000000003639]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4835

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4835-4838
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的作用

余建华

余建华, 浙江省常山县人民医院儿科 浙江省衢州市 324200

余建华, 副主任医师, 主要从事儿科消化方面的研究.

作者贡献分布: 本文由余建华单独完成.

通讯作者: 余建华, 副主任医师, 324200, 浙江省衢州市常山县南滨江路6-1号, 浙江省常山县人民医院儿科.
yujianhuayj@sina.com
电话: 0570-5039166

收稿日期: 2016-09-19
修回日期: 2016-10-24
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children

Jian-Hua Yu

Jian-Hua Yu, Department of Pediatrics, Changshan People's Hospital, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Hua Yu, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Changshan People's Hospital, 6-1 Binjiang Road, Changshan County, Quzhou 324200, Zhejiang Province, China. yujianhuayj@sina.com

Received: 2016-09-19
Revised: 2016-10-24
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in the treatment of damp-heat diarrhea in children and to explore the mechanism involved.

METHODS

Sixty pediatric patients with damp-heat diarrhea were randomly divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The control group was treated with montmorillonite alone, and the observation group was treated with *Bifidobacterium* triple viable tablets plus montmorillonite. Clinical efficacy was compared between the two groups. The possible immune mechanism involved was explored by detecting different subsets of T cells. The rate of adverse drug reactions was also compared between the two groups.

RESULTS

The times to recovery of normal body temperature, normal stool, and remission of vomiting and abdominal pain were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in $CD3^+$ cells, $CD4^+$ cells, or $CD4^+/CD8^+$ ratio between the two groups ($P > 0.05$); however, these indexes were significantly higher in the observation group than in the control group 5 d after treatment ($P < 0.05$). The rate of adverse drug reactions between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Bifidobacterium triple viable tablets combined with montmorillonite is more effective than montmorillonite alone in children with damp-heat diarrhea, and it can regulate the body's

背景资料
腹泻是临床上常见的疾病, 属于胃肠道功能紊乱性疾病, 在儿科门诊中比较普遍. 目前, 临床上对于小儿腹泻发病机制尚不完全知晓, 诱因相对较多, 包括: 饮食、气候、病毒等. 因此, 如何更好的选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

同行评议者
陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

■研发前沿
小儿湿热型腹泻的治疗一直以来是临床中关注的重点, 临床上治疗药物治疗相对较多, 发生存在的问题也相对较多, 临床用药及整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

immunity.

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

Key Words: *Bifidobacterium* triple viable tablets; Montmorillonite; Damp-heat diarrhea in children; Therapeutic effect; Immunity

Yu JH. Clinical effects of *Bifidobacterium* triple viable tablets combined with montmorillonite in treatment of damp-heat diarrhea in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4835-4838 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4835.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4835

摘要

目的

研究双歧三联活菌片联合蒙脱石散在小儿湿热型腹泻中的临床治疗效果及机制.

方法

取小儿湿热型腹泻患者60例, 随机分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组采用蒙脱石散治疗, 观察组联合双歧三联活菌片治疗, 比较2组临床疗效及药物机制.

结果

观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间, 显著短于对照组(P<0.05); 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平, 高于对照组(P<0.05); 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05).

结论

小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想, 能调节机体免疫, 值得推广应用.

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

关键词: 双歧三联活菌片; 蒙脱石散; 小儿湿热型腹泻; 治疗效果; 机体免疫

■相关报道
小儿湿热型腹泻患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以药物治疗和常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗能提高临床治疗效果.

核心提要: 临床中对于小儿湿热型腹泻患者采用双歧三联活菌片联合蒙脱石散能提高其临床治疗有效率. 同时, 双歧三联活菌片联合蒙脱石散能改善患者生活质量, 临床应用价值高

余建华. 联合双歧三联活菌片治疗在湿热型腹泻患者中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4835-4838 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4835.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4835

0 引言

腹泻是临床上常见的疾病, 属于胃肠道功能紊乱性疾病, 在儿科门诊中比较普遍. 目前, 临床上对于小儿腹泻发病机制尚不完全知晓, 诱因相对较多, 包括: 饮食、气候、病毒等[1]. 同时, 患儿由于免疫器官发育不全, 自身抵抗力相对较差, 导致其发病后病情变化较快, 临床上表现为发育迟缓、营养不良、消瘦等, 严重者甚至会引起死亡[2,3]. 常规方法主要以蒙脱石散治疗为主, 该方法虽然能快速改善患儿症状, 但是长期疗效欠佳, 导致患儿治疗依从性较差[4,5]. 近年来, 双歧三联活菌片联合蒙脱石散在部分小儿湿热型腹泻中得到应用, 且效果理想. 为了探讨双歧三联活菌片联合蒙脱石散在小儿湿热型腹泻中的临床治疗效果及机制, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取2014-11/2016-08小儿湿热型腹泻患者120例, 随机分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为8 mo-9岁, 平均14-60 d, 平均28.31 d±2.46 d. 患者中, 12例轻度腹泻, 10例中度腹泻, 8例重度腹泻. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为7.6 mo-9.5岁, 平均15-61 d, 平均29.92 d±2.53 d. 患者中, 11例轻度腹泻, 12例中度腹泻, 7例重度腹泻. 入选患者均符合小儿湿热型腹泻临床诊断标准[6,7], 入院后患者伴有不同程度的血便、稀便, 并且患者大便次数≥3次/d. 2组患儿年龄、病程及疾病严重程度差异无统计学意义. 双歧三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 2组患儿均给予对症支持处理, 如: 补液、抗炎、电解质平衡、酸碱平衡等, 并加强患者饮食护理及心理护理干预, 提高患者治疗依从性和配合度. 对照组采用蒙脱石散治疗方法: 根据患儿年龄给予不同的药物剂量. 对于年龄<1岁, 将1 g蒙脱石散混合15 mL温水中混合均匀后空腹服用; 对于年龄在1-2岁者, 采用1.5 g蒙脱石散; 对于2岁以上患儿, 采用3.0 g

表 1　2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间比较 (n = 30, mean±SD, d)

分组	体温恢复正常	大便恢复正常	呕吐缓解	腹痛恢复
观察组	2.1±0.3	1.9±0.6	1.8±0.8	1.5±0.6
对照组	2.9±0.6	4.6±1.7	2.5±1.1	2.7±0.9
t值	22.931	19.295	21.047	25.391
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平比较 (mean±SD, %)

分组	CD3	CD4	CD4/CD8	NK细胞
观察组				
治疗前	44.1±8.3	30.2±4.5	1.32±0.40	20.3±3.6
治疗后5 d	49.1±9.6^{ac}	33.9±6.4^{ac}	1.57±0.51^{ac}	24.6±4.2^{ac}
对照组				
治疗前	44.3±8.5	28.4±4.3	1.33±0.43	20.4±3.8
治疗后5 d	42.2±8.4^{c}	23.1±4.6^{c}	0.93±0.39^{c}	17.3±3.7^{c}

^{a}P<0.05 *vs* 对照组; ^{c}P<0.05 *vs* 治疗前.

蒙脱石散, 3次/d, 连续治疗5 d(1个疗程)[8,9]. 观察组联合双歧三联活菌片治疗方法: 根据患儿年龄给予不同的药物剂量. 对于年龄<1岁者, 每次口服0.5 g双歧三联活菌片, 2次/d, 连续治疗5 d(1个疗程). 对于年龄>1岁者, 每次口服1.0 g双歧三联活菌片[10].

1.2.2 观察指标: (1)症状改善时间. 观察2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间; (2)免疫功能. 2组患者治疗前、治疗后5 d静脉空腹抽取5 mL静脉血, 采用流式细胞仪检测免疫指标: CD3、CD4、CD4/CD8水平, 相关操作步骤必须严格遵循试剂盒及仪器操作说明进行[11]; (3)不良反应发生率. 观察2组治疗5 d后不良反应发生率情况, 包括: 血压异常、肝肾功能异常、发烧.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组体温恢复正常、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间比较 观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间, 显著短于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 2组治疗前、治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平比较 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平, 高于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组治疗5 d后不良反应发生率比较 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05, 表3).

3 讨论

小儿腹泻是临床上常见的疾病, 该疾病在4 mo-6岁患儿中比较普遍, 由于患儿年龄较小, 正处于生长发育时期, 导致自身消化功能不全, 从而引起腹泻, 患儿发病后如果不采取有效措施治疗, 将会引起营养不良、生长发育障碍等, 不利于患儿成长[12].

近年来, 双歧三联活菌片联合蒙脱石散在部分小儿湿热型腹泻中得到应用, 且效果理想. 本研究中, 观察组体温恢复正常时间、大便恢复正常、呕吐缓解及腹痛恢复时间, 显著短于对照组(P<0.05). 蒙脱石散是临床上常用的治疗药物, 该药物属于消化系黏膜保护剂, 含有丰富的Mg^{2+}、Al^{3+}等离子, 患儿用药后药物能对病菌有选择性的吸附, 药物能与肠道黏膜相互作用, 阻碍对黏膜的攻击, 从而能实现对黏膜的保护, 改善患儿症状, 促进其早期恢复[13]. 双歧三联活菌片也是小儿湿热型腹泻中

创新盘点
本文对小儿湿热型腹泻患者的治疗方法进行分析, 并且认为双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对小儿湿热型腹泻患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 且临床中双歧三联活菌片联合蒙脱石散能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释
小儿腹泻：多病原、多因素引起的以腹泻为主的一组疾病. 主要特点为大便次数增多和性状改变, 可伴有发热、呕吐、腹痛等症状及不同程度水、电解质、酸碱平衡紊乱. 肠道外感染、滥用抗生素所致的肠道菌群紊乱、过敏、喂养不当及气候因素也可致病.

表 3　2组治疗后药物不良反应发生率比较 [n = 30, n(%)]

分组	血压异常	发烧	肝肾功能异常	发生率
观察组	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	2(6.67)
对照组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)
χ^2值				1.092
P值				>0.05

常用的治疗药物, 该药物能支架补充人体所需要的生理细菌, 可以抑制肠道内的病原菌, 从而能维持机体胃肠道功能正常运行, 促进机体对营养物质的吸收, 从而能调节机体免疫, 补充人体所需的维生素[14]. 本研究中, 2组治疗前CD3、CD4、CD4/CD8水平差异无统计学意义(P>0.05); 观察组治疗后5 d CD3、CD4、CD4/CD8水平, 高于对照组(P<0.05). 临床上, 小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想, 能发挥不同治疗药物优势, 并且不会增加药物不良反应, 安全性较高, 能促进患儿早期恢复[15]. 本研究中, 2组治疗5 d后药物不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05).

总之, 小儿湿热型腹泻患儿在蒙脱石散治疗基础上联合双歧三联活菌片治疗效果理想, 能调节机体免疫, 值得推广应用.

4　参考文献

1 梁荣梅. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻病的临床分析. 现代医药卫生 2013; 29: 1234-1235
2 刘玉玲. 双歧杆菌活菌与蒙脱石散联合在小儿腹泻治疗中的近期疗效分析. 中国妇幼保健 2012; 10: 2060-2061
3 Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenaillon A. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630 [PMID: 10766680 DOI: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004]
4 张丽, 赵莉. 酪酸梭菌、婴儿型双歧杆菌二联活菌制剂治疗儿科最常见3种不同类型腹泻的疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 104-105
5 傅宏, 陈新平. 小儿肺炎继发腹泻应用双歧杆菌四联活菌片联合复方丁香罗勒混悬液治疗效果观察. 中国综合临床 2015; 31: 855-858
6 赵倩, 吴怡玲. 复方嗜酸乳杆菌治疗小儿β-内酰胺相关性腹泻的临床疗效及对免疫功能的影响. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 27-28
7 Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 140-150 [PMID: 23411419 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebbd0]
8 郑锌, 霍秀玲. 妈咪爱联用复方胃蛋白酶散预防小儿支气管肺炎继发性腹泻的疗效. 海南医学 2013; 24: 247-248
9 杨涛, 杨刚. 杭州市余杭区小儿轮状病毒腹泻临床检测和流行病学特征分析. 实用预防医学 2014; 21: 557-560
10 陆慧, 徐明积, 戴琳. 双歧杆菌四联活菌片与蒙脱石散联用治疗婴幼儿腹泻的临床观察. 中国医药指南 2013; 8: 569
11 赵炜, 丁明辉, 田文鹏. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片与磷酸铝凝胶联用治疗婴幼儿腹泻疗效观察. 中国医师进修杂志 2013; 36: 51-52
12 梁荣梅. 双歧杆菌四联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻病的临床分析. 现代医药卫生 2013; 29: 1234-1235
13 卢建华, 刘晓律. 双歧三联活菌片联合蒙脱石散治疗小儿腹泻疗效及对患儿免疫功能的影响. 临床和实验医学杂志 2015; 14: 125-126
14 Bagchi AK, Sharma A, Dhingra S, Lehenbauer Ludke AR, Al-Shudiefat AA, Singal PK. Interleukin-10 activates Toll-like receptor 4 and requires MyD88 for cardiomyocyte survival. *Cytokine* 2013; 61: 304-314 [PMID: 23141143 DOI: 10.1016/j.cyto.2012.10.013]
15 范薇薇, 夏国莲. 双歧杆菌四联活菌片对ICU抗生素相关性腹泻患者细胞免疫功能的影响及疗效观察. 中国微生态学杂志 2014; 26: 66-68

同行评价
本文内容适用, 写作规范, 语言流畅, 有一定的学术价值.

编辑: 闫晋利　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i36.4839

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): 4839-4842
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响

赵真真

赵真真, 天津医科大学第二医院门诊 天津市 300211

赵真真, 护师, 主要从事临床护理及门诊护理方面的工作.

作者贡献分布: 赵真真独立完成此文章.

通讯作者: 赵真真, 护师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院门诊. zhaozhenzhend@163.com
电话: 022-28331788

收稿日期: 2016-10-09
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients

Zhen-Zhen Zhao

Zhen-Zhen Zhao, Outpatient Department, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Zhen-Zhen Zhao, Nurse, Outpatient Department, the Second Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhaozhenzhend@163.com

Received: 2016-10-09
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

AIM

To observe the effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of patients with peptic ulcer.

METHODS

Sixty patients with peptic ulcer were randomly divided into either a control group (n = 30) or an observation group (n = 30). The patients in the control group received routine nursing, and the patients in the observation group received nursing intervention. The Hamilton Depression Scale and the Self-Rating Anxiety Scale were used to assess depression and anxiety, respectively. The effects of nursing care on psychological fluctuation were compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant differencea in the pulse, systolic and diastolic blood pressure between before and after nursing in the two groups (P > 0.05). The pulse, systolic and diastolic blood pressure in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). The scores of depression and anxiety in the observation group were significantly lower than those in the control group (P < 0.05). The incidence of adverse reactions was significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05).

CONCLUSION

Implementation of nursing intervention during treatment of peptic ulcer patients can reduce psychological fluctuations.

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

Key Words: Nursing intervention; Routine nursing;

■背景资料
消化内科是医院比较重要的科室, 该科室收治患者疾病类型较多, 包括: 食管炎、食管癌、胃炎、消化性溃疡、胃肠功能紊乱等, 由于该类疾病发病症状缺乏差异性, 患者需要抽血进一步进行生化指标检查. 因此, 如何更好的选择适合的护理方法对提高抽血1次穿刺成功率具有重要的意义.

■同行评议者
王晓春, 副主任护师, 哈尔滨医科大学附属第一医院护理部; 王春英, 副主任护师, 山东省肿瘤医院外三病区; 薛海燕, 副主任护师, 上海中医药大学附属龙华医院门诊五楼针灸科; 靳雁, 副主任护师, 第四军医大学西京医院消化一科; 张丽燕, 主管护师, 护士长, 北京肿瘤医院消化内科

研发前沿
消化性溃疡患者抽血的护理一直以来是临床中关注的重点, 临床上常规护理方法虽然能满足抽血需要, 但是存在的问题也相对较多, 临床上患者抽血过程中实施护理干预效果理想.

Gastroenterology; Clinical effect; Psychological fluctuation

Zhao ZZ. Effect of nursing intervention on psychological fluctuation during treatment of peptic ulcer patients. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(36): 4839-4842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4839.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4839

摘要

目的

观察护理干预在消化性溃疡患者治疗中的应用效果及对患者心理波动的影响.

方法

取消化性溃疡患者60例, 随机分为对照组(n = 30)和观察组(n = 30). 对照组实施常规护理, 观察组采用护理干预, 采用汉密尔抑郁量表及焦虑自评量表对患者护理前、护理后进行评定, 比较2组护理效果及对患者心理波动的影响.

结果

2组护理前脉搏、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后脉搏、收缩压及舒张压水平, 显著低于对照组(P<0.05); 2组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组(P<0.05); 观察组护理过程中抽血不良反应发生率, 低于对照组(P<0.05).

结论

消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 值得推广应用.

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

关键词: 护理干预; 常规护理; 消化内科; 抽血; 应用效果; 心理波动

核心提要: 护理干预是一种新型的护理模式, 将其运用于消化溃疡患者中效果理想, 能提高患者护理依从性, 提高临床治疗效果, 促进患者早期恢复.

赵真真. 干预措施在消化性溃疡患者治疗过程中心理波动的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4839-4842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4839.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4839

相关报道
慢性阻塞性肺病伴胃食管反流病患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以药物治疗和常规护理为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用抗反流治疗联合噻托溴铵治疗并实施护理干预能提高临床治疗效果.

0 引言

消化溃疡是临床上常见的疾病, 包括胃溃疡和十二指肠溃疡, 患者发病后临床症状显著, 如果不采取有效的方法治疗, 将会诱发其他疾病, 严重影响患者健康. 同时, 由于消化性溃疡患者发病症状缺乏差异性, 患者需要抽血进一步进行生化指标检查[1]. 但是, 部分患者抽血过程中由于缺乏针对性的护理, 导致其护理前、后心理波动较大, 增加抽血难度, 甚至会引起其他并发症[2]. 护理干预是一种新型的护理模式, 该护理能根据每1例患者情况制定相应的护理干预, 但是该护理模式在消化性溃疡患者抽血中运用缺乏报道[3,4]. 为了探讨护理干预在消化性溃疡患者抽血中的应用效果及对患者心理波动的影响. 取2016-06/2016-09医院收治消化性溃疡患者60例, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 取消化性溃疡患者60例, 随机分为对照组和观察组. 对照组30例, 男18例, 女12例, 年龄为41-78岁, 平均年龄为61.5岁±2.6岁, 体质量为42-83 kg, 平均体质量为64.1 kg±2.5 kg. 观察组30例, 男19例, 女11例, 年龄为40-79岁, 平均年龄为62.1岁±2.7岁, 体质量为41-82 kg, 平均体质量为63.9 kg±2.3 kg.

1.2 方法 对照组实施常规护理方法: 消化性溃疡患者抽血过程中根据患者性别、年龄等实施相应的护理, 告知患者抽血时的配合度, 消除患者内心的负性情绪[5,6].

观察组采用护理干预方法: (1)一般性护理. 消化性溃疡患者抽血时护士应给予微小, 善于采用鼓励的眼神与患者进行非语言交流支持患者, 与患者构建良好的护患关系, 加强与患者之间的沟通、交流, 为患者营造良好的抽血氛围, 消除由于环境对患者心理产生的影响, 尽可能满足患者认知需求[7]; (2)心理护理. 抽血过程中应给予患者鼓励、安慰、解释、指导和启发患者, 向患者讲解抽血对患者身体可能产生的影响, 向患者普及血液与人体的关系、人体中的血液量、血的生成速度及抽血时的注意事项等, 帮助患者认识抽血, 改善情绪[8,9]; (3)技术性护理. 抽血属于是一门技术性操作, 应根据每1例患者情况尽可能选择较粗、较直的血管进行抽血, 提高1次抽血成功率, 对于恐惧静脉抽血、晕血患者应该给予足

表 1　2组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况比较 (n = 30, mean±SD)

分组	脉搏(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
观察组			
护理前	62.41±10.94	127.24±12.41	78.31±8.41
护理后	62.45±10.96[a]	128.05±12.48[a]	79.19±8.50[a]
对照组			
护理前	62.31±11.99	127.41±12.46	78.90±8.52
护理后	67.12±13.16[c]	135.21±13.27[c]	84.37±9.19[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 护理前.

表 2　2组护理前、后抑郁、焦虑情绪比较 (n = 30, mean±SD, 分)

分组	汉密尔抑郁量表评分	焦虑评分
观察组		
护理前	59.8±4.45	59.8±4.45
护理后	33.87±5.62[ac]	42.87±6.45[ac]
对照组		
护理前	61.7±4.53	62.75±7.56
护理后	57.7±4.53[c]	51.86±8.78[c]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [c]P<0.05 *vs* 护理前.

够的关心和鼓励, 抽血时可以让患者头偏向一侧, 抽血时可以与患者沟通、交流, 分散患者注意力, 减少患者疼痛[10,11]; (4)饮食护理. 良好的饮食习惯对消化性溃疡的愈合至关重要, 治疗时护士应该加强患者饮食指导, 帮助患者养成良好的进食习惯, 尽可能让患者饮食营养价值较高的食物, 减少机械性和化学系刺激对胃黏膜的损害, 避免饮食咖啡、浓茶等食物; (5)药物指导. 消化性溃疡患者治疗过程中多以胃黏膜保护剂、抑酸、抗HP治疗为主, 治疗过程中护士应正确的指导患者用药, 告知患者按时、按量用药, 提高患者治疗依从性和配合度.

1.3 观察指标 (1)心率及血压比较. 观察两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况; (2)负性情绪. 观察两组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重[12,13]; (3)安全性. 观察两组抽血过程中不良反应发生率, 包括: 出冷汗、头晕、心慌、恐惧等.

统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况比较 2组护理前脉搏、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后脉搏、收缩压及舒张压水平, 显著低于对照组(P<0.05, 表1).

2.2 两组流产前、后心理健康评分比较 两组护理前抑郁、焦虑评分差异无统计学意义(P>0.05); 观察组护理后抑郁、焦虑评分, 低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 两组抽血过程中安全性比较 观察组抽血过程中抽血不良反应发生率, 低于对照组(P<0.05, 表3).

3 讨论

消化性溃疡是临床上常见的疾病, 患者发病后临床症状缺乏特异性, 导致多数患者需要抽血检验. 而静脉穿刺抽血属于临床检验操作技术的重要环节, 也是护士的基本操作技能. 部分患者护理前由于害怕疼痛、晕血等, 导致患者心理波动较大, 抽血时配合依从性较差, 从而增加了抽血风险[14]. 常规护理虽然能满足抽血基本需要, 但是护理缺乏针对性, 难以满足每1例患者合理需要. 近年来, 护理干预在消化性溃疡患者抽血中得到应用, 且效果理想[15].

本研究选取消化性溃疡患者60例, 观察两组护理前、护理后脉搏、收缩压及舒张压变化情况; 观察两组护理前、后负性心理情绪. 采用汉密尔抑郁量表及SAS量表进行评定, 得分越高, 负性情绪越严重; 并观察两组抽血过

创新盘点
本文对消化性溃疡患者抽血时的护理方法进行分析, 并且认为患者护理过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 能提高抽血成功率.

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化性溃疡患者选择合适的护理方法具有显著的指导作用, 且临床中消化性溃疡患者实施护理干预能提高临床疗效, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释
护理干预: 是基于一定科学理论, 在护理诊断的指导下, 按事先预订的干预方法从事的一系列护理活动. 护士根据护理诊断的特点、护理研究成果、患者功能康复的潜力、患者和护士本身的能力确定护理干预措施.

表 3　2组抽血过程中安全性比较 [n = 30, n(%)]

分组	出冷汗	头晕	心慌	恐惧	发生率
观察组	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)
对照组	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	3(10.00)	8(26.67)
χ^2值					6.396
P值					<0.05

程中不良反应发生率, 包括: 出冷汗、头晕、心慌、恐惧等. 研究得出消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 值得推广应用.

护理干预属于是一种新型的护理模式, 更加体现了“以患者为中心”的理念, 将其运用于消化性溃疡患者抽血中能从一般性护理、心理护理及技术护理等多层次、全方位为患者护理, 通过与患者进行有效的沟通、支持鼓励患者, 能为患者提供良好的抽血环境, 从而能降低抽血过程中患者心理波动, 从而能降低抽血并发症发生率, 提高患者1次抽血成功率. 但是, 患者抽血过程中实施护理干预前应加强患者评估工作, 根据每1例患者性格、年龄等制定针对性的护理, 提高患者护理依从性.

总之, 消化性溃疡患者抽血过程中实施护理干预效果理想, 对患者心理波动影响较小, 值得推广应用.

4　参考文献

1 温敏. 中医护理方案应用中风(脑出血急性期)病人的效果观察. 中医临床研究 2015; 7: 136-137
2 吕书霞. 预见性护理在脑出血急性期中的应用效果评价. 中国现代药物应用 2015; 9: 249-250
3 赵春苗, 姜建萍. 浅谈应用护理程序对中风急性期患者实施中医护理. 光明中医 2015; 30: 166-167
4 金俐, 王丽, 蒋锦, 朱婷婷, 单芳静. 优质护理服务模式对肝硬化并发肝性脑病患者预后的影响. 蚌埠医学院学报 2014; 39: 132-134
5 曾丽红, 钟国婷, 范越华, 周春梅. 肝硬化失代偿期患者生存质量的护理干预影响研究. 医药前沿 2013; 12: 101-102
6 陈晓红, 谢丽华, 黄妙娟. 综合优质护理对肝硬化患者肝功能和生存质量的影响. 中国初级卫生保健 2016; 30: 72-73
7 Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Moorcroft J, Hopkins M, Pritchard DM, Pirmohamed M. The relative contribution of NSAIDs and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 48-56 [PMID: 22554233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05118.x]
8 李秀敏. 小剂量地西泮联合护理干预辅助治疗功能性消化不良38例. 中国药业 2014; 23: 2057-2058
9 王爱敏, 赵晶. 心理护理干预对消化性溃疡患者负性情绪及疼痛缓解率的影响. 齐鲁护理杂志 2014; 20: 25-26
10 徐小慧, 汪波, 张敏. 心理护理干预对内镜切除消化道息肉患者术前血压及焦虑的影响. 安徽医药 2012; 16: 547-548
11 吴卸仙. 护理干预对消化性溃疡患者焦虑情绪的影响. 中国医药导报 2013; 10: 150-152
12 李燕. 对消化内科焦虑抑郁型患者进行分型和综合护理干预. 中外健康文摘 2013; 10: 252-253
13 Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 241-247 [PMID: 24002127 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e25]
14 Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between Helicobacter pylori eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007; 12: 541-546 [PMID: 17760723 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00520.x]
15 李桂桂, 许晓, 崔俊燕. 综合护理模式在急性上消化道出血患者治疗中的应用效果观察. 内科 2015; 10: 128-129

同行评价
本文内容实用, 有一定的临床护理借鉴价值.

编辑: 马亚娟　电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656　传真: 0351-4086337

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码. 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度. 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征. 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准. 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有.

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

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

世界华人消化杂志 2016年12月28日; 24(36): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

卜献民 副教授
中国医科大学附属第二医院普通外科

陈光 教授
吉林大学第一医院

陈伟 副主任医师
中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科

迟宝荣 教授
吉林大学第一医院消化内科

迟雁 副教授
北京大学第一医院

崔杰峰 研究员
复旦大学附属中山医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

江建新 主任医师
湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

李刚 教授
北京大学医学部生物化学与分子生物学系

李树德 副教授
昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

刘杰民 副主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

刘金钢 教授
中国医科大学附属第四医院党政办公室

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘逸 副主任医生
南昌大学一附院普外六科

刘长征 副教授
中国医学科学院基础医学研究所

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

缪应雷 主任医师
云南省昆明医科大学第一附属医院消化内科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

志谢

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

汤绍辉 教授
暨南大学附属第一医院消化内科

王刚 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

王金胜 教授
长治医学院病理学教研室

王庆华 副教授
滨州医学院护理学院

王蔚虹 教授
北京大学第一医院

王宇 副主任护师
第四军医大学西京医院

夏时海 教授
武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张永生 副研究员
浙江中医药大学

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

钟英强 教授
中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

周谊霞 副教授
贵阳医学院护理学院

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院



Baishideng®

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.